

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Саратовский государственный аграрный университет  
имени Н.И. Вавилова»**

На правах рукописи



**ДЕРЕВЯНЧЕНКО ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ  
ОСТЕОФИКСАТОРОВ ИЗ НАНОМОДИФИЦИРОВАННОГО  
ДИОКСИДА ТИТАНА**

**06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и  
морфология животных**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук**

**Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор  
Анников Вячеслав Васильевич**

**Саратов – 2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ВВЕДЕНИЕ**

-Актуальность темы исследований.....	4
-Степень разработанности проблемы.....	7
-Цель и задачи исследования.....	8
-Научная новизна.....	9
-Теоретическая и практическая значимость.....	9
-Методология и методы исследования.....	10
-Положения, выносимые на защиту.....	10
-Степень достоверности и апробация результатов.....	10
-Публикации.....	11
-Объем и структура диссертации.....	11

### **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

1.1. Осложнения при выполнении интрамедуллярного остеосинтеза.....	12
1.2. Осложнения накостного остеосинтеза.....	17
1.3. Осложнения при проведении внешней фиксации отломков костей.....	21
1.4. Результаты и перспективы применения сплавов титана в стоматологии и травматологии.....	25
1.5. Перспективы применения термооксидных остеофиксаторов в травматологии.....	32
1.6. Эффективность применения имплантатов с наномодифицированной поверхностью.....	36

### **ГЛАВА 2. ПРЕДМЕТ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

2.1 Структура исследования.....	44
2.2 Методы исследования.....	50
2.2.1 Клинический метод исследования.....	50
2.2.2 Биомеханический метод исследования.....	50
2.2.3 Гематологический метод исследования.....	51
2.2.4 Биохимический метод исследования.....	51

2.2.5 Патоморфологический метод исследования.....	52	
2.2.6 Гистологический метод исследования.....	52	
2.2.7 Рентгенологический метод исследования.....	53	
2.2.8 Статистический метод исследования.....	53	
<b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		
3.1. Клинико-рентгенологический мониторинг экспериментально травмированных животных.....	54	
3.2. Динамика гематологических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью.....	58	
3.3. Динамика биохимических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью.....	64	
3.4. Морфологические изменения в бедренных костях после установки титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью.....	72	
3.5. Внешний вид остеофиксаторов после извлечения из кости.....	74	
3.6. Гистологические изменения в кости на границе с остеофиксатором....	77	
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОСТЕОФИКСАТОРОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИВОТНЫМ.....</b>		82
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>		94
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>		105
<b>ВЫВОДЫ.....</b>		107
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....</b>		109
<b>СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>		110
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>		133

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Костно-суставная патология составляет более 10–12% от всех заболеваний у собак [3, 5, 7, 13, 25, 84, 112, 131, 136, 140, 160, 174]. По данным некоторых авторов травматизм мелких домашних животных составляет 52,1% от всех хирургических болезней. При этом 44,5% механических повреждений животных составляют переломы костей [131]. Большая часть из них приходится на периферический скелет, в частности кости конечностей [3, 6, 13, 136].

Современная ветеринарная травматология и ортопедия развивается в нескольких направлениях. Первое – это упрощение техники проведения остеосинтеза и использование средств для оптимизации остеогенеза, второе – усовершенствование имплантатов [23, 79, 84, 156, 167].

В настоящее время известно три основных техники проведения остеосинтеза: интрамедулярный, накостный и чрезкостный. Отдельные авторы пропагандируют погружной остеосинтез, хотя он в известной степени повторяет интрамедулярный [2, 7, 12, 41, 56, 65, 85, 99, 107, 133, 169].

Введение биоинертных фиксаторов в полость костномозгового канала – основа интрамедулярного остеосинтеза. Для этого были разработаны и предложены различные штифты и гвозди из нержавеющей стали, сплавов титана, медицинской стали и некоторые другие [12, 85, 92, 107, 165]. При этом происходит точное сопоставление костных отломков (репозиция). К недостаткам данного метода относится обнажение места перелома для введения фиксатора, нарушение структуры костного мозга, соответственно его кроветворной и костеобразующей функции, ротационное смещение относительно продольной оси штифта, контаминация раны микрофлорой воздуха, повреждение параоссальных тканей [40, 79, 130].

Накостный остеосинтез впервые был предложен в конце XX века [2, 142]. В дальнейшем этот метод получил широкое распространение как в гуманитарной, так и в ветеринарной медицине, что способствовало

постоянному его усовершенствованию. В 1989 году при сравнительных исследованиях методов фиксации костных отломков установлено, что использование накостного остеосинтеза является оптимальным [130]. В настоящее время накостный остеосинтез предлагается даже для использования в решении таких проблем, как дисплазия тазобедренного и коленного суставов, вывих коленной чашечки, разрыв передней крестообразной связки коленного сустава (Tibial Tuberosity Advancement) [93, 132]. Однако не следует забывать о высоком травматизме данного метода остеосинтеза, остеопорозе в местах введения шурупов, нарушении кровоснабжения отдельных слоев кости и сегмента конечности [112, 186].

Учение Илизарова Г.А., положенное в основу развития чрескостного остеосинтеза, дало толчок для развития аппаратов внешней фиксации различных модификаций. Проведен ряд исследований, позволяющих оценить превосходство данного метода фиксации отломков над ранее описанными [1, 5, 61, 66, 75, 148, 164, 180, 193, 205].

Однако, не смотря на постоянное совершенствование техник проведения остеосинтеза, количество осложнений по-прежнему остается высоким [4, 14, 23, 64, 112, 132, 134, 164]. Это вынуждает исследователей разрабатывать все новые и новые методы оптимизации репаративного остеогенеза.

На сегодняшний день можно выделить следующие типы оптимизации: восстановление микроциркуляции крови в области перелома, стимуляция иммунного ответа, гормональная регуляция, применение стволовых клеток, восстановление биохимического равновесия, физическое и механическое воздействие на зону перелома, акупунктурные методики, а так же введение в область диастаза деградируемых биоимплантатов [5, 17, 24, 29, 50, 79, 102, 136, 156].

Применение данных методов позволяет существенно сократить сроки консолидации отломков, особенно у пациентов с несовершенным остеогенезом, восстановить значительные дефекты костной ткани при оскольчатых

переломах, уменьшить количество гнойных осложнений в области диастаза, в том числе после открытых переломов [102, 156].

Однако по-прежнему остаются значительными осложнения, связанные с введением в организм металлоконструкций (штифтов, спиц, шурупов и т.д.) [40, 112, 150].

Остеофиксаторы должны обладать высокими остеointеграционными характеристиками, значительными показателями твердости, износостойкости и биосовместимости. При минимальной токсичности и воздействии на прилежащие ткани и организм в целом, срок их службы должен быть максимально большим [150].

В последнее время травматологи, ортопеды, ортодонты стали широко применять имплантаты с модифицированными поверхностями, к примеру, термооксидные покрытия, остеофиксаторы с покрытием из гидроксиапатита, с включениями лантана, многослойными биосовместимыми покрытиями, керамические, наномодифицированные [6, 18, 53, 63, 80, 88, 151, 152, 173, 185]. При этом акцент ставится на остеофиксаторы с керамическими и кальций-фосфатными покрытиями, которые обладают биоинертными свойствами [9, 31, 69, 103, 109, 195, 199]. Однако следует отметить, что при их использовании требуется биологически чистый гидроксиапатит. К тому же процесс их изготовления является технически трудоемким [119].

В связи с этим, нам представляется интересным и актуальным экспериментальная и клиническая апробация остеофиксаторов с поверхностью из наномодифицированного диоксида титана, используемых для чрескостного внеочагового остеосинтеза, позволяющим минимизировать процесс микрорасшатывания, «металлоза», обладающих не только биоинертными, но и биоактивными свойствами и отсутствием токсического влияния не только на костную и окружающие мягкие ткани, но и на организм в целом.

## Степень разработанности проблемы

Вопросы влияния посттравматических явлений на организм животного и их последствий рассматривали Ватников Ю.А., Ротанов Д.А., Сахно Н.В., Десятниченко К.С., Дерхо М.А., Степанов В.Г., Гессе И.Ю., Концевая С.Ю., Селезнев С.А., Ogundare В.О., Vonnick А., Bayley N., Anderson G.M., Chawla S.K. и др.

Проблемами осложнений при проведении накостного, интрамедулярного и чрескостного остеосинтеза занимались Ягников С.А., Самошкин И.Б., Слесаренко Н.А., Киселёв И.Г., Дюльгер П.Г., Микелаишвили Д.С., Харитонов Д.Ю., Тихонов Е.В., Гаршина М.А., Богомолова Н.Н., Мальчихина А.И., Шестериков Е.В., Колобов Ю.Р., Храмов Г.В., Кудряшов С.И., Колобова А.Ю., Еманов А. А., Марченкова Л. О., Ефремов В.А., Старосветский С.И., Васильева А.П., Хабас Т.А., Верещагин В.И., В.Э. Гюнтер В.Э., Кирсанов К.П., Анников В.В., Самошкин И.И., Шакирова Ф.В. и другие.

Вопросам разработки и оптимизации условий получения термооксидного покрытия имплантатов, а так же их внедрения в практику ветеринарной медицины занимались Анников В.В., Фролова О.Н., Пилипенко Н.Н., Дробышевская А.А., Ажажа Р.В., Стадник Ю.С., Танцюра И.Г., Родионов И.В., Краснова Е.Н., Красников А.В., Бердник М.И., Карпов С.В., Шакирова Ф.В., Суховольский О.К..

Возможность модификации поверхности имплантатов в условиях агрессивной биологической среды и их влияние на окружающие ткани и организм в целом в гуманитарной и ветеринарной медицине изучали Макаров А.Б., Сергеев К.С., Гузеев В.В., Каменчук Я.А., Дружинина Т.В., Зеличенко Е.А., Паськов Р.В., Сысолятин П.Г., Гюнтер В.Э., Сысолятин С.П., Родионов И.В., Попов В.П., Завадовская В.Д., Хлусов И.А., Дружинина Т.В., Чернов А.В., Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю., Радченко С.А., Чернов В.Ф., Мостовая О.С., Аннико В.В., Краснова Е.С., Карпов С.Н., Ахтямов И.Ф., Гатина Э.Б., Шакирова Ф.В., Мечов М.П., Алиев Э.И., Твердохлебов С.И., Попков А.В.,

Буяков А.С., Хатзиниколайдоу М., Хадзихараламбоус Х., Кульков С.Н., Колмакова Т.В.

В связи с очевидностью превосходства наружного чрескостного остеосинтеза (малая инвазивность, жесткая, стабильная фиксация, сохранение движения в смежных суставах и др.) нами был выбран данный способ остеосинтеза. При использовании аппаратов внешней фиксации важным является материал имплантатов и особенности их покрытия, в частности наличие микрошероховатостей для увеличения площади соприкосновения в зоне «металл-кость». Отсутствие данных о влиянии наномодифицированного покрытия из диоксида титана на процесс остеоинтеграции, токсичности и гистогенез обусловили выбор темы данного диссертационного исследования.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования явилось клинико-морфо-биохимическое обоснование эффективности применения остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана с целью оптимизации репаративного остеогенеза.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- клинико-рентгенологический мониторинг травматологически больных животных;
- критическая оценка основных гемо-биохимических изменений в организме животных при установке остеофиксаторов из наноструктурированного диоксида титана;
- исследование патоморфологических изменений в костях на границе с имплантатом при установке опытных остеофиксаторов;
- оценка гистологических изменений в кости на границе с экспериментальными остеофиксаторами;
- клиническая апробация обсуждаемых остеофиксаторов при оказании хирургической помощи травматологически больным животным.



## **Научная новизна**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в представлении комплексной морфофункциональной характеристики системы «изделие – кость» при установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана с учетом клинико - морфобиохимических, рентгенографических и биомеханических характеристик. Гематологические данные показали, что остеофиксаторы из наномодифицированного диоксида титана не угнетают эритро- и лейкопоз, провоцируя незначительные воспалительные явления, отмеченные на местном уровне. Установлено отсутствие гепато- и нефротоксичности изделия. Изменения в кости на границе с имплантатом в форме псевдообразованных костных балок и незначительной периваскулярной инфильтрации полностью совпадают с данными клинико-гематологического мониторинга.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Работа, проведенная с использованием широкого спектра научных методов исследования, таких как клинический и биохимический анализы крови, рентгенографическое исследование, клинический осмотр, патоморфологическое и гистологическое исследование, оценка внешнего вида остеофиксаторов после извлечения из кости позволило расширить представление о биомеханических особенностях системы «остеофиксатор – кость» и репаративном остеогенезе в целом. Было установлено, что предлагаемое покрытие из наноструктурированного диоксида титана позволяет избежать микрорасшатывания в кости, обладает повышенными биоинтеграционными свойствами и отсутствием токсичности как локально, так и на уровне макроорганизма.

На основании полученных данных научно обоснована технология остеосинтеза с использованием полученных остеофиксаторов при оказании хирургической помощи спонтанно травмированным животным.

Материалы диссертационной работы используют в своей практической работе ветеринарные врачи гг. Саратова, Пензы, Волгограда, Москвы, а также в учебном процессе на кафедре «Анатомия и физиология животных» ФГБОУ ВПО "Волгоградский государственный аграрный университет".

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой научных исследований явился комплексный подход к изучаемой проблеме, заключающийся в использовании классических и современных методов исследований, а так же сравнительный анализ. В процессе исследования использовали клинический, гематологический, биохимический, рентгенологический, морфологический, гистологический и статистический методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

- клинико-морфо-биохимическое состояние травматологических больных животных при установке остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью,
- биоинтеграционные характеристики остеофиксаторов с покрытием из наномодифицированного диоксида титана.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения, выводы и практические предложения, изложенные в диссертационной работе, отвечают цели и задачам работы, логически вытекают из емкого фактического материала, обосновываются и доказано подтверждаются большим объемом гематологических, биохимических, рентгенологических, гистологических исследований, проведенных на современном уровне со статистической обработкой полученных данных.

Результаты диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорского-преподавательского

состава и аспирантов Саратовского государственного аграрного университета имени Н.И. Вавилова (2012-2014гг.), на международной конференции морфологов в Китае (2014г).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в которых отражены основные положения диссертационной работы, из них 5 в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, а так же 1 патент. Общий объем публикаций составляет 3,06 п.л., из которых 1,53 п.л. принадлежат лично автору.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения; практических предложений; изложена на 138 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками, 5 таблицами, 6 диаграммами. Список литературы включает 206 источников, из них отечественных - 169, зарубежных – 37.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Осложнения при выполнении интрамедуллярного остеосинтеза

Любая травма является значительным стрессом для организма. Еще в древности наиболее тяжелыми считались травмы, в процессе которых нарушалась целостность костной ткани. Было замечено, что полное восстановление структуры и функции поврежденной кости в естественных условиях без дополнительного лечения практически невозможно.

Достаточно скоро заметили, что жесткая фиксация является основным условием консолидации отломков. Длительное время с этой целью использовали различные повязки. И лишь в начале XX века в травматологии были предложены методы фиксации отломков с помощью различных металлических конструкций, вводимых в поврежденную кость. Вначале появились интримедуллярные, затем накостные, а позже и чрескостные методы. Это позволило существенно сократить сроки консолидации отломков за счет увеличения жесткости фиксации. Кроме того с этого момента стала возможна жесткая фиксация и точная репозиция косых, оскольчатых и других осложненных переломов [130, 135].

Однако введение инородных предметов в организм, а так же необходимость дополнительного повреждения мягких тканей в процессе операции привели к ряду осложнений, с которыми сталкивались и сталкиваются по сей день травматологи [4, 14, 23, 64, 112, 132, 134, 164, 150].

Условно все осложнения можно разделить на 3 группы. Первая связана непосредственно с введением инородного предмета в организм и реакцией на него. Вторая группа включает в себя реакцию тканей на проведение оперативного вмешательства. И отдельно в третью группу можно выделить реакции организма, обусловленные как введением инородного предмета, так и исключительно с нарушением целостности мягких тканей [150, 206].

Тип и степень выраженности тех или иных осложнений во много зависит от жесткости фиксации отломков.

Итак, рассмотрим осложнения, возникающие при проведении интрамедулярного остеосинтеза.

Одним из наиболее грозных осложнений, которого не удастся избежать в 100% случаев, является разрушение костного мозга при введении спицы или штифта в костномозговой канал. Это приводит к нарушению эндостальной васкуляризации зоны перелома. При анализе кровоснабжения диафизарной части костей голени на микроциркуляторном уровне при установке массивного металлического штифта в костномозговом канале было выявлено нарушение микроциркуляции коркового слоя кости. Динамический мониторинг показал, что на первые сутки постоперационного периода отсутствовали микрокапилляры не только в кортикальной части, но и на всем протяжении диафиза. По прошествии трех недель с момента проведения остеосинтеза отмечали незначительные аваскуляризованные зоны на обоих костных отломках, и лишь через семь-восемь недель происходило восстановление микроциркуляторной сети [40, 130, 188].

Кроме того, введение штифта в канал зачастую приводит к травматизации эндоста. На экспериментальном материале доказано, что образование первичной костной мозоли начинается в зоне контакта эндоста и красного костного мозга, затем распространяется на кость и надкостницу. Таким образом, разрушение костного мозга отрицательно влияет на скорость образования костной мозоли [56, 145].

Снизить вероятность данного осложнения возможно при введении в костномозговой канал фиксатора меньшего диаметра. Однако при этом возможно смещение костных отломков под действием сил локомоторного акта, сила которых больше силы контакта внутрикостного фиксатора с костной тканью [107, 163]. При этом происходит разрушение архитектоники новосформированной мозоли в связи с несоблюдением принципа жесткой фиксации [3]. Кроме того, смещение отломков может привести к развитию воспаления, поскольку пострадавшие клетки провоцируют повышенное

поступление к зоне перелома лейкоцитов для их элиминации и дальнейшего переваривания. Значительное скопление лейкоцитов провоцирует развитие воспалительных явлений с возможностью дальнейшего перехода в гнойное. При раздражении кости и окружающих мягких тканей незначительными движениями развивается реактивное воспаление, которое может быть локальным или же распространиться по внутрикостному фиксатору в полость канала и вызвать тотальное воспаление эндоста с захватом остальных тканей кости и развитием остеомиелита. В случае подавления местного воспаления и одновременного отсутствия жесткости фиксации формируются псевдоартрозы [27, 40, 112].

Кроме того, меньший диаметр штифта может привести к его миграции, что может проявиться острой болью [142]. Описаны случаи миграции стержня дистальнее перелома в сустав [40].

Немаловажными отрицательными моментами костномозговой фиксации отломков можно считать перелом сверла при проведении остеосинтеза, трудности эвакуации металлического стержня при демонтаже, перфорация задней стенки кости [112], а так же перелом или деформация интрамедуллярного штифта в постоперационный период, что приводит к смещению или полному нарушению оси нагрузки на травмированную конечность [165].

Серьезную проблему при переломах костей в целом составляет жировая эмболия. Ее вероятность существенно повышается при введении внутрикостных фиксаторов. При этом ее вероятность прямо пропорциональна диаметру вводимого штифта [45, 112].

Помимо этого, постановка массивного стержня зачастую приводит к дополнительным осложнениям – продольный перелом, перелом концов отломков. При проведении повторной операции фиксация серкляжем таких отломков не дает достаточной стабильности фиксации [40].

В связи с этим становится нецелесообразно использование интрамедулярного остеосинтеза при оскольчатых переломах. Необходимо дополнительное применение серкляжа, а это несет за собой ряд негативных послеоперационных осложнений. Раннее вовлечение травмированной конечности в стато-локомоторный акт приводит к смещению костных отломков и увеличению сроков консолидации, формированию псевдоартрозов и ложных суставов [40, 95, 142].

Вообще применение интрамедулярного остеосинтеза существенно ограничивается величиной отломков и местом их расположения. Так внутрикостный остеосинтез практически невозможно использовать при эпифизарных, метафизарных, надмыщелковых переломах бедренной кости. В данных случаях при установке штифта повреждается кровеносная сеть костного осколка, что увеличивает срок консолидации и может привести к его лизису [101, 130, 135]. Кроме того, отломок небольшого размера или пористый не способен обеспечить адекватную жесткость и стабильность фиксации. А если это дистальный отломок – он не сможет обеспечить хорошую опору и тем более выдержать нагрузку [3, 40].

Зачастую крупные интрамедулярные штифты или гвозди оставляют пожизненно, так как их извлечение является достаточно травматичным и может привести к нежелательным последствиям. Длительное пребывание инородного предмета в костномозговом канале со временем может привести к развитию контрактур смежных суставов, ригидности и последующей атрофии мягких тканей [92, 156, 165].

В 70-х годах прошлого столетия с этой целью был предложен полимерный штифт для проведения интрамедулярного остеосинтеза без последующего его демонтажа. Однако этот метод сопряжен с рядом недостатков: малая жесткость, слабая стабильность фиксации. Поэтому его дополняли наложением гипсовой повязки. Такую же схему применяли в

гуманитарной медицине. Однако применение внешней иммобилизации привело к дополнительному стрессу и послеоперационным осложнениям [130].

В ветеринарной медицине чаще используют открытый способ интрамедулярного остеосинтеза. Для введения спицы или штифта над местом перелома выполняют достаточно широкий разрез и выводят отломки наружу. Это приводит к нарушению целостности сосудов в зоне перелома. При повреждении крупных сосудов может возникнуть значимое кровотечение. Кроме того нарушается питание кости [29, 50, 55, 105].

Кроме того в процессе операции частично удаляется первичная гематома на основе которой происходит формирование костной мозоли [140]. При этом периостальная реакция замедляется, что приводит к формированию объемной костной мозоли, и увеличению сроков консолидации отломков в 2-3 раза [11, 40].

Развитие воспалительных осложнений, как уже было сказано выше, связано с миграцией фиксаторов и смещением отломков. Помимо этого, значительное раскрытие раны при проведении операции способствует обсеменению тканей микрофлорой и развитию воспалительных осложнений, как в мягких тканях, так и в самой кости. При открытых переломах, когда загрязнение раны максимально, при недостаточно тщательной санации в процессе проведения фиксатора высока вероятность инфицирования раны по всей длине спицы. Это может привести к развитию остеомиелита вдали от непосредственного повреждения. Отмечают так же развитие артритов смежных суставов при сквозном прохождении фиксатора[27].

Таким образом, интрамедулярный остеосинтез позволяет решить проблему точного сопоставления отломков, стабильной и жесткой фиксации при отсутствии дополнительных дорогостоящих технических устройств для установки и извлечения спиц и штифтов. Однако возникающие осложнения ограничивают его использование при сложных переломах со значительным количеством отломков, а так же у животных с несовершенным костным



биокомпозитом (рахитом, остеодистрофией, остеопорозом) [40, 130], где для формирования качественной костной мозоли особенно важно интенсивное кровоснабжение.

## 1.2. Осложнения накостного остеосинтеза

На сегодняшний день существуют спорные мнения об эффективности, преимуществах и недостатках накостного остеосинтеза. В частности указывается на превосходство накостной фиксации костных отломков над прочими способами лечения при переломах трубчатых костей [130]. По мнению автора, преимуществами накостного остеосинтеза являются: стабильность фиксации, точное сопоставление костных отломков, возможность его использование при внутрисуставных переломах, минимальная периостальная костная мозоль при соблюдении всех правил постановки пластины. Однако, доказано, что несращение переломов после применения накостного остеосинтеза, встречаются достаточно часто (5 – 15% случаев) [104].

Анализируя осложнения накостного остеосинтеза, необходимо сразу отметить, что основная их масса связана не с реакцией организма на пластину, а с проведением оперативного вмешательства и высокой степенью его инвазивности [130, 180].

Можно выделить ряд осложнений, связанных с установкой пластины. Проблемы возникают при фиксации множественных и оскольчатых переломов. В частности, отмечаются миграции металлоконструкции в связи с остеопорозными явлениями в среднем сегменте кости при двухфрагментных переломах, некроз головки кости, а так же полное несращение при четырехфазных переломах [71, 77].

Длительный период фиксации несет в себе негативные моменты для конструкций накостного остеосинтеза. При изменении нагрузки на травмированную конечность животное начинает интенсивнее использовать ее в

локомоторном акте. Таким образом, нагрузка значительно увеличивается как на кость, так и на саму пластину. Особое давление испытывают фиксирующие, упорные и кортикальные винты в связи с разностью эластичный, усталостных и прочностных показателей [142, 149]. В связи с этим наступает так называемый «усталостный перелом металлоконструкции». Степень негативных последствий зависит от выраженности консолидации костных отломков. Такой негативный исход остеосинтеза требует проведения немедленного демонтажа металлоконструкции и возможного реостеосинтеза другими способами фиксации костных отломков [112, 181].

Количество винтов, которыми пластина крепится к кости, определяется целью остеосинтеза. При использовании компрессионных пластин и стягивающего винта количество кортикальных винтов соответствует количеству отверстий в пластине. Применение блокируемой пластины увеличивает нагрузку на блокирующие винты. В связи с этим диаметр таких винтов должен быть больше диаметра обычных кортикальных винтов. Соответственно их количество увеличивается эксцентрично в зависимости от анатомии перелома. Использование при накостном остеосинтезе монокортикальных винтов для удержания пластины на кости нецелесообразно у животных с признаками или же выраженным остеопорозом в силу плохой фиксации винтов и возможном их выпадении. При проведении во время соединения пластины с костью в первую очередь блокируемого винта, а не кортикального, перераспределяет нагрузку на место прохождения блокируемого винта через кость. При возобновлении акта передвижения может произойти перелом винта и смещение конструкции [130, 134, 193].

Используемые ранее пластины для накостного остеосинтеза приводили к сдавливанию сосудов надкостницы и нарушению трофика. Недостаток питательных веществ и кислорода в месте перелома приводила к увеличению сроков консолидации или же возникновению ложного сустава [29, 34].

Использование пластин с ограниченным контактом с костью минимизирует негативное давление самой пластины на надкостницу [111].

Достаточно часто в раннем послеоперационном периоде после демонтажа накостных пластин наблюдаются остеопорозные изменения в костной ткани в местах введения винтов как кортикальных, так и блокирующих. В данных случаях увеличивается вероятность формирования повторного перелома в местах крепежа накостной пластины. Последующее использование данного метода фиксации костных отломков на данной кости невозможно. Также невозможно проводить накостный остеосинтез у животных с признаками рахита или остеомалации, а также пожилых животных [112, 142].

Еще одним негативным моментом является ограниченное использование накостных пластин при переломах трубчатых костей у крупных животных, в частности у гигантских пород собак. У них наблюдали расшатывание винтов, фиксирующих пластину. При этом развивается воспалительный процесс в местах введения шурупов, результатом которого становится нарушение стабильности вновь образованной костной мозоли из-за выпадения шурупов. Также следует помнить главную анатомическую особенность таких пород собак – грудные конечности выполняют опорную функцию. На грудные конечности приходится до 60 % нагрузки в удержании массы тела, в связи с этим потеря функции одной из них неизбежно увеличивает опору на контрлатеральную [35, 167].

И все таки основные осложнения связаны с необходимостью широкого оперативного доступа. Наложение накостных пластин требует максимального очищения кости от мышц, сухожилий и остатков мягких тканей. Таким образом возрастает протяженность скелетированного участка костного отломка [2].

Установлено, что для качественного питания остеоцитов капилляры должны располагаться на расстоянии не более чем 1,10 мм. Гибель сосудов сопровождается нарушениями дегенеративного и деструктивного характера в матриксе. Особо важными кровеносными магистралями, играющими основную

роль в регенерации костной ткани после воздействия травмирующего фактора, являются сосуды периоста. Именно они являются источником остеогенеза в месте перелома, так как вокруг них наблюдается появление клеток остеобластического дифферона. Нарушение периостального кровоснабжения значительно, что негативно сказывается на процессе регенерации, приводит к его замедлению [23, 29, 149, 187].

Кроме того, осторожный или же неблагоприятный прогноз характерен для диафизарных переломов со смещением отломков из-за отрыва или деформации ствола питающей артерии в области ее ответвления от магистральных артерий. Возрастает возможность травматизации нервных окончаний. Даже при хорошем сращении костной ткани будет прогрессировать атрофия мышечной ткани в связи с нарушением трофики нейрогенной природы [112, 156].

При этом некачественная очистка места крепления пластины ведет к защемлению определенных структур между пластиной и костью (интерпозиция), что в постоперационном периоде может сопровождаться постоянным болевым синдромом [142].

Кроме того, многие авторы отмечают, что установка на костных пластин требует хороших навыков у хирурга. Отсутствие таковых в разы увеличивает вероятность осложнений [112, 142, 156].

Анализ научных публикаций Российских и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что на костный остеосинтез при очевидных преимуществах не лишен недостатков: сложности фиксации отломков у крупных животных, в том числе гигантских пород собак, необходимость скелетирования значительной части кости (высокая степень инвазивности операции), что приводит к таким грозным осложнениям как остеопороз, псевдоартроз.

### 1.3. Осложнения при проведении внешней фиксации отломков костей

Конструкция, предложенная Lambotte в 1907 году, явилась прообразом аппаратов внешней фиксации. Она позволяла фиксировать отломки и контролировать их перемещение. Однако осталась проблема неравномерного крепления фрагментов кости и простота конструкции. В погоне за повышением стабильности и жесткости фиксации происходило усложнение конструкций аппаратов. Предлагались аппараты с большим количеством стержней, установка их под углом друг к другу, крепление не к прямой балке, а к полукольцам. Однако данные конструкции позволяли добиться хороших анатомо-морфологических результатов при переломах проксимального отдела бедренной и плечевой костей и теряли свою актуальность при дистальных [135, 164].

Огромный вклад в развитие внешней фиксации переломов внес отечественный травматолог Илизаров Г.А. Разработанная им спицевая конструкция для фиксации отломков оказалась универсальной, позволив в гуманитарной медицине решить такие задачи, как удлинение голени, исправление дефектов и псевдоартрозов, лечение при остеомиелите и спиральных переломах, коррекция патологий тазобедренного сустава [44, 106].

Однако в ветеринарной медицине подобная конструкция выявила ряд недостатков, что способствовало в итоге дальнейшему развитию метода. Были предложены стержневые и комбинированные спице-стержневые аппараты внешней фиксации [5, 75].

Но, не смотря на значительный прогресс внеочагового остеосинтеза за последние десятилетия, данный метод не лишен недостатков и осложнений. Основная их масса связана с нарушением правил установки стержней и спиц.

Так при проведении остеофиксаторов следует учитывать возможное смещение костных отломков при нагрузке. Данное утверждение особенно актуально при установке аппаратов внешней фиксации при переломах плечевой и бедренной костей, где мышечный слой достаточно сильно выражен [112].

Чрезмерные нагрузки способны вызвать продольные, поперечные и ротационные смещения костных отломков [4].

Неправильная установка аппаратов внешней фиксации, а также смещение спицевой или стержневой части аппарата под воздействием угловой, осевой и ротационной сил, сокращения мышц в постоперационном периоде приводит к развитию ригидности мягких тканей и контрактуре смежных суставов [67, 150, 162].

Введение спиц сквозь толщу мышц при закрытой репозиции костных отломков может привести к травматизации нервов и питающих сосудов. При нарушении целостности сосудов малого диаметра остановить кровотечение бывает несложно. При этом продукты кровотечения при попадании в раневой канал не требуют притока большого количества натуральных киллерных клеток для их лизиса. При повреждении же магистральных сосудов требуется наложение жгута и использование кровоостанавливающих и плазмозаменяющих препаратов [32, 50, 55, 105, 139].

Сообщается о том, что при сверлении костная ткань перегревается, что приводит к нарушению репаративной регенерации [131, 160]. При этом постановка аппаратов внешней фиксации зачастую проходит без каких-либо серьезных осложнений. Однако в постоперационный период из-за неконтролируемой нагрузки на оперированную конечность возможен перелом спицы или стержня. Данный факт может отрицательно не влиять на срок консолидации костных отломков, однако, он может стать поводом для повторного оперативного вмешательства [41].

Правила проведения внеочагового остеосинтеза говорят о том, что толщина вводимого остеофиксатора или спицы не должна превышать 1/3 диаметра травмированной кости. Использование слишком толстых фиксаторов может привести к разрушению кортикальной пластины [2].

Особенностью внеочагового остеосинтеза является то, вводимые фиксаторы в равной степени контактируют как с костной тканью, так и с

окружающими мягкими тканями. Вследствие этого травматологи столкнулись с таким явлением как «металлоз». Такой процесс развивается под влиянием различных сред организма на внешний слой вводимых спиц или стержней. Являясь достаточно агрессивной для вводимого имплантата и склонной к восстановлению гомеостаза окружающая фиксатор среда начинает формировать на его поверхности оксидную пленку. При электрической неустойчивости имплантата возможен выход заряженных частиц в окружающее пространство с последующим развитием коррозионных изменений в частях аппарата, непосредственно контактирующих с тканями организма («металлоз») [131, 132, 130, 150, 161].

Еще одной проблемой, связанной с высокой биологической активностью мягких тканей является расшатывание и отторжение фиксаторов. Материалы для изготовления аппаратов остаются чаще всего прежние – медицинская сталь (12Х18Н9Т) и изделия из титана (ВТ 1-0, ВТ-6, ВТ-16) [15, 71, 80]. Однако их повышенные биологические свойства и высокий модуль упругости не всегда дают положительные результаты на всем протяжении фиксации костных отломков. Биологические жидкости содержат большое количество электрохимически активных веществ, которые вызывают коррозионные изменения с образованием пленки из малопрочных продуктов коррозии и диффузией металлических ионов в прилегающие биоструктуры [117, 120, 143, 177]. Формирующаяся вокруг имплантата соединительная ткань может локализовать воспаление в окружающих тканях, что приводит к расшатыванию и отторжению фиксатора. Таким образом, логично предложить формирование на поверхности защитного покрытия или изменение структурно-морфологической гетерогенности фиксатора для обеспечения остеоинтеграции [19, 109].

Микрорасшатывание спицевого аппарата ведет к развитию реактивного воспалительного процесса. Зачастую наличие минимального количества экссудата в постоперационном периоде игнорируется. Однако дальнейшее

расшатывание приводит к обильной экссудации с возможной контаминацией патогенной микрофлорой и переходу серозного экссудата в гнойный. Отсутствие квалифицированной хирургической помощи в таких случаях может привести к развитию остеомиелита [27].

Нарушение правил асептики и антисептики в раннем послеоперационном периоде зачастую приводит к возникновению воспаления в месте введения остеофиксаторов или спиц в мягкие ткани и кость соответственно. Воспалительные процессы быстро мигрируют вдоль металлического стержня, переходя на надкостницу и вызывая остеомиелит. К развитию спицевого воспаления элементов кости приводит нестабильная фиксация в костных отломках фиксаторов. Малейшее движение последних провоцирует развитие реакционного воспаления, как кости, так и окружающих мягких тканей [30, 112, 150].

При длительном контакте окружающих мягких тканей с имплантатом развивается хроническое воспаление со склонностью к организации доброкачественных образований. Со временем возможно перерождение в злокачественные с активным ростом и метастазированием. В общем дерматоидные патологии у животных, которым устанавливали аппараты внешней фиксации стержневого или спицевого типа, встречаются в 5 – 7% от общих осложнений [150].

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно отметить, что внешняя фиксация отломков при очевидном преимуществе (малоинвазивность, простота выполнения, жесткость и стабильность фиксации на протяжении всего периода лечения) не лишена недостатков как метод. Чаще всего это связано с агрессивной реакцией мягких тканей на вводимый металл, что приводит к развитию воспалительных явлений («металлоз», остеомиелит, расшатывание стержней и др.). В связи с этим остается актуальным изыскание и модернизация материалов для изготовления имплантатов.



#### 1.4. Результаты и перспективы применения сплавов титана в стоматологии и травматологии

Титан – это элемент побочной подгруппы четвертой группы четвертого периода периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева с атомным номером 22. Простое вещество титан – легкий металл серебристо-белого цвета, существующий в двух кристаллических формах.

Титан обладает высокой вязкостью и склонностью к прилипанию. При комнатной температуре покрывается оксидной пленкой. Это высокоактивный элемент, способен образовывать соединения со многими веществами, в том числе органическими и металлами. Он весьма тугоплавкий, не меняет значительно свои свойства при изменении температуры. Особенностью данного металла является то, что при легкости и низкой плотности, он обладает значительной твердостью, высоким пределом текучести. Удельная прочность титана и его сплавов позволяет проводить различные виды обработки: ковать как железо, вытягивать до состояния проволоки, прокатывать в листы, в том числе в фольгу толщиной до 0,01 мм. Титан плохой проводник тепла и электричества.

Одним из основных свойств титана является его высокая коррозионная стойкость. Он практически вечен в атмосфере воздуха, в холодной и кипящей воде, весьма стоек в морской воде, в растворах многих солей, неорганических и органических кислотах. Противостоит титан и эрозионной коррозии, возникающей в результате сочетания химического и механического воздействий. В этом отношении он не уступает лучшим маркам нержавеющей сталей, сплавам на основе меди и другим конструкционным материалам. Хорошо противостоит титан и усталостной коррозии, проявляющейся часто в виде нарушения целостности и прочности металла (растрескивание, локальные очаги коррозии и т.п.)

Однако металл в чистом виде практически не используется. Производят сплавы с алюминием, ванадием, хромом, железом, молибденом, ниобием,

цинком и прочими. В зависимости от того, какая и в каком количестве была введена легирующая добавка, изменяются прочностные свойства титана, в том числе при воздействии высоких температур. При этом необходимо отметить, что такие свойства как легкость, твердость, а главное коррозионная устойчивость у сплавов титана ничуть не хуже, чем у металла в чистом виде.

Все вышеперечисленные свойства титана и его сплавов позволили найти данному металлу широкое применение в самых разнообразных областях: авиастроение, космос, машиностроение, судостроение и др. [143, 155]

Немаловажную роль появление сплавов титана сыграло в гуманитарной и ветеринарной медицине. Этот материал нашел широкое применение в таких областях как стоматология, ортопедия и травматология.

В медицине существует градация материалов на биотолерантные, биоинертные, биосовместимые и биоактивные [19].

Биотолерантные сплавы состоят из благородных металлов: кобальта, хрома и молибдена; нержавеющей стали; полиэтилена, полиэтилен-террафталата [16, 53, 88, 198]. Активные частицы и соединения, образующиеся на поверхности таких имплантатов, способствуют ослаблению адгезии адсорбированных белков плазмы крови. При этом рост тканевых клеток не достигает поверхности имплантата. Между последней и вновь образованной тканью в ходе регенерации формируется соединительно-тканная ткань. Капсула из фиброзной ткани является малопрочной и ведет к снижению стабильности положения и дальнейшему функционированию имплантата.

Титан и его сплавы, оксид алюминия, углерод и цирконий, тантал, корундовая керамика, углеродная керамика относятся к биоинертным и биосовместимым [143, 163, 170]. Биоинертность материалов заключается в формировании на поверхности таких материалов пленки из белков плазмы и фибрина на их поверхности. Она прочно адсорбируется и является полем для роста тканевых клеток, которые присоединяются к поверхности имплантата. Соединительная капсула также как и в случае с биотолерантными материалами,

является причиной снижения прочности закрепления имплантата и стабильности его функционирования [87, 146, 154, 172].

К биоактивным материалам относятся керамики, фосфат кальция, гидроксиапатит, биостекло, биоситаллы, углеродная биокерамика, металлооксиды биоинертных материалов [10, 31, 39, 54, 103, 175, 179, 194]. Такие материалы по своему составу близки к окружающим их тканям, они высокопористы, и их поверхность гетерогенна. Также они обладают способностью к деструкции при взаимодействии с тканями. Данная способность обеспечивается формированием на поверхности таких материалов тонкой пленки из аморфных белковых структур, обеспечивающую хорошую физико-химическую связь материала с биотканью. Это создает условия для ионизации атомов фиксатора, переходу этих ионов в аморфный слой и окружающие ткани. Этот процесс приводит к деструкции материала с прорастанием клеток вновь сформированной костной ткани, образующие структурные микронесплошности (неровности). Данный процесс приводит к биоинтеграции имплантата, которая сопровождается дальнейшим прорастанием клеток в углублениях и порах поверхности, обеспечивая повышенную способность закрепления имплантата в окружающих тканях [63, 68, 143, 151, 154, 172].

Однако материалы последней группы, как правило, не обладают необходимой твердостью и прочностью. В связи с этим большинство из них применяют в качестве покрытия на более прочных подложках, каковыми в частности являются сплавы титана [31].

В стоматологии титан используется из-за его высокой биологической инертности по сравнению с другими марками нержавеющей стали и сплавов благородных металлов. Помимо этого титановые каркасы можно облицовывать керамическими покрытиями. Титан не вызывает электрохимических реакций между различными частями протезов. Такие протезы не искажают вкусовые ощущения и не препятствуют прохождению

рентгеновских лучей, что крайне важно при возникновении вторичного кариеса. Результаты исследований на наличие у сплавов титана бактерицидных или бактериостатических свойств показали, что при незначительной концентрации микробных тел и тесном контакте со сплавом отмечается определенный бактерицидный эффект. Обнаружена индифференция к микрофлоре ротовой полости [90, 114, 157].

Псевдоупругие свойства сплава титана (нитонол) делают его привлекательным и актуальным в стоматологии. В широких пределах деформации он позволяет напряжению оставаться постоянным. В аппаратах по изменению прикуса такое отличие позволяет снизить частоту ортодонтических вмешательств [157].

Особую роль сплавы титана играют в таком разделе стоматологии, как челюстно-лицевая хирургия. В исследовании по совершенствованию методов лечения пациентов с переломами скуло-глазничного комплекса путем металлостеосинтеза с использованием скобок из никелида титана и эндопротезирования пористым никелид титаном авторы пришли к выводу, что реконструктивные операции с использованием скобок и эндопротезов из никелида титана позволяют существенно сократить сроки консолидации костных отломков, снижают риски осложнений, дают высокий косметический результат, позволяют эффективно проводить реабилитацию больных и возвращать их к полноценной жизни.

Этой же группой ученых проводилось параллельное исследование по возможности использования эндопротезов никелида титана как каркаса для мезенхимальных стволовых клеток, выращенных из десны. Выявлено, что использование таких имплантов с наличием культур клеток, выделенных из десны, позволяет создавать тканеинженерные конструкции для проведения операций на моделях повреждения костной ткани в челюстно-лицевой области [74, 103].

Проведен ряд операций пациентам с медиальным вывихом головки нижней челюсти, где в качестве фиксирующих устройств использовался фиксатор из никелида титана в сочетании со скобами аналогичного сплава или титановыми минипластинами. Использование сверхэластичных конструкций из никелида титана с памятью формы дает возможность улучшения реабилитации больных с высокими переломами мышечного отростка, сопровождающегося медиальным вывихом головки нижней челюсти, начать раннюю функциональную нагрузку на нижнюю челюсть и обходиться без дополнительной иммобилизации в виде назубных бимаксиллярных шин с межчелюстной фиксацией или значительно сократить длительность межчелюстной иммобилизации при множественных переломах лицевого скелета [103].

Широкое использование титана в хирургии объясняется все теми же биоинертностью и высокой коррозионной устойчивостью. А благодаря высокой прочности из титана изготавливают очень тонкие, но прочные изделия. Так широкое распространение в гуманитарной медицине в области травматологии получает шовный материал на основе титана, а так же его сплава никелида титана. Впервые сообщение о применении данного материала появились лишь в 90-е годы XX века. Его предлагали применять для костного шва нижней челюсти и других костей лицевого черепа. В 1999 году была опубликована работа, в которой подробно изучено применение титанового шовного материала для сшивания роговицы и других тканей глазного яблока. В данном исследовании впервые показано, что титановая нить может быть использована для сшивания мягких тканей [153].

В 2013 году проведено исследование, в котором титановую нить использовали для сшивания фасциально-мышечных образований, капсулы органов, сухожилий, костной пластике, а так же для фиксации имплантатов. Авторы пришли к выводу, что основными показаниями к использованию данного шовного материала являются сшивание сухожилий и костная пластика,

где особенно важна инертность титана и его устойчивость к микробной инфекции [147].

В травматологии так же широко используется титановая проволока. Имея большую толщину, чем шовный материал, но сохраняя пластичность, она позволяет выполнить серкляжное сшивание костных отломков крупных трубчатых костей, подверженных большой нагрузке при движении. Титановая проволока часто используется в ветеринарной медицине, в том числе для фиксации переломов нижней челюсти у кошек [95].

Некоторые авторы предлагают использовать сетчатые конструкции из никелида титана для замещения костного дефекта, поскольку по своим механическим характеристикам и высокой биоинтеграции данный материал близок к костной ткани. Никелид титана способствует адгезии и функционированию остеогенных клеток, а также обеспечивает аффинитет к костной ткани. Прорастающая костная ткань содержит в своем составе остеоиндукторы (костные морфогенетические белки и факторы роста), а имплантат приобретает свойства остеогенности и остеоиндуктивности. Данный факт благоприятен для трехмерного восстановления костного дефекта с архитектурой зрелой кости [44, 67].

При хирургическом лечении переломов и в гуманитарной, и в ветеринарной медицине используют самые разнообразные фиксаторы. В последние годы большинство авторов приходят к выводу, что использование сплавов титана для изготовления последних значительно снижает количество послеоперационных осложнений независимо от способа фиксации. Особенно важно использование имплантатов из титана при сложных переломах, где длительность фиксации ожидаемо большая, а возможно необходимо и пожизненное присутствие его в организме, поскольку прочие медицинские стали имеют меньшую коррозионную устойчивость, а, следовательно, выше вероятность развития «металлоза» и отторжения. Благодаря легкости титана и его сплавов, конструкции для остеосинтеза имеют существенно меньший вес по

сравнению с нержавеющей сталью. Это расширяет возможности применения массивных конструкций для накостного и чрескостного остеосинтеза в педиатрии, а так же в ветеринарной медицине для лечения переломов у карликовых пород собак, щенков и кошек [69, 163, 171].

Одним из сплавов титана с памятью формы является нитинол, который может завоевать большую часть рынка ортопедических протезов в течение следующего десятилетия. Данное утверждение основывается на его псевдоупругом свойстве. Оно позволяет напряжению оставаться постоянным на протяжении широких пределов деформации. Нитинол также используется для медицинских шин, которым может придаваться уникальная форма с учетом потребностей каждого отдельного пациента. Также использование данного сплава титана распространилось на эндопротезирование в кардиологии. Специально изготовленная спиральная проволока используется для расширения сужившихся кровеносных сосудов [189].

Изучение имеющихся литературных данных показало, что титан и его сплавы нашли широкое применение в стоматологии, ортопедии и травматологии. Однако титановые имплантаты при всей своей коррозионной устойчивости в биологических средах и высоких уровнях механических показателей, обладают рядом недостатков. Одним из основных является в частности то, что при остеоинтеграции фиксаторов на границе кость-имплант происходит адсорбция тромбоцитов, образуется тромб. Затем на его месте происходит формирование фиброзной капсулы. Это системная реакция организма на инородное тело. Костная ткань прорастает через фиброзную капсулу очень медленно, что связано с нарушением трофики на данном участке. Это может привести к развитию воспалительного процесса или деструкции преимплантантной части кости и соответственно отторжению имплантата. Частота подобного осложнения при использовании титана составляет около 10 % [19, 57, 87, 157, 183].

Для улучшения биоинтеграционных свойств титана в настоящее время разрабатывают разнообразные покрытия из биоактивных материалов. Это позволяет во-первых снизить адсорбцию тромбоцитов, а во-вторых активизировать образование остеобластов в зоне имплантат-кость и закрепить их на поверхности с помощью белка – остеопонтинина [109, 141].

Однако получение подобных покрытий весьма трудоемкий процесс, а зачастую еще и дорогостоящий, что значительно увеличивает себестоимость имплантатов. Поэтому изыскание новых биоактивных покрытий для изделий из сплавов титана является актуальной задачей современной имплантологии.

### **1.5. Перспективы применения термооксидных остеофиксаторов в травматологии**

В современной гуманитарной и ветеринарной медицине чаще всего используются спицы или остеофиксаторы из медицинской стали или сплавов титана (ВТ 16, ВТ 1-0, ВТ 6, никелид титана). Однако по данным Лунина В.П. 25% имплантатов у травматологически больных подвергается отторжению [93]. Из-за нарушения процесса консолидации, неудовлетворительные результаты лечения наблюдаются в 5 – 20% случаев [17]. Таким образом, актуальность изменения свойств (электро-химических, морфологических) поверхности имплантируемых частей аппаратов внешней фиксации спицевого или стержневого типа остается весьма острой.

Материалы покрытия или поверхность имплантата должны обладать такими качествами биосовместимости как нетоксичность, биоинертность, а иногда и биоактивность, отсутствие терратогенности, коррозионная стойкость. Близость поверхности фиксатора или покрытия к окружающей костной ткани, наличие пористости и морфологической гетерогенности поверхности, воздействие умеренных функциональных нагрузок на имплантат и костную ткань приводит к остеоинтеграции [171].



Есть мнение, что оксидирование относится к перспективным методам создания покрытия фиксатора, которое позволяет создать определенное структурно-морфологическое состояние, фазовый состав и высокую коррозионную устойчивость, улучшить остеоинтеграцию фиксатора [125]. Такие имплантаты длительно не вызывают аллергических реакций организма, у них отсутствует токсическое действия на окружающие биологические ткани. Благодаря комплексу вышеперечисленных свойств увеличивается продолжительность стабильного функционирования изделий [116].

У оксидированных имплантатов выражена гетерогенность и шероховатость, что гарантирует высокую прочность их закрепления за счет создания покрытий со способностью эффективного физико – механического сцепления с окружающими тканями организма [36, 38, 118].

Оксидированные покрытия на разных металлах и сплавах могут вести себя по-разному и получаться при различных технических характеристиках [38]. Таким образом, следует подбирать оптимальную основу для таких покрытий.

Наибольшая коррозионная устойчивость выявлена у титанов и его сплавов. Его антикоррозионные, упругие, электрохимические свойства позволяют имплантировать конструкции на основе титана пожизненно. Замедленная диффузия ионов металла в окружающие биологические ткани способствует поддержанию гомеостаза и активному прорастанию клеток непосредственно в поверхность имплантата [6, 87, 121, 143].

Медицинские стали (12Х18Н9Т и 12Х18Н10Т) больше подвержены коррозии в биологических объектах. Однако их оксидирование возможно, если такие имплантаты будут использоваться при чрескостном остеосинтезе в ограниченном временном отрезке – 7 -8 недель [117].

Исследования показали, что керамические покрытия на подложке из оксида титана способны к самопроизвольной ликвидации микродефектов за счет их массового переноса внутри слоя оксидов. В результате этого

наблюдалось лишь 1,5 % осложнений вокруг фиксаторов, потребовавших их повторной установки. Использование остеофиксаторов и спиц из нержавеющей стали с нанесенным керамическим покрытием дает от 22,5% до 29,1% осложнений [31, 103].

Медицинская сталь выдерживает большие нагрузки и не травмирует при этом костную ткань. Однако ее длительное пребывание в биологической среде с наличием ферментов и свободных радикалов вызывает коррозионные изменения. В свете данных фактов актуально использование сплавов титана, обладающего оптимальным соотношением прочностных характеристик и максимальной биологической совместимостью [117].

Получение оксидного покрытия на поверхности имплантатов возможно несколькими путями. Химическое оксидирование характеризуется простотой технологии, применяемое оборудование доступно и несложно. Однако данный метод отличается небольшой производительностью [38]. Такая обработка покрытий формирует пленки малой толщины - от 1 до 4 мкм с небольшой механической прочностью и высокими электроизоляционными свойствами. Такие свойства минимизируют область применения данного способа. Обработанные таким образом изделия с тонкой, но плотной пленкой, обладают токопроводящим оксидным покрытием на цветных металлах и на металлоизделиях, которые используют в слабоактивных коррозионных средах. В качестве покрытий имплантатов для травматологии, ортопедии и стоматологии такие покрытия не могут быть использованы, так как у них минимальная коррозионная стойкость при длительном нахождении в биологически активной среде. В связи с этим остеоинтеграция мало возможна. Однако такой метод применяется для создания других имплантатов, которые используются малый промежуток времени. Примером тому служат медные и никелид-титановые нити, используемые в пластической хирургии, для исключения «металлоза» и воспалительных реакций в тканях [121].

Следующий способ получения оксидированных покрытий – электрохимическое оксидирование (анодирование). Получаемые при этом покрытия составляют до 100 мкм и более. Они обладают хорошими механическими и диэлектрическими свойствами [21, 37, 115, 119].

Такие оксидные пленки способствуют формированию биосовместимых покрытий на имплантатах, устанавливаемых на различные сроки. Они могут быть полезны для обработки деталей аппаратов внешней фиксации различного типа и внутрикостного остеосинтеза. Электрохимическое оксидирование позволяет влиять на толщину и пористость создаваемого покрытия, инициировать шероховатости и увеличивать морфологическую гетерогенность. Созданные таким образом покрытия обладают адгезионной прочностью и высокой коррозионной стойкостью. Такие характеристики способствуют наилучшему взаимодействию поверхности имплантата с окружающими биологическими тканями и формированию прочной биотехнической системы «изделие – кость» [123].

К недостаткам данного способа получения оксидного покрытия следует отнести сложность технологического процесса, которая связана с использованием мощных дорогостоящих источников постоянного тока, специальных подвесных приспособлений, громоздкостью оборудования. Не менее важен тот факт, что изделия для травматологии и ортопедии сложной формы достаточно трудны в обработке [124, 159].

Заслуживает внимания термическое оксидирование, которое в зависимости от состава среды может быть воздушно-термическим, паротермическим и комбинированным. При этом используются смеси инертных и окисляющих газов [18, 152]. Данная обработка металлов и сплавов на воздухе представляется простым и распространенным способом получения защитных покрытий. Она не требует использования специальных газовых сред, сложного и дорогостоящего оборудования, а также применения особых технологических условий для проведения обработки [152].

Оксидные пленки могут образовываться при различных технических характеристиках и температурах. На сегодняшний день проведено исследование физико-химических процессов при воздушном оксидировании и свойств получаемых поверхностных оксидов. Пленки получались достаточно тонкими, прочными, плотными, с выраженными антикоррозионными свойствами. Таким образом, воздушно-термическое оксидирование позволяет получать покрытия на изделиях медицинского и ветеринарного назначения с достаточно сложной конфигурацией [110, 122].

В рамках исследовательской работы проводился сравнительный анализ технических параметров получения оксидных пленок при различных температурных режимах. Выявлено, что условия обработки остеофиксаторов влияют на электрохимическую активность и биоинтеграционные качества оксидных покрытий. По результатам данной работы установлено, что оптимальным уровнем температуры при воздушно – термическом оксидировании является интервал 400-500°C. Полученные таким образом имплантаты прошли клинические исследования и показали хорошие биоинтеграционные свойства [152].

Таким образом, изучение литературных данных позволяет судить о высокой эффективности термооксидных покрытий на остеофиксаторах для чрескостного остеосинтеза. Однако для дальнейшего улучшения биоинтеграционных свойств в покрытия, полученные методом воздушно-термического оксидирования, в настоящее время предлагается обогащать его различными нанодобавками.

#### **1.6. Эффективность применения имплантатов с наномодифицированной поверхностью**

Мнения об «идеальном» покрытии трансплантата расходятся. Одни утверждают, что оптимальным является такой материал, который позволяет с достаточной скоростью прорасти новой костной тканью. Таким образом место

введения имплантата заполняется вновь образованной костной тканью через минимальный промежуток времени [109, 171]. Другие считают, что имплантат должен способствовать быстрому прорастанию костной ткани в пространство микронесплошностей с последующей резорбцией. Основанием для данного утверждения служит возможность увеличения нагрузки на место имплантации в течение долгого периода заживления [146, 151]. Применение нанотехнологий позволяет решить и те и другие задачи.

Наноматериалы — это материалы, созданные с использованием наночастиц и/или посредством нанотехнологий, обладающие какими-либо уникальными свойствами, обусловленными присутствием этих частиц в материале. К наноматериалам относят объекты, один из характерных размеров которых лежит в интервале от 1 до 100 нм [188]. Способы получения наноматериалов можно разделить на две группы: «сборка из атомов» и «диспергирование макроскопических материалов».

На 7-ой Международной конференции по нанотехнологиям (Висбаден, 2004) [143] было предложено выделять следующие типы наноматериалов:

- нанопористые структуры
- наночастицы
- нанотрубки и нановолокна
- нанодисперсии (коллоиды)
- наноструктурированные поверхности и пленки
- нанокристаллы и нанокластеры.

В современной имплантологии разработка наноповерхностей происходит в двух основных направлениях. Во-первых, за счет введения в предлагаемое покрытие наночастиц, а во-вторых, за счет нанотехнологической обработки и получения на поверхности неровностей различного размера.

Исследования показывают, что при повреждении костной ткани организм испытывает повышенную потребность в кальции. В зону нарушения целостности поступает значительное количество кальция. Однако участки

выше и ниже перелома испытывают его дефицит, происходит изменение плотности костной ткани в виде остеопенического синдрома (системного или локального), что может привести к повторному повреждению в этих зонах. Кроме того, после извлечения остеофиксаторов в кости остается пустота, на заполнение которой костной тканью необходимо определенное время. Это увеличивает шансы повторной костной травмы. В связи с этим рядом авторов предлагается применение покрытий на основе кальций-фосфатных соединений. Авторы отмечают, что локальный остеопенический синдром и нормальные показатели костной прочности, свидетельствующие о положительной динамике консолидации, преобладают у больных после операции с использованием имплантатов с биоактивными кальций-фосфатными покрытиями имплантатов. Системный остеопенический синдром чаще встречается при замедленной консолидации, а также несросшихся переломах и преобладает при остеосинтезе с использованием биоинертных имплантатов. Основной механизм позитивного действия предлагаемых покрытий связан с увеличением количества кальция в крови и снижением маркеров резорбции кости в первые месяцы после их установки [10, 26, 168, 204].

Установлено, что возможность образования грубоволокнистой костной ткани с полостями, заполненными красным костным мозгом, выше на покрытиях, в состав которых включен гидроксиапатит или трикальцийфосфат, в сравнении с аморфными фосфатами кальция [178, 197, 202]. Использование при накостном остеосинтезе имплантатов с кальций-фосфатным покрытием привело к снижению количества неудовлетворительных результатов на 8% в сравнении с биоинертными материалами и позволило добиться полной консолидации костных отломков у всех пациентов [10].

Усовершенствование кальций-фосфорных покрытий предлагается проводить с использованием нанотехнологии. С этой целью проведены исследования по формированию микродуговых кальций-фосфорных покрытий на поверхности сплавов титана и циркония. Установлено, что

ультрамелкозернистая структура на поверхности сплавов титана и циркония, полученная методами интенсивной пластической деформации, не влияет на структуру, морфологические и физико-механические характеристики микродуговых кальцийфосфатных покрытий. А вот наличие частиц  $\beta$ -Nb в сплаве циркония приводит к резкому изменению структуры свойств покрытий на его поверхности по сравнению с титаном вследствие разных электрофизических характеристик металлических подложек и частиц  $\beta$ -Nb, а также пассивирующих оксидных пленок на их поверхности. Доказано, что адгезионная прочность покрытий и используемого сплава зависит от толщины, морфологической гетерогенности, соотношения кальция и фосфора, размеров сферолитов, пор и областей когерентного рассеяния кальцийфосфатных фаз [151].

Для наноструктурирования плазмонапыленных покрытий предлагается использовать процесс агломерирования порошков гидроксиапатита с последующим размолотом для формирования комбинированных частиц, представляющих собой агломераты из мелких частиц, иммобилизированных на крупных частицах. Установлено, что при столкновении с подложкой при плазменном напылении мелкая частица дробится на наночастицы размером 60-100 нм. При этом использование капиллярных явлений взаимосвязанных пор плазмонапыленных покрытий позволяет производить их наноструктурирование путем пропитки суспензиями на основе наноструктурных материалов. Было показано, что введение в поры и поровые каналы исходного порошка гидроксиапатита наноструктурного бемита с помощью суспензий на его основе с добавками поверхностно активными веществами и обработки в ультразвуке способствует наноструктурированию плазмонапыленных биосовместимых покрытий с увеличением их адгезионных свойств [94].

Введение в раствор электролитов ортофосфорной кислоты – гидроксилапатита до состояния насыщенного раствора и проведение процесса оксидирования в присутствии дисперсного гидроксиапатита обеспечивает

формирование покрытия, содержащего оксид титана и оксида фосфора, что повышает биосовместимость титановых имплантатов. Золь-гель пленки составов  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ , нанесенные на поверхность оксидированного электрохимического покрытия, повышают химическую активность и адгезионные свойства поверхности покрытий. Это обуславливает появление у нее биоактивных свойств, что подтверждается в исследованиях *in vitro* [109].

Воспалительные процессы вокруг имплантируемых в костную ткань частей аппаратов внешней фиксации развиваются из-за отсутствия у последних биоинертных электроизолирующих свойств. В силу таких изменений происходит перераспределение статических и деформационно-динамических электропотенциалов кости, что приводит к нарушению репаративного остеогенеза [57, 61, 184].

Доказано, что процент осложнений уменьшается во много раз при использовании спиц с керамическим покрытием, полученным микроплазменным оксидированием сплавов титана, отсутствует ожог костной ткани и, как следствие, исключается остеомиелит. При возникновении воспалительных процессов, они легко поддаются противовоспалительной терапии [69].

Исследования показывают, что керамические покрытия на подложке из оксида титана способны к самопроизвольной ликвидации микродефектов за счет их массового переноса внутри слоя оксидов. В результате наблюдается лишь 1,5 % осложнений вокруг фиксаторов, требующих их повторной установки [31].

Имеются данные о исследовании биологического отклика клеточных пре-остеобластов на пористых керамических поверхностях. Материалом для исследования служили образцы оксидов алюминия и циркония с различной пористостью. Стабилизированный иттрием диоксид циркония (YSZ) с различной пористостью (19%, 32%, 50%) с гидроксиапатитовым покрытием на поровых поверхностях был получен спеканием порошков, синтезированных



плазмохимическим способом. Согласно полученным результатам, более высокая пористость критична для клеточной пролиферации, в то время как присутствие гидроксиапатита на низкопористых поверхностях эффекта не дает. Авторы отмечают, что отличная биоактивность композита «оксид алюминия – диоксид циркония» указывает на его расширенную биологическую фиксацию, что обеспечит врастание кости внутрь *in vivo*. Данное утверждение является принципиально важным в клинических использованиях подобных керамик [190].

В литературе имеются данные о повышении прочности алюмооксидной керамики ВК 95-1 добавлением нанопорошка оксида алюминия. Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют о том, что включение данного порошка при незначительной усадке повышают прочность алюмооксидной керамики до 10,7% [151].

Проведены исследования различных методов получения пористых керамических материалов с целью изготовления имплантатов в виде гранул различной конфигурации и размеров на основе биоинертных керамических материалов. Использовались такие имплантаты для замещения дефектов костной ткани. Разработанная форма имплантата имеет сквозной канал, что способствует беспрепятственной микроциркуляции межклеточной жидкости. При этом соотношение высоты цилиндрического имплантата к диаметру основания обеспечивает формирование равномерного и достаточно плотного размещения гранул в месте заполнения костного дефекта, а также способствует естественной пористости. Каналы внутри имплантатов создают цепь сообщающихся микропространств, которая обеспечивает микроциркуляцию межклеточной жидкости, способствующих трофике клеток и удалению продуктов их метаболизма. Данный факт благоприятно влияет на формирование жизнеспособной костной ткани внутри имплантата. По результатам исследований *in vitro* установлено, что на границе кость - имплантат отсутствует соединительно-тканная капсула и видно наличие

сформированной костной ткани трабекулярного строения со следами перестройки. Предлагаемые имплантаты при положительных результатах исследований возможно применять при клиновидной деформации тел позвонка, возникшую вследствие авто- или кататравмы при компрессионных переломах тел грудных и поясничных позвонков, восстановлении высоты тел позвонков и их способность выдерживать высокие нагрузки [54, 144]. Однако получение покрытий из данного материала на поверхности остеофиксаторов затруднено в силу сложной конфигурации последнего.

Новым направлением в имплантологии является создание покрытия с антисептическим и антитромбогенным свойствами. Покрытия с такими свойствами позитивно влияют на биоэлектрохимические и биоэлектрофизические процессы, протекающие в приимплантантной зоне, на поддержание в ней естественных обменных процессов, а также стимуляцию активной жизнедеятельности органических структур в этой зоне [72].

Так в качестве наночастиц, позитивно влияющих на организм животного в период травматической болезни, предлагается использовать лантан. При имплантации остеофиксаторов с покрытиями, наномодифицированными лантаном, достоверно снижается вероятность развития тромбоэмболии за счёт уменьшения тромбинового времени [15]. Данные покрытия отличаются высокими биомедицинскими свойствами и повышенной эффективностью при адаптации в организме. Приживление имплантатов почти не сопровождается длительными воспалительными явлениями и аллергическими реакциями со стороны биологических тканей, что может служить подтверждением выраженного антибактериального действия лантана в составе предлагаемого покрытия [80]. Кроме того, проведенные исследования показывают, что лантан в составе оксидного покрытия не вызывает гепато- и нефропатии [15].

Интерес вызывает изучение сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ), обработанного электронным пучком, выведенным в атмосферу. При этом увеличивается морфологическая гетерогенность поверхности за счет

оплавления аморфных фаз полимера и ее гидрофилизация за счет формирования кислородосодержащих групп при взаимодействии с активными формами кислорода, формируемыми плазмой. Авторы пришли к выводу, что в зависимости от расстояния, на котором производится обработка, можно получить либо поверхности с высокой степенью остеоинтеграции, либо добиться высокой биосовместимости на изделиях, контактирующих с кровью. Что позволяет использовать данные покрытия не только в травматологии и стоматологии, но и в других областях хирургии [53].

Все вышеизложенное свидетельствует о достаточном количестве материала в области поиска «идеального» покрытия для имплантатов в стоматологии, травматологии и ортопедии. Однако, зачастую предлагаемые покрытия имеют определенные недостатки: дороговизна получения, невозможность нанесения на сложные поверхности имплантатов, использование в технологической схеме дорогостоящего и сложного в использовании оборудования, токсическое влияние на окружающие биоструктуры, вероятность миграция частиц покрытия в окружающие ткани с потерей полезных свойств последних при длительном нахождении в биологической среде. Поэтому предложение простого в получении и стойкого при использовании покрытия имплантатов для запросов травматологии и ортопедии остается достаточно актуальным и востребованным направлением.

## 2. ПРЕДМЕТ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Структура исследований

Научные исследования по теме диссертационной работы выполнялись в период с 2012 по 2015 гг. на базе кафедры «Паразитология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет им Н.И. Вавилова», ветеринарной клиники доктора Анникова В.В. (г. Саратов), ветеринарной клинике «Энималс» (г. Волгоград). Гистологические исследования выполняли на базе ГКУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро».

Вся работа отражена в схеме на рисунке 1.

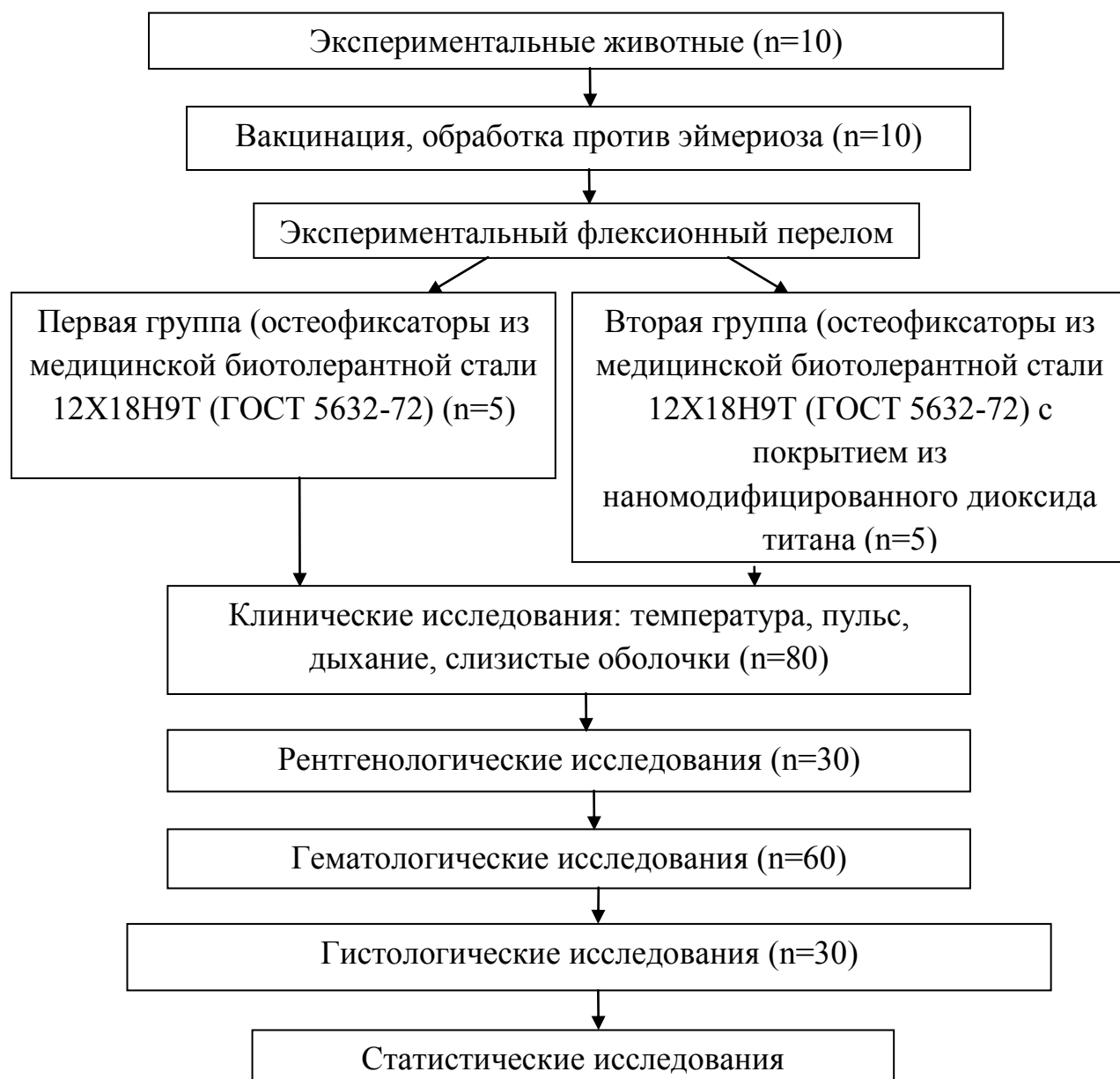




Рис.1.Схема исследований

Предметом для исследования послужило клинико-морфологическое обоснование эффективности применения остеофиксаторов из наноструктурированного диоксида титана в травматологии.

Экспериментальной моделью явились 10 кроликов породы «Серый великан» в возрасте шести месяцев с живой массой  $4,5 \pm 0,2$  кг. Животные были разделены по принципу аналогов в две группы (опытная и контрольная) по 5 голов в каждой. Содержание и кормление кроликов обеих групп было идентичным и основывалось на рекомендациях по кормлению лабораторных животных [113].

Материалом для исследования послужили остеофиксаторы на основе наноструктурированного диоксида титана, изготовленные методом индукционно-термической обработки (ИТО), а также остеофиксаторы, не прошедшие модификацию диоксидом титана (сплав 12Х18Н9Т, ГОСТ 5632-72) (рис. 2), а так же 10 экспериментальных животных (кролики) и 10 спонтанно травмированных собак и кошек.



Рис.2. Внешний вид остеοфиксаторов: а – контрольный; б – опытный.

Опытные остеοфиксаторы были предоставлены для экспериментально-клинической апробации *in vivo*. Предварительно было подготовлено несколько образцов наномодифицированных покрытий при разных режимах обработки. Для этого на титановых дисках диаметром 14 мм и толщиной 2 мм формировались биокерамические пленки и покрытия диоксида титана  $TiO_2$  различной структуры методом индукционно-термической обработки (ИТО) с помощью экспериментальной установки нагрева ТВЧ. Потребляемая электрическая мощность в резонансном режиме на частоте  $100 \pm 20$  кГц не превышала 0,4 кВт, управление величиной и скоростью нагрева осуществлялось линейным автотрансформатором. ИТО проводилась в 3-х диапазонах: низкотемпературном (НТ) 600–700°C, среднетемпературном (СТ) 800–900°C и высокотемпературном (ВТ) 1000–1200°C. В соответствии с этим образцам покрытий были присвоены буквенные обозначения НТ, СТ, ВТ и нумерация из двух цифр, первая из которых обозначала величину температуры обработки, а вторая – длительность обработки, измеряемую в минутах. Длительность процесса ИТО при заданной температуре составляла не более двух минут. Термический цикл ИТО включал интенсивный нагрев до заданной температуры, выдержку и последующее охлаждение.

С помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем электронном микроскопе MIRA II LMU были получены снимки поверхности диоксида титана, полученного при разных режимах обработки (рис. 3,4).

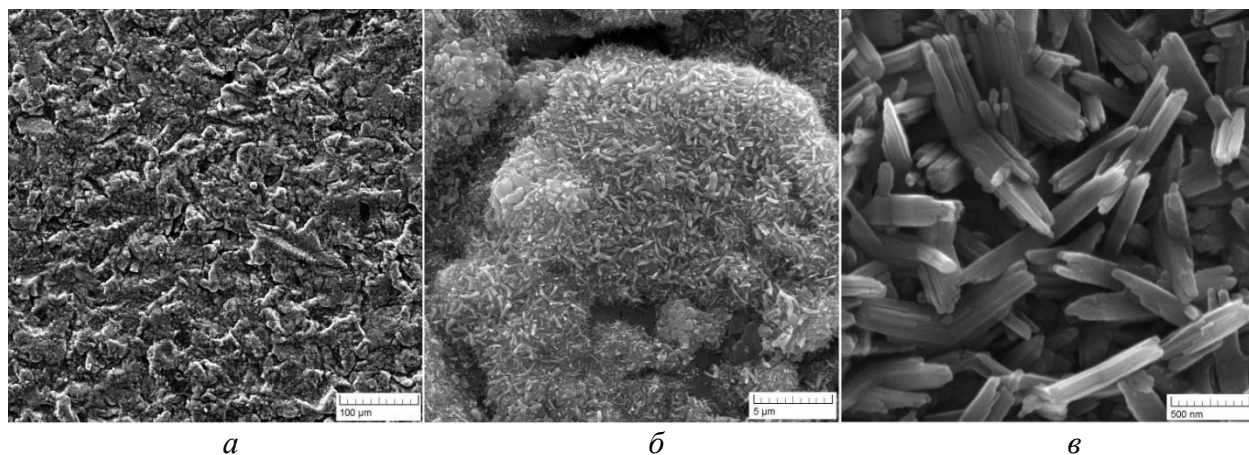


Рис. 3. Образец оксидного покрытия, полученного при режиме НТ 600-1:  
*а, б* – микроструктура, *в* – наноструктура

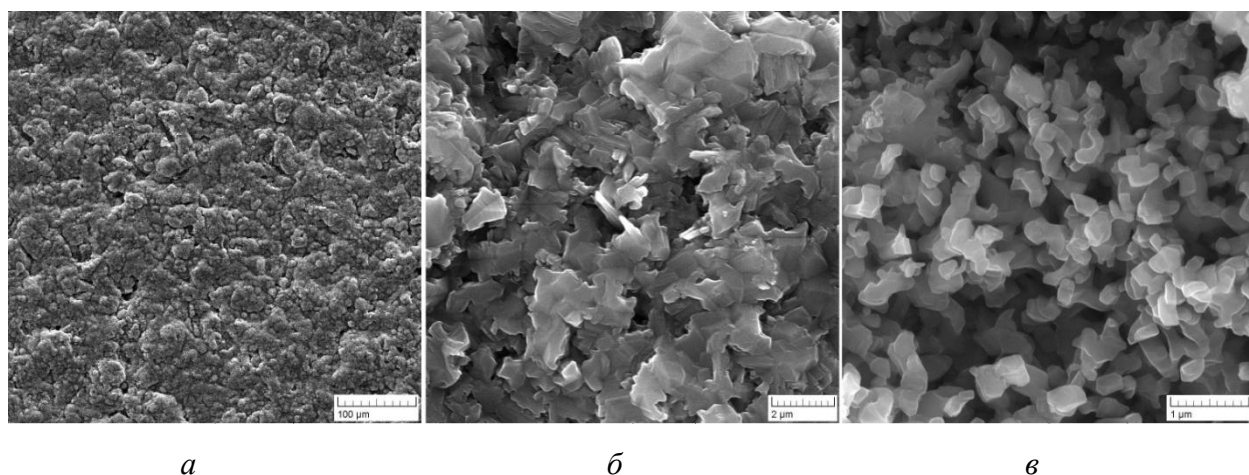


Рис.4. Образцы оксидных покрытий, полученных при режимах ИТО:  
*а, б* – ВТ 1200-2, *в* – ВТ 1200-2 (в кислородно-обедненной среде)

Затем были проведены испытание данных образцов *in vitro*. Для этого в соответствии со стандартной методикой на поверхности культивировали клетки соединительной ткани человека (фибробласты) в течении 7 суток. После чего

так же подвергали исследованию с помощью РЭМ. В результате всех проведенных испытаний было установлено, что наилучшие показатели морфологии в сочетании с повышенной твердостью достигаются при режимах ИТО 600-2 и 1200-2 при ограниченном доступе кислорода. Тонкое покрытие  $TiO_2$  с игольчатой кристаллической нанометровой структурой характеризуется высокой биосовместимостью.

После этого для дальнейшего испытания путем токарной обработки из сплава титана изготавливались стержни для наружного чрескостного остеосинтеза. Они подвергались пескоструйной обработке с целью удаления загрязнений и ИТО для получения оксидного покрытия с оптимальной наноструктурой.

Для проведения экспериментальной работы животным обеих групп под нейрорепланалгезией ксилой (доза 0,5 мл на 1 кг живой массы внутримышечно) и золетиллом (доза 15 мг на 1 кг живой массы внутримышечно) во взаимно перпендикулярных плоскостях спицей Киршнера выполнили перфорирование бедренной кости в области средней трети диафиза. Затем производили флекссионный перелом в данной области. После этого устанавливали аппараты внешней стержневой фиксации: животным первой (контрольной) группы остеофиксаторы, не прошедшие индукционно-термическую обработку диоксидом титана, а животным второй (опытной) группы - остеофиксаторы на основе наноструктурированного диоксида титана. Репозицию выполняли открыто. Операционную рану ушивали послойно (рис. 5).





а)



б)



в)



г)

Рис 5. Этапы остеосинтеза: а) подготовка операционного поля; б) интрамедуллярный остеосинтез; в) установка остеофиксаторов; г) этап установки аппарата внешней фиксации.

Постоперационная терапия включала введение цефазолина в терапевтических дозах и санацию зоны контакта остеофиксатора с кожей и швов 3% раствором перекиси водорода.

Содержание, уход и эвтаназия животных проводились в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации к работе экспериментально-биологических клиник, а также «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [113].

Для клинической апробации остеофиксаторов с наноструктурированной поверхностью были подобраны 10 голов спонтанно травмированных животных (7 собак и 3 кошки). Всем животным был выполнен наружный чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации с использованием экспериментальных стержней.

## **2.2. Методы исследования**

Для решения поставленных задач в научной работе нами были использованы следующие методы исследования: клинический, биомеханический, рентгенологический, гематологический, биохимический, патоморфологический, гистологические и статистический.

### **2.2.1. Клинический метод исследования**

Оценка состояния экспериментальных животных проводилась ежедневно и включала осмотр животных и пальпацию травмированной конечности. При общем осмотре оценивали аппетит, положение тела в пространстве, температуру тела, частоту дыхательных движений, пульс, состояние слизистых оболочек и кожного покрова [77]. Осмотр травмированной конечности позволял выявить наличие или отсутствие повреждений кожного покрова, гиперемии, отека, явлений экссудации из-под остеофиксаторов, оценку характера отделяемого экссудата. Пальпация позволяла оценить состояние лимфатических узлов, болезненность и характер отечности места перелома, локальную температуру, жесткость фиксации костных отломков и крепления аппарата внешней фиксации в кости.

### **2.2.2. Биомеханический метод исследования**

Биомеханические исследования проводили визуально у экспериментальных животных на 1-е, 3-е, 7-е и 30-е сутки, а у спонтанно травмированных – на 2-е, 10-е, 30-е сутки после установки аппаратов внешней фиксации, а так же в отдаленные сроки (6 месяцев и 1 год). Определяли тип

хромоты и степень обременения поврежденной конечности. В исследовании обращали внимание на положение тела животного стоя и лежа, при движении быстрым и медленным шагом по ровной поверхности, подъеме и спуске со ступенек или горы. Кроме того, оценивали состояние мускулатуры оперированной конечности, в частности ее объем и плотность, а так же сопредельных суставов, обращая внимание на степень выраженности контрактур и наличие симптомов артрита или артроза [35, 132].

#### 2.2.3. Гематологический метод исследования

Кровь для исследования брали из вены предплечья утром натощак перед кормлением в количестве 0,5 мл в стандартные стерильные пробирки с антикоагулянтом. Гематологический анализ проводили на аппарате «Mindray BC-2300». Для этого использовали комплект реагентов для гематологических анализаторов фирмы-производителя («J.T. Вайкер» (г. Москва). При этом определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, цветной показатель. Относительное количество различных групп лейкоцитов исследовали в мазке крови, окрашенном набором «Лейкодив», руководствуясь методическими указаниями [28, 98].

#### 2.2.4. Биохимический метод исследования

Биохимический анализ сыворотки крови проводился на биохимическом анализаторе «Biosystems BTS-350» с использованием стандартных наборов реагентов изготовителя ЗАО «Диакон-ДС» (г. Москва), ЗАО «Витал» (г. Санкт-Петербург). Для получения сыворотки кровь забирали на голодный желудок из поверхностной вены предплечья в количестве 5 мл, отстаивали в течение нескольких часов до образования сгустка, а затем центрифугировали. При исследовании крови определяли маркеры работы жизненно важных органов – аланинаминотрансаминазы (АЛТ), аспартатаминотрансаминазы (АСТ), общий билирубин, щелочную фосфатазу (ЩФ), глюкозу, общий белок, альбумины, глобулины, креатинин, мочевины, лактатдегидрогеназу (ЛДГ),  $\alpha$ -амилазу, холестерин, кальций, фосфор, калий, железо [20, 76, 200].

Физиологические нормы исследуемых показателей для кроликов принимали по Ozegbe P.C. [203].

#### 2.2.5. Патоморфологический метод исследования

Патоморфологическое исследование включало исследование макропрепаратов бедренных костей 10 кроликов. Для этого на 30-е сутки после установки аппарата внешней фиксации, кроликов выводили из эксперимента, отделяли оперированную конечность, а затем после оценки состояния мягких тканей, скелетировали бедренную кость.

Макропрепараты оценивали визуально. При этом обращали внимание на состояние мышечной ткани над местом перелома и в области контакта с остеофиксаторами, надкостницы и непосредственно кости.

Кроме того оценивали состояние остеофиксаторов после извлечения из костной ткани. Для этого стержни осматривали визуально, а затем проводили осмотр с помощью просмотровой лупы диаметром 50 мм при пятикратном увеличении.

#### 2.2.6 Гистологический метод исследования.

Для проведения гистологического исследования микропрепараты отбирали из зоны контакта остеофиксаторов с костью.

Препараты для исследования готовили по стандартным методикам. Для этого в 15%-ном растворе азотной кислоты в течение 3-х суток проводили декальцинацию отобранных участков. Затем промывали и помещали в спирты восходящей концентрации (70<sup>0</sup>, 80<sup>0</sup>, 96,1<sup>0</sup>, 96,2<sup>0</sup>, абсолютный спирт) на 1 сутки в каждый для дробления. После этого перемещали в растворы целлюлозы: 4%, 8% и 10% по трое суток в каждом. После окончания процесса заливали блоки 12% целлоидином. Из готовых блоков на замораживающем микротоме модели 2515 Reichert Wien готовили гистологические срезы толщиной 15 мкм. Приготовленные срезы окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофкусинном по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование проводили при увеличении в 100 и 200 раз на микроскопе ЛОМО [33, 60, 97].

Гистологические исследования проводили для оценки степени, формирования новой костной ткани в местах введения остеофиксаторов в кость.

#### 2.2.7 Рентгенологический метод исследования

Животных для выполнения рентгеновских снимков укладывали на стол и проводили съемку в сагиттальной и фронтальной проекциях на 3-и, 14-е и 30-е сутки после проведенного остеосинтеза. Спонтанно травмированным животным рентгенографическое исследование проводили согласно стандартам в прямой и боковой проекциях на 30-е сутки.

Для проведения данного метода использовали стандартный рентгенографический аппарат РУМ-20-М-1 при силе тока 250 мА, напряжении 44 кВ, экспозиции 0,6 с., расстоянии до исследуемого объекта 70 см. Использовалась рентгенологическая пленка фирм Kodak и Retina, усиливающий экран Renex. Проявление пленок проводили согласно принятым в рентгенологии стандартам [77, 166].

При оценке рентгенограмм обращали внимание на положение отломков, степень их консолидации, величину диастаза, наличие периостальной реакции в месте перелома и введения остеофиксаторов.

#### 2.2.8 Статистический метод исследования.

Полученные результаты проведенных исследований обрабатывали общепринятыми методами с использованием программ Microsoft Office. При этом вычисляли среднюю арифметическую величину, ошибку средней арифметической, коэффициент Стьюдента [126].

Таким образом, работа была выполнена на достаточном количестве материала с использованием современных методов исследования. Это дало возможность решить поставленные задачи и объективно оценить процессы остеоинтеграции фиксаторов с поверхностью, наномодифицированной диоксидом титана.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Клинико-рентгенологический мониторинг экспериментально травмированных животных**

Клиническое состояние травматологически больных животных является наглядным отражением процессов, происходящих в зоне перелома. Чем быстрее происходит формирование клеточной бластемы в зоне перелома, тем раньше наступает нормализация клинических признаков [58]. И в то же время при длительной фиксации, в случае развития локального воспаления в форме «металлоза» или микроабсцесса, наступает выраженная клиническая реакция организма на введенные остеофиксаторы. Именно для исключения подобной реакции предлагаются новые сплавы металлов для производства фиксаторов и покрытия на них, позволяющие повысить биосовместимость применяемых материалов. Следовательно, контроль клинического состояния на ранних этапах позволяет судить о скорости формирования костной мозоли, а на более поздних – о биосовместимости применяемых имплантов.

Рентгенологическое исследование всегда было и остается наиболее визуальным методом исследования в травматологии. Он позволяет отследить формирование костной мозоли на разных этапах репаративного остеогенеза и реакцию кости и окружающих мягких тканей на введенные остеофиксаторы.

В первые сутки после оперативного вмешательства аппетит животных был снижен, положение тела в пространстве, температура, пульс, дыхание соответствовали физиологическим нормам у животных обеих групп. Передвижение по клетке минимальное, только после принуждения. Мягкие ткани над местом перелома и вокруг аппарата внешней фиксации были отекшими, гиперемизированными. При пальпации отмечалась болезненность, незначительная геморрагическая экссудация в месте контакта остеофиксаторов с тканями.

К третьим суткам исследования аппетит у животных контрольной и опытной групп нормализовался, температура тела находилась в рамках

физиологических величин (39,3-39,6°C). У животных контрольной группы при осмотре травмированной конечности выявляли слабо выраженную отечность и гиперемию, незначительную экссудацию из-под остеофиксаторов, болевую реакцию при пальпации. В опытной группе у животных признаков воспаления не наблюдалось, микроподвижность фиксаторов не выявлена. В связи с особенностями биомеханики кроликов оценка типа хромоты и степени вовлечения конечности в стато-локомоторный акт была затруднена, однако удалось отметить, что к третьим суткам животные обеих групп начали с осторожностью опираться на оперированную конечность.

На седьмые сутки исследования клиническая картина не носила принципиальных различий у животных как контрольной, так и опытной групп. Животные передвигались активно, опороспособность травмированной конечности была восстановлена полностью, беспокойства при пальпации места перелома и зоны вокруг остеофиксаторов выявлено не было, экссудация из-под остеофиксаторов отсутствовала.

На 30-е сутки исследования у всех животных отмечали свободное передвижение по клетке. Стато-локомоторный акт восстановился. Контрактур смежных суставов и ригидности мягких тканей не выявлено. Appetit сохранен, показатели температуры тела, пульса, частоты дыхания, а так же состояние слизистых оболочек и шерсти находились в пределах нормы. Однако у животных контрольной группы в 60% случаев (3 головы) наблюдалась небольшая отечность в месте контакта одного или двух остеофиксаторов, повышение локальной температуры мягких тканей вокруг стержней, незначительная экссудация из-под них, болезненность при пальпации. В опытной группе подобных явлений не наблюдали. Мягкие ткани вокруг остеофиксаторов не отличались от окружающих тканей, шерстный покров начал восстанавливаться (рис. 6). Остеофиксаторы крепко удерживались в кости.



Рис. 6. Внешний вид травмированной конечности на 30-е сутки после операции у кролика опытной группы.

В первые сутки рентгенологическое исследование проводили для контроля биомеханической оси нагрузки. На рентгенограммах обеих групп животных отмечали прямой поперечный перелом бедренной кости в области средней трети диафиза. Репозиция отломков правильная с допустимым диастазом, остеофиксаторы установлены с учетом анатомических коридоров. Периостальная реакция отсутствовала (рис. 7).



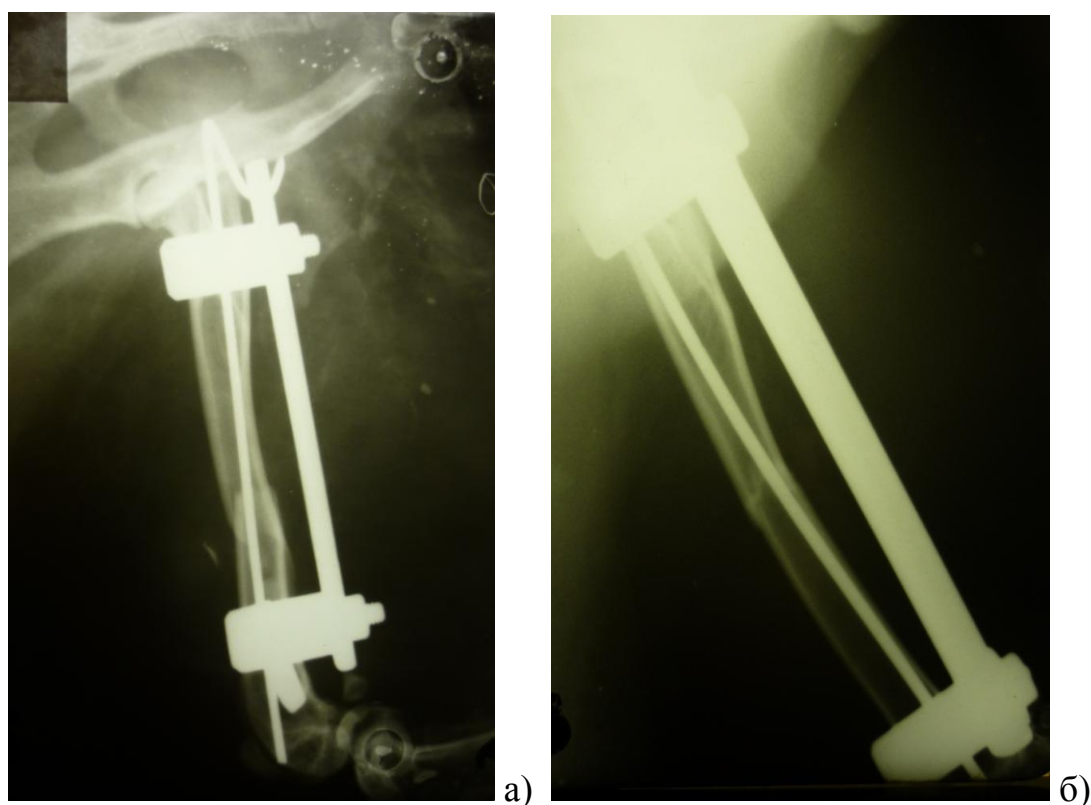


Рис. 7 Рентгенограммы кроликов на 1-е сутки после установки аппаратов внешней фиксации (а – контрольная, б – опытная группа)

На 14-е сутки на рентгенограммах кроликов обеих групп в зоне перелома отмечали участки просветления губчатого вещества различной интенсивности, что свидетельствует о формировании эндостальной мозоли. В местах введения остеофиксаторов периостальная воспалительная реакция отсутствовала.

На 30 – е сутки на рентгенограммах кроликов обеих групп наблюдали сросшийся перелом средней трети бедренной кости. Костная мозоль была однородной, однако в некоторых случаях наблюдали прерывание кортикальной пластинки и участки слабой минерализации. Интересно было отметить, что в месте введения остеофиксаторов у животных опытной группы по-прежнему отсутствовала периостальная реакция и признаки воспаления со стороны мягких тканей. У животных же контрольной группы наблюдали существенно выраженную воспалительную реакцию, как со стороны кости в форме

остеопороза, так и со стороны мягких тканей в зоне контакта с фиксатором (рис. 8).

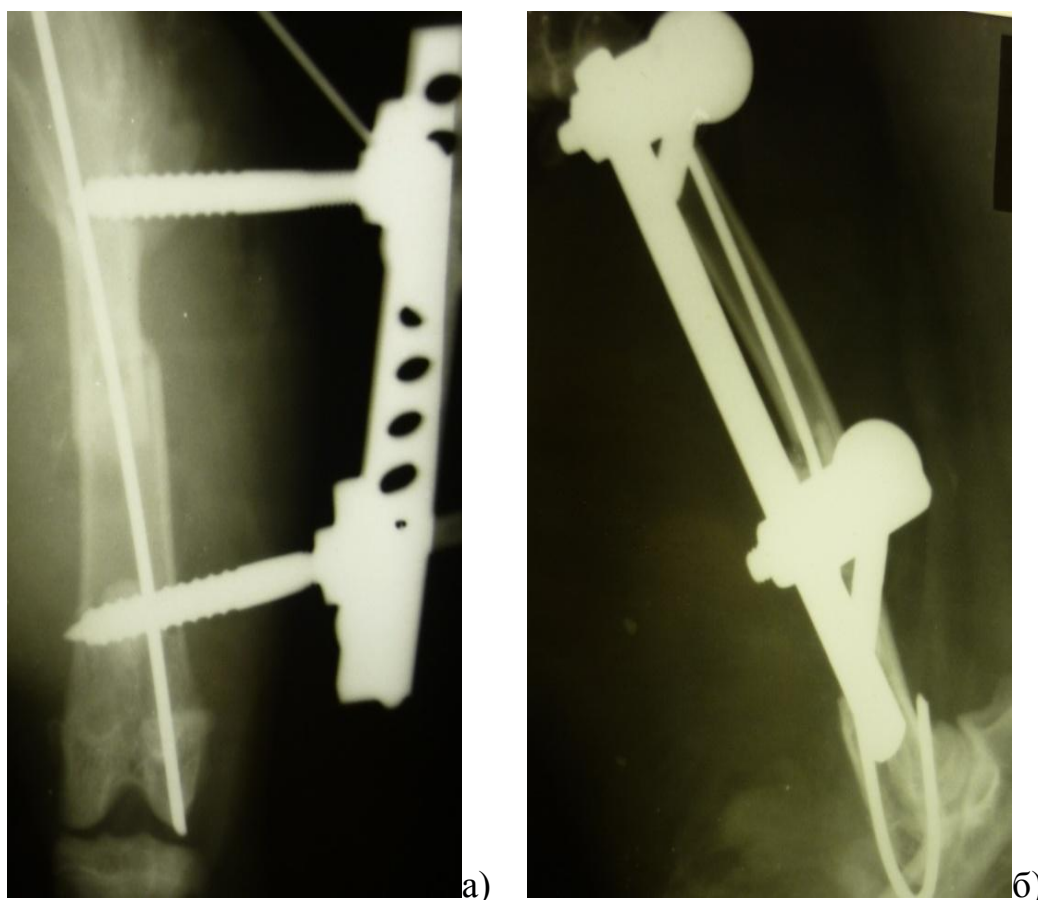


Рис. 8 Рентгенограммы кроликов на момент демонтажа аппарата (30-е сутки) (а- контрольная, б – опытная группа).

### **3.2. Динамика гематологических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью**

Наиболее объективным методом оценки адаптационных механизмов организма является гематологический мониторинг. В зависимости от стадии травматической болезни происходит восстановление организма и характерные изменения в клинической картине крови [25]. Однако введение дополнительных биоактивных веществ в организм, будь то лекарственные вещества или биосовместимые поверхности, могут повлиять на адаптационные механизмы организма, а, следовательно, и на гематологические показатели.

На момент начала проведения исследования были взяты пробы крови в

качестве фоновых показателей. Достоверных различий в показателях периферической крови у животных обеих групп выявлено не было. Через сутки после проведения чрескостного остеосинтеза произошло снижение количественного показателя эритроцитов – в первой (контрольной) группе до  $5,10 \pm 0,22 \times 10^{12}/\text{л}$  (на  $1,42 \times 10^{12}/\text{л}$ ) (таблица 1), во второй группе -  $6,62 \pm 0,10 \times 10^{12}/\text{л}$  (на  $0,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ) (таблица 2). Уменьшение количества эритроцитов, как защитно-приспособительная реакция организма на костную травму, соответственно повлекло за собой снижение уровня гемоглобина (до  $107,20 \pm 4,00$  г/л и  $146,80 \pm 2,99$  г/л в контрольной и опытной группах соответственно) и гематокрита (до  $38,42 \pm 1,12\%$  и  $44,26 \pm 0,72\%$  в контроле и опыте соответственно). Уровень лейкоцитов у животных обеих групп повысился в первой группе на  $9,26 \times 10^9/\text{л}$  ( $19,48 \pm 0,70 \times 10^9/\text{л}$ ), во второй – на  $7,96 \times 10^9/\text{л}$  ( $17,62 \pm 0,74 \times 10^9/\text{л}$ ). Колебания СОЭ, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и базофилов у животных обеих групп носили недостоверную динамику. Уровень сегментоядерных нейтрофилов в контрольной группе повысился на 16,0 %, в опытной – на 14,0%. Это повлекло перераспределение в лейкограмме. Из-за увеличения числа зрелых форм нейтрофилов произошло снижение количества лимфоцитов. В контрольной группе – на 17,2%, в опытной – на 10,6%. Описанные изменения в целом свидетельствуют о реакции организма на травму и соответствие первой стадии травматической болезни.

Через трое суток после операции происходило увеличение уровня эритроцитов во всех группах -  $8,77 \pm 2,77 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $11,60 \pm 3,53 \times 10^{12}/\text{л}$  в контрольной и опытной соответственно, что свидетельствует о включении адаптационных механизмов организма. Увеличение произошло соответственно на  $3,67 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $4,98 \times 10^{12}/\text{л}$ . В группе контроля прослеживалось увеличение гематокрита с одновременным незначительным падением уровня гемоглобина ( $66,70 \pm 20,78\%$  и  $104,58 \pm 2,99$  г/л соответственно).

Таблица 1

Динамика гематологических показателей травматологически больных кроликов контрольной группы (n=10, M±m)

Показатели, ед. изм.	Норма (по Ozegbe P.C.)	До начала опыта	1сутки	3 сутки	7 сутки	14сутки	30 сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9-8,1	6,52±0,40	5,10±0,22	8,77±2,77	5,73±1,61	4,14±0,17	4,94±0,52
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,9-9,0	10,22±0,64	19,48±0,70	32,80±7,00	35,10±10,51	17,48±1,64	12,38±0,63
Гематокрит, %	35-45	41,40±0,81	38,42±1,12	66,70±20,78	39,60±13,11	25,10±1,07	42,56±1,90
Гемоглобин, г/л	105-125	146,98±6,61	107,20±4,00	104,58±2,99	166,67±46,61	107,20±3,27	141,40±3,44
СОЭ, мм/ч	0,2-0,4	3,40±0,80	3,00±0,22	27,67±10,91	18,33±4,80	8,94±2,87	4,60±0,83
Эозинофилы, %	1-3	4,00±0,71	3,80±0,52	6,00±1,47	9,00±2,68	3,60±1,23	1,20±0,68
Палочкоядерные, %	5-9	2,00±0,50	2,20±0,28	4,33±2,15	2,60±0,18	1,40±0,49	1,00±0,32
Сегментоядерные, %	33-39	41,60±3,03	57,60±2,22	79,67±21,77	89,33±25,79	26,00±8,04	25,00±7,23
Моноциты, %	1-3	3,20±1,06	4,20±0,38	5,33±1,65	3,00±0,22	2,00±0,84	2,60±1,13
Лимфоциты, %	43-62	45,2±3,83	28,00±2,24	63,67±20,25	32,00±3,96	24,60±7,35	28,00±8,73
Базофилы, %	0-2	4,00±0,45	4,20±0,33	7,67±1,65	2,80±0,49	2,40±0,66	2,20±0,82

Таблица 2

Динамика гематологических показателей травматологически больных кроликов опытной группы  
(n=10, M±m, \*\*\* - p≤0,05, \*\* - p≤0,005, \* - p≤0,001)

Показатели, ед. изм.	Норма (по Ozegbe P.C.)	До начала опыта	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,9-8,1	6,72±0,08	6,62±0,10*	11,60±3,53	7,00±1,98	5,98±0,42*	6,68±0,16**
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,9-9,0	9,66±0,29	17,62±0,74	29,37±9,03	15,97±4,84	10,52±0,79*	9,04±0,23*
Гематокрит, %	35-45	42,40±1,26	44,26±0,72*	74,90±21,14	56,30±15,45	35,12±2,27**	38,16±2,28
Гемоглобин, г/л	105-125	157,40±3,10	146,80±2,99*	150,12±2,89*	199,00±54,09	122,80±1,98*	151,60±5,66
СОЭ, мм/ч	0,2-0,4	4,00±0,77	1,80±0,53	21,67±5,96	15,33±3,64	5,00±0,50	2,80±0,52
Эозинофилы, %	1-3	5,20±1,11	2,80±0,50	6,00±1,22	3,20±0,65	3,80±1,27	1,40±0,46
Палочкоядерные, %	5-9	2,80±1,24	2,60±0,39	3,00±0,71	1,20±0,26*	1,40±0,48	0,80±0,26
Сегментоядерные, %	33-39	42,80±0,62	56,80±0,98	71,33±14,43	67,67±13,90	33,00±10,62	25,40±7,35
Моноциты, %	1-3	4,80±0,33	4,20±0,84	5,67±1,118	2,00±0,50****	2,60±1,01	1,40±0,87
Лимфоциты, %	43-62	40,40±3,16	29,80±1,52	40,33±10,47	31,20±4,02	17,40±5,37	27,80±9,16
Базофилы, %	0-2	4,00±0,67	3,80±0,33	7,00±2,42	1,80±0,19****	4,20±1,11	3,20±1,18

У животных же опытной группы увеличение количества гемоглобина составило 3,32 г/л, а гематокрита – на 30,64%. Также заметным стало увеличение количества лейкоцитов у кроликов обеих групп: на  $22,58 \times 10^9$ /л в контроле и на  $19,71 \times 10^9$ /л в опыте от исходного уровня клеток данного пула. Данный факт говорит в пользу начала второй фазы регенерации костной ткани в месте перелома. Ярким признаком развития воспалительных постоперационных и посттравматических явлений служит уровень СОЭ. В обеих группах его уровень резко увеличился, составив в контроле  $27,67 \pm 5,96$  мм/ч (на 24,27 мм/ч выше, чем исходный уровень), в опыте –  $21,67 \pm 5,96$  мм/ч (на 21,67 мм/ч выше, чем до начала проведения исследования). Анализ лейкограммы подтвердил наличие воспалительных явлений, а также ответную реакцию организма для локализации и минимизации постоперационных последствий. Об этом свидетельствовало увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов (с  $56,8 \pm 0,98\%$  до  $71,33 \pm 14,43\%$ ), моноцитов (с  $4,2 \pm 0,84\%$  до  $5,67 \pm 1,12\%$ ), базофилов ( $3,8 \pm 0,33\%$  до  $7,0 \pm 2,42\%$ ) и лимфоцитов (с  $29,8 \pm 1,52\%$  до  $40,33 \pm 10,47\%$ ) в опытной группе. Аналогичная картина просматривалась в крови животных контрольной группы. Уровень эозинофилов увеличился на 2,2% ( $6,0 \pm 1,47\%$ ), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на 2,13% ( $4,33 \pm 2,15\%$ ) и 22,07% ( $79,67 \pm 21,77\%$ ), моноцитов на 1,13% ( $5,33 \pm 1,65\%$ ), лимфоцитов на 35,67% ( $63,67 \pm 20,25\%$ ), базофилов на 3,47 % ( $7,67 \pm 1,65\%$ ). Описанные изменения характеризуют острый период травматической болезни и знаменуют собой катаболическую фазу развития травматического периода.

Через семь суток исследования в контрольной группе воспаление продолжало сохраняться. Данный факт основывается на высоких показателях уровня лейкоцитов ( $35,10 \pm 10,51 \times 10^9$ /л) и СОЭ ( $18,33 \pm 4,80$  мм/ч). При этом количество эритроцитов и гематокрита продолжало снижаться на  $3,04 \times 10^{12}$ /л и 27,1% соответственно. Анализ лейкограммы показал увеличение количества зрелых форм нейтрофилов (на 9,66%). Также следует отметить увеличение уровня эозинофилов до  $9,0 \pm 2,68\%$ . Возможно, это свидетельствует об

аллергизации организма продуктами распада. Отличительной чертой гематологических показателей кроликов опытной группы на 7-е сутки исследования явилась отрицательная динамика общего количества лейкоцитов – на  $13,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $15,97 \pm 4,84 \times 10^9/\text{л}$ ) и СОЭ на  $6,34 \text{ мм/ч}$  ( $15,33 \pm 3,64 \text{ мм/ч}$ ). Произошло снижение процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на 1,8% и 3,66% соответственно, лимфоцитов (до  $31,2 \pm 4,02\%$ ) и моноцитов (до  $2,0 \pm 0,5\%$ ).

Анализ гематологических показателей животных контрольной группы через 14 суток после операции показал следующее. Уровень гематокрита снизился ниже референсного значения, составив  $25,1 \pm 0,07\%$ . При этом количество эритроцитов и гемоглобина также снизилось – на  $1,59 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $49,47 \text{ г/л}$  соответственно. Что же касается маркеров воспаления, то общее количество лейкоцитов и СОЭ также претерпели снижение, остановившись на уровне  $17,48 \pm 1,64 \times 10^9/\text{л}$  и  $8,94 \pm 2,87 \text{ мм/ч}$  соответственно. Анализ лейкограммы установил снижение содержания эозинофилов ( $3,6 \pm 1,23\%$ ), сегментоядерных нейтрофилов на  $66,33\%$  ( $26,0 \pm 8,04\%$ ) и лимфоцитов ( $24,6 \pm 7,35\%$ ). В группе опыта снижение уровня лейкоцитов произошло на  $5,45 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ на  $10,33 \text{ мм/ч}$ , что свидетельствует о минимизации воспалительных явлений в организме. При этом количество зрелых форм нейтрофилов достигло отметки в  $33,0 \pm 10,62\%$ . Уровни палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и базофилов не носили какой-либо яркой динамики. Количество лимфоцитов снизилось до  $17,4 \pm 5,37\%$ . Описанная картина может свидетельствовать о слабой степени угнетения кроветворения у всех животных контрольной группы и продолжающимся у них воспалением. Общая картина гематологических показателей кроликов опытной группы говорит о завершённой ранней анаболической фазе травматического процесса.

К моменту окончания исследования у животных контрольной группы уровень эритроцитов так и не достиг изначального показателя, составив  $4,94 \pm 0,52 \times 10^{12}/\text{л}$  (против  $6,52 \pm 0,40 \times 10^{12}/\text{л}$ ). Количество лейкоцитов превышало

как показатели до начала проведения исследования ( $10,22 \pm 0,64 \times 10^9/\text{л}$ ), так и референсные. СОЭ также было выше изначального значения на 1,2 мм/ч. Признаков угнетения эритропоэза не выявлено – количество эритроцитов  $4,940,52 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрита  $42,56 \pm 1,90\%$ , гемоглобина  $141,4 \pm 3,44$  г/л. Анализ динамики показателей лейкограммы существенных изменений не выявил. У кроликов опытной группы показатели красной крови находились в рамках референтных величин – эритроциты  $6,68 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин –  $151,6 \pm 5,66 \times 10^9/\text{л}$ , гематокрит –  $38,16 \pm 2,28$  г/л. Показатель СОЭ составил  $2,8 \pm 0,52$  мм/ч. Из показателей лейкограммы следует отметить увеличение лимфоцитов на 12,6% ( $27,8 \pm 9,16\%$ ) (диаграмма 1).

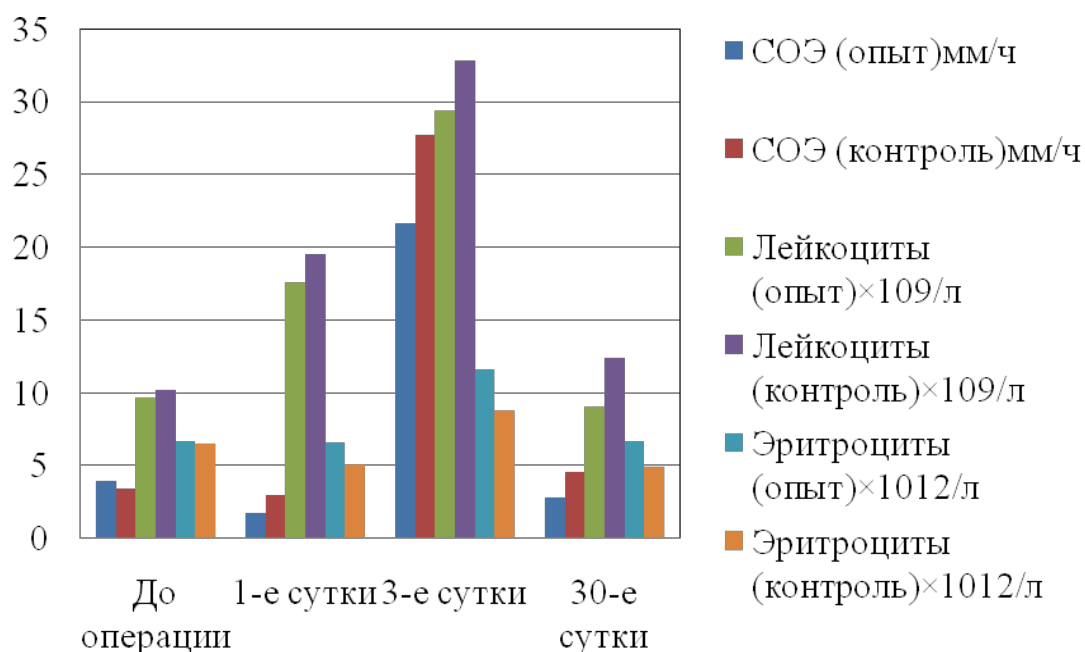


Диаграмма 1 Динамика гематологических изменений кроликов.

### 3.3. Динамика биохимических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью

Для выявления токсического воздействия предлагаемого изделия требуется проведение биохимического исследования показателей крови в динамике на протяжении всего периода наблюдения. Поэтому нами проводился



мониторинг биохимических показателей, характеризующих работу жизненно важных органов, а также минерального обмена у животных, которым были установлены остеофиксаторы. Из таблицы 3 следует, что до начала эксперимента уровень АЛТ составил в первой группе  $41,46 \pm 3,15$  U/L, АСТ  $33,82 \pm 2,37$  U/L, во второй —  $44,92 \pm 3,47$  U/L,  $42,52 \pm 3,22$  U/L соответственно. В дальнейшем наблюдалось их постепенное увеличение. Так в первые сутки после проведенного остеосинтеза в группе контроля АЛТ и АСТ составили  $73,72 \pm 6,97$  U/L и  $65,14 \pm 10,59$  U/L соответственно. Что превышало исходные показатели на  $32,26$  U/L и  $31,32$  U/L соответственно. В опытной группе АЛТ увеличилось на  $31,4$  U/L, составив  $76,32 \pm 5,67$  U/L, АСТ претерпела некоторое снижение — на  $6,04$  U/L, составив  $36,48 \pm 0,86$  U/L. На 3-е сутки данные показатели увеличились в первой группе АЛТ до  $119,23 \pm 36,55$  U/L и АСТ до  $90,90 \pm 29,88$  U/L. Положительная динамика составила  $45,51$  U/L и  $25,76$  U/L соответственно. В группе опыта АЛТ увеличилось до  $110,27 \pm 28,89$  (на  $33,95$ ) U/L и АСТ до  $42,13 \pm 12,53$  ( $5,65$ ) U/L. В данном случае очевидно влияние костной травмы, поскольку выполнялся флексионный перелом бедренной кости, который неизбежно сопровождается повреждением мягких тканей. Следует отметить, что к 3-м суткам эксперимента разница в уровне АСТ контрольной и опытной группы составила  $48,77$  U/L (в 2,2 раза), что свидетельствует о наличии существенных воспалительных явлений в тканях кроликов контрольной группы. К 30-м суткам опыта показатели АЛТ и АСТ составили в группе контроля  $48,76 \pm 6,93$  U/L и  $59,40 \pm 7,47$  U/L соответственно. В опытной группе показатели были ниже —  $33,28 \pm 1,23$  U/L и  $29,48 \pm 3,36$  U/L соответственно, что говорит об отсутствии воспаления в области контакта остеофиксаторов с мягкими тканями у животных второй группы (диаграмма 2).

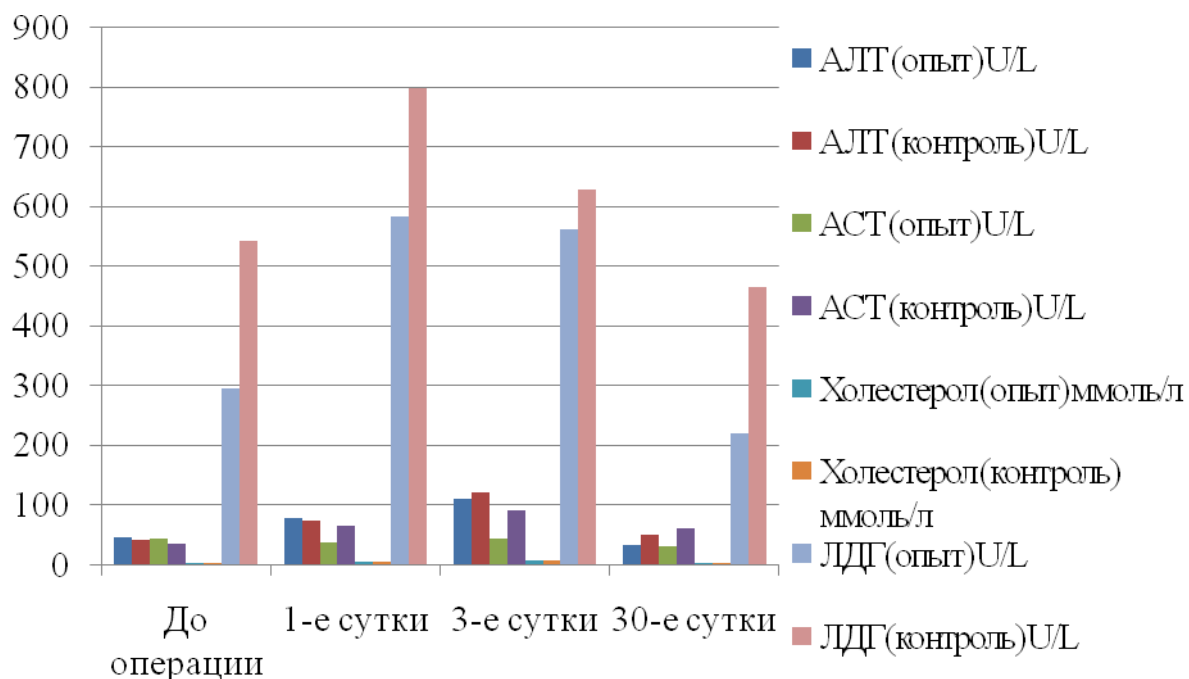


Диаграмма 2 Динамика некоторых биохимических показателей крови кроликов в постоперационный период

До постановки эксперимента уровень билирубина в контрольной группе составил  $4,1 \pm 1,33$  мкмоль/л (таблица 3), в опыте-  $2,04 \pm 0,45$  мкмоль/л (таблица 4). В дальнейшем в группе контроля прослеживалось резкое увеличение данного показателя до  $28,42 \pm 18,28$  мкмоль/л (на  $24,32$  мкмоль/л). К 3-м суткам происходила его нормализация –  $10,47 \pm 3,40$  мкмоль/л. В последующем уровень билирубина незначительно изменялся, оставаясь в пределах физиологических величин ( $5,62 \pm 1,32$  мкмоль/л на 30-е сутки исследования). В опытной группе количественный показатель билирубина находился в рамках физиологических величин в течение всего эксперимента —  $7,77 \pm 2,05$  мкмоль/л на 3-и сутки исследования,  $2,90 \pm 0,31$ ,  $4,66 \pm 0,44$  и  $3,0 \pm 0,5$  мкмоль/л на 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента соответственно. Количественный показатель ЛДГ в контрольной группе носил разнонаправленную динамику на разных этапах постоперационного периода. Максимальное значение было выявлено на 7-е

сутки –  $1387,76 \pm 146,46$  U/L. В опытной группе также выявлено два пика с максимальной концентрацией ЛДГ в крови на 7-е сутки –  $694,20 \pm 56,90$  U/L, что ниже показателя контрольной группы почти в 2 раза (на  $693,56$  U/L). Аналогичную динамику показала и  $\alpha$ -амилаза, с той разницей, что максимальная ее концентрация наблюдалась в первые сутки после проведенной операции –  $315,40 \pm 20,93$  U/L в контроле и  $301,40 \pm 8,37$  U/L в опыте.

Поскольку в данном эксперименте был смоделирован перелом, то справедливо повышение активности щелочной фосфатазы в постоперационном периоде. До начала эксперимента данный показатель составил в первой группе  $130,60 \pm 18,89$  U/L, во второй –  $184,80 \pm 18,16$  U/L; на 3-и сутки  $238,67 \pm 63,90$  U/L и  $205,33 \pm 62,50$  U/L соответственно; по окончании эксперимента в контрольной группе  $82,94 \pm 27,51$  U/L, в опытной –  $78,06 \pm 4,74$  U/L. Максимальное значение уровень щелочной фосфатазы достиг к третьим суткам. Превышение изначальных показателей составило  $108,07$  U/L и  $20,53$  U/L соответственно. Таким образом, можно предположить, что в группе опыта быстрее происходил процесс восстановления ее архитектоники.

Таблица 3

## Динамика биохимических показателей крови контрольной группы кроликов (n=5, M±m)

Показатели, единицы измерений	Норма (по Ozegbe P.C.)	До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
АЛТ, U/L	14-80	41,46±3,15	73,72±6,97	119,23±36,55	66,36±5,68	56,58±6,34	48,76±6,93
АСТ, U/L	14-113	33,82±2,37	65,14±10,59	90,90±29,88	60,58±4,89	55,28±6,23	59,40±7,47
Билирубин, мкмоль/л	0-12	4,10±1,33	28,42±18,28	10,47±3,40	3,78±1,19	7,78±1,41	5,62±1,32
α-амилаза, U/L	200-500	253±8,26	315,40±20,93	273,14±5,11	312,80±14,85	243,60±17,15	267,20±10,33
Холестерин, ммоль/л	3,5-6,0	3,16±0,32	4,02±0,26	5,93±1,72	4,14±0,14	4,66±0,31	2,72±0,16
Общий белок, г/л	54-75	79,32±2,15	60,28± 3,71	136,9±7,90	88,28±1,46	69,40±2,17	93,48±6,46
Альбумины, г/л	25-45	35,30±1,23	34,76±1,13	57,77±16,13	33,04±1,03	31,50±1,60	44,50±1,27
Глобулины, г/л	19-35	44,02±3,24	25,52±2,56	79,13±35,55	55,24±2,22	37,90±1,89	48,98±3,90
Креатинин, ммоль/л	44-221	86,40±4,48	121,94±5,12	212,03±61,26	85,84±1,08	123,22±8,19	160,42±3,96
Мочевина, ммоль/л	4,6-10,4	10,08±1,61	7,68±0,69	28,30±10,72	6,02±0,62	8,48±0,68	8,06±1,18
ЩФ, U/L	28-129	130,60±18,89	122,00±8,08	238,67±63,90	125,60±7,14	71,60±6,77	82,94±27,51
ЛДГ, U/L	132-252	541,08±82,75	797,30±96,89	626,43±239,10	1387,76±146,46	1154,70±326,39	463,74±27,95
Са, ммоль/л	3,0-5,0	4,16±0,60	7,48±0,28	4,62±0,38	3,80±0,21	3,66±0,31	3,56±0,09
Р, ммоль/л	2-8	2,76±0,11	3,50±0,08	5,90±1,59	3,06±0,17	2,20±0,19	3,26±0,43
К, ммоль/л	3,7-6,8	5,28±0,31	4,98±0,25	8,17±2,36	4,92±0,45	6,50±0,49	2,18±0,39
Fe, ммоль/л	20-40	37,02±4,59	16,98±2,07	24,93±8,03	21,92±1,94	21,98±0,46	35,50±6,17

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови опытной группы кроликов  
(n=5, M±m, \*\*\*\* - p≤0,05, \*\*\* - p≤0,01, \*\* - p≤0,005, \* - p≤0,001)

Показатели, единицы измерений	Норма (по Ozegbe P.C.)	До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
АЛТ, U/L	14-80	44,92±3,47	76,32±5,67	110,27±28,89	63,48±1,97	44,14±3,81**	33,28±1,23 *
АСТ, U/L	14-113	42,52±3,22	36,48±0,86*	42,13±12,51	32,92±1,36	28,64±1,67	29,48±3,36***
Билирубин, мкмоль/л	0-12	2,04±0,45	4,28±0,52	7,77±2,05	2,90±0,31	4,66±0,44	3,00±0,50
α-амилаза, U/L	200-500	198,20±13,66***	301,40±8,37	254,20±19,75	286,00±6,30**	266,60±10,88	242,20±10,36
Холестерин, ммоль/л	3,5-6,0	1,52±0,07****	3,32±0,17*	6,67±2,10	5,14±0,61	5,36±0,62	2,56±0,23
Общий белок, г/л	54-75	63,94±4,32****	74,88±2,27****	132,76±10,17	120,40±3,19	82,26±2,52	105,04±0,45
Альбумины, г/л	25-45	38,60±2,14	33,58±1,82	55,67±15,81	60,98±1,74	34,10±0,48	34,20±1,95
Глобулины, г/л	19-35	25,34±5,41***	43,30±2,00 ****	77,10±23,54	59,42±2,98	48,28±2,80***	71,18±2,32
Креатинин, ммоль/л	44-221	82,66±2,22	122,36±2,59	169,60±51,76	67,02±5,08 ****	61,70±4,79	70,84±2,28
Мочевина, ммоль/л	4,6-10,4	10,24±0,47	6,94±0,42	10,50±3,53	6,42±0,56	5,90±0,57	8,12±0,82
ЩФ, U/L	28-129	184,80±18,16 *	117,00±6,24	205,33±62,50	124,40±20,16	47,76±5,33	78,06±4,74
ЛДГ, U/L	132-252	295±17,31	582,12±34,68*	560,27±205,09	694,20±56,90	423,22±46,92	218,82±36,04
Са, ммоль/л	3,0-5,0	4,76±0,56	6,64±0,16*	3,80±0,19	3,90±0,19	3,02±0,05	4,06±0,21
Р, ммоль/л	2-8	3,12±0,13	2,50±0,08****	3,25±0,30	3,42±0,16	2,00±0,23	2,82±0,21
К, ммоль/л	3,7-6,8	3,98±0,15****	4,62±0,39	8,57±2,29	5,64±0,21	4,90±0,39	3,70±0,43
Fe, ммоль/л	20-40	34,56±1,86	31,04±2,23 ****	22,90±7,80	18,50±0,50	28,06±1,29	26,14±0,88

Анализ биохимических показателей сыворотки крови установил, что за период репаративного остеогенеза уровень креатинина и мочевины выходил за рамки физиологических показателей, но к завершению вернулся в пределы физиологической нормы. До начала эксперимента их уровень составил в контрольной группе  $86,40 \pm 4,48$  и  $10,08 \pm 1,61$  ммоль/л, а опытной  $82,66 \pm 2,22$  и  $10,24 \pm 0,47$  ммоль/л соответственно. Через трое суток содержание креатинина и мочевины в первой группе составило  $212,03 \pm 61,26$  и  $28,30 \pm 10,72$  ммоль/л. Во второй группе уровень креатинина достиг  $169,60 \pm 51,76$  ммоль/л, мочевины -  $10,50 \pm 3,53$  ммоль/л, что больше показателей первых суток на  $47,24$  ммоль/л и  $3,56$  ммоль/л соответственно. К концу эксперимента показатели креатинина и мочевины составили в первой группе  $160,42 \pm 3,96$  и  $8,06 \pm 1,18$  ммоль/л, во второй группе  $70,84 \pm 2,28$  и  $8,12 \pm 0,82$  ммоль/л (диаграмма 3). Данные свидетельствуют об отсутствии патологического действия остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана на фильтрационную способность почек у животных опытной группы. Снижение травматизации во время проведения остеосинтеза приводит к образованию незначительного количества побочных продуктов распада тканей, что не оказывает существенного негативного влияния на фильтрационную способность почек.

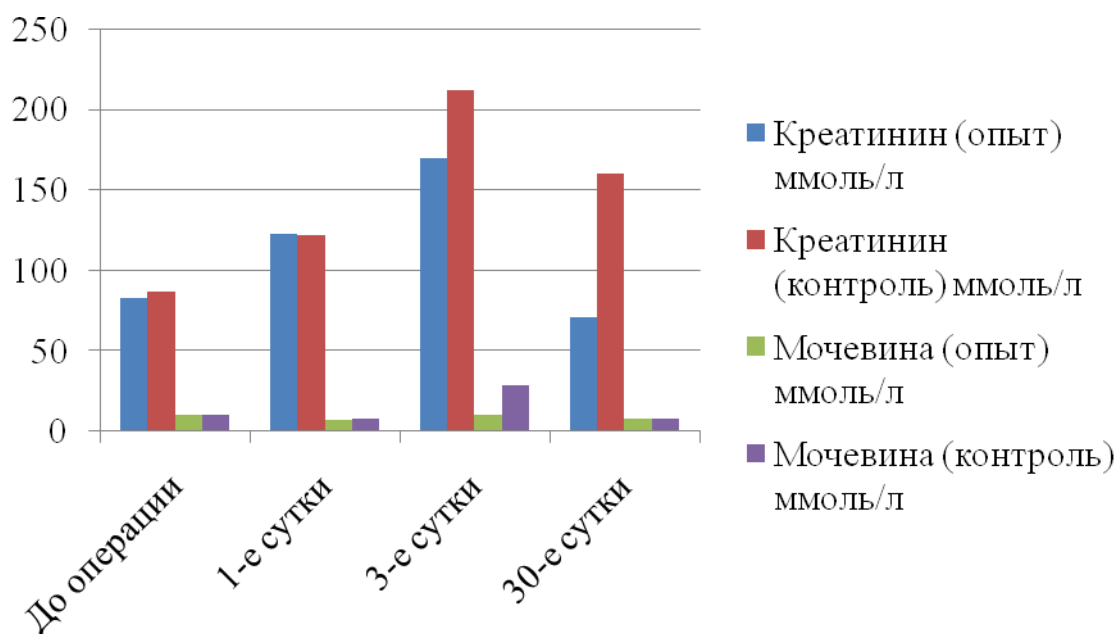


Диаграмма 3. Динамика показателей азот выделительной системы функции почек кроликов

Динамика общего белка соответствовала стадийности травматической болезни в обеих группах. В группе контроля в первые сутки наблюдалось некоторое снижение ( $60,28 \pm 3,71$  г/л) с последующим повышением до  $136,9 \pm 7,90$  г/л. В опытной группе происходило плавное увеличение общего белка до  $132,76 \pm 10,17$  г/л. И лишь на 14-е сутки показатели общего белка соответствовали норме. Увеличение общего белка происходило чаще синхронно за счет увеличения как альбуминов, так и глобулинов.

До начала эксперимента в контрольной группе количественный показатель кальция и фосфора составил  $4,16 \pm 0,60$  и  $2,76 \pm 0,11$  ммоль/л соответственно, а в опытной  $4,76 \pm 0,56$  и  $3,12 \pm 0,13$  ммоль/л соответственно. На третьи сутки уровень кальция в контрольной группе достиг  $4,62 \pm 0,38$  (выше на 0,46) ммоль/л, в опытной —  $3,80 \pm 0,19$  (ниже на 0,94) ммоль/л. При этом количество фосфора превысило кальций, составив  $5,90 \pm 1,59$  ммоль/л, что выше исходного числа на 3,14 ммоль/л. К 14-м суткам в контрольной группе снижение происходило плавно до  $3,66 \pm 0,31$  ммоль/л. В опытной

группе после незначительного увеличения на 7-е сутки ( $3,90 \pm 0,19$  ммоль/л), количество кальция составило  $3,02 \pm 0,05$  ммоль/л. На момент окончания эксперимента уровень кальция и фосфора составил в контрольной группе  $3,56 \pm 0,09$  и  $3,26 \pm 0,43$  ммоль/л соответственно, а в опытной  $4,06 \pm 0,21$  и  $2,82 \pm 0,21$  ммоль/л соответственно. Данная динамика свидетельствует о выходе кальция в кровеносное русло после остеосинтеза. Однако в последующем уровень кальция вернулся в рамки физиологических величин, как в группе контроля, так и в группе опыта.

### **3.4 Морфологические изменения в бедренных костях после установки титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью**

Морфологическая картина костной ткани на каждом этапе формирования костной мозоли сугубо индивидуальна, следовательно, при визуализации кости можно определить, на каком этапе консолидации в данный момент находятся костные отломки и какие изменения происходят на макроуровне.

Морфологические исследования проводили на 30-е сутки после установки аппаратов внешней стержневой фиксации. Оценивали макроскопическое состояние мягких тканей и кости в зоне перелома, а так же вокруг остеофиксаторов.

При осмотре мягких тканей бедра над местом перелома у кроликов обеих групп существенных различий выявлено не было. Так в области разреза наблюдали плотный рубец. Вокруг него мышцы были без видимых изменений, гладкие, эластичные, красного цвета, блестящие. Снаружи они были покрыты фасцией (рис. 9).



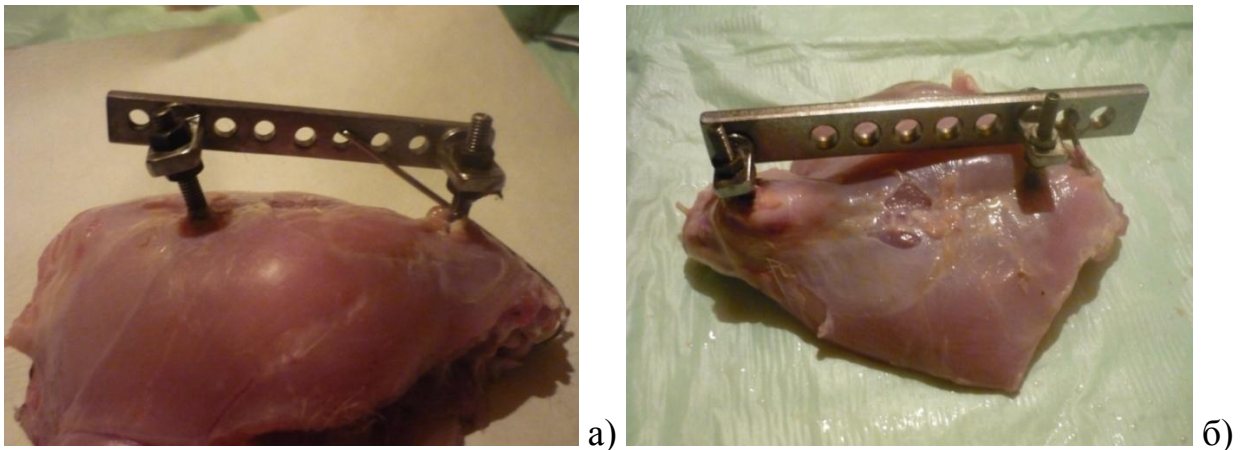


Рис. 9 Внешний вид бедра кроликов контрольной (а) и опытной (б) групп.

Однако при осмотре зоны введения остеофиксаторов были обнаружены некоторые различия. У животных контрольной группы вокруг одного или двух фиксаторов наблюдали уплотнение мягких тканей, их выбухание наружу и отделение от стержня, цвет мышц на данном участке был ярко красный с серым ободком на краю, непосредственно прилегающему к остеофиксатору, что может свидетельствовать о некротических изменениях мягких тканей. У животных же опытной группы мягкие ткани на интересующем нас участке плотно прилегали к стержню, не отличались по цвету и консистенции от окружающих.

Бедренная кость кроликов обеих групп макроскопически представляла собой однородную структуру. Зона перелома хорошо визуализировалась, за счет увеличения диаметра костной мозоли. Место нарушения целостности у некоторых кроликов в независимости от группы можно было определить по прерыванию кортикальной пластинки. При этом необходимо отметить, что плотность вновь сформированной костной ткани была достаточной для выполнения стато-динамических функций после демонтажа аппарата (рис. 10).

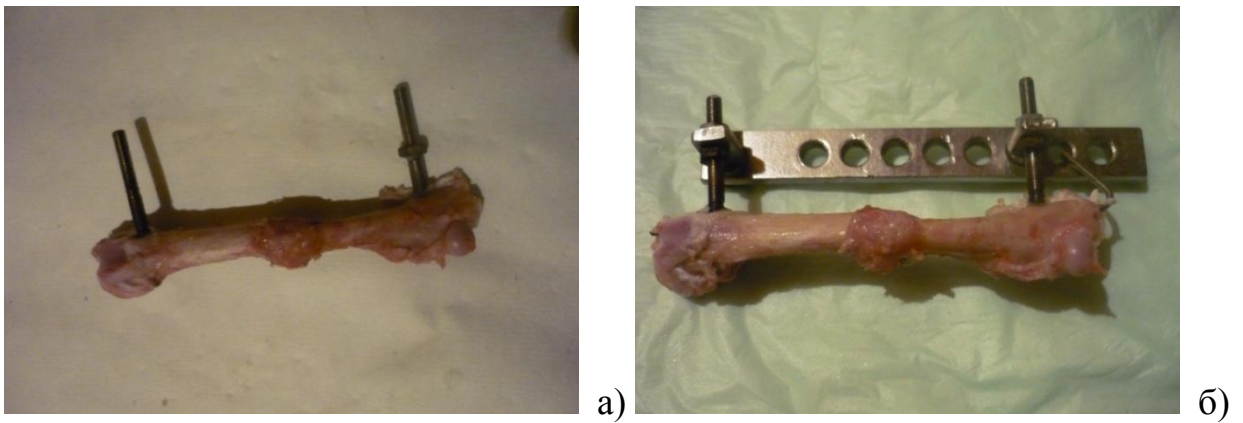


Рис. 10 Внешний вид бедренных костей кроликов контрольной (а) и опытной (б) групп.

В месте введения остеофиксаторов у кроликов опытной и контрольной группы были выявлены некоторые различия. Так в группе контроля в месте введения одного или двух стержней наблюдали выбухание периоста, утолщение надкостницы. В группе опыта места введения остеофиксаторов можно было определить лишь по сквозным отверстиям в кости (рис. 11).

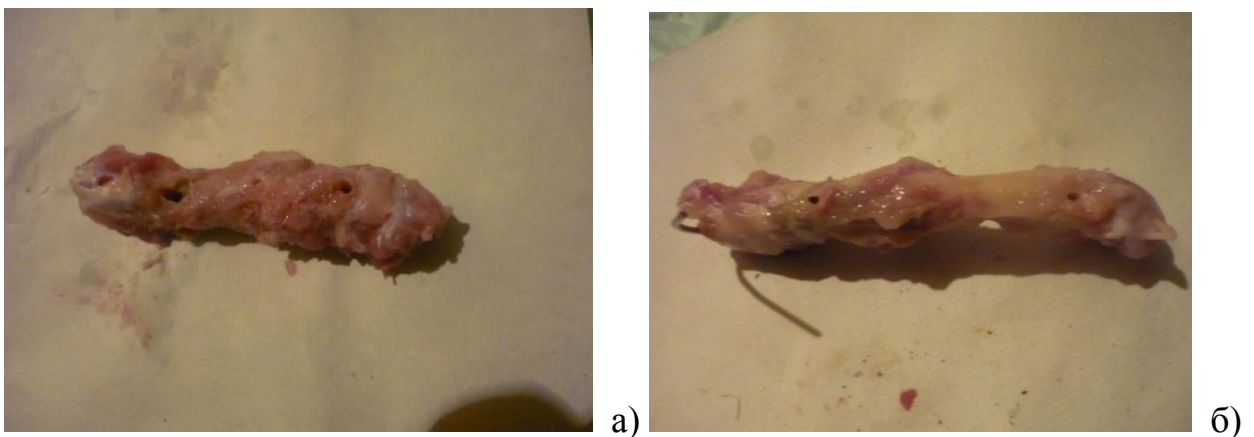


Рис. 11 Внешний вид бедренных костей кроликов контрольной (а) и опытной (б) групп. Отверстия от введения остеофиксаторов.

### 3.5 Внешний вид остеофиксаторов после извлечения из кости

При патоморфологическом исследовании обращали внимание не только на состояние мягких тканей и кости на момент извлечения остеофиксаторов, но и на состояние поверхности самого фиксатора.

Незначительное увеличение под лупой позволило рассмотреть поверхность и сделать выводы о степени интеграции фиксатора в кость.

При внешнем визуальном осмотре извлеченных из кости остеофиксаторов была хорошо видна разница между образцами опытной и контрольной групп (рис. 12).



а)



б)

Рис. 12 Внешний вид остеофиксаторов после извлечения из кости (а – опытная группа, б – контрольная группа)

На образцах опытной группы наблюдали значительную адгезию слабо структурированной костной ткани. При незначительном увеличении хорошо было видно, что вновь образованная ткань плотно прилегает к поверхности остеофиксатора на всем его протяжении (рис. 13). При механическом воздействии на остеофиксатор опытной группы с помощью щетки средней жесткости для удаления костных остатков необходимо было приложить значительные усилия.

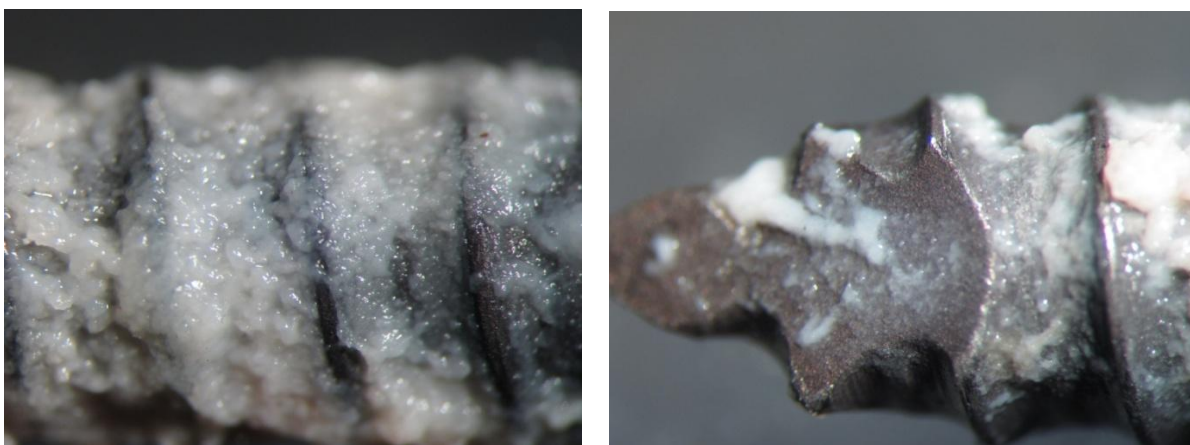


Рис. 13 Внешний вид остеοфиксатора опытной группы после извлечения из кости при увеличении под лупой (×5).

На образцах контрольной группы подобной интеграции тканей не наблюдали. После извлечения из кости поверхность остеοфиксаторов оставалась практически чистой и гладкой. Лишь при увеличении под лупой можно было рассмотреть небольшие участки слабоструктурированной вновь образованной костной ткани. Однако большая часть поверхности не была подвержена интеграции окружающих тканей (рис. 14). При механическом воздействии налет легко удалялся.

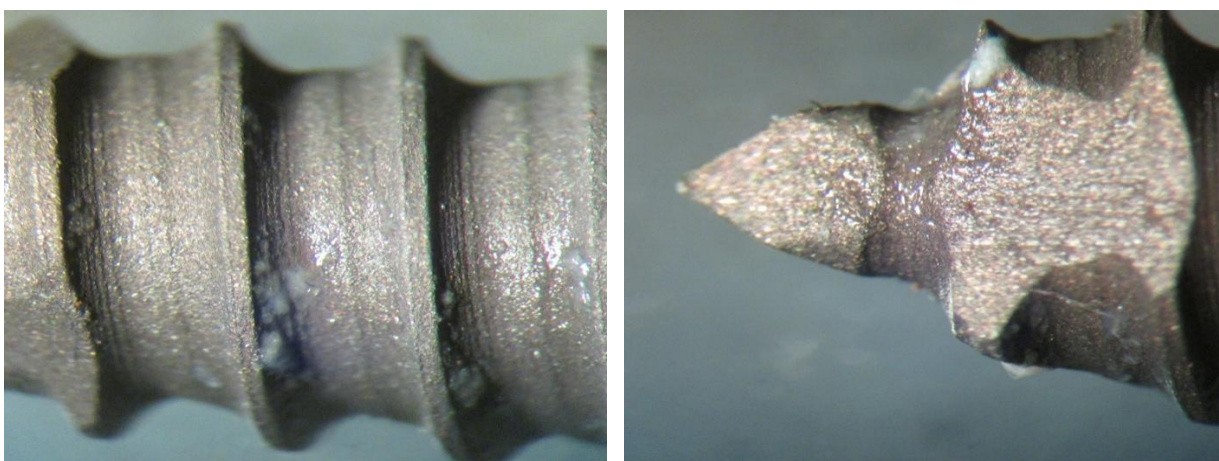


Рис. 14 Внешний вид остеοфиксатора контрольной группы после извлечения из кости при увеличении под лупой (×5).

### **3.6 Гистологические изменения в кости на границе с остеофиксатором**

Для гистологического исследования отбирали участки кости в местах введения отсеофиксаторов. Известно, что высокая биоинтеграция и биосовместимость покрытия характеризуются отсутствием воспалительной реакции на микроуровне и наличием вновь образованной костной ткани на границе фиксатора с костью. Чем более зрелой будет костная ткань в данном участке, тем выше биосовместимость и раньше происходит биоинтеграция имплантата [109].

При гистологическом исследовании фрагментов кости в зоне диафиза на границе с имплантатом кроликов опытной группы установлено, что стенки канала образованы зрелой компактной костной тканью. По периферии указанных участков (1-2 мм) отмечались признаки умеренной резорбции костной ткани. Раневой канал был выстлан узким слоем фиброзной ткани. Резорбция кости выражена слабо. На некотором удалении от раневого канала (1-2 мм) отмечались явления умеренно выраженной воспалительной инфильтрации. Указанный инфильтрат был представлен, преимущественно, лимфоцитами. Имело место замещение костной ткани незрелой хрящевой (рис.15).

В зоне эпифиза отмечена зрелая губчатая костная ткань с признаками активной лакунарной резорбции и перестройкой костных балок. В отдельных участках было выявлено замещение костной ткани незрелой хрящевой. Некоторые участки представляли собой плотную фиброзную ткань, в которой наблюдалась неравномерная воспалительная лимфоплазмочитарная периваскулярная инфильтрация. Отмечалось отчетливое костеобразование в виде крупных костных балок, анастомозирующих друг с другом, что свидетельствует о перестройке костных балок в компактную костную ткань (рис. 16).

В гистопрепаратах костей животных контрольной группы ткань эпифиза была образована зрелой губчатой костной тканью с признаками активной лакунарной резорбции и перестройкой костных балок. Костеобразование выражено слабо, представлено небольшими новообразованными костными балками. В некоторых участках костная ткань замещена незрелой хрящевой, в других участках – плотной фиброзной. В последней отмечены кровоизлияния с признаками организации (давность до одной недели) и неравномерная воспалительная лимфоцитарная инфильтрация. Имелись небольшие участки некротизированной костной ткани с фиброзной тканью по периферии и слабой лимфоцитарной инфильтрацией.

Канал после извлечения установленного остеофиксатора был выстлан незрелой фиброзной и незрелой хрящевой тканью, свежей и измененной кровью. Толщина новообразованной ткани доходила до 0,5 мм. В костной ткани по периферии канала отмечена значительная резорбция костных балок. В окружающей балку фиброзной ткани заметна значительная воспалительная инфильтрация (рис. 17).

В зоне диафиза компактная кость имела участки выраженной резорбции и некроза костной ткани (рис. 18). Отмечалось выраженное разрастание незрелой фиброзной и незрелой хрящевой тканей. Выявлялись значительные инфильтраты, образованные преимущественно лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами. В фиброзной ткани по периферии очагов некроза отмечено формирование гранулём по типу гранулём инородных тел. В отдельных участках происходило костеобразование в виде мелких костных балок, анастомозирующих друг с другом. Перестройка костных балок в компактную костную ткань отсутствовала (рис. 19).

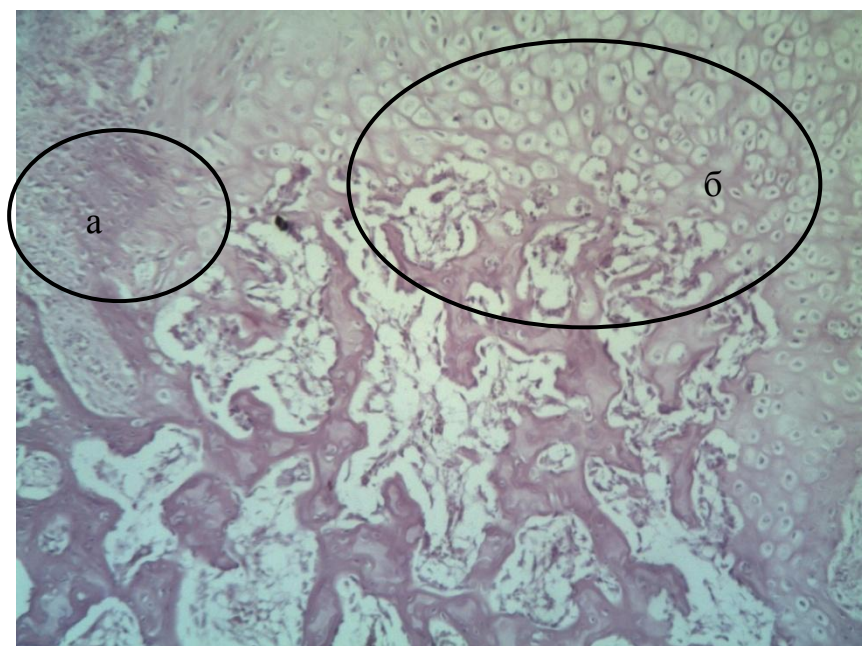


Рис. 15. Гистосрез бедренной кости кроликов опытной группы в месте введения остеофиксаторов. Фиброзная ткань (а), незрелая хрящевая ткань (б).

ГЭ×100 г

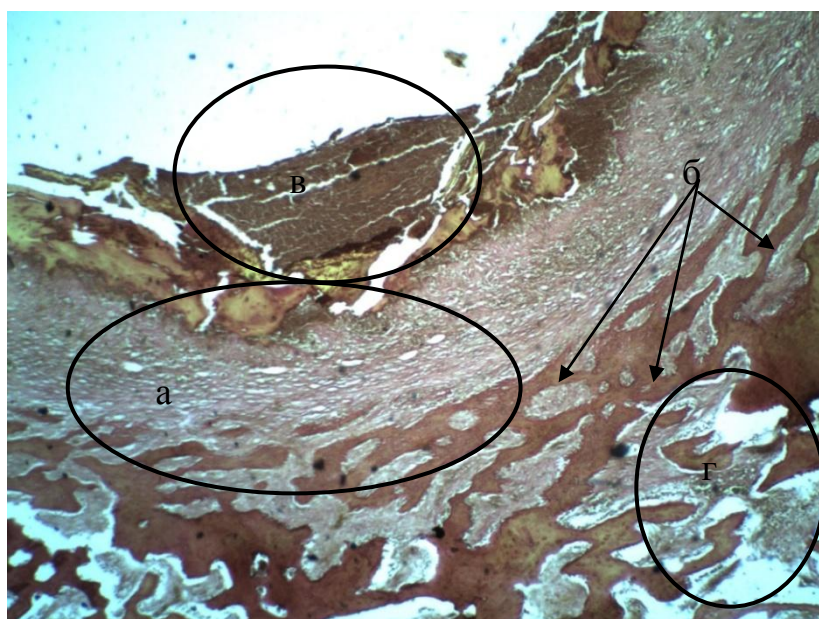


Рис.16 Гистосрез бедренной кости кроликов опытной группы в месте введения остеофиксаторов новообразованная хрящевая ткань (а), костные балки (б), Фрагменты застарелого кровотока (в), крупные костные

балки(г). ГЭ×100

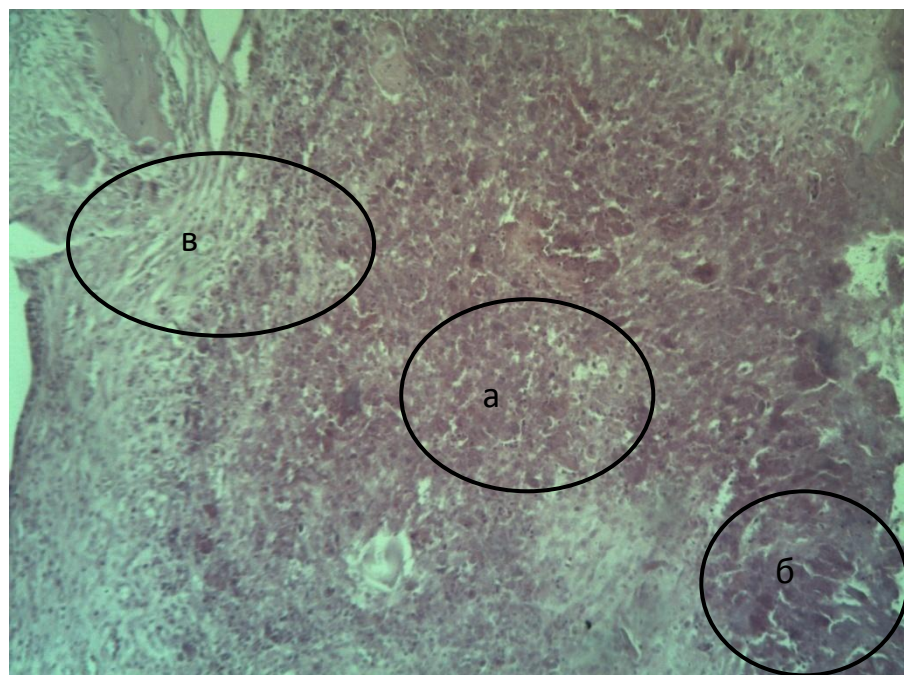


Рис. 17 Гистосрез бедренной кости кроликов контрольной группы в месте введения остеофиксаторов. Плотная фиброзная ткань (а), продукты кровоизлияния (б), единичные костные балки (в). ГЭ×100

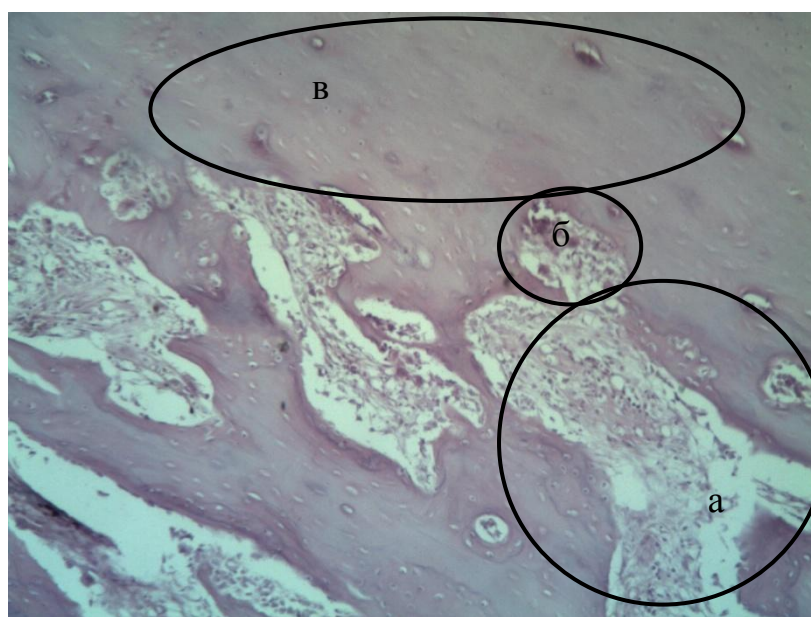


Рис.18 Гистосрез бедренной кости кроликов контрольной группы в месте введения остеофиксаторов. Компактная части кости (а) резорбированные участки кости (б), незрелая хрящевая ткань (в). ГЭ×100



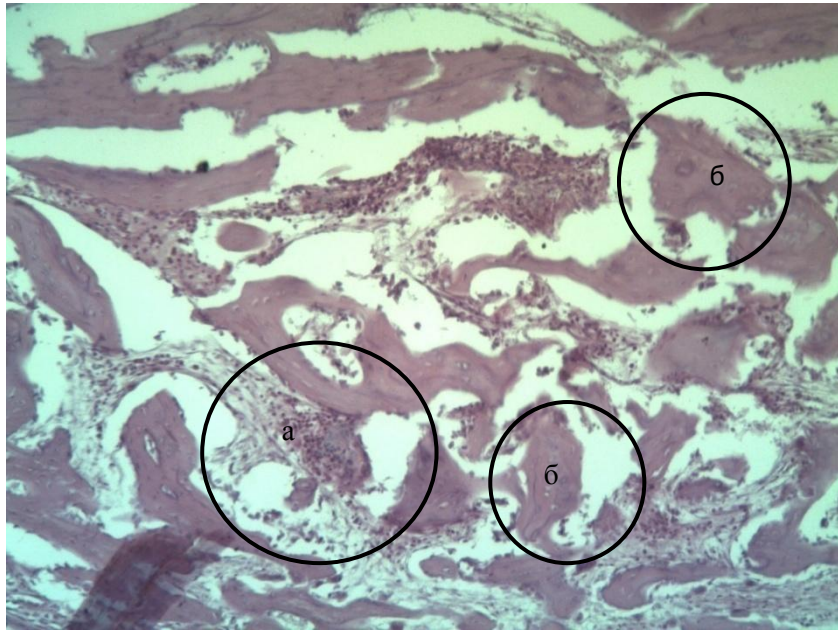


Рис. 19. Гистосрез бедренной кости кроликов контрольной группы в месте введения остеофиксаторов. Гранулемы по типу инородного тела по периферии очагов некроза (а), мелкие костные балки (б). ГЭ×100

#### 4. КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОСТЕОФИКСАТОРОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИВОТНЫМ

Для завершения исследований влияния предлагаемого наномодифицированного покрытия остеофиксаторов проводили клиническую апробацию на спонтанно травмированных животных.

Работа проводилась в период с 2012 по 2015 год на базе ветеринарной клиники доктора Анникова (г. Саратов) и ветеринарной клиники «Энималс» (г. Волгоград).

За данный период времени врачебная помощь была оказана 10-ти спонтанно травмированным животным. Из них 7 собак и 3 кошки различных пород и половозрастных групп.

Среди спонтанно травмированных животных с переломами костей предплечья было 4(40%) животных, костей голени – 3(30%), плечевой кости – 1(10%), бедренной кости – 2(20%) (диаграмма 4). Из них с простыми переломами наблюдалось 3(30%) животных, с переломами двух костей – 7(70%) (диаграмма 5).

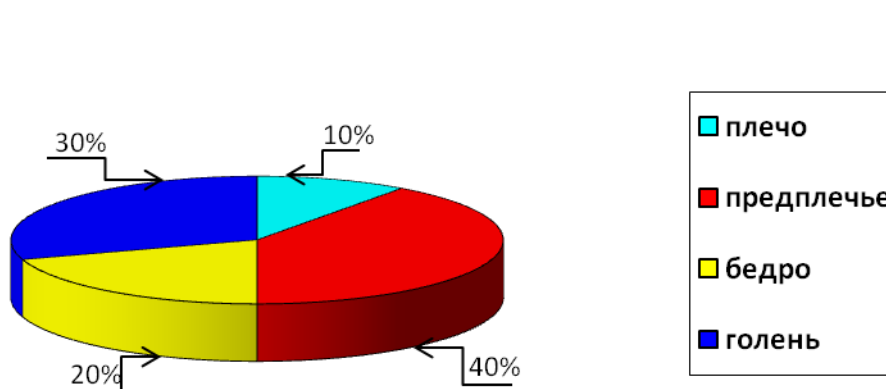


Диаграмма 4. Соотношение пациентов с переломами различных отделов периферического скелета

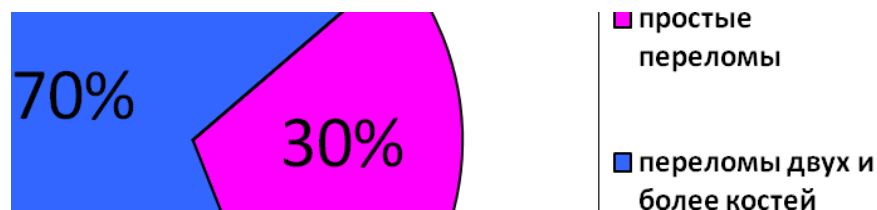


Диаграмма 5. Характеристика переломов костей по сложности

У животных, поступивших в клинику, проводили клинический осмотр со сбором анамнеза, измерением температуры тела, частоты дыхания, пульса, осмотром слизистых оболочек. Осматривали место травматизации с оценкой наличия локальной отечности, местной температуры, выраженности крепитации, наличия боли, наличия повреждения кровеносных сосудов, нарушения конфигурации конечности, выраженности хромоты, повреждении нервов. На момент обращения за ветеринарной помощью, в процессе лечения переломов и перед моментом демонтажа аппаратов проводилось рентгенологическое исследование.

При сборе анамнеза выясняли этиологический фактор костных травм. Среди причин переломов чаще всего встречались: падения с рук (3 животных, 30%), выпадения из окон с третьего по седьмой этажи ( 2 животных, 20%), автомобильные травмы (3 животных, 30%), жестокое обращение с животными ( 2 животных, 20%) (диаграмма 6).

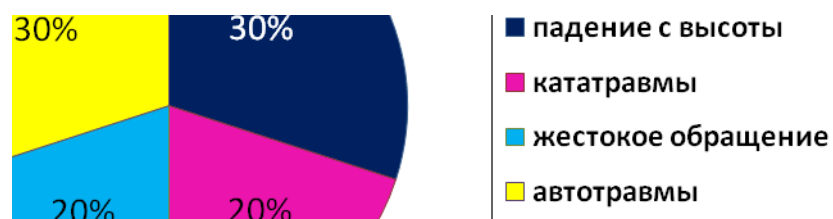


Диаграмма 6. Процентное соотношение этиологического фактора костного травматизма животных

При обращении в ветеринарную клинику измерение температуры показывало, что она была либо в рамках референтных величин, либо чуть ниже ( $36,6 - 37,3^{\circ}\text{C}$ ). Выраженность аппетита также была различной – от полного отказа от еда, до нормального ее поедания. У животных после авто- и кататравм наблюдались признаки шока – частое и поверхностное дыхание, скорость наполнения капилляров увеличивалась до 3 секунд, аппетит отсутствовал, тахикардия, субфебрильная температура тела, отсутствие мочеиспускание или миоглобинурия.

При поступлении животного сразу после воздействия травмирующего фактора обеспечивали стабилизацию состояния. С этой целью восстанавливали объем циркулирующей крови введением коллоидов (инфезол, стабизол, аминосол и пр.) или кристаллоидов (натрия хлорид, раствор Рингера, раствор Рингера-Локка, дисоль и пр.). Для стабилизации артериального давления использовался дофамин. С целью купирования шокового состояния, снижения проницаемости сосудистой стенки использовали глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), минимизации болевого синдрома применяли нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВС) (римадил, норокарп, анальгин, баралгин и др.). В зависимости от ситуации и выраженности контузии почек, вводились осмотические (маннит) или петлевые (фуросемид) диуретики. С целью минимизации побочных действий НПВС и защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от развития язв применяли блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин, роксатидин и пр.) и блокаторов протонной помпы (контрикал, гордокс и др.). Для профилактики внутренних кровотечений и при наличии видимых кровоизлияний использовали дицинон, этамзилат, контрикал, гордокс.

После стабилизации общего состояния всем животным проводили наружный чрескостный остеосинтез стержневого типа (Анников В.В., 2006). В зависимости от перелома (множественный, оскольчатый) дополнительно вводили спицу Киршнера в костномозговой канал или выполняли серкляж шовным материалом.

Остеосинтез проводили под нейролептаналгезией с применением ксилы и золетила. Всем животным устанавливали остеофиксаторы с поверхностью из наномодифицированного диоксида титана для минимизации возможности отторжения имплантатов и развития стержневого остеомиелита.

В постоперационный период проводилась превентивная антибиотикотерапия (кобактан), вводили обезболивающие вещества (римадил, норокарп, анальгин). Места введения остеофиксаторов санировали раствором перекиси 3% или хлоргексидина ежедневно в течение первых семи дней после установки аппаратов внешней фиксации и на протяжении всего постоперационного периода по мере необходимости.

Срок фиксации костных отломков зависел от вида перелома и степени нарушения целостности кости, возраста пациента на момент проведения оперативного вмешательства, явлений остеопороза или остеомаляции,

качества вновь образованного костного регенерата. Демонтаж аппарата проводили по результатам клинических и рентгенологических данных.

В данной диссертационной работе приведено четыре клинических случаев использования остеофиксаторов с поверхностью из наномодифицированного диоксида титана у спонтанно травмированных животных.

### **1-й клинический случай**

Собака, кобель, 8 мес, порода той-терьер.

Диагноз: «Простой поперечный перелом костей предплечья в области средней трети диафиза без смещения справа» (рис. 20 а)

Животное поступило в клинику через несколько часов после получения костной травмы. После стабилизации состояния собаке был проведен наружный чрескостный остеосинтез с помощью аппарата стержневого типа (рис. 20 б). В качестве остеофиксаторов использовали образцы с покрытием из наномодифицированного диоксида титана. В послеоперационный период назначена привентивная антибиотикотерапия кабактаном, санация остеофиксаторов 3% раствором перекиси водорода.



а)



б)

Рис. 20 Собака, кобель, 8 мес., той-терьер. Диагноз: «Простой поперечный перелом костей предплечья в области средней трети диафиза без смещения справа»

а) рентгенограмма костей предплечья на момент обращения в клинику;

б) внешний вид собаки после установки аппарата.

Период фиксации составил 27 суток. На момент демонтажа аппарата общее состояние животного было хорошим, животное активно поедало корм, опороспособность конечности восстановилась полностью. При движении хромота отсутствовала. Реакция со стороны мягких тканей вокруг стержней отсутствовала. Контрактур смежных суставов и ригидности мягких тканей не наблюдали. Анатомо-функциональный результат отличный.

## **2-й клинический случай**

Кошка, 5 лет, порода сиамская.

Диагноз: «Простой косой перелом костей предплечья в области средней трети диафиза со смещением слева» (рис. 21 а).

Кошка поступила в клинику через двое суток после травмы. После стабилизации общего состояния животному был установлен аппарат внешней фиксации с использованием стержней с покрытием из наномодифицированного диоксида титана (рис. 21б). В послеоперационный период была назначена стандартная терапия.



Рис. 21 Кошка, 5 лет, б/п. Диагноз: «Простой косо́й перелом костей предплечья в области средней трети диафиза со смещением слева»

а) рентгенограмма на момент обращения в клинику; б) внешний вид кошки через сутки после операции.

Период фиксации составил 30 суток. На момент демонтажа аппарата общее состояние животного было удовлетворительным, аппетит сохранен, животное передвигалось на четырех конечностях. При движении наблюдали хромоту опирающегося типа. Реакция в зоне введения остеофиксаторов отсутствовала. Мягкие ткани были в тонусе, контрактуры смежных суставов отсутствовали. Анатомо-функциональный результат хороший.

### **3-й клинический случай**

Кошка, 4 года, порода корниш-рекс.

Диагноз: «Простой косо́й перелом костей голени в средней трети диафиза со смещением слева».

Животное поступило в клинику на следующий день после травмы. Поскольку общее состояние кошки на этот момент было удовлетворительным, был выполнен наружный чрескостный остеосинтез с



использованием стержней из наномодифицированного диоксида титана (рис. 22). В послеоперационный период проводили стандартную терапию.

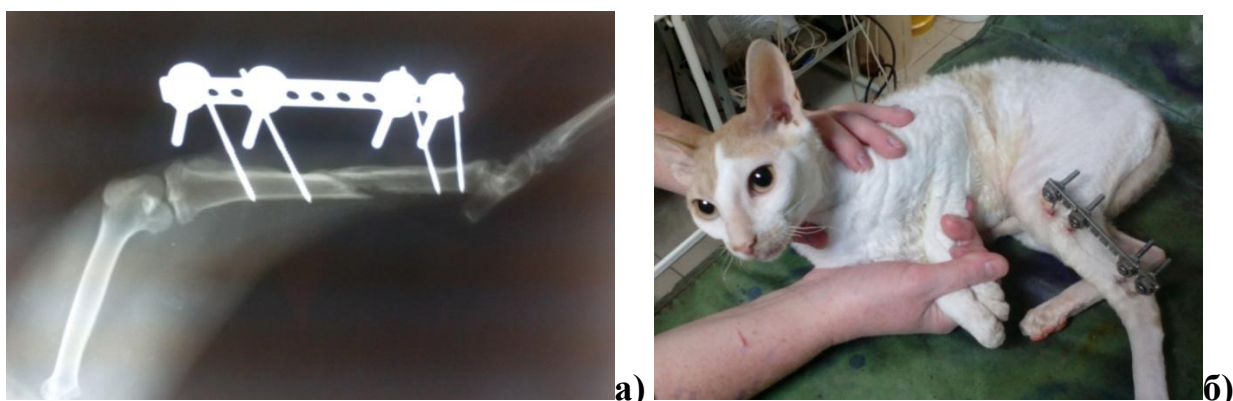


Рис. 22 Кошка, 4 года, корниш-рекс. Диагноз: «Простой косой перелом костей голени в средней трети диафиза со смещением слева».

- а) рентгенограмма через сутки после выполнения остеосинтеза;  
б) внешний вид животного на момент демонтажа аппарата (28 суток).

Период фиксации составил 28 суток. На момент демонтажа аппарата общее состояние животного было хорошим. Животное поедало корм, активно передвигалось. Тем не менее, при движении наблюдали хромоту опирающегося типа. Реакции со стороны окружающих тканей в месте введения остеофиксаторов не обнаружено. Контрактура смежных суставов и ригидность мягких тканей отсутствовали. Анатомио-функциональный результат хороший.

#### **4-й клинический случай**

Собака, кобель, 10 мес. б/п.

Диагноз: «Простой косой перелом плечевой кости в области нижней трети диафиза слева» (рис. 23 а, б).

Животное поступило в клинику в день травмы. Однако аппарат внешней фиксации был установлен лишь на третьи сутки после перелома в связи с необходимостью стабилизации состояния животного после автотравмы. Для остеосинтеза были использованы фиксаторы с покрытием

из наномодифицированного диоксида титана. В послеоперационный период назначалась стандартная терапия.



Рис 23. Собака, кобель, 10 мес., б/п. Диагноз: « простой косой перелом плечевой кости в области нижней трети диафиза слева».

а) рентгенограмма на момент обращения в клинику; б) внешний вид животного через 7 суток после операции.

Период фиксации составил 35 суток. К моменту демонтажа аппарата общее состояние животного было удовлетворительным. Аппетит был сохранен, животное опиралось на все четыре конечности. Однако при движении наблюдали хромоту опирающегося типа, переходящую в хромоту висячей конечности при быстром движении. Тем не менее, ригидность мягких тканей была незначительной, контрактуры смежных суставов отсутствовали. В зоне контакта остеофиксаторов с тканями негативной реакции не наблюдалось. Анатомио-функциональный результат хороший.

## Ошибки и осложнения при лечении спонтанно травмированных животных.

При лечении спонтанно травмированных животных отмечено несколько незначительных осложнений, не связанных непосредственно с остеофиксаторами.

Так при остеосинтезе костей предплечья у собаки карликовой породы столкнулись с гипотрофическим псевдоартрозом кости в месте перелома. Это очевидно было связано с дефицитом васкуляризации надкостницы у животного. Для решения данной проблемы была проведена туннелизация зоны псевдоартроза. Срок консолидации отломков увеличился с 30-ти до 60-ти суток. Однако на момент демонтажа аппарата плотность костной мозоли была достаточной для выполнения функциональной нагрузки. Необходимо отметить, что даже при увеличенном сроке эксплуатации стержней с наномодифицированным покрытием не возникло воспалительной реакции в местах их введения, не отмечено признаков их отторжения.

В одном случае при фиксации отломков бедренной кости после автотравмы в первые трое суток после операции наблюдали незначительное кровотечение из-под остеофиксаторов дистальной части. Вероятно, это было связано с обширным повреждением кровеносных сосудов при травме и последующей их травматизацией при открытой репозиции костных отломков. Кровотечение было незначительным и легко купировалось тампонадой (таблица 5).

Характер осложнений возникших при проведении остеосинтеза  
спонтанно травмированных животных

№ п/п	Характер осложнений	Количество случаев
1	Кровотечение из-под остеофиксаторов	1
2	Гипотрофический псевдоартроз	1

Все осложнения носили субъективный характер и не относятся к поверхности остеофиксаторов. Соблюдение принципов стабильной фиксации и выполнение всех послеоперационных назначений позволило избежать большего количества осложнений, которые могут возникнуть после проведения остеосинтеза.

Таким образом, результаты клинического и рентгенологического исследования спонтанно травмированных животных с переломами костей периферического скелета подтверждают данные экспериментальной части работы и доказывают эффективность применения остеофиксаторов с поверхностью из наномодифицированного диоксида титана при проведении наружного чрескостного остеосинтеза.

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что большинство осложнений при проведении остеосинтеза связано с введением в организм инородного предмета (спицы, проволоки, штифта и др.) [4, 14, 23, 64, 112, 132, 134, 164, 150]. При этом многие авторы отмечают, что количество осложнений напрямую связано с биоинтеграционными свойствами имплантируемого материала. Чем ниже степень интеграции поверхности в кость, тем выше вероятность развития «металлоза», возникновения микрорасшатывания и отторжения имплантата [14, 19, 57, 135]. Отсюда вытекает необходимость поиска новых материалов или покрытий для изготовления остеофиксаторов с высокими биоинтеграционными свойствами. В качестве материала для изготовления имплантатов особого внимания заслуживает титан и его сплавы, поскольку они обладают высокой прочностью и твердостью при легкости и низкой плотности, тугоплавкостью, вязкостью и др. [143, 155]. А исследования поведения титана в биологических средах показали, что он является биоинертным металлом [87]. Кроме того, на поверхности титана легко образуется оксидная пленка, которая позволяет защитить металл от миграции его частиц в окружающую среду. Было замечено, что оксид титана обладает биоинтеграционными свойствами. В связи с этим в последние годы широко изучаются различные способы получения оксидных покрытий на сплавах титана, а так же их биоинтеграционные свойства [94, 118, 151, 163, 182].

Результаты, полученные при клинико-морфологических исследованиях покрытия из наномодифицированного диоксида титана, полученного на остеофиксаторах методом ИТО при проведении наружного чрескостного остеосинтеза, позволили выявить ряд закономерностей.

Так при оценке клинического состояния кроликов было замечено, что стержни с наномодифицированной поверхностью в течение всего периода нахождения в тканях организма не провоцировали признаков отторжения, воспаления и некроза. На момент демонтажа аппаратов места введения остеофиксаторов не отличались от окружающих тканей, отсутствовала боль, отечность. К 30-м суткам полностью отсутствовала микроподвижность опытных образцов. А это в свою очередь позволяет предположить, что остеофиксаторы могут находиться в костной ткани значительно дольше. Согласно мнению многих авторов [18, 19, 144, 179] подобная клиническая картина свидетельствует о высоких биоинтеграционных свойствах имплантируемых материалов.

Отсутствие воспалительной и болевой реакций в ответ на введение остеофиксаторов позволило уже начиная с третьих суток и до конца эксперимента активно вовлекать оперированную конечность в статолокомоторный акт. А это в свою очередь способствовало раннему восстановлению кровотока в зоне перелома и, как следствие, отсутствию осложнений, связанных с а- и гиподинамией (анкилоз сопряженных суставов. атрофия мягких тканей) [46]. Полученные нами данные в целом соответствуют принципам стабильно-функционального остеосинтеза [3]. Однако в нашем исследовании удалось установить взаимосвязь степени интеграции остеофиксатора в кость и частоты возникновения хромоты на последних сроках фиксации. К 30-м суткам эксперимента у нескольких кроликов контрольной группы отмечали воспаление в зоне введения одного или нескольких остеофиксаторов. При этом биомеханически наблюдали, что животные меньше передвигались по клетке, движения вызывали дискомфорт. В опытной группе подобных явлений не возникало.

Рентгенологическая картина зоны перелома травмированной конечности не имела значительных отличий в зависимости от группы животных вплоть до 30-х суток. Формирование костного регенерата, его

плотность и однородность во многом были схожи у кроликов обеих групп. Однако к 30-м суткам в местах введения остеофиксаторов у кроликов опытной группы в отличие от контрольной кость представляла собой ровную структуру без видимой периостальной реакции. Это в свою очередь так же указывает на отсутствие воспалительной реакции на предлагаемое наномодифицированное покрытие. Наши данные схожи с таковыми других авторов, использовавших внешнюю стержневую фиксацию [5, 14, 100].

Анализ гематологических показателей кроликов опытной группы показал строгую зависимость динамики от фазы травматической болезни. Так в системе красной крови значительных сдвигов на протяжении всего опыта не наблюдали. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита находились в пределах референтных величин. Необходимо отметить, что на третьи сутки мы не наблюдали снижения уровня эритроцитов ни в одной из групп. Хотя, по мнению отдельных авторов [128], период катаболической фазы травматической болезни сопровождается эритропенией, что связано с повреждением кровеносных сосудов и динамическими сдвигами в формировании эритробластического ростка вследствие кровотечения. Вероятно, это связано с низкой травматизацией сосудов при моделировании перелома и соблюдением «безопасных коридоров» [5] при проведении внешней стержневой фиксации. В виду отсутствия отличий в динамике показателей красной крови в зависимости от групп, можно утверждать, что наномодифицированные покрытия из диоксида титана не угнетают эритропоэз.

Известно, что процесс адаптации организма в зависимости от фазы травматической болезни сопровождается значительными изменениями лейкоцитарного состава крови. Так в первые трое суток после травмы развивается значительный лейкоцитоз за счет увеличения количества моноцитов и нейтрофилов. При этом развивается лимфоцито-, эозинофило- и базофилопения. Подобная динамика, но менее выраженная, характерна для

катаболической фазы репаративного остеогенеза. Восстановление лейкограммы происходит в анаболическую фазу, т.е. до 30-х суток, а иногда и позже [52, 82, 114]. Нами, при проведении исследования было отмечено, что в опытной группе динамика лейкограммы соответствовала мнению других авторов. Лейкоцитоз продолжался до третьих суток, а уже к седьмым наблюдалась тенденция к его ослаблению. К 30-м суткам количество лейкоцитов соответствовало показателям до начала эксперимента. В то время как у животных контрольной группы количество лейкоцитов увеличивалось вплоть до 7-х суток, а нормализация данного показателя не наступила даже к концу опыта.

Биохимический мониторинг экспериментальных животных проводили с целью выявления негативного влияния наномодифицированного покрытия остеофиксаторов во-первых на работу основных жизненно важных органов, таких как сердце, печень и почки, а во-вторых, на процессы обмена кальция и фосфора.

Анализ основных функций печени проводили по таким показателям как АЛТ, АСТ, холестерин, общий билирубин. Известно, что токсический гепатит характеризуется значительным повышением уровня ферментов (АЛТ, АСТ) и билирубина, а вследствие наличия воспалительных явлений развивается холестаза и повышается уровень холестерина [76, 78, 86, 108, 138]. Оценку данных показателей проводили комплексно, поскольку повышение или понижение одного из них может указывать не на патологию печени, а на изменения в работе каких-либо других органов. Так в частности повышение уровня аминотрансфераз характерно для травматического повреждения мягких тканей, что неизбежно при переломе кости. Однако уровень таких показателей как билирубин и холестерин при этом останется в норме. С другой стороны при травме во время обширных кровотечений может повыситься уровень билирубина, однако холестерин останется в пределах физиологической нормы. А если не было значительной травматизации



мышечной ткани, то и показатели аминотрансферраз будут завышены незначительно [43, 108, 138]. Основываясь на этих данных, можно утверждать, что наблюдаемое нами повышение уровня аминотрансферраз в первые трое суток после операции было связано с травмой мягких тканей при моделировании перелома и проведении открытой репозиции костных отломков. К 7 суткам уровень данных показателей в обеих группах значительно снизился и до конца эксперимента не выходил за пределы физиологической нормы. При этом у животных обеих групп показатели общего билирубина и холестерина на протяжении всего периода наблюдения находились в физиологических пределах. Это позволяет сделать вывод о том, что наномодифицированный диоксид титана не оказывает токсического воздействия на печень [49].

По уровню креатинина и мочевины определяли морфофункциональное состояние почек. Известно, что повышение уровня креатинина в крови наблюдается при нарушениях клубочковой фильтрации и развитии почечной недостаточности, а уровня мочевины – при любых нарушениях функции почек [86]. Оценка данных показателей так же необходимо проводить комплексно, поскольку повышение уровня креатинина так же характерно для патологий желудочно-кишечного тракта. А повышение мочевины может быть связано с некоторой задержкой мочеиспускания или высоким содержанием белка в потребляемом корме [96]. В ходе эксперимента нами было отмечено, что уровень этих двух показателей не выходил за пределы физиологической нормы [47]. Повышение уровня креатинина и мочевины в первые трое суток по сравнению с показателями до начала эксперимента, вероятно, связано с проведением оперативного вмешательства. Однако достоверно установлено, что различий в реакции организмов контрольной и опытной группы не наблюдалось, а, следовательно, можно утверждать, что введение остеофиксаторов с наномодифицированным диоксидом титана не оказывает патологического влияния на работу почек [49].

Оценку влияния предлагаемого покрытия на сердечно-сосудистую систему проводили косвенно по таким показателям как АСТ, ЛДГ и уровень калия. Стабильный уровень данных показателей в пределах физиологической нормы позволило утверждать, что вводимые покрытия не оказывают негативного влияния на миокард. Полученные при этом данные совпадают с работами других авторов [76].

Кроме того проводили оценку влияния вводимого наномодифицированного покрытия на обмен кальция и фосфора, поскольку, по мнению многих авторов [8, 42, 59, 70, 73, 126], именно изменения концентрации этих стабильных электролитов характерно для перелома и последующего формирования костного регенерата. Возможное влияние наномодифицированного диоксида титана на процесс минерализации костной ткани может сказаться на сроках консолидации отломков и развитии вторичного остеопороза. Полученные нами данные соответствуют мнению других авторов [8, 70] и связаны лишь со стадиями регенерации костной ткани. Так в первые трое суток мы наблюдали значительное повышение уровня как общего кальция, так и неорганического фосфора. Это связано с резким и значительным высвобождением данных минеральных веществ из остеоцитов, где они находились в связанном состоянии и переходом их в ионизированной форме в кровеносное русло [42]. В дальнейшем у животных обеих групп происходила постепенная нормализация данных показателей и уже к седьмым суткам они не превышали дооперационных значений. Необходимо отметить, что в дальнейшем до 30-х суток включительно уровень и общего кальция и неорганического фосфора не претерпевал значительных изменений, что может свидетельствовать об отсутствии угнетения минерального обмена со стороны наномодифицированного покрытия [47].

Известно, что щелочная фосфатаза – это фермент, содержащийся в клетках печени, кишечника, плаценты и костей. Соответственно, при

проведении исследования различают общую, печеночную, кишечную, плацентарную и костную ЩФ. Поскольку в данном исследовании присутствует перелом, то справедливо говорить о повышении общей ЩФ за счет костной [24]. Изменения уровня ЩФ характеризуют процессы пролиферации остеобластов и являются объективными маркерами остеогенеза [134]. При переломе кости происходит повреждение остеоцитов, в которых и содержится данный фермент. Его высвобождение в большом количестве приводит к резкому повышению данного показателя в первые сутки после травмы [82, 142, 176]. Нормальных значений данный показатель достигает лишь на последних сроках формирования костной мозоли, поскольку при формировании новых остеобластов они так же выделяют данный фермент. В процессе эксперимента различий в сроках нормализации щелочной фосфатазы между животными контрольной и опытной групп выявлено не было. И в той и в другой группе к 14 суткам данный показатель достиг нормы, что может свидетельствовать о завершении этапа формирования первичного регенерата и снижении активности остеобластов [47].

Изучение уровня белка и его фракций проводили для контроля воспалительных процессов в организме животных. Известно, что повышение глобулинов при низком содержании альбуминов может указывать на воспаление. Однако, одновременное повышение и альбуминов и глобулинов, а, следовательно, и общего белка не имеет диагностического значения [96]. Проведенные нами исследования показали, что в первые сутки после операции произошло снижение общего белка и белковых фракций, но лишь в группе контроля. Это, вероятно, связано с развитием эксудативного процесса на оперированной конечности. В группе опыта напротив наблюдалось повышение общего белка за счет глобулинов уже в первые сутки. Это может указывать на раннее развитие и быстрое завершение ответной воспалительной реакции организма в острую травматическую фазу болезни.

В дальнейшем изменения уровня общего белка и его фракций не имели существенного диагностического значения, поскольку увеличение показателей чаще всего колебалось в пределах физиологической нормы и даже в тех случаях, когда выходили за ее пределы, повышение касалось и альбуминов и глобулинов одновременно. Полученные нами данные частично не совпадают с мнением большинства авторов [45, 51, 84, 196], поскольку по их данным фаза острого воспаления продолжается до 3-х суток и сопровождается повышением уровня глобулинов, а, следовательно, и общего белка. Однако, подобная картина в первые сутки характерна при условии отсутствия массивной кровопотери и раннем восстановлении аппетита. В большинстве же случаев, определяя общий белок, авторы сходятся во мнении, что его количество находится в пределах физиологической нормы на протяжении всего периода репаративного остеогенеза [52, 70].

Наиболее объективным методом исследования, наглядно показывающим, какие процессы в данный момент происходят в костной ткани, является патоморфологический. При проведении данного исследования можно выделить два основных этапа. Это оценка макрокартины в зоне интереса и детальный анализ микрокартины данной области. В процессе проведения эксперимента в качестве зоны интереса была выбрана область введения остеофиксаторов. Известно [19], что при введении инородного предмета в организм развивается ответная реакция, проявляющаяся развитием признаков локального воспаления (покраснение, отечность), некроза тканей (изменение цвета и структуры прилегающих тканей). Однако, чем выше биоинтерграционные свойства имплантатов, тем менее выражено негативное влияние на окружающие ткани [179]. Так у материалов, обладающих биоинертными свойствами, будут наблюдаться как отсутствие негативного влияния, так и какие-либо признаки прорастания окружающих тканей на поверхность имплантата. Однако, чем выше биоактивность материала, тем сильнее происходит интеграция тканей на

поверхности [62, 109]. При изучении макропрепаратов бедра кроликов опытной группы нами было отмечено отсутствие каких-либо признаков воспаления или некроза мягких тканей. Все ткани имели однородную структуру, не отличались по цвету от окружающих, отсутствовала отечность. При внешнем осмотре бедренных костей кроликов было отмечено отсутствие какого-либо воспалительного процесса. Кость в месте контакта с фиксатором имела выраженную структуру, оставалась плотной. В группе контроля тем временем в ряде случаев были выявлены признаки пролиферативного воспаления. Вокруг остеофиксатора наблюдалось разрастание костной ткани, возвышающееся над кортикальным слоем. Следовательно, поверхность с наномодифицированным диоксидом титана обладает более высокими биоинтеграционными свойствами в сравнении с медицинским сплавом 12Х18Н9Т.

Однако внешний осмотр макропрепаратов не позволяет полностью оценить состояние костной ткани в зоне интереса. Более полную картину процессов, происходящих в зоне контакта остеофиксатора с костью, можно получить при гистологическом исследовании. Анализ микрокартины, проведенный в двух характерных зонах (эпифиз и диафиз), показал следующее. Стенки канала в области диафиза образованы зрелой компактной костной тканью с небольшими участками резорбции по периферии. Выстлан канал тонким слоем фиброзной ткани. Воспалительная инфильтрация обнаружена в некотором удалении от канала и представлена лишь лимфоцитами в небольшом количестве. В зоне эпифиза канал образован зрелой губчатой костной тканью. Однако на данном участке активность ткани выше. Отмечаются признаки лунканарной резорбции и перестройки костных балок в компактную костную ткань. При этом отчетливо просматриваются признаки формирования новой ткани. Тем не менее, необходимо отметить, что наряду с процессом костеобразования в виде крупных костных балок, активно анастомозирующих друг с другом,

выявлены участки незрелой хрящевой ткани [48]. По мнению некоторых авторов [83, 109, 128, 191, 201] подобная картина указывает на высокую активность в зоне введения остеофиксаторов и благоприятно сказывается на процессе остеоинтеграции. Вероятно, подобная активность ткани приведет к быстрому замещению костного дефекта на месте введения стержней и формированию однородной костной структуры, что позволит избежать повторных переломов кости по месту введения остеофиксатора.

При оценке качества биоинтеграции остеофиксаторов немаловажную роль играет его внешний вид после извлечения из кости. Как было сказано выше, чем выше активность поверхности, тем больше адгезия вновь образованных тканей к ней [109]. При извлечении стержней из кости кроликов опытной группы нами было отмечено, что поверхность фиксаторов на участке, погруженном в костную ткань, значительно покрыта вновь образованной тканью, имеющей неоднородную структуру и мягкую консистенцию. Однако при механическом воздействии данная ткань хорошо удерживалась на поверхности. Это, вероятно, связано с высокой интеграцией отдельных клеточных структур в наноструктуру поверхности. Подобная тенденция наблюдалась при исследовании предлагаемого материала *in vitro* [190].

Проведенные клинические исследования у спонтанно травмированных животных подтвердили результаты экспериментальной работы. Наглядно показано, что установка остеофиксаторов с покрытием из наномодифицированного диоксида титана при проведении внешней стержневой фиксации различных трубчатых костей не вызывает негативной реакции со стороны организма животного. Это подтверждалось не только отсутствием клинических признаков воспаления, «металлоза», некроза или иных реакций на протяжении всего периода фиксации, но и наличием однородного кортикального слоя, без зоны просветления и утолщения в

проекции остеофиксатора на рентгенограммах, выполненных на 30-е сутки после установки аппарата.

Хотелось бы отметить, что применение остеофиксаторов с наномодифицированным покрытием не вызвало негативной реакции со стороны как мягких тканей, так и костной даже при увеличенном до 60 суток сроке фиксации и у животного с гипотрофическим псевдоартрозом. Стержни хорошо удерживались в кости, микрорасшатывания не наблюдалось, воспалительная реакция со стороны мягких тканей так же отсутствовала. Это свидетельствует о высокой биоинтеграционной способности покрытия из наномодифицированного диоксида титана, что позволяет в практической деятельности использовать его при лечении пациентов с множественными, оскольчатыми, открытыми и другими сложными переломами, где срок эксплуатации аппарата будет заведомо выше среднего.

Исходя из полученных нами результатов клинических, рентгенологических, гематологических, биохимических и патоморфологических исследований можно сделать заключение о том, что применение покрытий из наномодифицированного диоксида титана не вызывает негативной реакции со стороны организма, что способствует надежному удержанию остеофиксаторов в костной ткани, а следовательно, сохранению жесткой фиксации на протяжении всего срока консолидации отломков. Это свидетельствует о высоких биоинтеграционных свойствах покрытия за счет наноструктуры, способствующей лучшему прорастанию клеток костной ткани в нее.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные научно-практические исследования показали, что применение остеофиксаторов с покрытием из наномодифицированного диоксида титана позволяет избежать таких осложнений как воспаление, некроз, «металлоз» и др. Это позволяет аппарату внешней фиксации надежно фиксировать отломки кости на протяжении всего периода репаративного остеогенеза. А, следовательно, снизить риск увеличения сроков консолидации отломков или развития псевдоартроза.

Отсутствие негативного влияния подтверждено как клиническими наблюдениями, так и рентгенологическим исследованием травмированной конечности на разных сроках консолидации отломков.

Гистологические исследования показали, что данное покрытие обладает высокой степенью биоинтеграции, поскольку к 30-м суткам после установки аппаратов внешней фиксации на границе остеофиксатора с костью обнаруживаются участки формирующейся костной ткани, представленные анастомозирующими костными балками, а поверхность канала выслана молодой хрящевой тканью. Это позволяет предполагать, что после удаления остеофиксаторов на их месте в короткие сроки сформируется участок новой костной ткани. А это в свою очередь позволит избежать повторного перелома по месту введения стержней. Что соответствует ранее высказанному мнению [6].

При анализе влияния предлагаемого покрытия на гематологические показатели организма кроликов установлено, что наномодифицированный диоксид титана не оказывает отрицательного воздействия на эритро- и лейкопоз. Динамика показателей красной крови на протяжении всего эксперимента незначительно отличалась у животных различных групп и соответствовала стадиям развития травматической болезни. В лейкограмме



значительных отличий не отмечено. При этом в контрольной группе наблюдали изменения, характерные для воспалительного процесса. Это позволяет предположить, что применение наномодифицированного покрытия в отличие от медицинской стали не вызывает заметного местного воспалительного процесса. Что совпадает с мнением [24].

Исследование динамики биохимических показателей крови, таких как АСТ, АЛТ, билирубин, холестерин, ЛДГ, креатинин, мочевины, калий, общий белок с целью определения влияния наноструктурированного диоксида титана на работу таких органов как печень, почки, сердце позволило установить, что предлагаемое покрытие не обладает гепато- и нефротоксичностью, а так же не оказывает негативного влияния на работу сердечной мышцы. Это не противоречит мнению других авторов [43, 84].

Кроме того, исследование уровня кальция, фосфора и щелочной фосфатазы позволило доказать, что наномодифицированный диоксид титана не угнетает минеральный обмен, а, следовательно, не снижает скорости формирования костного регенерата. Стадии остеорепарации не увеличиваются и все процессы, протекающие в организме, соответствуют теории развития травматической болезни [24].

Выполненные исследования в рамках диссертационной работы позволяют предложить новый метод оптимизации репаративного остеогенеза у животных с различными переломами трубчатых костей. Использование остеофиксаторов с покрытием из наномодифицированного диоксида титана позволяет добиться высокой биоинтеграции имплантата в кость, а, следовательно, сохранить необходимую жесткость фиксации на протяжении всего срока консолидации отломков.

Проведенные исследования и полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы и дать практические рекомендации ветеринарным врачам, специализирующимся в области травматологии.

## ВЫВОДЫ

1. Отсутствие экссудации в первые трое суток после остеосинтеза и отделяемого вокруг остеофиксаторов в постоперационном периоде, а также формирование хорошо выраженной костной мозоли в месте консолидации костных отломков свидетельствует о жесткой стабильной фиксации и остеоинтеграции имплантатов.

2. Ранняя нормализация показателей фильтрационной способности почек (креатинина до  $70,84 \pm 2,28$  ммоль/л и мочевины до  $8,12 \pm 0,82$  ммоль/л) у животных опытной группы против таковых у животных контрольной группы (креатинин до  $160,42 \pm 3,96$  ммоль/л и мочевина  $8,06 \pm 1,18$  ммоль/л) свидетельствует об отсутствии нефротоксичности.

3. Отсутствие разницы между исходными показателями работы гепатобилиарной системы и показателями на момент демонтажа аппарата (АЛТ  $33,28 \pm 1,23$  U/L, АСТ  $29,48 \pm 3,36$  U/L, билирубина  $3,00 \pm 0,50$  мкмоль/л, холестерина  $2,56 \pm 0,23$  ммоль/л, ЛДГ  $218,82 \pm 36,04$  U/L) говорит об отсутствии токсического влияния наномодифицированного диоксида титана на печень.

4. Восстановление исходного уровня кальция ( $4,06 \pm 0,21$  ммоль/л), фосфора ( $2,82 \pm 0,21$  ммоль/л) и щелочной фосфатазы ( $78,06 \pm 4,74$  U/L) в короткие сроки после установки аппаратов внешней фиксации с испытываемыми остеофиксаторами свидетельствует о выраженной остеоинтеграции и отсутствии отторжения имплантов.

5. Полученные методом ИТО покрытия остеофиксаторов биологически совместимы с костной тканью, поскольку отсутствовали явления «металлоза» как в мягких тканях, так и в костной. Наличие на витках остеофиксаторов опытной группы закрепленных фрагментов костной ткани позволяет судить о высокой адгезии исследованной поверхности.

6. Наличие к 30-м суткам после проведенного остеосинтеза у кроликов опытной группы в стенке костномозгового канала зрелой компактной костной ткани, а также слабо выраженной резорбции кости, перестройки костных балок свидетельствует о выраженной остеоинтеграции предлагаемого покрытия.

7. Использование фиксаторов с наномодифицированной поверхностью из диоксида титана у спонтанно травмированных животных позволяет избежать стержневого остеомиелита и процессов отторжения в постоперационном периоде даже в отдаленный период наблюдения, а также добиться отличных клинико-анатомических результатов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. При проведении остеосинтеза у травматологически больных животных с переломами различной степени тяжести рекомендуется использовать остеофиксаторы с покрытием из наномодифицированного диоксида титана для устранения воспаления в околоимплантатной области, «металлоза» и оптимизации репаративного остеогенеза.

2. Полученные в ходе исследования данные по течению репаративного остеогенеза, а так же остеоинтеграции различных материалов могут быть использованы в учебном процессе при изучении анатомии и гистологии, клинической диагностики и хирургии, а так же при написании учебных пособий.

## СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аболина, А.Е. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез при лечении переломов плеча, бедра, голени и их последствий/ А.Е. Аболина, М.Л. Абрамов, В.П. Морозов// Метод Илизарова – достижения и перспективы. – Курган, 1993. – С. 40-41.
2. Анкин, Л.Н. Способ стабильно-функционального остеосинтеза пластинами/ Л.Н. Анкин//Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. - № 12. – С. 22-24.
3. Анкин, Л.Н. Принципы стабильно-функционального остеосинтеза / Л.Н. Анкин, В.Б. Левитский — Киев, 1991. — 143 с.
4. Анников, В.В. Анатомо-топографическое обоснование внешней стержневой фиксации переломов трубчатых костей. Методическое пособие/ В.В. Анников, Н.А. Слесаренко. – Саратов, 2006.—С.4—8.
5. Анников, В.В.. Анатомо-хирургические аспекты оптимизации репаративного остеогенеза в условиях внешней фиксации аппаратами стержневого типа: дис. ...д-ра вет. наук: 16.00.05, 16.00.02/ Анников Вячеслав Васильевич. – Саратов, 2006. – 365с.
6. Анников, В.В. Коррозийное поведение термооксидных покрытий остеофиксаторов/ В.В. Анников [и др.] // Матер. Междунар. Научн.- практ. Конфер. «Актуальные проблемы повышения эффективности агропромышленного комплекса». - Курск, 2008. – 32-34 с
7. Аппарат и способы внешней фиксации таза мелких домашних животных/ К.П. Кирсанов [и др.] // Актуальные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных, посвящ. 10-летию УГИВМ: сб. науч. тр. – Троицк, 1999. – С. 23-24
8. Архапчев, Ю.П. Обмен кальция и содержание активных метаболитов витамина D3 в сыворотке крови при репаративной регенерации

костной ткани у крыс / Ю.П. Архапчев, И.Н. Сергеев, Н.В. Блажевич // Вопр. мед. химии.—1986.—Т.32, вып.4.—С. 122—129.

9. Баринов, С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция/ С.М. Баринов, В.С. Комлев - М.: Наука, 2005.-204 с.

10. Баринов, С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины / С.М. Баринов// Успехи химии, 2010. - Т 29. - № 1. -С. 15-32.

11. Барков, А.В. Управляемый остеосинтез и репаративная регенерация переломов костей / А.В. Барков // Новые технологии в медицине: Материалы науч.-практ. конф.—Курган, 2000.—С.25—26.

12. Баскевич, М.Я. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости при изолированной и сочетанной травме/ М.Я. Баскевич, Н.Я. Прокопьев, Ю.Н. Дорофеев// Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. - № 11. – С. 10-11.

13. Башкатова, Н. А. Частота и характер переломов костей у собак / Н. А. Башкатова [и др.] // Ветеринария. -2005. - № 6. - С. 42-46.

14. Бейдик, О.В. Экспериментальное обоснование применения стержневого чрескостного остеосинтеза трубчатых костей. Морфофункциональные аспекты регенерации и дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий. /О.В. Бейдик, К.К. Левченко, Ю.В. Трошкин, Д.В. Афанасьев, Ю.В. Голобдурин// Материалы международной научно-практической конференции. 20-21 октября. - Курган:-2004. –С.40-42.

15. Бердник, М.И. Изменение в гемостазе на последнем этапе свертывания крови у животных при имплантации остеофиксаторов с термооксидным покрытием, содержащим микрочастицы лантана./ М.И. Бердник, Г.В. Коршунов, С.Г. Шахматова, И.В. Родионов// «Известия» Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. - № 3. -С. 117-120.

16. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М.: Медицина, 2004. – 704 с.
17. Берченко, Г.Н. Биотрансформация костных трансплантатов/ Г.Н. Берченко // Биоимплантология на пороге XXI века. Сб. тезисов симпозиума. — М., 2001. — С.39-40.
18. Бионтеграционные качества термооксидных покрытий чрескостных стрержневых металлофиксаторов при клинических испытаниях /И.В.Родионов [и др.]. – Саратов, 2004. – 94 с.
19. Биосовместимость/ Под ред. В.И. Севостьянова - М., 1999. - 368 с.
20. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А. Покровского. – М: Медицина, 1969. – 652 с.
21. Бутовский, К.Г. Электроплазменное напыление в производстве внутрикостных имплантов/ К.Г. Бутовский [и др.] – Саратов: Сарат. гос. техн.ун-т, 2006. - 200с.
22. Васильева, Е.А. Клиническая биохимия сельскохозяйственных животных / Е.А. Васильева. – М., 1974. – 192 с.
23. Ватников, Ю.А. Прогноз оперативных вмешательств при костной травме у собак/ Ю.А. Ватников, Т.Н. Панкратова// Ветеринарная медицина. – 2010. - №2. – с.44 - 47.
24. Ватников, Ю.А. Структурная и функциональная организация репаративного остеогенеза животных / Ю.А. Ватников. - М.: Франтера, 2004. – 144с.
25. Ватников, Ю.А. Травматическая болезнь – нозологическая единица в ветеринарной хирургии/ Ю.А. Ватников// Материалы XI Московского Международного ветеринарного конгресса. – М.,2003. – С. 142-143

26. Вересов, А.Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция/ А.Г. Вересов, В.И. Путляев, Ю.Д. Третьяков // Российский химический журнал. - 2004, - Т. XLVIII, - № 4, - С. 52-64.
27. Виденин, В. Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений ран у животных / В. Н. Виденин // Метод, рекомендации. СПб., 2001 – 215 с.
28. Винников, Н.Т. Ветеринарная лабораторная диагностика / Н.Т. Винников. - Саратов: ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2003.-306 с.
29. Винницкий, Л.И. Регенерация и состояние микроциркуляции (аспекты регуляции) / Л.И. Винницкий // Современные проблемы регенерации.—Йошкар-Ола, 1980.—С.155—158.
30. Виноградова, Т.П. Регенерация и пересадка костей/ Т.П. Виноградова, Г.И. Лаврищева. – М.: Медицина, 1974. – 248 с.
31. Власов, А.С. Биосовместимые стеклокерамические покрытия для титановых сплавов/ А.С. Власов, О.В. Луданова // Стекло и керамика.- 1995. - № 4. -С. 22-24.
32. Влияние удлинения голени по Илизарову на кровообращение в конечности у собак / В.И. Шевцов [и др.]// Российский физиологический журнал. – 2002. – Т. 8. - № 4. – С. 476-484
33. Волкова, О.В. Основы гистологии с гистологической техникой/ О.В. Волкова. – М., 1982. – 303 с.
34. Гамалей, И.А. О регуляторной роли активных форм кислорода в клетке/ И.А. Гамалей // Межд. конференция «Свободнорадикальные процессы: экологические, фармакологические и клинические аспекты», тез.докл. СПб, 1999. - С.767.
35. Гиммельрейх, Г. А. Локомоторный аппарат домашних животных как целое в динамике и статике / Г. А. Гиммельрейх. — Киев, 1979. - С. 75-78.



36. Гнеденков, С. В. Строение и морфологические особенности слоев, сформированных на поверхности титана/ С.В. Гнеденков, С.Л. Синяев// Коррозия: материалы, защита. 2004. - № 2, - С. 161.

37. Гордиенко, П.С. Микродуговое оксидирование титана и его сплавов/ П.С. Гордиенко, С.В. Гнеденков. - Владивосток: Дальнаука, 1997. - 186 с.

38. Гордиенко, П.С. Влияние ионного состава электролита и режима оксидирования на фазовый и элементный состав покрытий, получаемых на металлах/П.С. Гордиенко, О.А. Хрисанфова // ВИНТИ, 6.05. -1989. № 2986-889. - 16 с.

39. Гордиенко, П.С. Исследование внедрения фосфора в оксидные покрытия титана при электрохимическом оксидировании/П.С. Гордиенко, В.А. Василевский, В.А. Желунов // Физика и химия обработки материалов, 1990. - № 6. -С. 110-114.

40. Данилов, Д.Г. Осложнения при интрамедуллярном способе фиксации / Д.Г. Данилов, Е.А. Шендорова // Травматология и ортопедия России.—1996.-№ 2.—С. 19—22 .

41. Девятков, А.А. Чрескостный остеосинтез / А.А. Девятков.— Кишинев: Штиинца, 1990.—234 с.

42. Дерхо, М.А. Взаимосвязь процесса деминерализации костного регенерата с уровнем кальция и фосфора в крови /М.А. Дерхо, С.Ю. Концевая, Т.Ф. Ремезов// Вопросы общей биологии в ветеринарии. – М., 2002. – С. 80-82

43. Дерхо, М.А. Динамика биохимических показателей в ходе остеогенеза после травмы различных костей скелета у собак: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.04/ Дерхо Марина Аркадьевна. – М., 2004. – 316 с.

44. Дерюгина, М. С. История развития реконструктивно-восстановительной хирургии (50-летний опыт работы клиники общей

хирургии СибГМУ)/ М.С. Дерюгина, Г. Ц. Дамбаев// Бюллетень сибирской медицины.-2008.-№ 4.-С.119-125.

45. Дерябин, И.И., Травматическая болезнь/ И.И. Дерябин, О.С.Насонкин. – Л., 1987. - 304 с.

46. Деревянченко В.В. Клинико-гемо-биохимические изменения при имплантации остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников// Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2013. –№4. – С.30-36

47. Деревянченко, В.В. Биохимические изменения при установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников, И.В. Родионов, А.А. Фомин, Д.А. Широбокова// Вестник Саратовского госагроуниверситета им Н.И.Вавилова.- 2013. - №2. – С. 4-8

48. Деревянченко В.В. Гистологические изменения при внедрении имплантов с покрытием из наномодифицированного диоксида титана/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников// Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №2 – С.127-130

49. Деревянченко В.В. Оценка токсичности остеофиксаторов с индукционно-термически обработанной поверхностью/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников, Д.А. Широбокова, Ю.А. Ватников// Материалы Международной научно-практической конференции «Современные технологии ветеринарии и зоотехнии». Творческое наследие В.К.Бириха (к 110-летию со дня рождения). - Пермь, 2013. - С. 56-60

50. Десятниченко, К.С. Роль кровообращения в течении репаративного остеогенеза при чрескостном остеосинтезе у собак / К.С. Десятниченко, М.А. Дерхо // Перспективные направления и научные исследования молодых ученых, специалистов Урала и Сибири. – Троицк, 2001. – С. 8-9.

51. Десятниченко, К.С. Влияние белковых рострегулирующих факторов внеклеточного матрикса костной ткани на регенеративный остеогенез и кровообращение / К.С. Десятниченко, Ю.П. Болдин, А.Н. Дьячков // Цитология.—1989.—Т. XXXI, №9.—С.1101.
52. Десятниченко, К.С. Дистракционный остеогенез с точки зрения биохимии и патофизиологии / К.С. Десятниченко // Гений ортопедии.—1998.—№ 4.—С.120—127.
53. Дорожкин, С. В. Биоматериалы: Обзор рынка/С.В. Дорожкин, С. Агатопоулус // Химия и жизнь.-2002.-№2.-С.8-10
54. Дорожкин, С.В. Биокерамика на основе ортофосфатов кальция (обзор) // Стекло и керамика. 2007. - № 12. - С. 26 - 31
55. Дубров, Я.Г. Васкуляризация костной мозоли при первичном заживлении диафизарного перелома / Я.Г. Дубров, Г.А. Оноприенко // Ортопедия, травматология и протезирование.—1971.—№ 2.—С. 16—20 .
56. Дубров, Я.Г. Внутрикостная, фиксация металлическим стержнем при переломах длинных трубчатых костей / Я.Г Дубров.—М.: Медицина, 1972—256 с.
57. Дудко, А. С., Динамика биосовместимости внутрикостных имплантатов/А.С. Дудко, В. Л. Параскевич, И. А. Швед // Новое в стоматологии.-2000.-№8.-С. 16-24.
58. Ельский, В.Н. Травматическая болезнь: некоторые спорные и нерешенные вопросы/ В.Н. Ельский, С.Е. Золотухин, А.Т. Денисов и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. - № 2. – С. 55-58.
59. Ермакова, И.П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование / И.П.Ермакова // Лаборатория. М., 2001. -№ 1.-С. 3-5.
60. Заварзин, А.А., Основы общей цитологии/ А.А. Заварзин, А.Д. Харазова. - Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. - 239 с.

61. Иванов, Г.А. Компрессионно-дистракционный остеосинтез при лечении больных с дефектами длинных трубчатых костей в условиях гнойной инфекции / Г.А. Иванов, А.Н. Каролин // Матер. научн.-практ. конференции с междунар. участием «Новые технологии в медицине». – Курган, 2000. – С. 102.

62. Иванов, С. Ю. Изучение влияния электростатического покрытия на пролиферативную активность стромальных фибробластов/ С.Ю. Иванов, А. И. Бычков, С. Г. Ивашкевич, А. И. Каем // Научно-практический журнал приложение к «Нижегородскому медицинскому журналу».-2003.-С.209-212.

63. Игнатов, В.П. Формирование биосовместимых покрытий с заданными свойствами/ В.П. Игнатов [и др.] // Биоматериалы в медицине. Всероссийское совещание. Сборник тезисов докладов. - М.,2009. - С. 43-44.

64. Илизаров, Г.А. Значение комплекса оптимальных механических и биологических факторов в репаративном процессе чрескостном остеосинтезе / Г.А. Илизаров // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода чрескостного остеосинтеза. – Курган, 1983. – С. 5-15.

65. Илизаров, Г.А. Клинические и теоретические аспекты компрессионного и дистракционного остеосинтеза / Г.А. Илизаров// Теор. и практ. аспекты чрескост. компресс. и дистракц. остеосинтеза: тез. докл. Всесоюз. научн.-практ. конф. – Курган, 1976. – С.7-11

66. Илизаров, Г.А. Особенности репаративной регенерации при чрескостном компрессионно-дистракционном остеосинтезе / Г.А. Илизаров, А.М. Хелимский // Современные проблемы регенерации. — Йошкар-Ола, 1980.—С.28—58.

67. Ирьянов, Ю.М. Репаративное костеобразование при удлинении конечности в условиях чрескостного дистракционного остеосинтеза/ Ю.М. Ирьянов, Т.Ю. Ирьянова//Морфология. 2003. - Т.123. - №3. - С. 83-86

68. Калита, В.И. Формирование композиционных пористых покрытий на поверхности имплантатов низкотемпературной плазмой / В.И. Калита [и др.] // Физика и химия обработки материалов. 2005. - №3. - С. 39-47.

69. Карлов, А.В. Технологические и клинические основы диэлектрического остеосинтеза при применении титановых спиц с керамическим покрытием в аппаратах внешней фиксации/ А.В. Карлов, В.А. Клименов, О.С. Карлова// Метод Иллизарова - достижения и перспективы. Доклады международной конференции посвященной памяти академика Г.А. Илизарова.- Курган, 1993. - С.409-411

70. Карпенко, Л.Ю. Биохимические аспекты регуляции обмена кальция и фосфора в организме мелких домашних животных / Л.Ю. Карпенко// Труды Московского Междунар. конгресса. – М., 2009. – С. 194-195

71. Карпов, С.В. Эффективность термооксидных покрытий остеофиксаторов, обогащенных ионами серебра и меди, при оказании хирургической помощи животным./ С.В. Карпов, В.А. Черевиченко// «Вопросы нормативно правового регулирования в ветеринарии». – Спб., 2011. - № 4. - С.28-31

72. Карпов, С.В. Антисептические свойства оксидированных остеофиксаторов, обогащенных ионами меди и серебра/ С.В. Карпов, В.В. Анников, И.В. Родионов// *Materialy VII mezinarodni vedecko-prakticka conference “Vedecky pokrok na prelomu tisyachalety – 2011”*. - Praha, 2011. – Dil 20. – P. 46-48

73. Касавина, Б.С. Минеральные ресурсы организма/ Б.С. Касавина, В.П. Торбенко. – М.: Наука, 1975. – 197 с.

74. Каюмов, Ф.И. Экспериментальное обоснование применения в дентальной имплантологии наноструктурного титана/ Ф.И. Каюмов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. -2010. - Т.5. - № 6. - С. 112-115.

75. Кирсанов, К.П. Аппарат и способы внешней спице-стержневой фиксации таза мелких домашних животных / К.П. Кирсанов, Н.М. Мельников, И.А. Меньшикова // Ветеринар. 2001. - № 3. - С. 26-28.
76. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука. – 2-е изд., испр. и доп. – М., ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 512 с.
77. Клиническая диагностика с рентгенологией / Е.С. Воронин [и др.]. – М., 2006. – 509 с.
78. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / Под ред. А.И. Карпищенко. – Спб.: Гиппократ, 1995. – 208 с.
79. Ключевский, В.В К оценке методов лечения переломов / В.В. Ключевский //Вестн. хирургии.—1964.—№ 4.—С.72—74.
80. Краснова, Е.С. Морфофункциональные изменения иммунных органов при имплантации стержней с термооксидным покрытием, обогащенным лантаном: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.01/Краснова Елена Сергеевна. – Саратов, 2011. – 148 с.
81. Ковалев, В.А. Комплексное хирургическое лечение переломов шейки бедра у лиц пожилого и старческого возраста/ В.А. Ковалев [и др.]. - М., 1978. - С. 105-107.
82. Козинец, Г.И. Интерпритация анализов крови и мочи и их клиническое значение. – М.: Триада-Х, 1998
83. Комлев, А.В. Технология осаждения пленок оксида тантала методом реактивного магнетронного распыления: втореф. дис. ... канд.мед.наук: 05.27.02/ Комлев Андрей Евгеньевич. Спб., 2011. – 21 с.
84. Концевая, С.Ю. Анализ репаративного остеогенеза отдельных видов костей опорно-двигательного аппарата собак в различных условиях фиксации: автореф. дис. ... д-ра вет. наук:16.00.05/ Концевая Светлана Юрьевна. – М., 2004. – 36 с.
85. Курбанов, Р.З. Интрамедулярный остеосинтез бедренной кости / Р.З. Курбанов // Ветеринария.—1993.--№ 6.—С.57—58.

86. Лабораторная диагностика: Оценка показателей крови у животных / Под общей ред. Н.Д. Быковой. – М.: «ИПЦ Маска», 2007. – 57 с.
87. Лайнер, Д.И. Некоторые особенности окисления титана в различных средах./ Д.И. Лайнер, А.С. Бай, М.И. Цыпин // Металловедение и обработка цветных металлов и сплавов. - 1963. - вып. 21. - с. 69-78.
88. Левашов, Е. А., Штанский Д. В., Глушанкова Н. А., Решетов И. В. Биосовместимые многокомпонентные наноструктурные покрытия для медицины. Патент РФ № 2281122 от 10.08.2006.
89. Левашов, Е. А., Курбаткина В. В., Штанский Д. В., Сенатулин Б. Р. Мишень для получения функциональных покрытий и способ ее изготовления. Патент РФ № 2305717 от 23.03.2007.
90. Левашов, Е. А., Штанский Д. В., Глушанкова Н. А., Решетов И. В., Многофункциональные биосовместимые наноструктурные пленки для медицины. Патент №2333009 от 10.09.2008.
91. Логвинов, В.В. Совершенствование интрамедуллярных фиксаторов для остеосинтеза длинных трубчатых костей у собак: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.04/ Логвинов Иван Иванович. – Спб., 2011. – 152 с.
92. Лукьяновский, В.А. Болезни костной системы животных/ В.А. Лукьяновский, А.Д. Белов, И.М. Беляков. – Москва, 1984. – 254 с.
93. Лунин, В.П. Оперативное лечение свежих повреждений внутренней боковой связки коленного сустава/ В.П. Лунин [и др.]// Ортопедия, травматология и протезирование. -1989. -№2 -С.11-13.
94. Лясников, В.Н. Биологически активные плазмонапыленные покрытия для имплантатов/В.Н. Лясников, Л.А. Верещагина // Перспективные материалы,1996. - № 6. - С. 50-55.
95. Матвеев, Л. В. Остеосинтез переломов костей у животных проволочными швами / Л. В. Матвеев // Ветеринария. — 1988. - № 3. — С. 52-53.

96. Мейер, Д. Ветеринарная лабораторная медицина. Интерпритация и диагностика. Пер. с англ./ Д.Мейер, Дж. Харви. – М.:Софион, 2007. – 456 с.
97. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов.—М.: Медгиз, 1956.—261 с.
98. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник / Под ред. проф. И.П. Кондрахина. – М.: Колос, 2004
99. Моделирование наружного чрескостного остеосинтеза /О.В. Бейдик, К.Г. Бутовский, Н.В. Островский, В.Н. Лясников. – Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 2002.- 198 с.
100. Морган, Дж.П. Рентгенологический атлас по травматологии собак и кошек / Дж. П. Морган, П. Вулвекамп // Перев. с англ. – М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – 240 с.
101. Никитин, Г.Д. Множественные и сочетанные переломы костей / Г.Д. Никитин, Н.К. Митюнин, Э.Г. Грязнухин.—Л.: Медицина, 1976.—264 с.
102. Николенко, В.К. Опыт применения пасты гидроксиапатита в лечении больных с дефектами костной ткани / В.К. Николенко, В.А. Иванов // Тез. докл. VI съезда травмат. и ортопед. России. – Н. Новгород, 1997. – С. 326
103. Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине. Материалы Международной научно-практической конференции. - Томск, 2010. - 192 с.
104. Норкин, И.А. Множественные и сочетанные повреждения. Глава 13 в Национальном руководстве «Травматология»./ И.А. Норкин, Руководство для врачей, под редакцией акад. РАН и РАМН С.П.Миронова и акад. РАМН- КотельниковаТ.М.:: ГЭОТАР-Медиа. -2008. - С.609-646.
105. Оноприенко, Г.А. Васкуляризация костей при переломах и дефектах/Г.А. Оноприенко— М.: Медицина, 1993.—148 с.



106. Остеосинтез стержневыми и спицестержневыми аппаратами внешней фиксации / О.В. Бейдик [и др.]. – Самара, Перспектива, 2002. – 206 с.

107. Охотский, В. П. Интрамедуллярный остеосинтез массивными металлическими штифтами / В. П. Охотский, А. Г. Сувалян. — М.: Медицина, 1988.- С. 10-32.

108. Патобиохимия / Под ред. Е.А. Строева, В.Г. Макаровой, Д.Д. Пескова. – М., ГОУ ВУНМЦ, 2002. – 234 с.

109. Петровская, Т.С. Физико-химические основы и технологии получения биосовместимых покрытий на титановых имплантатах и регулирование их биологических свойств: дис. ... д-ра тех.наук: 05.17.11/ Петровская Татьяна Семеновна. – Томск, 2013. – 326 с.

110. Погребенков, В.М. Получение и свойства композиционных материалов медицинского назначения на основе природного диоксида/В.М. Погребенков, В.В. Шумкова // Известия вузов. Химия и химическая технология, 2002. - Т.45. -Вып.3. - С.39-41.

111. Попов, А.В. Внеочаговый остеосинтез при лечении переломов трубчатых костей у собак / А.В. Попов, В.М. Федоринов, А.А. Попов // Науч.- практ. конф.; новые технологии в медицине: тез. докл. в 2-ух ч. - Курган, 2000. - 4.2.- С. 30.

112. Послов, Г. А. Ошибки при остеосинтезе / Г. А. Послов, В. Ю. Илларионов // Ветеринария. 2000. - № 6. - С. 52-54.

113. Приказ минздрава СССР от 10.03.1966 № 163 "О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов"

114. Риган, В. Дж. Атлас ветеринарной гематологии: пер. с англ. Евг. Махиянова / В. Дж. Риган, Т. Г. Сандерс, Д. Б. Деникола. - М.: Аквариум ЛТД, 2000. - 136 с.

115. Родионов, И.В. Анодное оксидирование в производстве имплантатов для стоматологии, травматологии и ортопедии/ И.В.

Родионов//Materiały IV Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Aktualne problemy nowoczesnych nauk – 2008». - Przemysł, Polska: Nauka i studia, 2008. - Тум 20 (Chemia i chemiczne technologie). - S. 32-36.

116. Родионов, И. В. Анодно-оксидные биосовместимые покрытия титановых дентальных имплантатов // Технологии живых систем.-2006.-№4.- С.28-32.

117. Родионов, И.В. Потенциометрическое исследование коррозионной активности поверхности чрескостных остеофиксаторов из стали 12Х18Н9Т в модельной биокоррозионной среде/ И.В. Родионов, В.В. Анников, А.А. Фомин, Ю.В. Пигарева, И.Г. Корчагина// Приднепровский научный вестник.- 2012. - №12 (134). - С. 36-45.

118. Родионов, И.В. Параметры биосовместимости оксидных покрытий чрескостных остеофиксаторов, сформированных термическим и электрохимическим оксидированием/ И.В. Родионов// Materiály IV Mezinárodní vědecko-praktická konference «Evropská věda XXI století – 2008». - Praha, Czech Republic: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2008. - Díl 12 (Chemie a chemická technologie). - S. 32-36.

119. Родионов, И.В. Физико-химические основы технологии формирования электрохимических оксидных покрытий на изделиях медицинского назначения: дис. д-ра техн. наук: 02.00.05/ Родионов Игорь Владимирович.- Саратов, 2011. – 317с.

120. Родионов, И.В. Фазовый состав и коррозионное поведение биопокровов чрескостных фиксаторов из стали 12Х18Н9Т, полученных термическим оксидированием / И.В. Родионов, К.Г. Бутовский, В.В. Анников, Т.С. Хапрова // Сб. докладов 2-го междунар. научно-технич. симпозиума «Наноструктурные функциональные покрытия и материалы для промышленности» Харьковской нанотехнологической ассамблеи. Наноструктурные материалы. Украина, Харьков, 2007. - Т.1. - с.134-138.

121. Родионов, И.В. Характеристики биомеханической совместимости оксидных покрытий медицинских титановых имплантатов, полученных анодной обработкой в сернокислых электролитах/ И.В. Родионов// Materiały IV Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Naukowym progres na rubieży tysiącleci – 2008». - Przemysł, Polska: Nauka i studia, 2008. - Тым 17 (Chemia i chemiczne technologie). - S. 12-19.

122. Родионов, И.В. Повышение эффективности технологии изготовления оксидированных титановых имплантатов путем совмещения процессов анодирования и обезжиривания/ И.В. Родионов// Материали за IV Международна научна практична конф. «Динамика изследвания – 2008». - София, България: Изд-во Бял ГРАД-БГ, 2008. - Т.24 (Химия и химически технологии). - С. 17-24.

123. Родионов, И.В. Формирование оксидных биопокрытий на титановых чрескостных фиксаторах в электролите для совмещенного анодного обезжиривания и оксидирования/ И.В. Родионов, К.Г. Бутовский, Ю.В. Серянов// Матер. Всеросс. научно-практич. конф. «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». - Томск: Изд-во ТПУ, 2007. - С. 97-103.

124. Родионов, И.В. Специализированное электрохимическое оборудование для получения высококачественных анодно-оксидных биопокрытий на медицинских имплантатах/ И.В. Родионов// Materiály IV Mezinárodní vědecko-praktická konference «Věda: teorie a praxe – 2008». - Praha, Czech Republic: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2008. - Díl 10 (Chemie a chemická technologie). - S. 45-49.

125. Родионов, И. В. Влияние окисления титана на свойства плазмонапыленных титан-гидроксиапатитовых и оксидных биосовместимых покрытий дентальных имплантатов: автореф. дисс. ... канд. тех. наук: 05.09.10, 02.00.05/ Родионов Игорь Владимирович. - Саратов, 2004.-20 с.

126. Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика / П.Ф. Рокицкий. — Минск.: 1967.—С.13—51.
127. Романенко, В.Д. Физиология кальциевого обмена/ В.Д. Романенко. – Киев: Наукова думка, 1975. – 171 с.
128. Ротанов, Д.А. Морфофункциональная характеристика эритропоэза у собак в острый посттравматический период: автореф. дис... канд. вет. наук: 16.00.02/ Ротанов Денис Александрович. – М.: 2007. – 19 с.
129. Русаков, А.В. Введение в физиологию и патологию костной ткани/ А.В. Русаков. – М.: Медгиз. 1959. – 536 с.
130. Самошкин, И.Б. Сравнительная оценка методов остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей у собак: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05/Самошкин Игорь Борисович. – М., 1989. – 232 с.
131. Самошкин, И.Б. Оперативная коррекция моно- и полилокальных деформаций костного биокомпозита с помощью экстернальных кольцевых аппаратов чрескостной фиксации / И.Б. Самошкин// Материалы X Московского Международного вет. конгресса. – М., 2002. – С. 83-84
132. Самошкин, И.Б. Реконструктивно-восстановительная хирургия опорно-двигательного аппарата у собак (клинико-морфологические параллели): Руководство для ветеринарных врачей / И.Б. Самошкин, Н.А. Слесаренко. - М.: Советский спорт, 2008. – 200 с.
133. Сахно, Н. В. Патент РФ на изобретение №2281051 Устройство для репозиции отломков трубчатых костей у животных / Н. В. Сахно (ГШ), В. А Черванев (ГШ), И.И. Логвинов (ГШ) и др.; Оpubл. 10.08.2006. Бюл. № 22.
134. Сахно, Н. В. Репозиция отломков трубчатых костей у животных / Н. В. Сахно, С. В. Леонова, И. И. Логвинов // Ветеринария. 2006. - № 9. - С. 43-45.

135. Сахно Н.В. Лечение переломов трубчатых костей у животных/ Н.В. Сахно, С.В. Тимофеев. В.А. Черванев [и др.] // Учебное пособие. Спб.: «Лань», 2007. – 192 с.

136. Сахно Н.В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных: дис. ... д-ра вет. наук: 06.02.04/ Сахно Николай Владимирович. – Орел, 2012. – 375 с.

137. Селезнев, С.А., Травматическая болезнь (современные аспекты и проблемы)/ С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов. - Ашхабад, 1984. - 224 с.

138. Семенов Б.С. Применение методов статистического анализа для прогнозирования изменений показателей активности трансаминаз/ Семенов Б.С., Иголинская М.К., Кузнецова Т.Ш.// Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №3. – С. 253-255

139. Скорая помощь и интенсивная терапия мелких домашних животных / Пер. с англ. Лисициной Т.В. – М.: Аквариум-Принт, 2008. – 560 с.

140. Слесаренко, Н.А. Структурные корреляторы функциональных нарушений костного гомеостаза у собак/ Н.А. Слесаренко // Мат. междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2006 г. – С. 270-272.

141. Сумароков, Д.Д. Роль деструктивной фазы регенерации в репаративном остеогенезе / Д.Д. Сумароков, Д.В. Гуткин, М.Б. Швырков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.—1991.—№ 2.— С.40— 42.

142. Ткаченко, С.С. Остеосинтез: Руководство для врачей. – Л.: медицина, 1987. – 271 с.

143. Томашев, Н.Д. Титан и коррозионностойкие сплавы на его основе/ Н.Д. Томашев. - М.: Металлургия. - 1985. - 80 с.

144. Топоркова, А.К. Влияние наноструктурированных многофункциональных биосовместимых нерезорбируемых покрытий интраоссальных имплантатов на процесс их интеграции в кость

(экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21/ Топоркова Анастасия Константиновна. – М., 2009. – 19 с.

145. Травматология и ортопедия (том 1). Руководство для врачей/ Ю.Г. Шапошников [и др.]. – М.: Медицина, 1997. – 656 с.

146. Трофимов, В.В. Влияние биосовместимых покрытий на связь между костной тканью и имплантатом/ В.В. Трофимов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 1998. - №1 (7). - С. 54-56.

147. Туляков, С.С. Использование титанового шовного материала в травматологии. Литературный обзор и собственные данные [Электронный ресурс]/ С.С. Туляков, А.А. Казанцев// ООО НПФ «ТЕМП». – 2013. – Режим доступа: [http://titanell.ru/index.php?ELEMENT\\_ID=78](http://titanell.ru/index.php?ELEMENT_ID=78)

148. Тырцева Е.С. Особенности фиксации аппаратом Илизарова фрагментов большой берцовой кости при спиральном переломе (экспериментальное исследование) / Е.С. Тырцева, Э.В. Бурлаков // Гений ортопедии. – 2003. - № 1. – С. 103-107

149. Умаров, Р.У. Заживление перелома при длительном сдавлении конечностей/ Р.У. Умаров //Лечение и профилактика травм опорно-двигательного аппарата. Ташкент, 1982. – С.37-39

150. Фадеев, Д.Н. Осложнения при чрескостном остеосинтезе / Д.Н. Фадеев // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.—1997.—№ 1.—С. 18—20 .

151. Фролов, А. Г. Экспериментальное изучение тканевой совместимости титановых имплантатов, покрытых гидроксилапатитом и окисью алюминия путем плазменного напыления/ А.Г. Фролов [и др.] // Стоматология.-1995.-№3.-С.9-11.

152. Фролова, О.Н. Гистологическое обоснование применения имплантатов с термооксидными покрытиями / О.Н. Фролова// Мат. седьмой Всероссийской дистанционной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Современные проблемы

устойчивого развития агропромышленного комплекса России». - п. Персиановский, 2010. – С. 61-63

153. Хабаров, О.Н. Новый хирургический шовный материал титанового сплава / О.Н. Хабаров// Вестник областной больницы № 1. – Екатеринбург, 1999. – № 4. – С.20-21.

154. Хлусов, И.А. Основы биомеханики биосовместимых материалов и биологических тканей/ И.А. Хлусов, В.Ф. Пичугин, М.а. Рябцева.- Томск: Изд.ТПУ,2007. - 149 с.

155. Цвиккер, У. Титан и его сплавы/ У. Цвиккер. - М.: Металлургия. - 1979. - 512 с.

156. Черванев, В. А. Переломы костей и их лечение у мелких домашних животных / В. А. Черванев, С. С. Пальцев. - Воронеж : Истоки, 2006. -С. 8-24.

157. Черванев, В. А. Оперативное лечение животных с переломами / В. А. Черванев, Н. В. Сахно, Л. П. Трояновская. Воронеж : Тип. ФГОУ ВПО ВГАУ, 2005. - С. 12-67.

158. Черниченко, А. А., Зыкова Л. Д., Манашев Г. Г. Морфологические аспекты при имплантации титановых конструкций в стоматологии // Сиб. мед. Обозрение.-2006.-№3.-С. 12-16.

159. Шабанова, Н.А.Химия и технология нанодисперсных оксидов/ Н.А. Шабанова, В.В. Попов, П.Д. Саркисов. - М.: Академкнига, 2007. - 309 с.

160. Шакирова, Ф.В. Динамический морфо-сонографический контроль репаративной регенерации тканей в условиях хирургической травмы: дис. ... д-ра вет. наук: 06.02.04., 06.02.01/ Шакирова Фаина Владимировна. – М., 2011. – 199 с.

161. Шакирова Ф.В. Репаративная регенерация мягких тканей при применении гомеопатических препаратов у кошек/ Ф.В, Шакирова, Н.З. Файзуллина// Ученые записки Казанской Государственной академии

ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, том 194. – Казань, 2008. – С. 149-153

162. Шакирова Ф.В. Динамика репаративной регенерации мягких тканей при применении травматина у кошек/ Ф.В, Шакирова, Н.З. Файзуллина// Ученые записки Казанской Государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, том 194. – Казань, 2008. – С. 153-157

163. Шахов, В.П. Вариабельность в биологической активности оксидированных титановых имплантатов/ В.П. Шахов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152. - № 10. - С. 458-462

164. Шевцов, В.И. Лечение больных с переломами плечевой кости их последствиями методом чрескостного остеосинтеза / В.И. Шевцов, С.И. Швед, Ю.М. Сысенко.- Курган, 1995.-223 с.

165. Шерепо, К.М. О сращении отломков бедренной кости при остеосинтезе двойным титановым интрамедуллярным стержнем / К.М. Шерепо, Ю.М. Магомедов // Ортопедия, травматология и протезирование.— 1992.—№ 2.—С.24—26.

166. Шерстнев, С.В. Чтение рентгеновских снимков. Рентгенодиагностика травматических повреждений, заболеваний, инородных тел у кошки и собаки./ С.В. Шерстнев. – Екатеринбург: «Филантроп», 2002. - 118 с.

167. Шрейнер, А.А. Внедрение чрескостного остеосинтеза в ветеринарную медицину / А.А. Шрейнер, Н.В. Петровская, С.А. Ерофеев // Гений ортопедии—1998.—№ 4—С.72—75.

168. Штанский, Д. В. Новые твердые биосовместимые тонкопленочные материалы в системах Ti-Ca-C-N-O и Ti-Zr-C-N-O для медицины/Д.В. Штанский [и др.] // Физика металлов и металловедение.- 2004.-№5.-С.34-43.



169. Щудло, Н.А. Спице-стержневой аппарат для компрессионно-дистракционного остеосинтеза бедренной кости собак / Н.А. Щудло // Гений ортопедии.—2000:--№ 3:—С. 106—109.
170. Akimoto, K Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs/К. Akimoto [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Implants.-1999.-Vol.14, №3.-P.351-360.
171. Albrektsson, T. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone to implant anchorage in man/ T. Albrektsson [et al.]// Acta Orthop. Scand.-1981 .-Vol.52.-P. 155-161.
172. Albrektsson, T. The interface zone of inorganic implant in vivo: titanium implants in bone/ T. Albrektsson [et al.]// Ann. Biomed. Eng.-1983.-Vol.11.-P.1-27.
173. An experimental study of action of an intraosseous implant of hydroxylapatite ceramic granules on the process of reparative bone formation (experimental morphological research) / A.S. Grigor'ian [et al.]// Stomatologiya Mosk. – 1994. - № 3. – P. 7-10
174. Anderson, G.M. Circular external skeletal fixation stabilization of antebrachial and crural fractures in 25 dogs / G.M. Anderson [et al.]// J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 2003. - № 5. – P. 479-498
175. Bauer, T. Hydroxiapatite-coated femoral stems/ T. Bauer, R. Geesink, R. Zimmerman, J. McMahon //J. Bone and Surgery.-1991.-Vol.73-A.-P.1439-1452.
176. Beresford, J.N. Osteogenic stem cell and the stromal system of bone and marrow / J.N. Beresford // Clin. Orthop. – No. 240. – 1989. – P. 270-280
177. Blin, F. Forcyth. Interaction of rare earth cinnamate corrosion inhibitors with mild steel/ F. Blin [et. al.]// Eurocorr. EFC. Budapest. 2003.
178. Block, M. S. Long-term follow-up on hydroxiapatite-coated cylindrical dental implants/ M. S. Block, J. N. Kent //J. Oral Maxillofac. Surg.-1994.-Vol.52.-P.937-943.

179. Boss, J. H. Osseointegration/ J.H. Boss // Journal of long-term effects of medical implants.-1999.-Vol.9, №1-2.-P.1-10.
180. Brinker, W.O. Principles and application of external skeletal fixation / W.O. Brinker, L.F. Gretchen // Vet. Clin. Noth. Am. – Vol. 5. – No. 2. – 1975. – P. 197-208
181. Brinker, W.O. Handbook of small animal orthopedics and fracture treatment / W.O. Brinker, D.L. Piermattei, G.L. Flo. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. – 1983. – P. 158-201
182. Browne, M. Characterization of titanium alloy implant surfaces with improved dissolution resistance/ M. Browne, R. J. Gregson, R. H. West // J. Mater. Sci. Mater. Med.-1 996.-Vol.7.-P.323-329.
183. Buser, D. Influence of surface characteristic on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs/ D. Buser [ et al.]/J. Biomed. Mater. Res.-1991.-Vol.25.-P.889-902.
184. Catledge, S. A.Nanostructured surface modifications for biomedical implants/ S. A. Catledge, M. Fries, Y. K Vohra // Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, 2004 – Vol. 1. – 741–762 p.
185. Chang, Y. Nanostructured metal coatings on polymers increase osteoblast attachment/ Y. Chang, D. Storey, T. Webster // Int. J. Nanomedicine.-2007.-Vol.2.-P.487-492.
186. Chawla, S.K. Histomorphological studies of tibial fracture healing following internal and external immobilization in sheep / S.K. Chawla, I.S. Chandna, K.C. Bhatia // Haryana Agr. Univ. J. Res. – 1983. – V. 13. – No 1. – P. 11-18
187. Collins, D.H. The pathology of bone./ D.H. Collins.– London: Butterworths, 1996
188. De Angelis, M.P. Fractures of the femur. Current techniques in small animal surgery / M.P. De Angelis. – Philadelphia. – 1975. – P. 453-461.

189. Donath, K. Fundamentals of pathologic anatomy and pathophysiology for implantation success/ K. Donath //Niedersachs Zahnarztebl.-1991.-Vol.26, №4.-P.203-205.
190. Fomin, A. A. Nanocrystalline structure of the surface layer of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings obtained upon preliminary induction heat treatment of metal base/ A.A. Fomin [et al.]// Technical Physics Letters, 2012. – Vol. 38. – № 5. –p. 481–483.
191. Frohlich, H. The biological effects of microwaves and related question / H. Frohlich // Adv. Electr. – No. 53. – 1980. – P. 85-152
192. Garvey, B.T transmission electron microscopy examination of the interface between osteoblasts and metal biomaterials/ B.T. Garvey, R.A. Bizios // J. of Biomedical Materials Research.-1995.-Vol.29, №8.-P.987-992.
193. Gill Mc, C.A. Internal fixation of fractures of the ulna in the horse / C.A. Gill Mc, B.J. Hillert, K.V. Jacobs // Austral. Vet. J. – 1982. – Vol. 58; № 3. – P. 101-104
194. Gineste, L. Degradation of hydroxylapatite, fluorapatite, and fluorhydroxyapatite coatings of dental implants in dogs/ L. Gineste [et al.]// J. Biomed. Mater. Res.-1999.-Vol.48, №3.-P.224-234.
195. Gottlander, M. Bone tissue reaction to an electro-phoretically applied calcium phosphate coating/ M. Gottlander [et al.]// Biomaterials.-1997.-Vol.18.-P.551-557.
196. Habibovic, P. Osteoinduction by biomaterials– physicochemical and structural influences/ P. Habibovic [et al.]//J. Biomed. Mater. Res. 2006. - V. 77A. - P. 747-762.
197. Hayashi, K. Quantitative analysis of in vivo tissue responses to titanium-oxide- and hydroxiapatite-coated titanium alloy/K. Hayashi [et al.]// J. Biomed. Mater. Res.-1991.-Vol.25.-P.515-521.
198. I-Ielsen, J. A. Metals as biomaterials. / J. A. I-Ielsen, H. J Breme - Chichester, John Wiley & Sons, 1998.-498 p

199. LeGeros, R.Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine./ R.Z. LeGeros. - Basel. -1991.-221 p.
200. Marshal, W.J. Clinical chemistry / W.J. Marshal // Mosby. - 1995
201. Murai, K. Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats/ K. Murai [et al.]// J. of Biomedical Materials Research.-1996.-Vol. 30, №4.-P.523-533.
202. Oberg, S. Bone healing after implantation of hydroxyl-apatite granules and blocks combined with autolyzed antigenextracted allogeneic bone and fibrin glue. Experimental studies on adult rabbits / S. Oberg, J.B. Rosenquist // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1994. – No. 2. – P. 110-114
203. Ozegbe, P.C. Comparative biochemical assessment of the amniotic fluid and maternal plasma of pregnant rabbits/P.C. Ozegbe// VETERINARSKI ARHIV – Vol. 75 (5). – 2005. – P. 431-437
204. Paital, S. R.Calcium phosphate coatings for bio-implant applications: Materials, performance factors, and methodologies/ S.R. Paital, N.B. Dahotre // Materials Science and Engineering R, 2009. – № 66. – 1–70 p.
205. Shinn, B.J. A disposable external fixation splint / B.J. Shinn // J. Amer. Vet. Med. Assoc. – 1956. – V. 128. – No. 8. – P. 391-392
206. Vanel, D. Bone and soft tissue tumors / D. Vanel // European radiology. – 1997. – Vol. 7. – P. S218

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

Ветеринарная клиника «Универ» - запад  
г. Москва Сколковское шоссе д. 32

**СПРАВКА**

Дана аспиранту ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н.И.Вавилова»  
Дервянченко Владимиру Владимировичу в том, что результаты его  
кандидатской диссертации «Клинико-морфологические изменения при  
установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана»  
используются при оказании хирургической помощи травматологически  
больным животным в ветеринарной клинике «Универ» - запад.

Главный ветеринарный  
врач клиники, к. в. н.



Г. В. Чермошенцева



«Утверждаю»

Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВПО Волгоградский ГАУ,  
канд. техн. наук, доцент  
И.А. Несмиянов  
«15» декабря 2014 г.

### Справка о внедрении в учебный процесс

Результаты исследований соискателя ФГБОУ ВПО Саратовский государственный аграрный университет Деревянченко Владимира Владимировича, изложенные в кандидатской диссертации на тему: **«Клинико-морфологические изменения при установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана»** используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплине «Оперативная хирургия с топографической анатомией» студентам специальности 36.05.01-«Ветеринария» кафедры «Анатомия и физиология животных» ФГБОУ ВПО Волгоградский государственный аграрный университет.

Заведующий кафедрой  
«Анатомия и физиология  
животных», д.б.н., профессор

А.А. Ряднов



Подписи т.т.  
Ряднова  
Алексеев  
Завещаю, начальник Управления  
кадровой политики и делопроизводства  
Алексеев В. Ю.  
16.12.2014г.

ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова»

УНТЦ «ВЕТЕРИНАРНЫЙ ГОСПИТАЛЬ»

41005, Саратов, ул. Б. Садовая 220

(8452) 323-500 323-600

(8452) 550-223 726-829

### СПРАВКА

Дана соискателю кафедры паразитологии, эпизоотологии и ВСЭ ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Дервянченко Владимиру Владимировичу в том, что предлагаемые им остеофиксаторы из наномодифицированного диоксида титана используются при оказании хирургической помощи травматологически больным животным.

Директор УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»  
доктор ветеринарных наук  
профессор



А.С. Рыхлов



**ВЕТЕРИНАРНАЯ КЛИНИКА**

**« Птичка Тари »**

**400001 г. Волгоград, ул. Вершинина д 1**

**Тел/факс (8442) 564-226**

**ОГРН 314345502300031    ИНН 340903785064**

**СПРАВКА**

Дана аспиранту ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н.И.Вавилова»  
Деревянченко В.В. в том, что результаты его кандидатской диссертации  
«Клинико-морфологические изменения при установке остеофиксаторов из  
наномодифицированного диоксида титана » используются при оказании  
хирургической помощи травматологически больным животным в  
ветеринарной клинике «Птичка Тари».

Главный ветеринарный  
врач клиники



С. Н. Калиманов

ООЛЖ «Элитар-клуб»  
Зооцентр «Кот и Пёс»  
г. Пенза, ул. Московская, 13А  
тел.: (8412) 23-78-30  
г. Пенза, ул. Воронова, 2  
тел.: (8412) 34-57-07  
kot-i-pes @ zoo-center.info



## СПРАВКА

Дана аспиранту ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н.И.Вавилова» Деревянченко В.В. в том, что результаты его кандидатской диссертации на тему: «Клинико-морфологические изменения при установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана» используются при оказании хирургической помощи травматологически больным животным.

Главный ветеринарный врач  
Сумбаев П.Н.

