


ХІРУРГІЯ

УДК 619:611.018.4:616-001.5:636.92

Рентгено- та макроморфологічна оцінка репаративного остеогенезу за імплантації гідроксиапатитного композиту, легованого германіємТодосюк Т.П. *Білоцерківський національний аграрний університет* Тодосюк Т.П. E-mail: tatyana.todosyuk@gmail.com

Тодосюк Т.П. Рентгено- та макроморфологічна оцінка репаративного остеогенезу за імплантації гідроксиапатитного композиту, легованого германієм. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2020. № 2. С. 183–194.

Todosyuk T.P. Rentgeno- ta makromorfologichna ocinka reparatyvnogo osteogenezu za implantacii' gidroksyapatytnogo kompozytu, legovanogo germanijem. Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny, 2020. № 2. PP. 183–194.

Рукопис отримано: 12.10.20

Прийнято: 30.10.20.

Затверджено до друку: 24.11.20.

doi: 10.33245/2310-4902-2020-160-2-183-194

Осколкові переломи потребують не тільки використання складних способів остеосинтезу, а й заміщення місця дефекту імплантами для оптимізації репаративного остеогенезу. Використовують велику кількість остеозаміщувальних матеріалів, зокрема гідроксиапатитну кераміку. Для підсилення її остеointegraційних властивостей додають мікроелементи із остеоіндуктивними властивостями.

Мета роботи – рентгено- та макроморфологічна оцінка впливу гідроксиапатитної кераміки, легової германієм, на репаративний остеогенез за модельних переломів стегнової та променевої кісток у кролів.

Формували модельні дефекти у діяфізі променевої та метафізі стегнової кісток у кролів свердлом діаметром 3 та 4,2 мм, відповідно. Анестезіологічне забезпечення включало ацепромазин, тіопенат та інфільтраційну анестезію лідокаїном. У дослідній групі (n=12) дефекти заміщували гранулами гідроксиапатитної кераміки, легової германієм, а у контрольній (n=12) – нелегової.

Використання гідроксиапатитної кераміки, легової германієм, супроводжується помірним перебігом запально-резорбтивної фази репаративного остеогенезу. При цьому на рентгенограмах тварин дослідної групи на 14-у добу періостальна реакція помірна, а на 30-у добу ледь помітна з підвищеною рентгенологічною щільністю.

У контрольних тварин після травми компактної кістки проксимально і дистально від її місця виявляли потовщений і ущільнений періост з контрастним композитним матеріалом.

На 60-у добу в губчастій кістці дослідних тварин ділянка травми набувала рентгенощільності близької до норми, у контрольних – вона залишилася підвищеною.

Гідроксиапатитний композит, легований германієм, набуває остеоіндуктивних властивостей і може бути перспективним для заміщення кісткових дефектів і корекції репаративного остеогенезу в тварин.

Ключові слова: біокераміка, германій, переломи кісток, компактна і губчаста кісткова тканина, кролі.

Постановка проблеми. Найбільш поширеними і складними наслідками скелетних травм вважають переломи кісток, основною причиною яких є дія різних травмуючих чинників, а їх лікування залежно від анатомо-функціональних особливостей травмованої ділянки опорно-рухового апарату, типу перелому та його біомеханічних характеристик, стану кіст-

кового метаболізму, в цілому представляє досить складну проблему. У дрібних домашніх тварин найчастіше це травматичні переломи, нанесені автомобільним транспортом, рідше – травми випадкового характеру чи навіть спонтанні переломи ідіопатичного походження [1–3]. Нерідко сприяючими чинниками цьому є метаболічні, гормональні і генетичні пору-

шення та патологічні процеси кісткової тканини (остеомієліт, карієс, неоплазії кісток) [4]. Зменшення міцності кісток, а, відповідно, і збільшення ризиків їх переломів, також може бути пов'язане з атрофічними змінами кісткової тканини внаслідок порушення нервової трофіки (парези, паралічі нервів тощо) [5].

Частота переломів кісток має видову залежність. Найбільший її рівень у собак і котів – 6–15 %, менший у коней – 7 %, досить низький – 1,6–1,8 % у жуйних і свиней [2]. При цьому серед травм локомоторного апарату в тварин-компаньйонів досить велику частку – 25–60 %, займають осколкові переломи довгих трубчастих кісток, які є найбільш складними і потребують комплексного підходу в лікуванні [6, 7], оскільки їх консолидація у 7–32 % випадків ускладнюється різними формами незрощень, псевдосуглобами, контрактурами чи остеомієлітами.

Внаслідок осколкових переломів утворюються відламки та осколки кісток. Відламки містять суглобові поверхні і частки кістково-мозкового каналу, осколки в свою чергу містять фрагменти кісток (дрібно- або крупноосколкові переломи). Розрізняють наступні види кісткових відламків: вільні – повністю позбавлені зв'язку із тканинами; відокремлені від кісток, але з наявністю зв'язків із м'язами через окістя, та зв'язані з окістям [8, 9]. На характер і ступінь зміщення кісткових фрагментів впливає стан кістки і навколишніх тканин [10].

Здебільшого осколки втрачають зв'язок з м'якими тканинами, внаслідок чого порушується їх кровопостачання і здатність до регенерації. Як наслідок, утворюються різні за розміром кісткові дефекти, що нерідко призводить до ускладнень у вигляді незрощень, псевдосуглобів і остеомієлітів [2], і які потребують не тільки використання складних способів остеосинтезу, а й заміщення місця дефекту різноманітними імплантатами для оптимізації репаративного остеогенезу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

У разі наявності кісткових дефектів і, відповідно, значного діастазу між кістковими уламками жоден із способів остеосинтезу не може відновити регенеративний потенціал кісткової тканини. При цьому активація остеогенезу може бути досягнута шляхами остеобластного, остеоіндуктивного, стимульованого чи остеокондуктивного остеосинтезу [11]. З цією метою насамперед використовують остеозаміщувальні матеріали, кожен із яких має певні механічні, біологічні й фізико-хімічні характеристики та особливості взаємодії з кістковою тканиною [2, 12]. Ці матеріали мають відповідати наступним характерис-

тикам: ідеальна біологічна сумісність, здатність до поступової резорбції та заміщення кістковою тканиною, безпосередня остеointegraція та остеoіндукція. Вони не мають зумовлювати імунну відповідь організму [13–15].

Нині використовують значну кількість остеозаміщувальних матеріалів, але жоден з них не є ідеальним, тому пошук нових матеріалів для кісткової пластики є актуальним на сучасному етапі розвитку ветеринарної ортопедії.

Більшість остеозаміщувальних матеріалів класифікують за походженням на *біогенні* (похідні біологічних субстратів: колагеновий гель, хітозан, пористий гідроксиапатит та трикальційфосфат; непористий гідроксиапатит; композитні матеріали – гідроксиапатит+колаген, гідроксиапатит+β-трикальційфосфат) та *біоінертні* (метали – цирконій, титан; сплави – нікелід титану, хром-кобальтовий сплав, керамічні матеріали – кераміка, біоскло) [16].

За здатністю впливати на репаративний остеогенез біогенні та біоінертні матеріали поділяють на *остеоіндуктивні* – запускають остеогенез, сприяють перетворенню неспецифічних малодиференційованих клітин в остеобласти; *остеокодуктивні* – відіграють роль пасивного матриксу для проростання кровоносних судин і проникнення різних остеогенних клітин з подальшим утворенням кісткової тканини; *остеоінтеграційні* – забезпечують структурно-функціональний зв'язок між материнською кісткою та імплантом; *остеогенні* – сприяють загоєнню за допомогою наявних клітинних джерел остеогенезу безпосередньо в імпланті; *остеонейтральні* – абсолютно інертні нерезорбтивні матеріали, які використовують для заповнення афункціональних просторів [2, 17–20].

Одним із таких матеріалів із вираженими остеокондуктивними властивостями є гідроксиапатитна кераміка. Для підсилення остеointegraційних властивостей до керамічних матеріалів додають різні мікроелементи (Na, K, Zn, Al, Si, Ge, Ag, Cu,) із вираженими остеoіндуктивними властивостями.

Водночас синтезовано велику кількість органічних і комплексних сполук германію, які мають досить широкий спектр біологічних властивостей, зокрема протипухлинну, анальгезуючу, протизапальну, антиоксидантну, імуномодуючу, фунгіцидну, противірусну та антимікробну дію [21–26], що робить його перспективним за репаративного остеогенезу.

Хоча біоефекти германію в метаболізмі кісткової тканини вважаються подібними до кремнію, проте його вплив на репаративний остеогенез залишається маловідомим і потребує клініко-експериментального обґрунтування.

Мета роботи – рентгено- та макроморфологічна оцінка впливу гідроксиапатитної кераміки, легованої германієм, на репаративний остеогенез за модельних переломів стегнової та променевої кісток у кролів.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження проводили на базі кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету згідно із законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 28.03.2006 р., правилами Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 13.11.1987 р., та Наказом МОН № 416/20729 від 16 березня 2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Проект виконання представлених досліджень схвалено Етичним комітетом БНАУ протокол № 1 від 23 січня 2019 року.

Дослідження проводили на клінічно здорових кролях породи Каліфорнійський білий, віком 3 міс., масою тіла 2,5 кг, яких утримували в умовах віварію Білоцерківського НАУ. Тварини знаходились в індивідуальних клітках у кімнаті з примусовою вентиляцією, комбінованим освітленням і щоденним прибиранням. Годівлю забезпечували спеціалізованим комбікормом для кролів із розрахунку 200 г на одну голову за добу з вільним доступом до води.

Було сформовано дослідну (n=12) та контрольну (n=12) групи тварин. За оперативного втручання застосовували наступне анестезіологічне забезпечення: 2 % розчин ацепромазину внутрішньом'язово (0,5–1,0 мг/кг), внутрішньовенно – розчин тіопенату із розрахунку 5–8 мг/кг та інфільтраційну анестезію по місцю розрізу 0,5 % розчином лідокаїну (3–4 мг/кг).

Модельні дефекти формували з латеральної поверхні дистальної ділянки метафіза стегнової кістки (губчаста кісткова тканина) та дорсолатеральної поверхні в ділянці діафізу променевої кістки (компактна кісткова тканина). Оперативний доступ проводили з дотриманням правил асептики та антисептики. Після розтину окістя формували дірчасті кісткові дефекти свердлом діаметром 3 та 4,2 мм на променевій та стегновій кістках, відповідно. У тварин дослідної групи дефекти заміщували гранулами гідроксиапатитної кераміки, синтезованої на основі гідроксиапатиту і β -трикальційфосфату і легованої германієм, а контрольної – гранулами нелегованої кераміки. На рани м'яких тканин накладали вузлові шви із синтетичного шовного матеріалу поліпропілену.

Тваринам щоденно у післяопераційний період проводили загальне клінічне дослідження

та візуальну оцінку ранового процесу. Загоєння ран відбувалося за первинним натягом, тому шви знімали на 7 добу.

Тварин виводили з досліду шляхом внутрішньовенного введення тіопенату в дозі 50 мг/кг (тіопентал натрію, ООО Бровафарма, Україна).

Рентгенологічні дослідження проводили на рентгенапараті РУМ-20, отримані рентгензнімки відцифровували на електронний носій AGFA HEALTHCARE N.V. CR 10-X (Germany).

Результати дослідження. Наступної доби після проведення оперативного втручання порушень функції травмованої кінцівки не спостерігали. На момент клінічного дослідження відмічали дещо підвищення місцевої температури та незначний набряк тканин, що свідчило про розвиток запальної реакції. З рани у невеликій кількості виділявся серозний ексудат. На 3-ю добу післяопераційного періоду ексудація припинялася, місцева температура була в межах норми. На 7-у добу набряк тканин та больова реакція були відсутні, а краї рани – міцно з'єднані сполучнотканинною спайкою. Також відмічали відшарування струпа від країв рани, їх епітелізацію, що було підставою для зняття швів.

На 14-у добу репаративного остеогенезу тварини обох груп повноцінно опиралися на травмовану кінцівку. За пальпації ділянки дефекту виявляли не болюче ущільнення періосту, яке повністю зникало у тварин дослідної групи до 30-ї доби. У контрольних кролів на 14-у добу відмічали більш виражене ущільнення тканин як у ділянці діафізу променевої, так і метафіза стегнової кістки, яке пальпаторно верифікувалося до 30-ї доби, а зникало повністю лише до 60-ї доби дослідження.

За результатами рентгенологічного дослідження на 14-у добу (рис. 1.1; 1.2) в дослідних тварин, у яких застосовували гідроксиапатит, легований германієм (ГТ+Ge), візуалізуються гранули кераміки більш виражено у губчастій кістці, періостальна реакція помірною, чітко обмежена навколо дефекту. Місця травм у променевій та стегновій кістках характеризуються дещо підвищеною рентгенологічною щільністю, з явищами періостального остеосклерозу у випадках заміщення дефектів губчастої кістки, що свідчить про прискорений перебіг репаративного остеогенезу.

У кролів контрольної групи (ГТ) навколо місця дефекту як у компактній, так і губчастій кістковій тканині відмічали масивну хмароподібну тінь, яка значно поширювалася на периферію від місця травми, що свідчить про надмірну запальну реакцію і, як наслідок, фор-

мування масивного хрящово-кісткового мозоля (рис. 1.3; 1.4.). При чому за дефектів компактної кістки більш вираженою була реакція періосту та дещо меншою – ендоосту, тоді як за ідентичної травми губчастої – характерною виявилася досить масивна ендоостальна проліферація метаепіфізарної ділянки.

На 30-у добу після формування модельного дефекту рентгенологічно у дослідній групі періостальна реакція була ледь помітною з підвищеною рентгенологічною щільністю, як ознака остеодної тканини (рис. 1.5; 1.6). При чому за репарації дефектів губчастої кістки спостерігалась обмежена остеосклеротична реакція ендоосту з дорсальної поверхні метаепіфізарної ділянки стегнової кістки. Композитний матеріал втрачав свою структурованість і щільність та мав лише близько половини свого попереднього об'єму, що свідчить про його резорбцію.

Водночас на рентгенограмах контрольних тварин, яким застосовували гідроксиапатит з β -трикальційфосфатом, після травми компактної кістки проксимально і дистально від її місця виявляли потовщений і ущільнений періост з контрастним композитним матеріалом (рис. 1.7; 1.8). Поряд з цим у губчастій кістці ледь помітною була періостальна реакція, але добре виражена з явищами остеосклерозу – ендоостальна, з дещо більшим об'ємом композитного матеріалу, ніж у дослідній групі.

На 60-у добу в обох групах рентгенограми мали подібні характеристики з підвищеною рентгенологічною щільністю місць дефектів (рис. 1.9; 1.10). В тварин обох груп у ділянках променевих кісток ще візуалізувалися залишки композитного матеріалу, а у дослідних посилилася ендоостальна реакція з протилежного боку від нього, що, швидше за все, є ознакою ремоделювання кісткової тканини.

В губчастій кістці в обох випадках зменшилися об'єми композитного матеріалу, а у дослідних тварин кістковомозковий канал у зоні метафізу набував близької до норми рентгенощільності, тобто – низької. Проте у контрольних тварин вона ще залишилася підвищеною, що свідчило про інтенсивну проліферацію (рис. 1.11; 1.12).

На рентгензнімках тварин першої і другої груп на 90-у добу місця травм променевих кісток мали підвищену рентгенологічну щільність за відсутності реакції періосту (рис. 1.13–1.16).

Залишки композитного матеріалу були менші у дослідних тварин. Проте діафізи ліктьових кісток в обох випадках мали шорсткий вигляд, у стані плямистого остеопорозу, що свідчить про реактивне ремоделювання цих ділянок кісткової тканини.

Подібні рентгенологічні зміни виявлені в цей період і у губчастій кістковій тканині, причому зона проліферації в контрольних тварин захоплювала всю ділянку метафіза, яка у дослідних на межі епіфізарної пластинки була в стані остеосклерозу.

За макроморфологічного дослідження фрагментів променевих та стегнових кісток на 14-у добу репаративного остеогенезу виявили різні за конфігурацією та розміром формування раннього кісткового мозоля. У тварин дослідної (ГТ+Ge) групи він незначно виступав за межі поверхні кістки, що свідчить про помірну запальну реакцію. У місці сформованого дефекту чітко візуалізували гранули гідроксиапатитної кераміки, оточені фіброзно-хрящовим регенератом (рис. 2.1; 2.2). У контрольній групі відмічали значне розростання періосту за межі травмованої ділянки, проте місце дефекту не повністю було заміщене новоутвореною тканиною, про що свідчить кратероподібна форма кісткового мозоля (рис. 2.3; 2.4).

На 30-у добу репаративного остеогенезу макрокартина кісткових фрагментів дослідних кролів була наступною: кістковий дефект повністю заповнений новоутвореною тканиною, яка не виступала за межі поверхні кістки, та щільно вкритий періостом (рис. 2.5; 2.6). У контрольній групі в ділянці травми виявили досить масивне розростання періосту, а місце дефекту заповнене тканиною з порівняно меншою щільністю (рис. 2.7; 2.8).

На 60-у добу в дослідних тварин у місці сформованого дефекту відмічали міцне з'єднання гранул з кістковою тканиною без ознак періостальної реакції (рис. 2.9; 2.10). У зразках контрольної групи, порівняно із попереднім терміном дослідження, все ще відмічали незначне потовщення періосту (рис. 2.11; 2.12).

На 90-у добу у зразках кісткової тканини тварин обох груп місця дефекту були заповнені кістковим регенератом з ледь помітними залишками гранул гідроксиапатитної кераміки та щільно вкриті періостом (рис. 2.13–2.16).

Обговорення. Репаративний остеогенез досить складний і відносно тривалий у часі біологічний процес, який розпочинається запальною реакцією і закінчується повним відновленням кісткової тканини, яка є ідентичною неушкодженій ділянці кістки. Проте за складних осколкових переломів втрачається регенеративний потенціал кісткової тканини і виникає необхідність застосування остеозаміщувальних матеріалів [27].

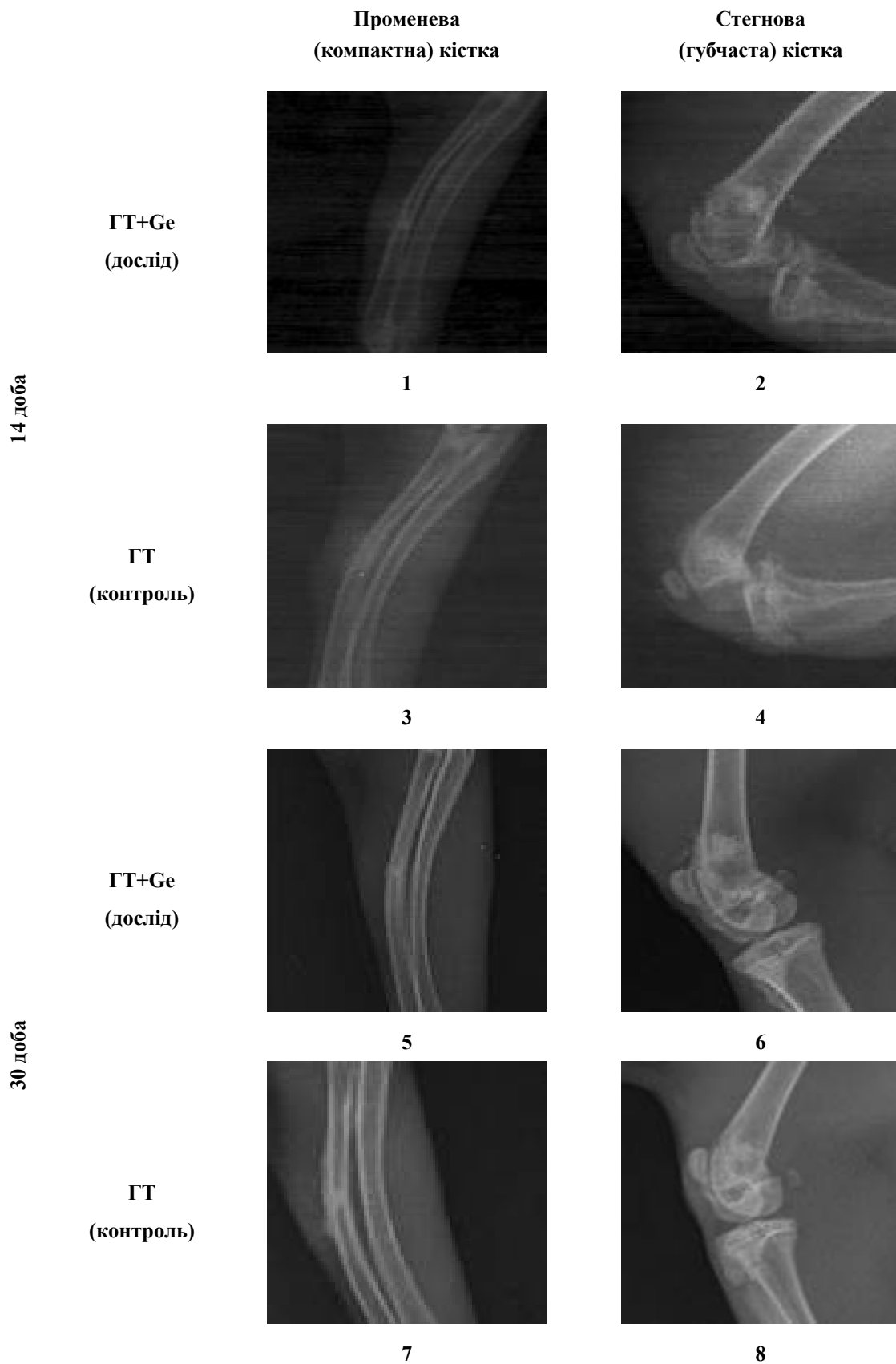


Рис. 1. Рентгенограми діяфізу променевих та метафізу стегнових кісток кролів за модельних переломів у різні терміни репаративного остеогенезу (дослідна (ГТ+Ge) та контрольна (ГТ) групи).

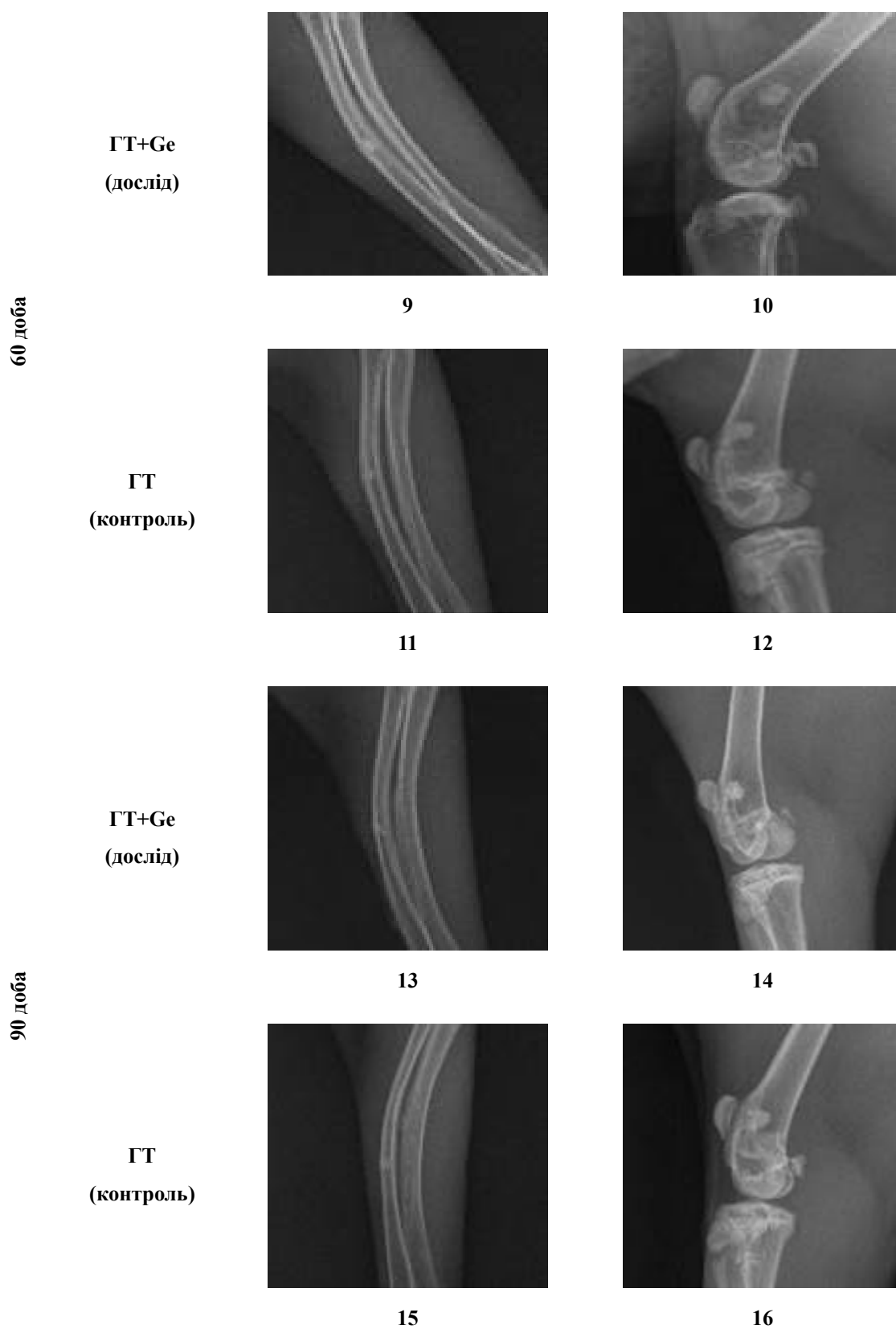


Рис. 1 (продовження). Рентгенограми діафізу променевих та метафізу стегнових кісток кролів за модельних переломів у різні терміни репаративного остеогенезу (дослідна (ГТ+Ge) та контрольна (ГТ) групи).

В свою чергу матеріали для заміщення кісткових дефектів повинні володіти механічною стабільністю, мати достатню пористість, легкість у моделюванні, високу регенеративну активність, оптимальні показники в'язкості і пластичності, а після завершення загоєння кістки повністю резорбуватися [2].

У ряді досліджень [6, 12, 28–30] обґрунтовано застосування різноманітних матеріалів для заміщення кісткових дефектів у тварин-компаньйонів, зокрема гідроксиапатитної кераміки у складі гідроксиапатиту та β-трикальційфосфату, синтезованої в Інституті матеріалознавства ім. І.Н. Францевича (м. Київ). При цьому рентгенологічно і гістологічно були встановлені виражені остеокондуктивні та остеointegraційні властивості однієї із форм такого композитного матеріалу – «Біо-міну-ГТ». Останнім часом встановлено, що легована кремнієм гідроксиапатитна кераміка набуває остеоіндуктивних властивостей. Хоча

вважається [12], що германій володіє подібними ефектами на метаболізм кісткової тканини, що і кремній, проте його вплив власне на репаративний остеогенез залишається маловідомим.

За результатами представлених досліджень використання гідроксиапатитної кераміки, легової германієм, супроводжується помірним перебігом запально-резорбтивної фази репаративного остеогенезу. Зокрема, в тварин дослідної групи у губчастій кістці фактично завершується на 14-у добу, а на 30-у добу процес репарації характеризується обмеженою остеосклеротичною реакцією ендоосту метаепіфізарної ділянки. Водночас вже через 30 діб композитний матеріал починає активно резорбуватися, тобто втрачає свою структурованість і щільність. Більш ранніми за використання гідроксиапатитних імплантів, легованих германієм виявилися і процеси посттравматичного ремоделювання кісткової тканини.

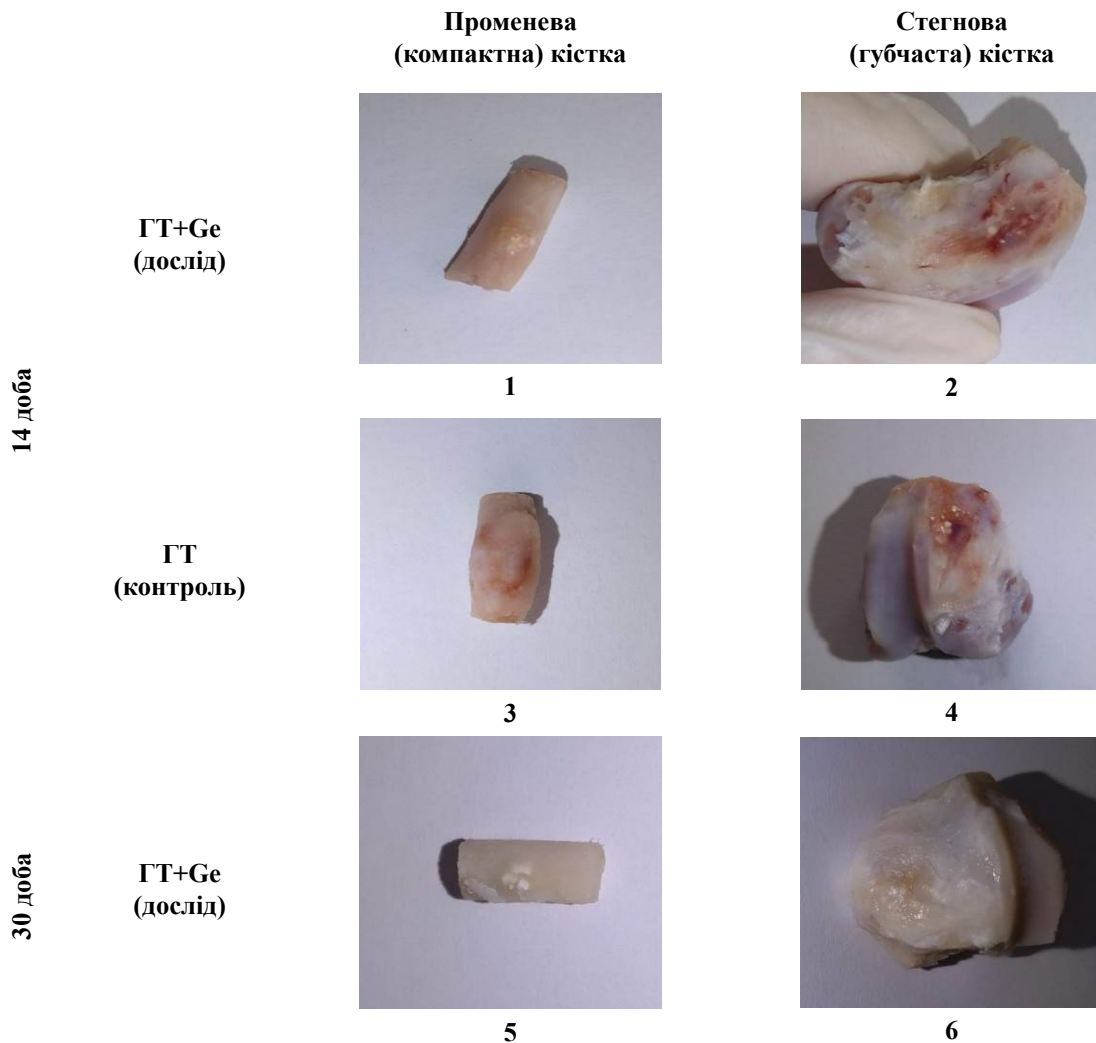


Рис. 2. Макроморфологічна характеристика фрагментів компактної та губчастої кісткової тканини кролів у різні терміни загоєння модельного перелому (дослідна (ГТ+Ge) та контрольна (ГТ) групи).

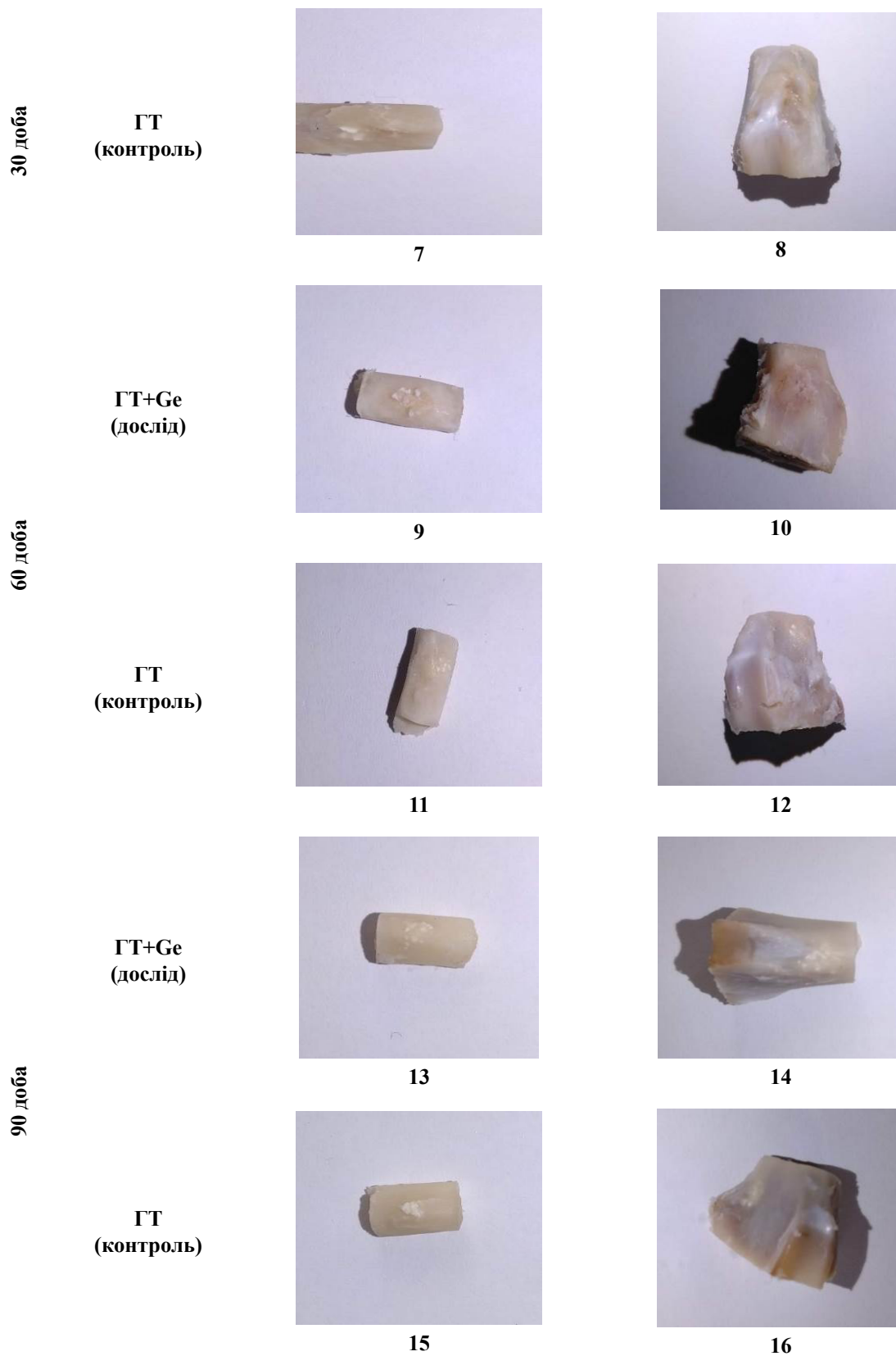


Рис. 2 (продовження). Макроморфологічна характеристика фрагментів компакної та губчастої кісткової тканини кролів у різні терміни загоєння модельного перелому (дослідна (ГТ+Ge) та контрольна (ГТ) групи).

Вказані вище результати свідчать про те, що гідроксиапатит, легований германієм, має більш виражені остеоіндуктивні властивості порівняно з нелегованим гідроксиапатитом. Ймовірно, що такі остеоіндуктивні властивості зумовлені вираженою здатністю іонів германію індукувати інтерферогенез [23]. Оскільки відомо [2], що інтерферон з одного боку інгібує резорбцію кістки, опосередковану ІЛ-1 та фактором некрозу пухлин, а з другого – стимулює диференціацію остеобластів. В цілому, це робить перспективним використання гідроксиапатитної кераміки, легованої германієм, в травматології та ортопедії тварин.

Висновки. 1. Гідроксиапатитний композит, легований германієм, є біосумісним матеріалом, має виражені остеокондуктивні та остеоіндуктивні властивості, що проявляється рентгенологічно і макроморфологічно динамічними явищами остеointegraції та раннього ремодельовання кісткової тканини. 2. ГТ+Ge може бути перспективним імплантаційним матеріалом для заміщення кісткових дефектів, корекції репаративного остеогенезу в тварин різних видів, що потребує подальшого клініко-експериментального обґрунтування.

Конфлікт інтересів. Представлені дослідження виконані відповідно до затвердженої теми дисертаційної роботи «Застосування біоінженерних композитів на основі гідроксиапатиту, колагену і фібрину для оптимізації регенерації тканин опорно-рухового апарату в тварин» (протокол № 4 від 28 листопада 2019 року) та виконання Держбюджетної тематики «Доклінічні дослідження виробів із зроблених біоматеріалів» № 48/1 від 27.08.19 р. в рамках виконання науково-дослідної роботи «Розробка та доведення до впровадження в клінічну практику кісткових імплантів різного призначення з новітніх біоматеріалів для відновлення кісткової тканини та функції кісток після поранень в бойових діях» (Договір № 515 від 17 квітня 2019 р.) відповідно до цільової науково-технічної програми НАН України «Дослідження і розробки з проблем підвищення обороноздатності і безпеки держави» та розпорядження Президії НАН України від 16.04.2019 № 255.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рубленко С.В., Єрошенко О.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки. Вісник Сумського НАУ. Суми. 2012. Вип. 1 (30). С. 150–154.
2. Використання композитних матеріалів за переломів трубчастих кісток у тварин / М.В. Рубленко та ін. Біла Церква. 2015. 86 с.
3. Пустовіт Р.В., Данилейко Ю.М., Рубленко М.В. Моніторинг хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин ДЛВМ у Київському районі м. Одеси за 2003–2005 роки. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. Біла Церква. 2006. Вип. 36. С. 132–137.
4. Хомин Н.М., Мисак А.Р., Дмитрієв В.С. Моніторинг переломів кісток у собак. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2015. Т. 17. No. 2 (62). С. 259–264.
5. Klassifikation und Management des komplexen Beckentraumans / U. T. Bosch, et al. Umfallechirurg. 1992. Vol. 95. P. 189–196.
6. Рубленко М.В., Чемеровський В.О., Власенко В.М., Ульянич Н.В. Оцінка остеointegraційних і остеоіндуктивних властивостей кераміки, легованої кремнієм, за модельних переломів стегнової кістки у кролів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2018. № 2. С. 44–53. Doi: <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2018-144-2-44-53>
7. Телятніков А.В. Поширення переломів кісток у собак. Науковий вісник ветеринарної медицини: зб. наук. праць. Біла Церква. 2013. Вип. 11 (101). С. 149–153.
8. Телятніков А.В. Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак: автореф. дис. ... до-ра вет. наук. 16.00.05. Біла Церква: Білоцерківський НАУ, 2017. 35 с.
9. Appendicular fracture repair in dogs using the locking compression plate system: 47 cases / P.J. Naaland et al. Vet. Comp. Orthop Traumatol. 2009. Vol. 4. P. 309–315. Doi: <https://doi.org/10.3415/VCOT08-05-0044>.
10. Киричек С.И. Травматология и ортопедия. Минск: БГМУ, 2002. 131 с. (140 Т).
11. Силантьева Т.А., Горбач Е.Н., Бычков В.Г., Южанова В.А. Регенеративные свойства тканей и органов, факторы ускорения репаративных процессов / Р.М. Узурбаев и др. Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 9. С. 171–178.
12. Чемеровський В.О. Рентгенографічна, макроморфологічна і гематологічна оцінка гідроксиапатитної кераміки з різними фізико-хімічними властивостями. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2020. № 1. С. 140–152. Doi: <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-154-1-140-152>
13. Keating J. Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. J Bone Joint Surg Br. 2001. Vol. 83-B. P. 3–8.
14. Bone regeneration using b-tricalcium phosphate in a calcium sulfate matrix / L. Podaropoulos et al. Implantol. 2009. Vol. 35. P. 28–36.
15. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J. Orthop Surg Res. 2014. Vol. 9. (1). P. 29–36.
16. Кореньков О. В. Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії (огляд літератури). Ортопедія, травматологія і протезування. 2012. № 4. С. 120–128.
17. Загородько О.В., Антонюк Н. Г., Бурбан А. Ф. Загальна характеристика основних остеозаміщувальних імплантів для кісткової пластики. Магістеріум. 2008. Вип. 33. С. 29–35.
18. Кореньков О. В. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів (огляд літератури). Ортопедія, травматологія і протезування. 2014. № 1. С. 110–116.

19. Cheng L.J., Yu T., Shi Z. Osteoinduction Mechanism of Calcium Phosphate Biomaterials In Vivo: A Review. *Journal of biomaterials and tissue engineering*. 2017. Vol. 7. P. 911–918.
20. Chim H. Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *Craniofac. Surg.* 2009. Vol. 20 (1). P. 29–33.
21. Lingjun Li., Tao Ruan., Yingnan Lyu., Banguan Wu. Advances in Effect of Germanium or Germanium Compound on Animals. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017. 5. P. 56–73. Doi: <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.57006>
22. Dong Bian., Zhou W., Den J., Li Y. Development of magnesium-based biodegradable metals with dietary trace element germanium as orthopaedic implant applications. *Acta Biomaterialia*. Vol. 64. 2017. P. 421–436. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.10.004>.
23. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. Биологическая активность органических соединений германия (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46. № 11. С. 3–6.
24. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats / Fujii A. et al. (1993). *General Pharmacology: The Vascular System*. 24(6). P. 1527–1532. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10653-017-0061-0>
25. Храбко М., Федорук Р., Долайчук О. Фізіолого-біохімічні процеси в організмі самиць F_0 і самців F_1 щурів за умов випоювання їм «наногерманію» цитрату і цитрату германію хімічно синтезованого. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2016. Вип. 73. С. 226–234.
26. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миرون В.Ф. Биологическая активность соединений германия. Рига: Знание, 1990. 191 с.
27. Бумейстер В. И., Погорелов М. В. Сучасний погляд на репаративний остеогенез. *Світ медицини та біології*. 2008. 4. С. 104–110.
28. Рубленко М.В., Дудка В.Б., Семеняк С.А. Морфо-рентгенологічна і біохімічна характеристика репаративного остеогенезу за заміщення кісткових дефектів Біоміном-ГТ у тварин. *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. Біла Церква*, 2015. № 1 (118). С. 98–106.
29. Биохимические маркеры костного метаболизма у собак с переломами трубчатых костей и замещение костных дефектов «Биомином-ГТ» / М.В. Рубленко и др. *Учёные Записки УО ВГАВМ. Витебск*, 2015. Т. 51. Вып. 1. Ч.1. С. 129–131.
30. The roles of ions on bone regeneration / E. O'Neill et al. *Drug discovery today*. 2018. Vol. 23 (4). P. 879–890.
3. Pustovit, R.V. Danilejko, Yu.M., Rublenko, M.V. (2006). Monitoring hirurgichnoyi patologiyi sered dribnih domashnih tvarin DLVM u Kiyivskomu rajoni m. Odesa za 2003–2005 roki [Monitoring of surgical pathology among small domestic animals DLVM in Kyiv district of Odessa for 2003–2005]. *Visnik Bilocerkiv. derzh. agrar. un-tu* [Bulletin of Bila Tserkva State Agrarian University]. Bila Tserkva, Issue 36, pp. 132–137.
4. Homin, N. M., Misak, A. R., Dmitriyev, V. S. (2015). Monitoring perelomiv kistok u sobak [Monitoring of bone fractures in dogs]. *Naukovij visnik LNUVMBT imeni S.Z. Gzhickogo* [Stepan Gzhyskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv]. Vol. 17, no. 2 (62), pp. 259 – 264
5. Bosch, T., Pohlemann, T., Hass, N. (1992). Klassifikation und Management des komplexen Beckentraumans. *Umfallechirurg*. Vol. 95, pp. 189–196.
6. Rublenko, M.V., Chemerovskij, V.O., Vlasenko, V.M., Ulyanchich, N.V. (2018). Ocinka osteointegracijnih i osteoinduktivnih vlastivostej keramiki, legovanoyi kremniyem, za modelnih perelomiv stegnovoyi kistki u kroliv [Evaluation of osteointegration and osteoinductive properties of silicon-doped ceramics in model fractures of the femur in rabbits]. *Naukovij visnik veterinarnoyi medicini* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine]. no. 2, pp. 44–53. Available at: <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2018-144-2-44-53>
7. Telyatnikov, A.V. (2013). Poshirennya perelomiv kistok u sobak [Prevalence of bone fractures in dogs]. *Naukovij visnik veterinarnoyi medicini: zb. nauk. prac.* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine: a collection of scientific papers]. Bila Tserkva, Issue 11 (101), pp. 149–153.
8. Telyatnikov, A.V. (2017). Zastosuvannja nanochastok Mg, Fe, Co, Su, Zn, Ag za perelomiv kistok ta i'h uskladnen' u sobak: avtoref. dys. ... do-ra vet. nauk. 16.00.05. [The use of nanoparticles Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag for bone fractures and their complications in dogs: abstract of the dissertation of the doctor of veterinary sciences 16.00.05.]. Bila Tserkva: Bilocerkivskij NAU. 35 p.
9. Haaland, P.J., Sjostrom, L., Devor, M. (2009). Appendicular fracture repair in dogs using the locking compression plate system: 47 cases. *Vet. Comp. Orthop Traumatol*. Vol. 4, pp. 309–315. Available at: <https://doi.org/10.3415/VCOT08-05-0044>.
10. Kirichek, S.I. (2002). *Travmatologiya i ortopediya* [Traumatology and Orthopedics]. Minsk: BSMU, 131 p. (140 T).
11. Uzurbaev, R.M., Silanteva, T.A., Gorbach, E.N., Bychkov, V.G., Yuzhanova, V.A. (2017). Regenerativnye svojstva tkanej i organov, faktory uskorenija reпаративnyh procesov [Regenerative properties of tissues and organs, factors of acceleration of reparative processes]. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical science and education of the Urals]. no. 9, pp. 171–178.
12. Chemerovskij, V.O. (2020). Rentgenografichna, makromorfologichna i gematologichna ocinka gidroksiapatitnoyi keramiki z rizmimi fiziko-himichnimi vlastivostyami [X-ray, macromorphological and hematological assessment of hydroxyapatite ceramics with different physical and chemical authorities]. *Naukovij visnik veterinarnoyi medicini* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine]. no. 1, pp. 140–152. Available at: <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-154-1-140-152>

REFERENCES

1. Rublenko, S.V., Yeroshenko, O.V. (2012). Monitoring veterinarnoyi dopomogi i struktura hirurgichnoyi patologiyi sered dribnih domashnih tvarin v umovah miskoyi kliniki [Monitoring of veterinary care and the structure of surgical pathology among small pets in a city clinic]. *Visnik Sumskogo NAU* [Bulletin of Sumy National Agrarian University]. Sumy, Issue 1 (30), pp. 150–154.
2. Rublenko, M.V., Andriyec, V.G., Semenyak, S.A., Ulyanchich, N.V. (2015). Viktoristannya kompozitnih materialiv za perelomiv trubchastih kistok u tvarin [The use of composite materials for tubular bone fractures in animals]. *Bila Tserkva*, 86 p.

13. Keating, J. (2001). Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. *J Bone Joint Surg Br.* Vol. 83-B, pp. 3–8.
14. Podaropoulos, L., Veis, A.A., Papadimitriou, S., Alexandridis, C., Oral. (2009). Bone regeneration using b-tricalcium phosphate in a calcium sulfate matrix. *Implantol.* Vol. 35, pp. 28–36.
15. Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., Maffulli, N. (2014). Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop Surg Res.* Vol. 9. (1), pp. 29–36.
16. Korenkov, O. V. (2012). Viktoristannya biogennih ta bioinertnih materialiv u kistkovo-plastichnij hirurhiji (oglyad literaturi) [Victory of biogenic and bioinert materials in the case of cysto-plastic surgery (look around the literature)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie* [Orthopedics, traumatology and prosthetics]. no. 4, pp. 120–128.
17. Zagorodko, O.V., Antonyuk, N.G., Burban, A.F. (2008). Zagalna charakteristika osnovnih osteozamishivalnih implantativ dlya kistkovoyi plastiki [General characteristics of the main osteosubstitution implants for bone grafting]. *Magisterium.* Issue 33, pp. 29–35.
18. Korenkov, O.V. (2014). Optimizaciya reparativnogo osteogenezu za dopomogoyu kalcij-fosfatnih osteoplastichnih materialiv (oglyad literaturi) [Optimization of reparative osteogenesis using calcium phosphate osteoplastic materials (literature review)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie* [Orthopedics, traumatology and prosthetics]. no. 1, pp. 110–116.
19. Cheng, L.J., Yu, T., Shi, Z. (2017). Osteoinduction Mechanism of Calcium Phosphate Biomaterials In Vivo: A Review. *Journal of biomaterials and tissue engineering.* Vol. 7, pp. 911–918.
20. Chim, H. (2009). Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *Craniofac. Surg.* Vol. 20 (1), pp. 29–33.
21. Lingjun, Li., Tao, Ruan., Yingnan, Lyu., Bangyuan, Wu. (2017). Advances in Effect of Germanium or Germanium Compound on Animals. *Journal of Biosciences and Medicines.* 5, pp. 56–73. Available at: <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.57006>
22. Bian, D., Zhou, W., Den, J., Li Y. (2017). Development of magnesium-based biodegradable metals with dietary trace element germanium as orthopaedic implant applications. *Acta Biomaterialia.* Vol. 64, pp. 421–436. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.10.004>.
23. Menchikov, L.G., Ignatenko, M.A. (2012). Biologicheskaya aktivnost organicheskikh soedinenij germaniya (obzor) [Biological activity of organic compounds of germanium (review)]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. Vol. 46, no. 11, pp. 3–6.
24. Fujii, A., Kuboyama, N., Yamane, J., Nakao, S., Furukawa, Y. (1993). Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats. *General Pharmacology: The Vascular System.* 24(6), pp. 1527–1532. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10653-017-0061-0>
25. Hrabko, M., Fedoruk, R., Dolajchuk, O. (2016). Fiziologo-biohimichni procesi v organizmi samic F0 i samic F1 shuriv za umov vipoyuvannya yim «nanogermaniyu» citratu i citratu germaniyu himichno sintezovanogo [Physiological and biochemical processes in the body of female F0 and male F1 rats under the conditions of feeding them "nanogermanium" citrate and chemically synthesized germanium citrate]. *Visnik Lvivskogo universitetu* [Bulletin of Lviv University]. *Seriya biologichna* [The series is biological]. Issue 73, pp. 226–234.
26. Lukevic, Ya. E., Gar, T.K., Ignatovich, L.M., Mironov, V.F. (1990). Biologicheskaya aktivnost soedinenij germaniya [Biological activity of germanium compounds]. *Riga: Knowledge,* 191 p.
27. Bumejster, V. I., Pogorelov, M. V. (2008). Suchasnij poglyad na reparativnij osteogenez [Modern view on reparative osteogenesis]. *Svit medicini ta biologiyi* [The world of medicine and biology]. 4, pp. 104–110.
28. Rublenko, M.V., Dudka, V.B., Semenyak, S.A. (2015). Morfo-rentgenologichna i biohimichna charakteristika reparativnogo osteogenezu za zamishennya kistkovih defektiv Biominom-GT u tvarin [Morpho-radiological and biochemical characteristics of reparative osteogenesis with replacement of bone defects by Biomin-HT in animals]. *Nauk. visnik vet. medicini: zb. nauk. prac.* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine: a collection of scientific papers]. *Bila Tserkva,* no. 1 (118), pp. 98–106.
29. Rublenko, M.V., Semenyak, S.A., Povoroznyuk, V.V. (2015). Biohimicheskie markery kostnogo metabolizma u sobak s perelomami trubchatyh kostej i zameshenie kostnyh defektov «Biominom-GT» [Biochemical markers of bone metabolism in dogs with fractures of the tubular bones and replacement of bone defects "Biomin-GT"]. *Uchyonye Zapiski UO VGAVM* [Scientists Notes UO VGAVM]. *Vitebsk,* Vol. 51, Issue 1, Part 1, pp. 129–131.
30. O'Neill, E., Awale, G., Daneshm, L., Umerah, O. (2018). The roles of ions on bone regeneration. *Drug discovery today.* Vol. 23 (4), pp. 879–890.

Рентгено- и макроморфологическая оценка репаративного остеогенеза при имплантации гидроксиапатитного композита, легированного германием

Тодосюк Т.П.

Осколочные переломы нуждаются не только в использовании сложных способов остеосинтеза, но и замещении места дефекта имплантами для оптимизации репаративного остеогенеза. Используют большое количество остеозаместительных материалов, в том числе гидроксиапатитную керамику. Для усиления ее остеointegrационных свойств добавляют микроэлементы с остеиндуктивными свойствами.

Цель работы – рентгено- и макроморфологическая оценка влияния гидроксиапатитной керамики, легированной германием, на репаративный остеогенез при модельных переломах бедренной и лучевой костей у кроликов.

Формировали модельные дефекты в диафизе лучевой и метафизе бедренной костей у кроликов сверлом диаметром 3 и 4,2 мм, соответственно. Анестезиологическое обеспечение включало ацепромазин, тиопенат и инфльтрационную анестезию лидокаином. В опытной группе (n=12) дефекты замещали гранулами гидроксиапатитной керамики, легированной германием, а в контрольной (n=12) – нелегированной.

Использование гидроксиапатитной керамики, легированной германием, сопровождается умеренным течением воспалительно-резорбтивной фазы репаративного остеогенеза. При этом на рентгенограммах животных опытной группы на 14-е сутки периостальная реакция

умеренная, а на 30-е сутки – едва заметна с повышенной рентгенологической плотностью.

У контрольных животных после травмы компактной кости проксимально и дистально от нее наблюдали утолщенный и уплотненный периост с контрастирующим композитным материалом.

На 60-е сутки в губчатой кости подопытных животных участок травмы приобретал рентгеноплотность близкую к норме, у контрольных – она оставалась повышенной.

Гидроксиапатитный композит, легированный германием, приобретает остеоиндуктивные свойства и может быть перспективным для замещения костных дефектов и коррекции репаративного остеогенеза у животных.

Ключевые слова: биокерамика, германий, переломы костей, компактная и губчатая костная ткань, кролики.

X-ray and macromorphological evaluation of reparative osteogenesis by implantation of hydroxyapatite composite doped with germanium

Todosyuk T.

Fragmentary fractures require not only the use of complex methods of osteosynthesis, but also the replacement of the defect site with implants to optimize reparative osteogenesis. A large number of osteosubstitute materials are used, including hydroxyapatite ceramics. To enhance its osteointegration properties, microelements with osteoinductive properties are added.

The aim of the work is X-ray and macromorphological evaluation of the influence of hydroxyapatite ceramics doped with germanium on reparative osteogenesis in model fractures of the femur and radius in rabbits.

Model defects were formed in the radial diaphysis and femur metaphysis in rabbits with a drill with a diameter of 3 mm and 4.2 mm, respectively. Anesthesia included acepromazine, thiopentone, and lidocaine infiltration anesthesia. In the experimental group (n=12) defects were replaced by granules of hydroxyapatite ceramics doped with germanium, and in the control group (n=12) – undoped.

The use of hydroxyapatite ceramics doped with germanium is accompanied by a moderate course of the inflammatory-resorptive phase of reparative osteogenesis. At the same time on the radiographs of animals of the experimental group on the 14th day the periosteal reaction is moderate, and on the 30th day it is barely noticeable with increased radiological density.

In control animals after trauma to the compact bone proximal and distal to its location showed a thickened and compacted periosteum with a contrasting composite material.

On the 60th day in the cancellous bone of experimental animals, the area of injury acquired an X-ray density close to normal, in the control – it remained elevated.

Hydroxyapatite composite doped with germanium acquires osteoinductive properties and may be promising for the replacement of bone defects and correction of reparative osteogenesis in animals.

Key words: bioceramics, germanium, bone fractures, compact and spongy bone tissue, rabbits.



Copyright: © Todosyuk T.P. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Тодосюк Т.П.

ID <https://orcid.org/0000-0002-9856-9793>