

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

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Саратов 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова».

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

**Официальные оппоненты:** **Шакирова Фаина Владимировна,**  
доктор ветеринарных наук, доцент,  
заведующая кафедрой «Ветеринарная  
хирургия» ФГБОУ ВПО «Казанская  
государственная академия ветеринарной  
медицины имени Н.Э. Баумана»

**Сахно Николай Владимирович,**  
доктор ветеринарных наук, доцент,  
заведующий кафедрой  
«Эпизоотология и терапия» ФГБОУ  
ВПО «Орловский государственный  
аграрный университет»

**Ведущая организация -** ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская академия  
ветеринарной медицины и биотехнологии»

Защита диссертации состоится «            » апреля 2015г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, учебный комплекс №3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ» и на сайте [www.sgau.ru](http://www.sgau.ru)

Отзывы направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д.1, e-mail [vetdust@mail.ru](mailto:vetdust@mail.ru)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Егунова А.В.

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования.**

Костно-суставная патология составляет 10–12% от всех заболеваний у собак (Анкин Л.Н., 1991, Кирсанов К.П., 1999, Самошкин И.Б., 2002, Концевая С.Ю., 2004, Анников В.В., 2006, Слесаренко Н.А., 2006, Ватников Ю.А., 2009, Сахно Н.В., 2009, Шакирова Ф.В., 2011). По данным И.Б. Самошкина (2002), 44,5% от механических повреждений опорно-двигательного аппарата животных составляют переломы костей, по данным В.В. Анникова (2006) переломы костей составляют 46% случаев.

В современной травматологии и ортопедии постоянно происходит совершенствование методов фиксации отломков костей. Однако, не смотря на это, количество осложнений по-прежнему остается высоким. Значительная их часть связана с введением в организм металлоконструкций (штифтов, спиц, шурупов и т.д.) (Шевцов В.И., 1995, Данилов Д.Г., 1996, Фадеев Д.Н., 1997, Послов Г.А., 2000, Бейдик О.В., 2004, Анников В.В. 2006, Сахно Н.В., 2009).

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 (Фадеев Д.Н., 1997, Хлусов И.А., 2007, Шахов В.П., 2011).

Предлагаются к использованию имплантаты с модифицированными поверхностями: термооксидные покрытия; остеофиксаторы с покрытием из гидроксиапатита; с включениями лантана; многослойные биосовместимые покрытия; керамические; наномодифицированные (Дорожкин С.В., 2002, Родионов И.В., 2004, Левашов Е.А., 2006, Игнатов В.П., 2009, Фролова О.Н., 2010, Краснова Е.С., 2011, Карпов С.В., 2011). Однако зачастую получение покрытия на остеофиксаторах – это весьма трудоемкий и дорогостоящий процесс. Вместе с тем покрытия, полученные методом индукционно-термической обработки, отличаются простотой и низкой себестоимостью изготовления.

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, позволяющей минимизировать процесс микрорасшатывания, «металлоза», обладающих не только биоинертными, но и биоактивными свойствами и отсутствием токсического влияния как на костную и окружающие мягкие ткани, так 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., Гесе Н.Ю., Концевая С.Ю.,

Селезнев С.А., Ogundare В.О., Bonnicks A., 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 профессорско-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 также 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 139 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками, 5 таблицами, 6 диаграммами. Список литературы включает 206 источников, из них отечественных - 169, зарубежных – 37.

### **Основное содержание работы**

**В первой главе** описана степень разработанности проблемы. Глава состоит из шести параграфов.

**Вторая глава – Предмет, материал и методы исследований** основана на исследованиях проведенных 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) и ГКУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро».

Вся работа отражена в схеме на рисунке 1.

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

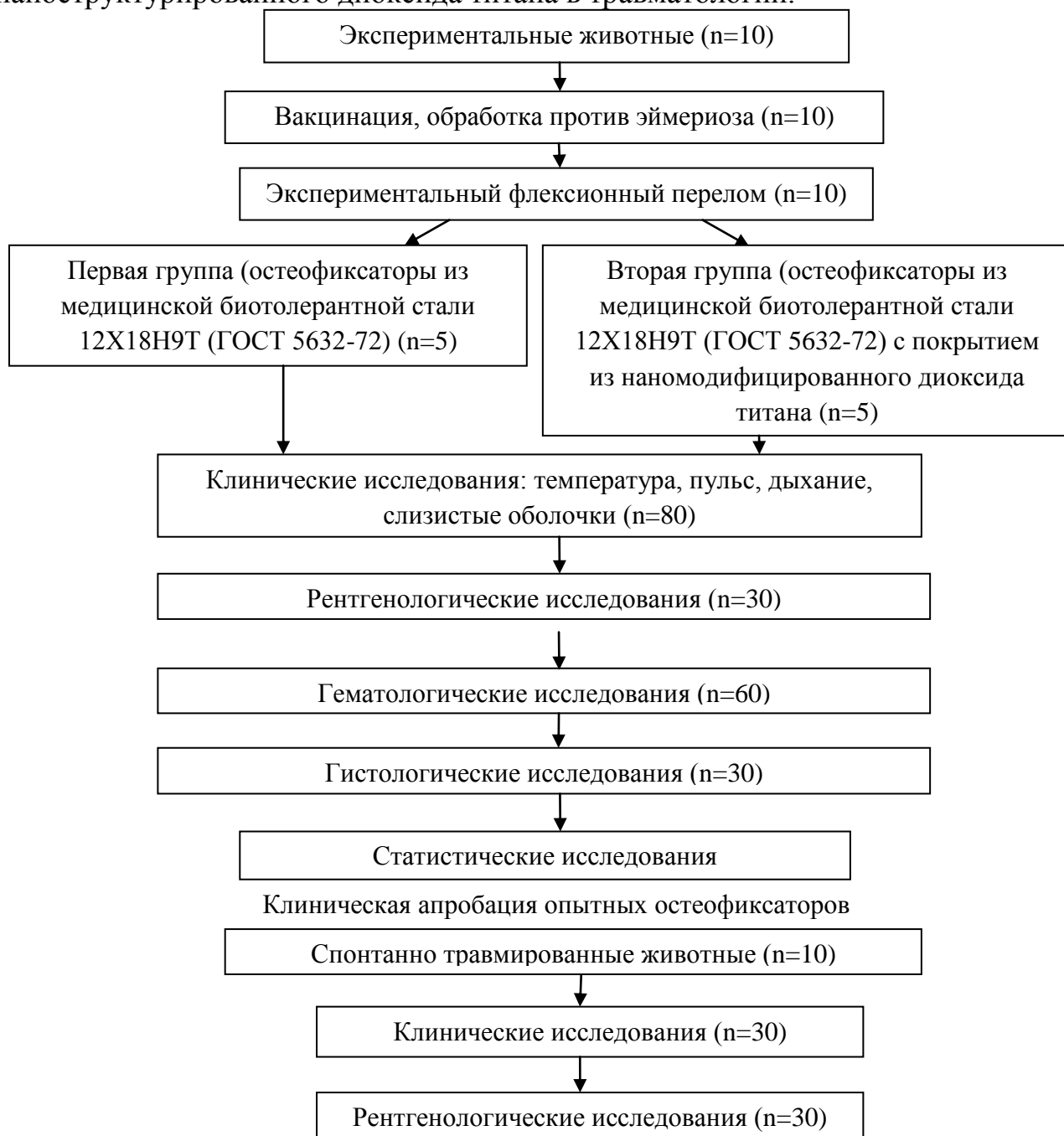
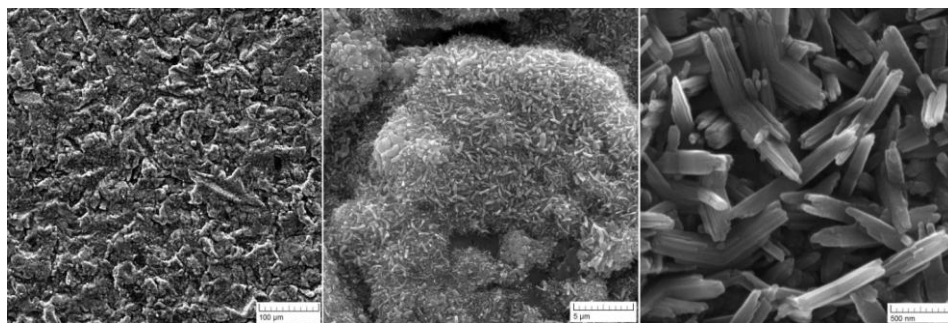


Рис. 1 Схема исследования

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.

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), а так же 10 экспериментальных животных (кролики) и 10 спонтанно травмированных собак и кошек.

В результате предварительных испытаний было установлено, что наилучшие показатели морфологии поверхности из диоксида титана 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 (рис. 1, 2).



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

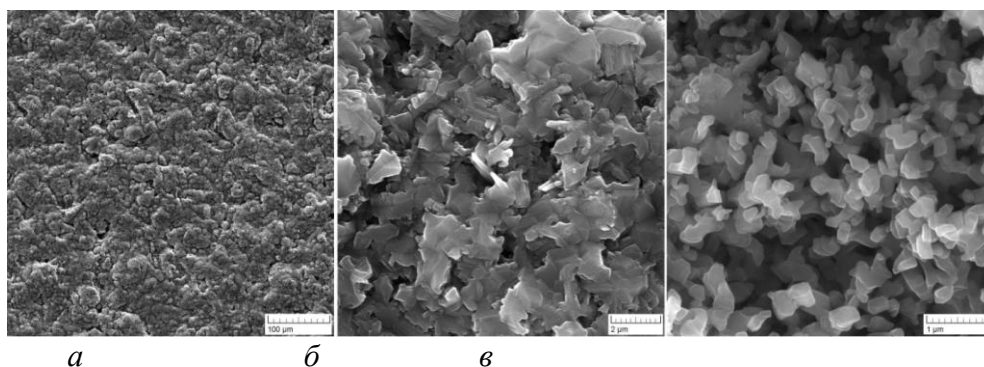


Рис.2. Образцы оксидных покрытий, полученных при режимах ИТО:  
*а, б* – ВТ 1200-2, *в* – ВТ 1200-2 (в кислородно-обедненной среде)

Для проведения экспериментальной работы животным обеих групп под нейролептаналгезией выполнили флекссионный перелом средней трети диафиза бедренной кости. После этого устанавливали аппараты внешней стержневой фиксации (Анников В.В., 2006): животным первой (контрольной) группы остеофиксаторы, не прошедшие ИТО диоксидом титана, а животным второй (опытной) группы - остеофиксаторы на основе



наноструктурированного диоксида титана. Репозицию выполняли открыто. Операционную рану ушивали послойно

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

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.

В работе нами были использованы следующие методы исследования: клинический, биомеханический, рентгенологический, гематологический, биохимический, патоморфологический, гистологические и статистический.

Клинические исследования проводили общепринятыми методиками, биомеханические - по методу И.Б. Самошкина (1989).

Гематологические исследования проводили на аппарате «MindrayBC-2300», подсчет лейкограммы – по общепринятой методике (Винников Н.Т., 2003). Биохимические исследования сыворотки крови проводили на анализаторе «BiosystemsBTS-350».

Патоморфологические исследования включали в себя визуальную оценку макропрепаратов бедренных костей и остеофиксаторов, извлеченных их костной ткани на 30-е сутки после операции.

Гистологические исследования проводили по стандартным методикам (Волкова О.В., 1982, Меркулов Г.А., 1956) на базе ГКУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро».

Рентгенологические исследования проводили в опыте на 3-и, 14-е и 30-е сутки после операции. При лечении спонтанно травмированных животных – до операции и на 30-е сутки после нее. Проявление пленок по принятым в рентгенологии стандартам (Шерстнев С.В., 2002).

Полученные результаты исследований обрабатывали общепринятыми статистическими методами с использованием программ MicrosoftOffice.

**В третьей главе** приведены результаты собственных исследований. Глава состоит из шести параграфов.

**Клинико-рентгенологический мониторинг животных** проводили для контроля общего состояния, скорости формирования костной мозоли и оценки местного влияния предлагаемого покрытия на костную и мягкие ткани.

В первые сутки после оперативного вмешательства аппетит у кроликов был снижен. Положение тела в пространстве, температура, пульс, дыхание находились в рамках референтных величин у животных обеих групп. Передвижение по клетке минимальное, только после принуждения. Мягкие ткани над местом перелома и вокруг аппарата внешней фиксации были отечными, гиперемированными. 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. В тоже время у животных контрольной группы при осмотре травмированной конечности выявили 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. Отмечено, что к третьим суткам животные обеих групп начали с осторожностью опираться на оперированную конечность. Опороспособность оперированной конечности полностью восстановилась у кроликов обеих групп к 7 суткам.

На 30-е сутки исследования у всех животных отмечали свободное передвижение по клетке. Контрактур смежных суставов и ригидности мягких тканей не выявлено. Аппетит сохранен, общие клинические показатели 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. Остеофиксаторы крепко удерживались в кости.

На рентгенограммах кроликов обеих групп через сутки после операции отмечали прямой поперечный перелом бедренной кости в области средней трети диафиза. Репозиция отломков правильная с допустимым диастазом, периостальная реакция отсутствовала.

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. 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 периоста, так и со стороны мягких тканей в зоне контакта с фиксатором.

Таким образом нами было отмечено, что установка остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана, согласно клиническим и

рентгенологическим данным, не оказывает негативного общего или местного воздействия на организм кроликов, при этом надежно удерживается в костной ткани на протяжении всего срока фиксации.

**Динамика гематологических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью** в целом соответствовала течению травматической болезни. 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  $1,42 \times 10^{12}/\text{л}$ ), во второй группе -  $6,62 \pm 0,10 \times 10^{12}/\text{л}$  (на  $0,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ). Что 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.

Через трое суток после операции, очевидно, произошло включение адаптационных механизмов организма в обеих группах. При этом значительно повысились показатели эритропоеза. Лейкоцитоз указывал на наличие воспалительной реакции, в лейкограмме наблюдали сдвиг нейтрофильного ядра влево. Описанные изменения характеризуют острый период травматической болезни и знаменуют собой катаболическую фазу развития травматического периода.

Через семь суток исследования существенных изменений в динамике гематологических показателей кроликов обеих групп не наблюдали. Однако к 14-м суткам выявили значительную разницу в скорости нормализации показателей общего анализа крови кроликов различных групп. Так у кроликов контрольной группы к этому сроку показатели красной крови оставались ниже референтных величин, а лейкограмма по-прежнему свидетельствовала о воспалительных процессах в организме. Одновременно общая картина гематологических показателей кроликов опытной группы указывала уже на завершение ранней анаболической фазы травматического процесса. Восстановились дооперационные показатели общего количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. В лейкограмме наблюдали незначительное повышение общего количества лейкоцитов, произошла стабилизация лейкограммы и показателей СОЭ.

К моменту окончания исследования у животных контрольной группы уровень эритроцитов так и не достиг изначального показателя, составив  $4,94 \pm 0,52 \times 10^{12}/\text{л}$ . Количество лейкоцитов по-прежнему оставалось высоким. СОЭ также было выше изначального значения на 1,2 мм/ч. Признаков угнетения эритропоеза 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  $6,68 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин –  $151,6 \pm 5,66 \times 10^9/л$ , 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).

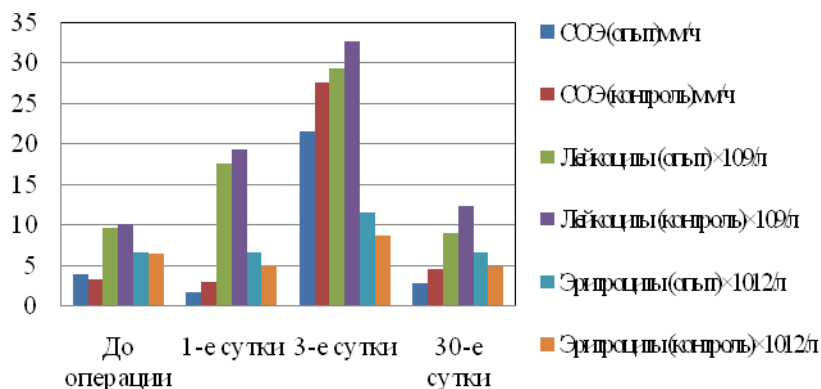


Диаграмма 1 Динамика гематологических изменений кроликов.

Таким образом, остеофиксаторы из наномодифицированного диоксида титана не угнетают эритро- и лейкопоз, а кроме того, способствуют снижению местной воспалительной реакции вследствие высокой биоинтеграции.

**Динамику биохимических изменений при установке титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью** определяли с целью оценки влияния наномодифицированного диоксида титана на работу жизненно важных органов (печени, почек, сердца) и состояние минерального обмена.

Так в первые сутки после проведенного остеосинтеза в группе контроля уровень аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) повысился и составил  $73,72 \pm 6,97$  U/L и  $65,14 \pm 10,59$  U/L соответственно. В опытной группе АЛТ увеличилось, составив  $76,32 \pm 5,67$  U/L, АСТ претерпела некоторое снижение, 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, а во второй АЛТ увеличилось до  $110,27 \pm 28,89$  U/L и АСТ до  $42,13 \pm 12,53$  U/L. В данном случае очевидно влияние костной травмы, которая неизбежно сопровождается повреждением мягких тканей. 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).

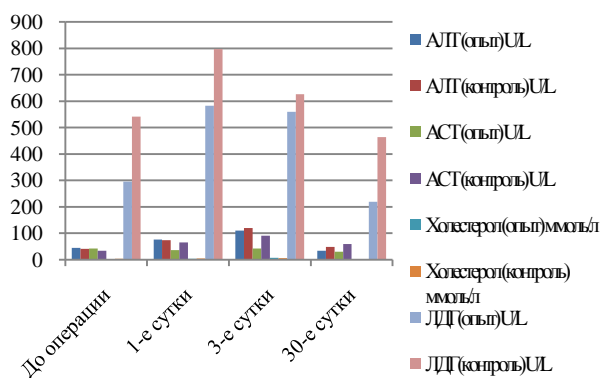


Диаграмма 2 Динамика некоторых биохимических показателей крови кроликов в постоперационный период

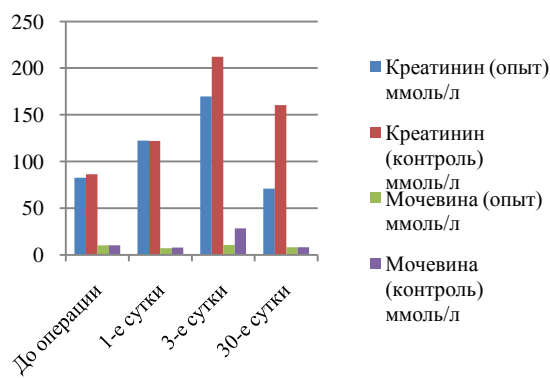


Диаграмма 3. Динамика показателей азот выделительной функции почек кроликов

Повышение уровня билирубина наблюдали лишь в первые сутки после операции в контрольной группе. В последующем уровень билирубина незначительно изменялся, оставаясь в пределах физиологических величин.

Концентрация таких показателей как холестерин и  $\alpha$ -амилаза изменялись в течение эксперимента незначительно и оставались в пределах физиологической нормы.

Оценка влияния наномодифицированного диоксида титана на работу миокарда проводилась косвенно по таким показателям как ЛДГ и калий. Установлено, что оба показателя изменялись в обеих группах аналогично, повышение калия зафиксировано на третьи сутки после операции, а уровень ЛДГ возрос сразу после нее и достиг референтных значений лишь к концу эксперимента. Это может указывать на значительное стрессовое состояние кроликов. Однако одинаковая динамика в обеих группах свидетельствует об отсутствии негативного влияния предлагаемого покрытия.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови показал, что за период репаративного остеогенеза уровень креатинина и мочевины выходил за рамки физиологических показателей, но к завершению эксперимента 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. 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 негативного влияния остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана на фильтрационную способность почек у животных опытной группы.

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 содержания как альбуминов, так и глобулинов.

Поскольку в данном эксперименте был смоделирован перелом, то справедливо повышение активности общей щелочной фосфатазы за счет костной 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. Таким образом, можно предположить, что в группе опыта быстрее происходил процесс восстановления ее архитектоники.

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, 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 повысился до  $4,62 \pm 0,38$  ммоль/л, в опытной — снизился до  $3,80 \pm 0,19$  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, 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 перелома. Однако в последующем уровень кальция вернулся в рамки физиологических величин, как в группе контроля, так и в группе опыта.

Таким образом, по результатам биохимических исследований установлено отсутствие гепато-, нефро- и кардиотоксичности, а так же негативного влияния на минеральный обмен организма наномодифицированного диоксида титана.

**Морфологические изменения в бедренных костях на границе с имплантантом после установки титановых остеофиксаторов с наномодифицированной поверхностью** оценивали 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. Однако при осмотре зоны введения остеофиксаторов были обнаружены некоторые различия. У животных контрольной группы вокруг одного или двух фиксаторов

наблюдали уплотнение мягких тканей, их взбухание 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 плотности от окружающих.

Бедренная кость кроликов обеих групп макроскопически представляла собой однородную структуру. Зона перелома хорошо визуализировалась, за счет значительного уплотнения кости. В месте введения остеофиксаторов у кроликов опытной и контрольной групп были выявлены некоторые различия. Так в группе контроля в месте введения одного или двух стержней наблюдали взбухание периоста, утолщение надкостницы. В группе опыта места введения остеофиксаторов можно было определить лишь по сквозным отверстиям в кости.

Визуальная оценка кости и мягких тканей бедра позволила подтвердить отсутствие местной воспалительной реакции в зоне введения остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана.

**Внешний вид остеофиксаторов после извлечения из кости** позволил судить об остеоинтеграции стержней различных групп.

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

На образцах же контрольной группы подобной интеграции тканей не наблюдали. После извлечения из кости поверхность остеофиксаторов оставалась практически чистой и гладкой. Лишь при увеличении под лупой можно было рассмотреть небольшие участки слабо структурированной вновь образованной костной ткани. Однако большая часть поверхности не была подвержена интеграции окружающих тканей. При механическом воздействии налет легко удалялся (рис. 3).

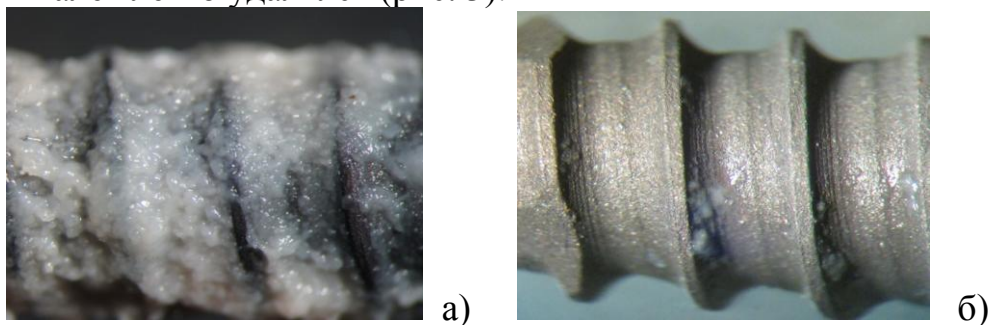


Рис. 3 Внешний вид остеофиксатора а) опытной, б) контрольной группы после извлечения из кости при увеличении под лупой ( $\times 5$ ).

Таким образом, значительная адгезия вновь образованных тканей на поверхности опытного остеофиксатора свидетельствует о высоких биоинтеграционных качествах предлагаемого покрытия.

**Гистологические изменения в кости на границе с остеофиксатором** оценивали на 30-е сутки эксперимента. Рассматривали две основные зоны введения – диафиз и эпифиз кости.

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.

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 лимфоплазмоцитарная периваскулярная инфильтрация. Отмечалось отчетливое костеобразование в виде крупных костных балок, анастомозирующих друг с другом, что свидетельствует о перестройке костных балок в компактную костную ткань.

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.

В зоне диафиза компактная кость имела участки выраженной резорбции и некроза костной ткани. 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.

Оценка гистологической картины подтвердила высокую степень интеграции наномодифицированного диоксида титана.

**В четвертой главе** представлены результаты лечения спонтанно травмированных животных.

За период с октября 2012 по октябрь 2014 гг. было проведено лечение 10 животных, из которых 7 собак и 3 кошки с переломами различных сегментов периферического скелета.

Всем животным был выполнен наружный чрескостный остеосинтез аппаратами стержневого типа (Анников В.В.). В качестве фиксаторов использовали опытные образцы, изготовленные из наномодифицированного диоксида титана.

В послеоперационный период всем животным проводили превентивную антибиотикотерапию, санацию остеофиксаторов.

При клиническом обследовании всех животных отмечали отсутствие воспалительной реакции в зоне введения остеофиксаторов. Хромота чаще полностью отсутствовала, либо сохранялась хромота опирающегося типа. В одном случае наблюдали перемежающуюся хромоту. Период фиксации в среднем составил 28 суток.

Решение о демонтаже аппарата принимали на основании рентгенологических данных. К окончанию срока фиксации на рентгенограммах наблюдали однородную, плотную костную мозоль. В области введения остеофиксаторов периостальная реакция отсутствовала, зоны снижения плотности костной ткани вблизи остеофиксаторов не наблюдали.

Соблюдение правил выполнения внешней фиксации аппаратами стержневого типа с учетом безопасных коридоров позволило избежать большого количества осложнений при проведении операций. Однако с некоторыми из них пришлось столкнуться.

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.

Осложнений, связанных с введением остеофиксаторов, зарегистрировано не было.

Проведенные клинические испытания остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана показали его высокую биоинтеграционную активность и высокую терапевтическую эффективность.

### **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 (Анников В.В., 2006).

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 (Ватников Ю.А., 2004).

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 (Дерхо М.А.2004, Концевая С.Ю. 2004).

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 остеорепаляции не увеличиваются и все процессы, протекающие в организме, соответствуют теории развития травматической болезни (Ватников Ю.А., 2004).

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 остеointegrации 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 мочевины  $8,06 \pm 1,18$  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

испытуемыми остеофиксаторами свидетельствует о выраженной остеointegrации 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 остеointegrации 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 остеointegrации различных материалов могут быть использованы в учебном процессе при изучении анатомии и гистологии, клинической диагностики и хирургии, а так же при написании учебных пособий.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТРАЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ**

*Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах,  
включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ:*

1. 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
2. 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
3. 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
4. Деревянченко, В.В. Оценка иммунной реакции кроликов при имплантации термооксидных остеофиксаторов/В.В. Деревянченко, В.В. Анников, Красников А.В., Краснова Е.С., Анникова Л.В.// Вестник ветеринарии. - 2012- № 63 (4). – С.118-121.
5. Деревянченко, В.В. Оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета травматологически больных животных при имплантации стержневых остеофиксаторов, обогащенных лантаном методом термооксидирования/В.В. Деревянченко, В.В. Анников, Е.С. Краснова, Л.В. Касьянова, Д.А. Широбокова// Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2013. – №4/2. – С.90-93

### *Публикации в журналах, сборниках научных трудов и материалах конференций*

6. Деревянченко, В.В. Клиническая оценка антимикробной активности и остеоинтеграционной способности медицинских титановых имплантатов с паротермическим серебросодержащим оксидным покрытием/В.В. Деревянченко, В.В. Анников, И.В. Родионов, А.А. Фомин, А.В. Красников, М.В. Беляева, Д.А. Широбокова// Научно-теоретический и практический журнал «Оралдын гылым жаршысы». – 2012 - №8 (44). – С.85-89.
7. Деревянченко, В.В. Биохимические изменения в крови экспериментальных животных при установке остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана/В.В. Деревянченко, В.В. Анников, Д.А. Широбокова// Сборник статей VII Всероссийской научно- практической конференции. Саратов: – Саратовский ГАУ, 2013.-С. 121-125

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

9. Деревянченко, В.В. К вопросу решения биоинтеграционных и гетерогенных качеств остеофиксаторов для оптимизации репаративного остеогенеза/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников// Актуальные вопросы постдипломного образования в ветеринарной медицины: материалы Международной научно-практической конференции 30 октября 2013 года. – Волгоград: Волгоградский ГАУ, 2013. - С. 49-54

10. Деревянченко, В.В. Микрокартина костной ткани при установке остеофиксаторов с наномодифицированным покрытием/ В.В. Деревянченко, В.В. Анников// Современные проблемы ветеринарной онкологии и иммунологии: материалы Международной научно-практической конференции - Саратов: ИЦ «Наука», 2014.-С.78-81

11. Derevjanchenko, V.V. Modified osteocatches as a compensatory factor in animal locomotion/ V.V. Derevjanchenko, V.V. Annikov, I.V. Rodionov, R.F. Kapustin, D.A. Shirobokova// Annals of Anatomy (Anatomischer Anzeiger).- 2014.-Vol.196.-S.1.-P.270

#### ***Патент***

12. Пат. 2535607 Российская Федерация, МПК А61L 31/10, А61L 31/16, А61С 8/00. Биоинтегрируемый композитный материал и способ формирования покрытия на изделиях медицинского назначения с использованием биоинтегрируемого композитного материала / Красников А.В., Анников В.В., Заярский Д.А., Деревянченко В.В., Морозова Д.Д., Нечаева О.В., Журвиков В.А. - № 2013138555/15;заявл. 19.08.2013; опубл. 10.12.2014,Бюл. №34 – 1с.