

УДК: 619:616.71-001.5:619:616-089.168.1:636.028
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.350

КОНСОЛИДАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ У КРЫС ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОЛЛАПАНА-Л И ТИМОГЕНА

Искалиев Е.А. – ассистент кафедры ФГБОУ ВО «Костромская ГСХА»,
Стекольников А.А. – д-р ветеринар. наук, профессор, академик РАН ФГБОУ ВО
«Санкт Петербургский ГУВМ», Решетняк В.В. * – канд. ветеринар. наук, доцент,
Бурдейный В.В. – д-р ветеринар. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Костромская
ГСХА»

*resh_vv76@mail.ru

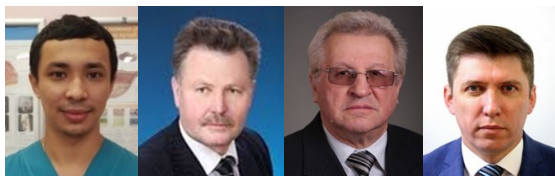
Ключевые слова: крысы, остеосинтез, костная мозоль.

Keywords: rats, osteosynthesis, callus

Поступила: 04.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты лечения экспериментальных переломов бедренных костей у лабораторных животных (беспородных крыс) на фоне применения биокомпозиционного материала на основе синтетического гидроксиаппата, коллагена и линкомицина гидрохлорида (коллапан-Л) и иммуностропного препарата

из группы синтетических дипептидов (тимоген).

В ходе опыта проведены биохимические, рентгенологические и гистологические исследования. Показано, что в первую неделю после перелома существенных изменений в группах не отмечено, в то время по данным рентгенограмм, за период с 7- по 21-й день показал, что в 1-, 4- и 5-й группах на 14-е сутки процессы репаративного остеогенеза протекали более интенсивно, чем в контрольной, 2- и 3-й подопытных. Данные изменения согласуются с биохимическими анализами крови. Рентгенограммы, полученные на 28-е сутки существенных отличий, не имели. На 45-е сутки после операции, процессы образования костной мозоли в группе, где применяли оба препарата одновременно, причем тимогена сразу после операции, протекали более выражено, по сравнению с другими. Так, на рентгенограммах линия перелома была едва заметна, что указывает на более активно протекающие процессы остеогенеза. Данные предположения согласуются с уровнем содержания кальция в сыворотке крови, а также с гистологическими исследованиями. Так, на 45-е сутки после операции костная мозоль состояла на $60,2 \pm 2,1\%$ из костной ткани, превышал на 4,9% показатели в контроле и на 9,39% – к воздействию механического фактора – на разрыв.

Таким образом, результаты проведенных исследований у крыс с переломами бедренной кости в эксперименте позволили установить, что сочетанное применение испытуемых препаратов в 4-й подопытной группе способствует более интенсивному процессу репаративного остеогенеза.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Серьезной проблемой как в гуманной, так и в ветеринарной медицине в травматологии и ортопедии является разработка новых способов стимуляции процессов заживления костной ткани.

По данным ряда авторов, наиболее часто при этом регистрируют замедленное сращение костных отломков и формирование ложных суставов [4, 5, 11].

В настоящее время существует широкий спектр различных методов, направленных на профилактику осложнений и повышение эффективности послеоперационного лечения. Перспективным приемом в этом направлении является включение в комплекс терапевтических мероприятий биокомпозиционных материалов. [1, 2]. Также известно, что любая травма сопровождается не только морфофункциональными изменениями, но и нарушением работы различных систем организма, в частности иммунной. О целесообразности применения иммунокорректоров в подобных случаях сообщает ряд авторов [3, 9].

Основываясь на изученных материалах, мы предположили о возможности сочетанного использования указанных препаратов. По нашему мнению, их применение при данной патологии повысит эффективность послеоперационной терапии за счет разнонаправленных механизмов действия. В доступной литературе сообщения об этом отсутствуют. В связи с этим нами были проведены опыты с положительными результатами, учтенных по данным клинических показателей, результатов гематологических и биохимических исследований, а также по определению устойчивости костной мозоли к воздействию механического фактора на разрыв [6, 7].

Известно, что весьма объективным способом в травматологии является рентгенография, позволяющая оценить процессы изменения костного метаболизма в виде снижения костной массы [5].

В связи с этим, перед нами стояла цель - изучить динамику консолидации экспериментальных переломов у лабора-

торных животных (беспородных крыс) на основе рентгенологических данных при различных способах применения двух препаратов: из группы биокомпозитных материалов – коллапана - Л и иммунокорректоров – тимогена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

Эксперименты проведены на базе клинико-диагностического центра ФГБОУ ВО Костромская ГСХА, рентгенологические исследования в городской СББЖ на аппарате диагностическом переносном 10Л6-01 системы цифровой радиографии вита GR (США). При обсуждении результатов работы также использованы данные исследования сыворотки крови, определения устойчивости костной мозоли к механическому воздействию (на разрыв), изложенные в более ранних сообщениях [6, 7, 8].

Опыты выполнены на 48 беспородных крысах, распределенных на шесть групп (n=8 в каждой). Их содержали в виварии в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе в соответствии с «Европейской директивой 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях» и межгосударственным стандартом ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Всем животным под комбинированным наркозом моделировали простой поперечный перелом диафизарного сегмента бедренной кости с последующей фиксацией костных отломков (интрамедуллярный остеосинтез).

Во время репозиции дефект между отломками в 1, 4 и 5-й подопытных группах на 2/3 заполняли гранулами коллапана-Л, предварительно смоченные стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, а в послеоперационный период вводили в течение 5 дней во 2 и 4-й подопытных группах сразу, а в 3 и 5-й – на пятый день – тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы

Для оценки правильности репозиции костных отломков и темпов консолида-

ции экспериментальных переломов сразу после операции, а затем на 7-, 14-, 21-, 28- и 45-й день проводили рентгенологические исследования. Животных выводили из опыта после эвтаназии диоксидом углерода на 45-е сутки, с последующим отбором материала для гистологических исследований.

Прочность костной мозоли (в Ньюто-

нах) определяли на разрывной машине ИР-5046-05. Расчет проводили по соотношению нагрузки кости больной конечности к здоровой, выраженной в процентах, а разницу между группами – по отношению к контролю.

Дизайн исследований представлен на рисунке 1.



Рис. 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ/ RESULTS AND DISCUSSION

Данные рентгенологических исследований, выполненных после операции по репозиции костных отломков, представлены на рисунке 2.

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

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

Данные, полученные при анализе

рентгенограмм в период со второй по третью неделю после операции, свидетельствовали о том, что контуры отломков сохраняли прерывистость. Одновременно с этим регистрировали также наличие периостальной краевой реакции в 1-, 4- и 5-й группах на 14-е сутки, а в остальных - контрольной, 2- и 3-й подопытных на неделю позже (рис.3.). Результаты рентгенограмм (исключая 5-ю группу) во многом согласовывались с динамикой содержания кальция в сыворотке крови [6]. Так, после гипокальциемии в 1-, 2- и 3-й подопытных или близких по значению к исходным показателям в контрольной и 4-й подопытной менее выраженную тенденцию к повышению кальция отмечали как на 14-е, так и 21-е сутки экспе-

римента в группах: контрольной – на 1,78 и 15,56; подопытных – 1- и 4-й – на 6,81; 11,06 и 3,70; 14,35 % соответственно. По-видимому, это могло быть обусловлено активацией остеокластов, которые проявляли активное участие в резорбции поврежденных участков кости. Подобной точки зрения придерживались также Бочкарева В.В. и соавт.[2]. В остальных подопытных группах в указанные сроки концентрация кальция отличалась возраста-

нием его значений на 14,10 и 18,06% – во 2-й; 23,08 и 32,82% – в 3-й.

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

Результаты, полученные при рентгенологическом исследовании кости крыс на 45-е сутки эксперимента, представлены на рисунке 4.

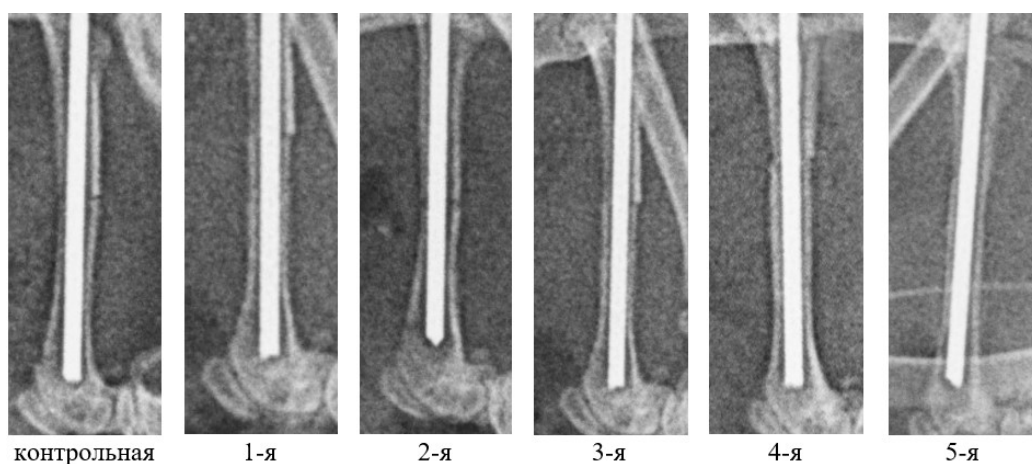


Рис. 2 – Рентгенограмма бедренной кости крыс сразу после операции

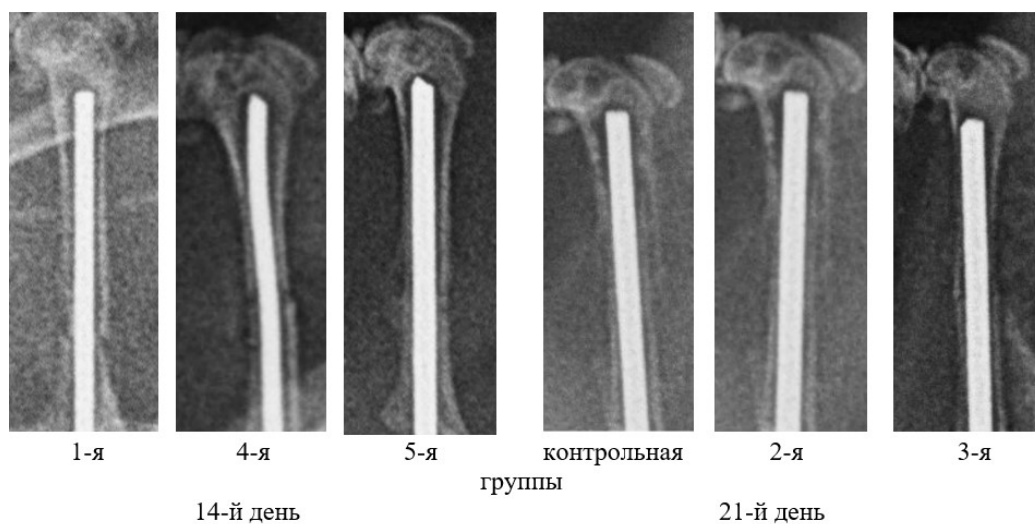


Рис. 3 – Рентгенограмма бедренной кости крыс на 14- и 21-е сутки.

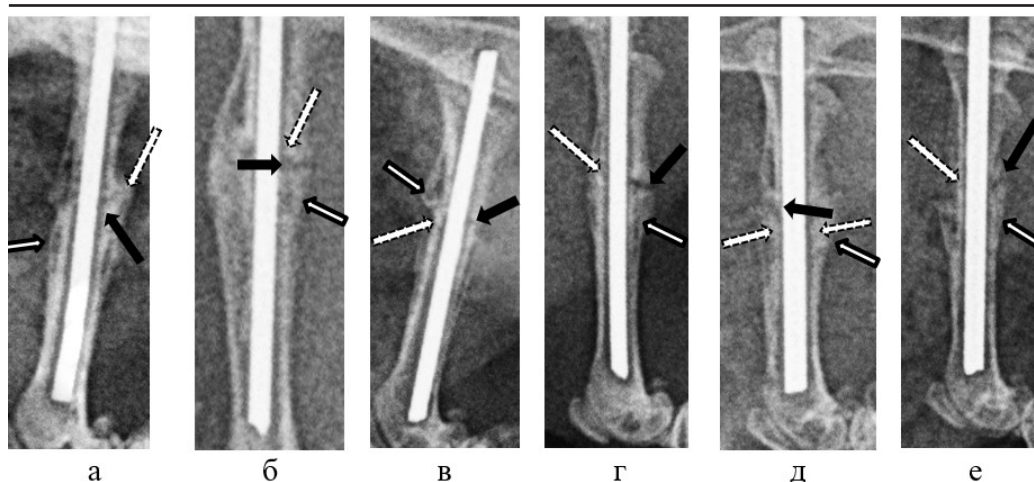


Рис. 4 – Рентгенограмма бедренной кости крыс на 45-е сутки после перелома.
(Примечание: 1 – группы: а, б, в, г, д, е; контрольная, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-я подопытные, соответственно; 2 – линия перелома; – формирование пластинчатой кости;
– костная мозоль)

Установлено, что в контрольной группе крыс сформированная периостальная мозоль была веретенообразной формы и имела неоднородную структуру. Это проявлялось различной рентгеноконтрастностью, обусловленной, вероятно, процессом ремоделирования вторичной мозоли в костную ткань. Подобные изменения согласуются с данными содержания кальция в сыворотке крови, где было отмечено два пика повышения концентрации с кратковременным снижением между ними – фоновые значения – 21-е ↑, 28 – ↓ и 45-е сутки эксперимента: $2,25 \pm 0,08$ – $2,60 \pm 0,09$ ($P \leq 0,05$) – $2,39 \pm 0,10$ $2,66 \pm 0,08$ ммоль/л. По мнению Бочкарева В.В. и соавт. [2] повторное увеличение уровня кальция, вероятно, является свидетельством перестройки костной мозоли. Подтверждением этому свидетельствуют результаты, полученные при гистологическом исследовании. Так, на 45-е сутки костная мозоль у животных контрольной группы состояла из костной ($55,3 \pm 4,8\%$), хрящевой ($14,4 \pm 1,2\%$), соединительной ($30,3 \pm 2,4\%$) тканей [8].

Одновременно с этим на рентгеновских снимках между отломками кости прослеживается линия перелома, которая,

согласно результатам гистологических исследований, состояла из хаотично ориентированных костных пластинок с большим количеством фибробластов на поверхности.

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

В 1-й подопытной группе консолидация костных отломков протекала также путем формирования периостальной костной мозоли, которая согласно данным гистологических исследований к концу опыта состояла из костной ($42,43 \pm 3,62\%$), хрящевой ($15,77 \pm 1,41\%$) и соединительной ($41,91 \pm 3,67\%$) тканей. Такая структура мозоли, по-видимому, обусловлена ее ремоделированием в костную ткань.

Это подтверждает также и повышение уровня кальция на 45-е сутки с $2,83 \pm 0,15$ ммоль/л по отношению к 28-м до $2,42 \pm 0,06$ ммоль/л. По сравнению с контролем между отломками кости более четко прослеживается линия перелома. Это обусловлено тем, что по данным гистологического исследования интерме-

диарная зона состояла из пучков крупноячеистой губчатой костной ткани. Такая схема применения коллапана-Л позволила восстановить предельную нагрузку травмированной кости на разрыв по отношению к интактной на 50,0%, что по отношению к контролю было выше на 3,16%.

Можно предположить, что более высокая устойчивость костной мозоли в эксперименте в 1-й подопытной группе в сравнении с контролем объясняется тем, что несмотря на преобладание костной ткани в контроле, она представлена хаотично расположенными костными пластинками, т.е. она еще морфологически не сформирована («незрелая») и не обладает высокой устойчивостью на растяжение (разрыв). Более высокое содержание соединительной ткани в 1-й подопытной группе, которая представлена плотной оформленной соединительной тканью, состоящей из коллагеновых и частично оссеиновых волокон, соединяющих отломки костей, придает высокую устойчивость на растяжение (разрыв).

Во 2-й подопытной группе костная мозоль была менее выраженной. Кроме того, на снимках четко прослеживается линия перелома. По-видимому, это обусловлено тем, что в данный период структура мозоли была представлена плотной оформленной волокнистой соединительной тканью. При этом по линии перелома в отличие от контроля регистрировали беспорядочно ориентированные костные пластинки. Устойчивость кости костной мозоли к механическому воздействию по отношению к контролю была ниже на 10,83%.

В 3-й подопытной группе заживление проходило путем формирования периостальной мозоли с неоднородной рентгеноконтрастностью, обусловленной тем, что она хорошо была выражена грубоволокнистой соединительной тканью с небольшим количеством костных пластинок, имеющих незрелый характер. Второе увеличение концентрации кальция в сыворотке крови на 45-е по отношению к 28-м было менее выражено на

уровне 4,62% против 11,3% в контроле. Кроме того, предельная нагрузка на разрыв у животных этой группы была ниже по отношению к контролю на 7,37%.

Результаты, полученные во 2 и 3 подопытных группах, указывает на низкую эффективность применения иммуностимулятора при данной патологии, что согласуется с результатами, полученными Стекольниковым А.А. и соавт. [10].

В 4-й подопытной группе, где применяли комбинацию препаратов коллапана-Л и тимогена сразу после операции, установлено наличие периостальной мозоли, которая по данным патоморфологического исследования на $60,2 \pm 2,1\%$ состояла из костной ткани, что достоверно превышало показатели контрольной группы ($P \leq 0,05$). Линия перелома вследствие заполнения пространства между костными отломками хрящевой тканью с включениями костной, была едва заметна на рентгеновских снимках. Такая картина указывает на более активно протекающие процессы остеогенеза, что подтверждено данными по определению содержания кальция в сыворотке крови. Так, первое повышение его концентрации отмечено на 7-е сутки после оперативного периода и после незначительное снижение его на 14-е, с положительной динамикой с 21-х до конца опыта. При этом, устойчивость к механической нагрузке (на разрыв) была на 9,39% выше, чем в контроле.

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

Анализ данных, полученных на 45-е сутки (рис. 4), свидетельствует о том, что во всех группах, как в контрольной, так и подопытных, процесс заживления костной ткани протекал по вторичному типу, сопровождаясь при этом формированием периостальной костной мозоли. Такая картина, по-видимому, обусловлена интрамедуллярным способом фиксации костных отломков. По мнению Маланина Д.А. и соавт. [4] в подобных случаях это вызывает нарушение костномозгового кровоснабжения кортикального слоя кости, что в свою очередь активизирует со-

судистый компонент надкостницы и окружающих мягких тканей. Кроме того, как сообщают Justin N. Williamset. al. [12], введение металлического стержня в интрамедуллярный канал допускает незначительную ротацию отломков поврежденной кости.

Таким образом, на основании рентгенологических исследований можно констатировать, что наиболее интенсивно процессы репаративного остеогенеза протекали в 4- и 1-й подопытных, в меньшей степени в контрольной группах. В них регистрировали более раннее созревание и начало процессов ремоделирования костной мозоли, что подтверждается результатами гистологических исследований и определения устойчивости к механической нагрузке (на разрыв). Одновременно с этим выявлена взаимосвязь между процессами регенерации с уровнем содержания кальция и показателями кальция – фосфорного соотношения. Как было указано выше, наиболее интенсивно процессы репаративного остеогенеза отмечали в 4- и 1-й подопытных группах. Показатели в остальных группах были ниже, чем в контрольной. Соответственно, увеличение концентрации кальция у крыс на заключительном этапе опыта статистически достоверно превышали исходные значения в 1-й ($p \leq 0,05$) 4-й ($p \leq 0,001$) подопытных, а также контрольной ($p \leq 0,01$). Кроме того, во всех случаях регистрировали два пика повышения уровня содержания кальция. Первый из них приходился на 21-й день, второй на 45-й, за исключением 4-й подопытной, где это отмечали на 7- и 21-е сутки. Показано, что определенное информативное и прогностическое значения может играть учет показателей кальция – фосфорного соотношения на 45-е сутки после операции. Так, регистрация показателя не выше 1,5 Ед, (контрольная, 1- и 4-я подопытная группы) является свидетельством благоприятного течения процессов заживления, в то время как их увеличение свыше 1,6 Ед (2-, 3- и 5-я подопытная) – о неудовлетворительном.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В результате рентгенологических исследований костной ткани у крыс с переломами бедренной кости в эксперименте установлено, что применение коллапана-Л на фоне иммунокорригирующего пятидневного курса тимогена, начиная сразу после операции, способствует интенсивному процессу остеогенеза, консолидации отломков кости за счет формирования периостальной мозоли, состоящей на $60,2 \pm 2,1$ из костной ткани (срок наблюдений 45 суток) и на 9,39% превышающей показатели контрольной группы устойчивости к воздействию механического фактора – на разрыв.

CONSOLIDATION OF EXPERIMENTAL FRACTURES AGAINST THE BACKGROUND INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS IN RATS USING COLLAPAN-L AND THYMOGEN

Iskaliyev E. A. - PhD assistant at FSBEI HE "Kostroma State Agricultural Academy", **Stekolnikov A. A.** - Dr. habil. (Vet. Sci.), Full Professor, Active member of the Russian Academy of Sciences (RAS), FSBEI HE "St. Petersburg State University of Veterinary Medicine", **Burdeyniy V.V.** - Dr. habil. (Vet. Sci.), Full Professor at FSBEI HE "Kostroma State Agricultural Academy", **Reshetnyak V.V.**, PhD (Vet. Sci.), Associate Professor at FSBEI HE "Kostroma State Agricultural Academy"

*resh_vv76@mail.ru

ABSTRACT

The article presents the results of treatment of experimental femur fractures of laboratory animals (outbred rats) against the background of the use of a biocomposite material based on synthetic hydroxyapatite, collagen and lincomycin hydrochloride (collapan-L) and an immunotropic drug from the group of synthetic dipeptides (thymogen).

During the experiment, biochemical, radiological and histological studies were carried out. It was shown that during the first week after the fracture, there were no significant changes in the groups. While for the period from 7 to 21 days (according to X-ray

data), processes of reparative osteogenesis proceeded more intensively (on the 14th day) in the 1st, 4th, and 5th groups than it did in the control, and 2nd and 3rd experimental groups. These changes are consistent with biochemical blood tests. The radiographs obtained on the 28th day had no significant differences.

On the 45th day after the surgery, the fibrocartilage callus forming in the group where both drugs were used simultaneously (thymogen – immediately after the surgery) proceeded more pronouncedly compared to other groups. Thus, on radiographs, the fracture line was barely noticeable, which indicates more actively occurring processes of osteogenesis. These assumptions are also consistent with the level of calcium in the blood serum, as well as with histological studies. Thus, on the 45th day after the surgery, the fibrocartilage callus consisted of $60.2 \pm 2.1\%$ of bone tissue, which was 4.9% higher than in the control group and 9.39% higher than the impact of the mechanical factor (rupture resistance).

Thus, the results of the studies on rats with experimental femoral fractures made it possible to establish that the combined use of the tested drugs contributes to a more intensive process of reparative osteogenesis (in the 4th experimental group).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Берченко Г.Н. Биология заживления переломов кости и влияние биокомпозиционного наноструктурированного материала КОЛЛАПАН на активизацию репаративного остеогенеза // Медицинский алфавит. Больница. – 2011. – №1. С.12-17/
2. Бочкарев В.В. Применение материала для замещения костной ткани на основе гидроксиапатита при оперативном лечении собак «карликовых» пород с переломами костей предплечья. /В.В. Бочкарев, В.Н. Виденин, Т.В. Дружинина // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии, 2015.- №3.- С 118-122.
3. Ватников, Ю. А. Структурная и функциональная организация репаративного остеогенеза у животных (Экспериментальные и клинические ис-

следования): специальность 16.00.02: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Ватников Юрий Анатольевич. – Москва, 2004. – 38 с.

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

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

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

7. Патент № 2755513 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61B 17/56. Способ лечения открытого перелома трубчатой кости в эксперименте: № 2020137958: заявл. 18.11.2020: опубл. 16.09.2021 / В. В. Решетняк, Е. А. Искалиев, В. В. Бурдейный, Н. М. Попов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Костромская государственная сельскохозяйственная академия".

8. Репаративный гистогенез костной ткани при переломах бедренной кости у крыс при использовании биокомпозиционного материала на фоне иммунокоррекции / В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, В. В. Пронин, Е. А. Искалиев // Ветеринария сегодня. – 2021. – № 3(37). – С. 248-253. – DOI 10.29326/2304-196X-2021-3-38-248-

253.

9. Сахно Н.В. Иммунная реактивность организма собак на травму трубчатых костей и имплантацию металлических фиксаторов. // Ветеринарная патология, 2010. – №1. – С. 81 – 84.

10. Стекольников, А. А. Определение эффективности ранозаживляющего действия иммуномодулятора РВ-2 у белых мышей / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 1. – С. 76-81.

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

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

REFERENCES

1. Berchenko G.N. Biology of healing of bone fractures and the effect of the COLLAPAN biocomposite nanostructured material on the activation of reparative osteogenesis // Medical Alphabet. Hospital. - 2011. - №1. pp.12-17(In Russ.)

2. Bochkarev V.V. The use of bone tissue replacement material based on hydroxyapatite in the surgical treatment of dogs of "dwarf" breeds with fractures of the bones of the forearm. /V.V. Bochkarev, V.N. Videnin, T.V. Druzhin-na // Issues of regulatory and legal regulation in veterinary medicine, 2015.- № 3.- P. 118-122. (In Russ.)

3. Vatnikov, Yu. A. Structural and functional organization of reparative osteogenesis in animals (Experimental and clinical studies): specialty 16.00.02: author. dis. ... Dr. vet. Sciences / Vatnikov Yury Anatolievich. - Moscow, 2004. - 38 p. (In Russ.)

4. Kozhushko, P. S. Clinical and morphological substantiation of the treatment of nonun-

ions of forearm bone fragments in dogs of dwarf breeds: specialty 06.02.01 "Diagnostics of diseases and therapy of animals, pathology, oncology and morphology of animals": abstract of the dissertation for the scientific competition degree of candidate of veterinary sciences / Kozhushko Pavel Sergeevich. - Moscow, 2014. - 22 p. – EDN ZPMSDV. (In Russ.)

5. Complications in the treatment of fractures - delayed healing and nonunion fracture, false joint: textbook / D. A. Malanin, V. B. Pisarev, V. V. Novochadov, L. L. Cherezov. - Volgograd: Volgograd State Medical University, 2007. - 79 p. (In Russ.)

6. Features of metabolism in rats with fractures of the femur against the background of immunocorrection and the use of biocomposite material. Communication 2. Dynamics of enzyme and mineral metabolism / V. V. Reshetnyak, V. V. Burdeyny, A. A. Stekolnikov, E. A. Iskaliev // International Veterinary Bulletin. - 2021. - № 1. - P. 187-196. (In Russ.)

7. Patent No. 2755513 C1 Russian Federation, IPC G09B 23/28, A61B 17/56. A method for the treatment of an open fracture of a tubular bone in the experiment: No. 2020137958: Appl. 11/18/2020: publ. 09/16/2021 / V. V. Reshetnyak, E. A. Iskaliev, V. V. Burdeiny, N. M. Popov; the applicant is a federal state budgetary educational institution of higher education "Kostroma State Agricultural Academy". (In Russ.)

8. Reshetnyak VV, Burdeiny VV, Pronin VV, Iskaliev EA // Veterinary science today. - 2021. - No. 3(37). – S. 248-253. – DOI 10.29326/2304-196X-2021-3-38-248-253. (In Russ.)

9. Sakhno N.V. Immune reactivity of the organism of dogs to trauma of tubular bones and implantation of metal fixators. // Veterinary pathology, 2010. - No. 1. - P. 81 - 84. (In Russ.)

10. Stekolnikov, A. A., Reshetnyak V. V., Burdeiny V. V. Determination of the effectiveness of the wound healing action of the PB-2 immunomodulator in white mice. Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2018. - № 1. - P. 76-81.

11. Khojanov, I. Yu. Comparative analysis of the results of surgical treatment of nonunited fractures and false joints of the bones of the forearm / I. Yu. Khodzhanov, A. M. Rakhimov, A. A. Kosimov // Orthopedic genius. - 2021. - T. 27. - № 2. - P. 199-208. – DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-199-208. (In Russ.)
12. Williams JN, Li Y, ValiyaKambrath A, Sankar U. The Generation of Closed Femoral Fractures in Mice: A Model to Study Bone Healing. J Vis Exp. 2018 Aug 16;(138):58122. doi: 10.3791/58122. PMID: 30176027; PMCID: PMC6128110