

МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ОГІЄНКО МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.718.4-001.5-036.8-092.9:616.395(043.5)

МОРФОЛОГІЯ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ДОВГОЇ КІСТКИ СКЕЛЕТА
ПІД ВПЛИВОМ ЗАГАЛЬНОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ У ВІКОВОМУ
АСПЕКТІ

14.03.01 – нормальна анатомія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Бумейстер Валентина Іванівна

доктор біологічних наук, професор

СУМИ – 2015

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Сучасні уявлення про репаративний остеогенез.....	9
1.2. Водно-електролітний баланс та його порушення.....	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Морфофункціональна характеристика репаративного остеогенезу довгих кісток скелета тварин контрольної групи.....	51
3.2. Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин молодого віку в умовах загального зневоднення організму.....	62
3.3. Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин зрілого віку в умовах загального зневоднення організму.....	85
3.4. Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин старечого віку в умовах загального зневоднення організму.....	108
3.5. Корекція репаративної регенерації довгих кісток скелета тварин різного віку в умовах важкого ступеня загальної дегідратації організму шляхом вживання Солкосерил.....	131
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	155
ВИСНОВКИ.....	176
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	179
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	180
ДОДАТКИ.....	214

Вступ

Актуальність теми. У сучасному житті травми є однією з трьох основних причин смертності населення разом із серцево-судинними й онкологічними захворюваннями. З 1992 року смертність від травм упевнено посідає 2-ге місце і тим самим відіграє суттєву роль у депопуляції населення України. Частка померлих у працездатному віці від даної причини складає 27%, причому переважну більшість (80 %) становлять чоловіки [154, 189]. Травми є не тільки провідною причиною передчасної смерті та інвалідності потерпілих, а й тягнуть за собою високі фінансові витрати для суспільства і охорони здоров'я в цілому [252, 253].

Зростання травмонебезпечності транспортних систем протягом останніх десятиліть призвело до того, що дорожньо-транспортний травматизм став, на жаль, однією з основних медико-санітарних проблем сучасного суспільства [23, 123].

Інвалідність внаслідок травм опорно-рухового апарату за останні роки стабільно залишається на III місці в нозологічній структурі первинної інвалідності в Україні. Одну третину від числа всіх травм довгих трубчастих кісток складають переломи кісток гомілки [5, 40, 41].

Проблема відновлення кістки після завданих ушкоджень є однією з найдавніших в медицині, і незважаючи на її багатовікову історію, залишається далеко не вирішеною до теперішнього часу [156] та потребує нових методів її оптимізації, що буде актуальним у практичній травматології [3, 18, 49, 89, 105, 131, 212].

Цілісний аналіз остеогістогенезу після поранень, переломів та інших ушкоджень, пошук та обґрунтоване застосування засобів, що керують процесом регенерації кісткової тканини, можливі на підставі поглиблених знань загальних закономірностей гістогенезу, а також реактивних змін кісткової тканини в процесі регенерації [205].

Згідно із сучасними уявленнями, процес регенерації кістки на місцевому рівні являє собою взаємодію клітин фібробластичного та остеобластичного диферонів з клітинами крові при участі місцевих біохімічних медіаторів. Одночасно з цим, загоєння переломів та дефектів кісток контролюється різноманітними системними факторами [9, 69, 288].

Вплив різних ендо- і екзогенних факторів на біологічні об'єкти весь час приваблює увагу багатьох дослідників [124, 158, 194].

Як правило, екстремальні впливи середовища викликають найбільш реактивні зміни у крові і паренхіматозних органах, чим і пояснюється вибір об'єкту у більшості морфологічних досліджень [133, 192]. Реакція ж скелета на більшість чинників не проявляється настільки наочно, ось чому кістка як орган традиційно рідше використовувалася як експериментальний матеріал. Але, кісткова тканина, як показав ряд досліджень, не є інертною, і вплив екстремальних факторів на організм призводить до розвитку вагомих порушень у структурній організації кісток [6, 38, 103, 270].

Водно-електролітний обмін є невід'ємною складовою частиною гомеостазу, що відображає загальний стан організму і забезпечує оптимальні умови обміну речовин.

Порушення водно-електролітного обміну – надзвичайно поширена патологія у тяжкохворих. Виникаючі при цьому розлади вмісту води в різних середовищах організму і пов'язані з цим зміни вмісту електролітів і кислотно-лужного стану створюють передумови для виникнення небезпечних розладів життєво важливих функцій і метаболізму. В умовах порушень водно-сольового балансу організму існує загроза порушень функціонування кісткової тканини і механізмів регулювання репаративного остеогенезу [37]. До цього часу вже опубліковано ряд праць, в яких вивчався вплив модельованих водно-електролітних порушень на різні внутрішні органи, але не так багато інформації про їх вплив на кісткову тканину, що і спонукало нас дослідити це в експерименті [15, 20, 27, 29, 32, 33, 46, 48, 88, 164, 182, 183].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри анатомії людини медичного інституту «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є вивчення особливостей репаративного остеогенезу довгої кістки щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму та визначення можливості корекції морфофункціональних змін, спричинених зневодненням.

Для досягнення даної мети визначені наступні завдання:

1. Визначити морфофункціональні особливості репаративної регенерації великогомілкової кістки щурів контрольної групи у віковому аспекті для подальшого порівняння отриманих результатів.

2. Вивчити морфологічні зміни в регенераті великогомілкової кістки тварин різного віку за умов різного ступеня загальної дегідратації.

3. Отримати та систематизувати дані мінеральної складової травмованих кісток молодих, зрілих та старечих щурів за умов дегідратаційних порушень різного ступеня важкості.

4. Вивчити особливості тривкісних характеристик травмованої великогомілкової кістки щурів різних вікових груп за умов водно-електролітного дисбалансу.

5. Виявити особливості впливу препарату Солкосерил на репаративну регенерацію довгої кістки скелета за умов впливу загальної дегідратації організму.

6. Визначити ступінь залежності досліджуваних характеристик репаративного остеогенезу великогомілкової кістки від віку тварин та ступеня зневоднення.

Об'єкт дослідження – репаративна регенерація великогомілкової кістки тварин різного віку за умов дегідратаційних порушень організму.

Предмет дослідження – морфофункціональні особливості регенерату великогомілкової кістки щурів різного віку за умов впливу загальної дегідратації організму.

Методи дослідження:

- остеометрія - для визначення показників росту травмованих кісток;
- гістоморфометрія - для дослідження складу тканин регенерату великогомілкової кістки щурів на мікроскопічному рівні;
- растрова електронна мікроскопія з мікроаналізом - для визначення морфологічних особливостей та елементного складу (Са та Р) поверхні травмованої кістки;
- спектрофотометрія - для вивчення елементного складу травмованої кістки;
- біомеханічний - для вивчення тривкісних характеристик кістки;
- статистичний - для визначення достовірності отриманих даних і виявлення факту та ступеня впливу контрольованих факторів на результуючі ознаки.

Наукова новизна одержаних результатів. За допомогою сучасних експериментальних методів дослідження уперше виявлені закономірності впливу загальної дегідратації різних ступенів важкості на перебіг репаративного остеогенезу у тварин різних вікових груп. За даними проведених досліджень виявлено сповільнене утворення тканиноспецифічних структур, що пов'язано з порушенням диференціювання клітин остеобластичного та фібробластичного диферонів на початкових стадіях загоєння. Ці зміни в подальшому не приводять до відновлення травмованої кістки. В залежності від віку та ступеня дегідратації визначені зміни хімічного складу поверхні регенерату, які в подальшому чинять вплив на ступінь мінералізації кістки та її тривкісні характеристики. Уперше в

дослідженні доведено вплив препарату Солкосерил на морфологічні зміни, викликані загальною дегідратацією.

Практичне значення одержаних результатів. За допомогою комплексу методів дослідження визначено вплив загальної дегідратації організму на стадії репаративної регенерації у тварин різних вікових груп. Отримані дані можуть бути використані, як морфологічна основа обґрунтування структурних змін регенерату в клініках ортопедії, травматології, терапії тощо. Доведена позитивна динаміка процесів репаративного остеогенезу за умов зневоднення організму при застосуванні препарату Солкосерил. Дослідження репаративних властивостей Солкосерилу як коректора морфологічних змін є актуальним і потребує подальшого вивчення для практичного застосування в клініці.

Результати експериментальних досліджень упроваджені в навчальний процес на кафедрах анатомії людини Одеського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, ДЗ «Луганський державний медичний університет»; на кафедрах нормальної анатомії людини ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто здійснені патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних. Автор оволодів методами дослідження, які задіяні для проведення експериментального дослідження, провів його постановку, забір матеріалу та морфологічні дослідження, здійснив аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом написані всі розділи роботи, проведено

узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки, підготовлені наукові матеріали до публікацій та виступів на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації повідомлені й обговорені на Міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні питання теоретичної медицини», (Суми, 21–22 квітня 2011р., 10–12 квітня 2012р., 10–12 квітня 2013р., 16-18 квітня 2014р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологія на сучасному етапі розвитку науки» (Тернопіль, 5–6 жовтня 2012р.), X Ювілейній міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених "Актуальні питання медицини і фармації" (Чернівці, 2013 р.), XVIII Російському симпозиумі з растрової електронної мікроскопії та аналітичних методів дослідження твердих тіл (Чорноголовка, 3–6 червня 2013 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (із них 6 одноосібних), з них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України для медичних наук, 1 стаття у закордонному журналі, 7 праць – у матеріалах з'їздів, конференцій.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про репаративний остеогенез

Регенерація – це відновлення організмом тканин, клітин, внутрішньоклітинних структур, втрачених або пошкоджених в результаті їх фізіологічної загибелі, чи внаслідок патологічної дії [8]. Звідси зрозуміло, що без регенерації саме життя неможливе. Тому регенерація як життєво важливий, загально біологічний процес контролюється та регулюється різними системами організму. Це передусім цілий ряд гуморальних механізмів регуляції, що забезпечують регенерацію на клітинному та тканинному рівнях. У реалізації цих механізмів бере участь велика кількість цитокінів, факторів росту, таких як фактор некрозу пухлин, трансформуючий фактор росту, фактор росту фібробластів, різні інтерлейкіни, які виділяються макрофагами, тромбоцитами, фібробластами, інші молекулярні регулятори.

Регенераторне відновлення структури може відбуватися на різних рівнях – молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному й органному, однак мова йде про відновлення структури, яка здатна виконувати спеціалізовану функцію.

Розрізняють декілька рівнів регенерації:

1. «Нижчим» рівнем регенерації є молекулярна регенерація, або біохімічна. Це оновлення хімічних компонентів клітини, молекулярного її складу (наприклад, репарація молекул ДНК).

2. Субклітинна регенерація, або, ультраструктурна: відновлення початкової структури органоїдів, порушеної під впливом патогенних факторів або функціонального перенапруження. Можливе відновлення крист мітохондрій, цистерн комплексу Гольджі, регенерація цілих органел.

3. Клітинна регенерація – це мітотичне й амітотичне утворення клітин замість руйнованих. Одна з форм – гіпертрофія клітин.

4. Тканинний та органний рівні регенерації. Компенсаторна гіпертрофія на органному рівні виражається в тому, що зруйнований орган не відновлюється, а росте його частина, що залишилася або відбувається збільшення одного з парних органів при ушкодженні іншого.

5. Органний рівень регенерації. Деякі види нижчих тварин здатні до відновлення цілого організму з невеликої його частини [179].

Фізіологічна регенерація – це заміщення клітин чи тканин після їх втрати при нормальному функціонуванні організму. Репаративна регенерація являє собою відновлення клітин, тканин чи органа після травми чи різних патологічних процесів. Фізіологічна регенерація забезпечує процеси ремоделювання, тобто заміну старіючих та гинучих внаслідок апоптозу клітин на нові, що утворюються, як правило, із стовбурових клітинних резервів організму людини. У процесі репаративної регенерації також задіяні клітинні ресурси стовбурових просторів, які мобілізуються вже в патологічних умовах, пов'язаних з захворюванням або пошкодженням тканин, ініціюючими загибель клітин внаслідок некрозу [114]. Після пошкодження може відновлюватися тканина, ідентична втраченій, й така регенерація називається реституцією. Якщо ж на місці пошкодження утворюється сполучнотканинний рубець – субституція. У патології превалує саме субституція, при цьому утворенню рубця передують виникнення й дозрівання грануляційної тканини. Регенерація може бути й патологічною, коли утворюється тканина, яка не повністю відповідає втраченій, і при цьому функція регенеруючої тканини не відновлюється або спотворюється. Цей процес зветься дисрегенерацією. В її основі лежить зрив адаптації організму до патологічних дій в результаті порушення фізіологічної регуляції реакцій пристосування [53,121].

Процеси фізіологічної та репаративної регенерації взаємопов'язані і визначаються органотиповими та гістотиповими властивостями тканин [59, 79, 112]. На думку Д.С. Саркісова, репаративна регенерація це в тій чи іншій мірі посилена фізіологічна і виникає як реакція організму на порушення

фізіологічної регенерації. Репаративна регенерація після пошкодження тканин являє собою регенераційний гістогенез, а не вторинний розвиток цих процесів [106]. При порушенні цілісної структури кісткової тканини починають запускатися локальні та системні механізми, що взаємодіють між собою [65,125]. Взаємодія між біологічно активними речовинами та клітинними елементами регенерату приводить до гістологічних змін в ділянці ушкодження протягом всього процесу репаративної регенерації кістки [84, 107, 239].

В основі пристосувальних змін опорно-рухової системи до постійно змінюваних умов довкілля і відновлення анатомічної цілісності і функції кісткового органу після травм і захворювань кісток і суглобів лежать процеси проліферації і диференціювання клітин [28, 54, 240].

Процес репаративної регенерації кістки в своєму перебігу проходить послідовні стадії, на яких мають переважання ті чи інші процеси [17, 67].

Гололобов В. Г. виділяє наступні стадії репаративного процесу:

1) фаза ранніх посттравматичних змін. У момент перелому спостерігаються прямі й непрямі пошкодження тканин. Розриваються кровоносні судини, що пересікають лінію перелому. Чим більше зміщення відламків, тим більше пошкоджених судин, отже більше крові виливається в міжвідламкову зону, формуючи гематому [16, 191]. На деякій відстані по обидві сторони від лінії перелому порушення кровообігу приводить до загибелі остеоцитів у складі остеонів, про що свідчать порожні остеоцитарні лакуни, які на межі з живою кісткою можна виявити вже через двоє діб;

2) фаза регенерації. Вже наприкінці другої доби, клітини, що являють собою розосереджений камбій кісткової тканини – стовбурові стромальні клітини в складі строми кісткового мозку, остеогенні клітини періосту, остеонів і ендосту починають проліферувати. У результаті активного розмноження камбіальних клітин окістя значно потовщується його внутрішній шар, поступово формується періостальна частина кісткового регенерату. На сьому добу в ділянці перелому утворюється чітка манжетка

навколо кісткових відламків. Біологічний сенс її формування полягає в тому, щоб стабілізувати перелом. Паралельно проліферації клітин періосту виникає вrostання кровоносних судин капілярів в регенерат, однак цей процес значно відстає від стрімкого збільшення кісткової маси. В умовах недостатньої оксигенації клітини центральних ділянок регенерату диференціюються в відносно брادیтрофні тканини – гіалінову чи/або волокнисту хрящову. На перебіг репаративного остеогенезу впливають умови, в яких він відбувається та ступінь диференціювання остеогенних клітин [4,186]. Остеогенні клітини, розташовані ближче до кровоносної сітки періосту, тобто ближче до поверхні в умовах оптимального кисневого забезпечення диференціюються в остеобласти. Останні формують балки ретикулофіброзної кісткової тканини. По мірі вrostання судин всередину кісткового регенерату покращується кровопостачання його глибоких частин. Балки кісткової тканини підростають все глибше. Ділянки хряща, що з ними межують, загниваються і гинуть. Їх місце займає новоутворена кісткова тканина. Утворюється так званий регенераційний енхондральний остеогістогенез [50]. Поступово сектора зайняті хрящовою тканиною звужуються, поки не зникають. Вся періостальна частина кісткового регенерату складається з ретикулофіброзної кісткової тканини. Клітини ендосту також проліферують, але вираженість цього процесу в кістковомозковому каналі декілька зменшена. Поступово два відламки міцно зв'язуються балками нової кісткової тканини. Істотно доповнюється кістковий регенерат і з боку відламків. Тут, з периваскулярних клітин зруйнованих остеонів беруть початок остеобласти, які активно утворюють трабекули грубоволокнистої кісткової тканини [45, 52, 155, 218, 219, 228, 248];

3) період відновлення анатомічної цілісності кістки. До 30 діб регенерат виглядає гетероморфним, а саме видно хаотично направлені ділянки грубоволокнистої кісткової тканини, хрящової гіалінової та сполучної волокнистої тканин. Великі ділянки гіалінової хрящової тканини є фундаментом для енхондрального розвитку кістки. Разом з утворенням

кісткової тканини виникає резорбція новоутворених ділянок [107, 116]. Колагенові волокна, які не входять в кісткову трабекулу, з часом потоншуються та зникають. Первинна ретикулофіброзна тканина піддається процесам перебудови, з наступною заміною на пластинчасту кісткову тканину, де організація органічної та неорганічної складової наближує міцність кістки до максимальної [257]. У цей термін можна відмітити зникнення проліферуючих клітин з періосту та закінчення процесів остеогенезу в ендостальних ділянках;

4) фаза функціональної адаптації. Для закінчення кісткового зрощення необхідно щоб в пошкодженій ділянці кістки була відновлена органоспецифічна структура. Процес ремодулювання кісткового регенерату може продовжуватися до року і більше. У ході цього процесу зменшується вираженість періостального регенерату, губчаста кістка заміщується на компактну, відновлюються сполучення остеонів проксимального та дистального відламків, ендостальна частина регенерату резорбується і відновлюється прохідність кістковомозкового каналу.

Класифікація репаративного остеогенезу за Коржем М. О. та Дедух Н.В. [107] включає в себе п'ять основних стадій, які послідовно переходять одна в одну:

1) запалення. В залежності від характеру перелому розвиваються різного ступеня виразності деструктивні порушення: некроз клітин і тканин як початкова, пускова стадія запалення. Запальний процес виступає як індуктор, що запускає каскад локальних та системних механізмів, направлених на загоєння перелому. Травматичне ушкодження кістки приводить до крововиливу з кровоносних судин, що супроводжується активуванням коагуляційного каскаду та формуванням кров'яного згустка між кістковими фрагментами. Гематома є джерелом гемопоетичних клітин і тромбоцитів, останні сприяють стабілізації гематоми і виділяють фактори росту;

2) диференціювання клітин і формування тканинспецифічних структур в ділянці травмованої кістки. На цій стадії продовжуються процеси диференціювання клітин і утворення тканин, що заповнюють ділянку перелому. Для успішного перебігу репаративного остеогенезу повинно пройти ремоделювання кісткових відламків. На цьому етапі велике значення мають фактори росту, які синтезуються хондроцитами, фібробластами та остеобластами, що виступають як індуктори формування міжклітинних взаємовідносин і міжклітинної речовини. Саме від їх синхронної взаємодії залежить остеобластичне диференціювання клітин в регенераті. Процес диференціювання клітин остеогенної лінії в регенераті являє послідовну експресію генів остеоспецифічних білків, що визначає їх тимчасову гетероморфію, а, отже, і тимчасову гетеротропність маркерів. На цій стадії регенерації клітини активно синтезують протеоглікани і колаген різних типів, формуючі міжклітинну речовину;

3) реорганізація тканинних структур і мінералізація. У вогнищах грануляційної тканини формується остеїд. Хондроїд шляхом енхондрального остеогенезу заміщується кістковою тканиною. Мінералізація завершується утворенням кісткового регенерату, візуалізованого на рентгенограмі завдяки присутності в ньому солей кальцію;

4) ремоделювання. Відбувається повне відновлення і активація судинного русла, резорбція надлишкового періостального і ендостального регенератів, що заповнюють кістковомозковий канал. Ремоделювання кісткової тканини являє собою єдність двох різнонаправлених взаємопов'язаних процесів резорбції старої кістки остеокластами, причому в фізіологічних умовах деградація і новоутворення кістки чітко збалансовані [14, 94, 147, 201, 273]. Ремоделювання, по-перше, дозволяє змінити обсяг, форму і щільність кістки, максимально відповідаючи існуючим навантаженням, підтримуючи, коригуючи й оновлюючи мікроархітекtonіку тканини; по-друге, є частиною системи, що забезпечує кругообіг деяких

найважливіших мінеральних сполук - Ca, Mg, P та ін. в організмі і збереження їх оптимальної концентрації в біологічних середовищах [92];

5) завершення репаративного остеогенезу. У кінцевому результаті відмічається наявність істинного остеогенезу і формування кісткової тканини, яка не відрізняється від інтактної кістки, відновлення її гістоархітекtonіки і функції.

Дослідники морфологічних спеціальностей: Хем А., Кормак Д. (1983), Cruess R.I., Dumont J. (1975) і ін. - використовували найбільш просту і зручну у вживанні модель, вони виділяли три стадії в процесі "загоєння" перелому: фаза запалення, фаза відновлення, фаза перебудови (ремоделювання). Ця схема є однією з основних в дослідженнях по репарації кісткової тканини після перелому. Так, наприклад, подібної схеми дотримуються дослідники Лавріщева Г.І., Онопрієнко Г.А. (1996). Автори виділяють наступні фази при зрощенні відламків: 1) травматичне запалення; 2) новоутворення сполучної (грануляційною) тканини; 3) формування і перебудова кісткового мозоля (рубця, регенерату) [117,118]. Навпаки, розглядається підхід в роботі Коржа А.А., Белоуса А.М., Панкова Е.Я. (1972). Автори розглядають клініко-морфологічні аспекти "загоєння" перелому на органному, тканинному, клітинному і біохімічних рівнях і виділяють наступні стадії зрощення перелому: 1) катаболізм тканинних структур і дедиференціювання, проліферація клітинних елементів; 2) утворення і диференціювання тканинних структур; 3) утворення ангиогенної кісткової структури; 4) процеси кінцевої перебудови і резорбції надлишкового регенерата кістки з утворенням пластинчастих кісткових структур, відновленням структури і функції кістки.

стецула В.І. виділяв 5 стадій зрощення кісткових відламків згідно своєї теорії про функціональні одиниці – капілярно - тканинні системи:

- 1) циркуляторні порушення;
- 2) виникнення та прогрес репаративної реакції;
- 3) формування зрощення між відламками;

- 4) завершення кісткового зрощення;
- 5) органотипічна перебудова кісткового мозоля та функціональна реабілітація [190].

Основу репаративного остеогенезу складають клітинні елементи та їх взаємодія на різних фазах репаративного процесу [1, 167, 272].

Клітини кісткової тканини поділяються на 2 групи. Перша – клітини сполучнотканинного походження: преостеобласти, остеобласти, остецити. Друга – остеокласти, які диференціюються з моноцитів крові і кісткового мозку [111].

Остеобласти були вперше виявлені гістологічно в місці формування кісткової тканини, поруч з кістковим матриксом. За допомогою світлового мікроскопа можна побачити, як зрілі остеобласти формують щільний шар кубоїдальних клітин (20-30 мкм завширшки), які розташовані палісадоподібно на матриксі, який вони самі продукують. Вони мають відносно великі овальні ядра, що містять всередині кілька маленьких ядерців і характеризуються блакитним забарвленням. Клітини чітко поляризовані, продукують і секретують матрикс тільки на базальній стороні. Остеобласти утворюються з мезенхімальних стовбурових клітин [83, 234], спочатку плюрипотентних, які можуть також диференціюватися в клітини м'язової, хрящової і фіброзної тканини, а також в адипоцити. Ймовірно є клітини-попередники, які можуть далі диференціюватися тільки в остеобласти. Ці клітини попередники остеобластів присутні в окісті і стромі кісткового мозку. Як тільки продукція остеобластами колагенових і неколагенових білків завершується, деякі остеобласти занурюються в товщу матриксу і стають остеоцитами. Щільність розташування остеоцитів в кістках людини становить близько 10000-20000 клітин в 1 мм^3 , а тривалість їх життя - 10 - 20 років. Ці клітини існують в межах лакунарно-каналцевої системи, заповненої позаклітинною рідиною, що забезпечує транспорт речовин і величезну поверхню обміну іонами. Цитоплазматичні відростки остеоцитів з'єднуються один з одним, а також з клітинами прикордонної лінії і

остеобластами на поверхні кістки, формуючи мережу синцитію [2, 243]. Цей синцитій взаємопов'язаних клітин ймовірно важливий для відчуття механічних сил. Більшість остеобластів або залишається на поверхні кістки і розосереджується у вигляді розплющених клітин, або піддається запрограмованій клітинній смерті (апоптозу). Остеобласти зберігають з'єднання з остеоцитами, які можуть бути необхідні для передачі сигналів активації під час ремоделювання. Остеобласти функціонально і морфологічно гетерогенні. Вони мають рецептори для факторів (паратгормон, кальцитріол, глюкокортикоїди, статеві гормони, соматотропін і тиреотропін, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини альфа, простагландини, інсуліноподібний фактор росту, що трансформує фактор росту бета, фактори росту фібробластів), які впливають на ремоделювання кістки, і самі продукують багато регуляторів росту кістки.

Остеокласти - це великі багатоядерні клітини, які резорбують кістку, розчиняючи солі і руйнуючи матрикс [4, 165, 260]. Клітини можуть мати сферичну форму з дещо сплющеною базальною частиною [282]. Активні остеокласти зазвичай мають від 2 до 5 ядер, але можуть мати і більше. Вони багаті цитоплазмою, мають безліч апаратів Гольджі і багато мітохондрій і лізосом. Активно резорбуючі остеокласти міцно прикріплені до кістки зоною мембрани, яка відносно позбавлена субклітинних частинок. Ця ділянка називається "чистою" зоною, хоча кращий термін - зона "ізолювання"; так як вона ніби герметизує ділянку дії ферментів. Друга (внутрішня) зона - найбільш велика, багата цитоплазматичними виростами (гофрована облямівка), є ділянкою абсорбції і секреції гідролітичних ферментів, де має місце резорбція кістки. У тому місці, де остеокласт стикається з кістковою речовиною, утворюється лакуна. Часто спостерігаються групи остеокластів, які або розташовуються на поверхні лакун Хоушіпа, або утворюють тунелі в кортикальній кістці, формуючи гаверсові канали. Тривалість життя остеокластів може становити від 3 до 4 тижнів, потім вони втрачають ядро апоптозом і стають неактивними. Остеокласти пов'язані з моноцитарно -

макрофагальними клітинами і утворюються з гранулоцит-макрофагальних колонієутворюючих одиниць. Макрофагальний колонієстимулюючий фактор необхідний для початку диференціації остеокластів. Клітини попередники остеокластів присутні в кістковому мозку, селезінці і, в невеликій кількості циркулюють в кровоносній системі. Під час розвитку попередники остеокластів ймовірно мігрують в кістку з екстрамедулярних ділянок гемопоєзу.

Остеоцити - метаболічні неактивні кісткові клітини. Вони знаходяться в глибоко вмонтованих в кістку малих остеоцитарних лакунах. Остеоцити походять з остеобластів, замуrowаних у власному кістковому матриксі, який пізніше кальцифікується. Ці клітини мають численні довгі відростки для того, щоб контактувати з клітинними відростками інших остеоцитів. Вони утворюють мережу тонких каналців, що поширюються на весь кістковий матрикс. Основна роль остеоцитів - внутрішньоклітинний і позаклітинний транспорт поживних речовин і мінералів [87].

Позитивна динаміка репаративної регенерації кістки певним чином залежить від клітин, які залучаються до структурного формування її регенерату. Дослідженнями показано, що остеоцити не здатні до проліферації, а остеобластичні клітини мають дуже слабку проліферативну здатність [176]. Враховуючи вказане вище, джерелом для утворення регенерату кістки виступають малодиференційовані попередники остеобластів, проліферативна активність яких не втрачена [166]. Це, так звані, детерміновані клітини [132, 151], які для відтворення свого остеогенного потенціалу не потребують стимуляції індуктора. До детермінованих клітин-попередників остеобластичних клітин можна віднести стовбурові клітини червоного кісткового мозку, перицити, клітини каналів остеонів, ендосту [230]. Авторами доведено, що недиференційовані клітини після впливу окремих індукторів можуть диференціюватися в остеобласти - індукцибельні клітини [49, 56, 59, 120]. Остеогенні клітини диференціюються при зниженні транскрипції генів, які кодують протеїни і приймають участь в

процесах адгезії та проліферації, а також підвищенні активності транскрипції генів протеїнів споріднених до остеобластів [7, 60, 178].

Реактивність і регенерація кісткової тканини є актуальною проблемою теоретичної гістології [1, 4, 7], крім того, вельми істотними є її клінічні аспекти [9, 14, 24]. Концепція гістїонної організації процесу регенерації відкриває можливість для більш повного його аналізу з позицій взаємодії клітин і міжклітинної речовини, їх диференціальної реакції на регуляторні стимули [4, 6, 8].

Сучасні дані свідчать, що дослідники звертають дедалі більшу увагу на взаємодію клітин і компонентів матриксу в процесі регенерації кісткової тканини. Показано, що матеріал, зібраний на матриці колагену, спільно з малодиференційованими клітинами в кістковій рані модулює експресію генів для *runx2*, *osterix*, кісткового сіалопротеїну, остеокальцину, підвищує активність лужної фосфатази, викликаючи більш ефективну регенерацію [16, 81, 216]. Насичені колагеном полікапролактанові волокна істотно підтримували адгезію, міграцію і проліферацію остеобластів, що сприяло відновленню кістки [264]. Виділені з колагену міжклітинної кісткового матриксу DGEA-пептиди активували експресію диференціювання преостеобластів, дозволяючи регулювати темп регенерації кісткової тканини [289]. Автори обґрунтовано вважають, що складні взаємодії стовбурових скелетогенних клітин, остеобластів, органічного матриксу, біологічних факторів, ендотеліоцитів та інших клітинних типів необхідно враховувати при вивченні розвитку репаративної регенерації, створенні тканинноінженерних конструкцій кістки [238, 246, 248, 277, 279].

Клітини остеогенної лінії виробляють ряд поліфункціональних речовин, що забезпечують їх взаємодію з міжклітинним матриксом [246], серед яких кістковий морфогенетичний білок 6 викликає найбільшу експресію і регуляцію комплексу генів колагену I типу, остеокальцину, кісткового сіалопротеїну, що призводить до посилення синтезу органічного

матриксу з наступним депонуванням гідроксиапатиту [4,17, 18, 51, 58, 61, 63, 86].

Регуляція регенерації кістки залежить, певним чином, від дії модулюючих факторів, що синтезуються в ділянці перелому різними клітинами. Адаптаційна перебудова кісткової тканини і формування кісткового мозоля регулюються численними біологічними і фізіологічними активними речовинами [9, 22, 99]. До цих факторів відносять неколагенові протеїни: трансформуючі фактори росту, тромбоцитарний фактор росту, фібробластичний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту, фактор некрозу пухлин, а також простогландини. Джерелом репаративного остеогенезу є мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку, периоста, ендоста та інші недиференційовані клітинні елементи [23, 24, 45]. Біологічна здатність пошкодженої кісткової тканини до репаративної остеогенезу і формування повноцінного зрощення кісткових уламків реалізуються в більшості випадків переломів тільки при наявності оптимальних умов, які необхідно створювати, починаючи з моменту травми і закінчуючи відновленням анатомічної цілісності ушкодженої кістки і функції травмованої кінцівки [42, 43, 109, 114, 115, 176, 222].

Трансформуючий фактор росту (ТФР) β є потужним цитокіном системної дії, який прямо чи опосередковано впливає, мабуть, на всі процеси в організмі людини. ТФР β - поліфункціональний цитокін з молекулярною масою 25 кДа, який бере участь у регуляції процесів проліферації клітин, диференціюванні, міграції, апоптозі та деяких метаболічних реакціях у клітинах-мішенях [195, 198, 258]. Особливо велике значення для регенерації кісткової тканини має трансформуючий фактор росту, що являє собою велику групу білків, серед яких морфогенетичні білки кістки, які модулюють клітинну проліферацію, диференціювання малодиференційованих клітин в остеобласти, збільшують синтез позаклітинного матриксу кістки та інгібують його деградацію, продукують іммуносупресорний ефект [19, 153]. Відмінною особливістю кісткових морфогенетичних білків від інших факторів росту, є

їх властивість трансформувати клітини сполучної тканини в остеопрогеніторні [68, 100, 209], чого не було помічено при вивченні інсуліноподібного, фібробластного, епідермального та інших факторів росту. Таким чином, ці речовини не тільки володіють стимулюючим ефектом на мітотичну активність клітин, сприяючи їх поділу, а й впливають на морфогенез тканини. Реалізується це шляхом зв'язування кісткових морфогенетичних білків зі специфічними рецепторами, які бувають двох типів - рецептори КМБ тип - 1 і рецептори КМБ тип - 2 і знаходяться на поверхні остеопрогеніторних клітин. На даний час ідентифіковано як мінімум 3 різних варіанти рецепторів 2 типу, здатних взаємодіяти з остеоіндуктивними молекулами КМБ, включаючи КМБ- 2, 4 і 7 [266]. Кісткові морфогенетичні білки містяться в кістках, хрящі та деяких інших сполучних тканинах, де вони визначають інтенсивність фізіологічного ремоделювання та регенерації [180, 287].

Інсуліноподібний фактор росту-1, також відомий як Соматомедин С, є посередником і метаболітом гормону росту людини. Інсуліноподібний фактор росту-1 є гормоном, який має структурну схожість з інсуліном, відіграє важливу роль в дитячому віці і продовжує надавати анаболічний ефект у дорослих. Він складається з 70 амінокислот сполучених в ланцюжок з трьома внутрішньомолекулярними зв'язками - містками. Основний анаболічний ефект інсуліноподібного фактору росту - 1 досягається за рахунок його зв'язування з рецептором мішенню інсуліноподібний фактор росту-1R, що розташований практично на кожній клітині живого організму. Ця прив'язка до рецептора інсуліноподібного фактору росту-1R ініціює внутрішньоклітинну сигналізацію - ключ до зростання і поділу клітини, а також є потужним інгібітором розкладання клітини (збільшує життя клітини). По суті інсуліноподібний фактор росту-1 є основним посередником ефектів гормону росту [265]. Гормон росту виробляється в передній частці гіпофізу і через кров потрапляє в печінку, де метаболізується до інсуліноподібного фактору росту - 1, і тільки цей фактор викликає основні

анаболічні ефекти в організмі. Інсуліноподібний фактор росту-1 має особливо високу ефективність по стимуляції росту скелетних м'язів, хрящів, кісток, печінки, нирок, нервів, шкіри, кровотворних клітин і легенів [10, 81, 251].

Фактор росту тромбоцитів - фактор росту тромбоцитів-А і фактор росту тромбоцитів-В - потужні мітогени щодо клітин мезенхімального походження, виділяються тромбоцитами при пошкодженнях і стимулюють ріст клітин в ділянці рани. Відомі дві ізоформи фактор росту тромбоцитів-А, що утворюються в результаті альтернативного сплайсингу. Більш довга форма містить С-кінцеву вставку з основних амінокислот, які слугують сигналом для затримки на клітині. Відомий факт, що фактор росту тромбоцитів бере участь у процесі ангіогенезу [237, 268].

Порушення метаболічного стану організму в умовах травми, захворювань та старіння супроводжується зміною вмісту вказаних регуляторних факторів у сироватці крові, що може провокувати розлад репаративного остеогенезу на різних його стадіях та зумовлювати асептичну нестабільність фіксуєчих засобів [157].

Корж Н.А. та Дєдх Н.В., вивчаючи фактори, що чинять вплив на процеси регенерації кістки, розділили їх на дві групи – системні та локальні.

До групи системних факторів [108] відносяться:

- вік;
- рівень фізичної активності;
- особливості харчування;
- гормони;
- загальні захворювання;
- лікарські препарати;
- алкоголь;
- реактивність організму та ін. [34, 214, 225, 249]

Встановлений той факт, що регенеративні процеси при переломі кісток у людей похилого віку сповільнюються [197, 202]. Це, певним чином,

залежить від зниження остеобластичного диференціювання стромальних клітин кісткового мозку, від слабкої проліферації клітин-попередників остеобластів та від затримки їх дозрівання. Дослідження показали, що при постійних пасажах культур остеобластів зменшується проліферативна активність та настає старіння [229].

Активним прихильником ідеї про стимулюючий вплив функціонального навантаження на кровопостачання регенерату був В.І. Стецула. Однак, не виключена і зворотна залежність: при більш сприятливому перебігу загоєння перелому швидше відновлюється рухова активність хворих. Доведено несприятливий вплив іммобілізації кінцівки для загоєння перелому кістки, що фіксується пластинкою. Пасивні ранні циклічні рухи можуть виявитися корисними як для консолідації кістки, так і для відновлення структури суглобового хряща. У той же час в експерименті на тваринах не виявлено стимулюючого впливу відновлення опороздатності кінцівки на загоєння перелому. Роль функціонального навантаження, як фактора стимуляції репаративної регенерації зламаної кістки, декларується практично всіма травматологами. Помічено, що в групі хворих, які мало навантажували кінцівку, істотно знижені не тільки сила м'язів, а й уповільнений процес репаративної регенерації кістки [169, 206, 207, 208, 261].

Аліментарний дефіцит надходження в організм різних харчових речовин негативно впливає на процеси регенерації кістки. Так, дефіцит макроелементів, таких як кальцій та фосфор, призводить до затримки регенераторних процесів та слабкої мінералізації кісткового регенерату. Недостатнє надходження в організм білків негативно впливає на тривкісні властивості регенерату [160].

До локальних факторів відносять такі: інфекція, погане зіставлення відламків, дистракція, багаторазово повторювані значні рухи фрагментів, зниження місцевого кровопостачання, порушення місцевих біологічних процесів, периферичні нейропатії будь-якого походження, у тому числі

перетин периферичних нервів. Результатом дії перерахованих вище факторів є порушення нормального регенераторного процесу з розвитком дисрегенерації, яка, як вказують В.В. Серов із співавт. [181], є наслідком різнорівневих порушень регуляції гомеостатичних механізмів і призводить до роз'єднання процесів запалення та регенерації, порушення і перекручення стереотипної кінетики запально-репаративної реакції, що збігається з даними Н. Frost [239].

Важкі травматичні ушкодження кісток, реконструктивно відновні операції на хребті, ендопротезування, заміщення кісткових порожнин синтетичними матеріалами, використання різних фіксуючих пристроїв і вивчення їх поведінки в кістковій тканині тісно пов'язані з вивченням механізмів репаративного остеогенезу [98, 161].

Пізнання механізмів регенерації і дисрегенерації кісткової тканини сприяє вибору адекватної медикаментозної терапії [159]. В останні десятиліття в медицині для лікування травм і дефектів кісткової тканини поряд з трансплантацією все ширше використовуються альтернативні методи, пов'язані із застосуванням імплантатів на основі синтетичних матеріалів - металів, полімерів, кераміки, цементів та інших композитів [91, 125, 269, 284]. Процес асиміляції імплантату в організмі супроводжується його частковим або повним розчиненням, проникненням в імплантат ендогенних протеїнів, проростанням кровоносних судин, ростом, розмноженням і поділом клітин з утворенням тканини, що заповнює пори імплантату і, нарешті, ремоделюванням речовини імплантату в натуральну кістку [128, 136, 137].

Морфологічні аспекти загоєння переломів кістки ще недостатньо з'ясовані. Залишаються маловивченими механізми гальмування росту, дозрівання і ремоделювання кісткового мозоля, взаємовідношення між запаленням, регенерацією і фіброзом при уповільненому загоєнні і незростанні переломів. Традиційні засоби і методи лікування переломів не завжди попереджають розвиток різних ускладнень. У зв'язку з цим

виправдана необхідність подальшого вивчення механізмів загоєння переломів кістки, пошуку нових матеріалів і способів лікування, спрямованих на активізацію репаративних процесів при загоєнні звичайних та ускладнених переломів.

1.2. Водно-електролітний баланс та його порушення

Водно-електролітний гомеостаз визначається як збереження сталості вмісту води в сукупності з кількісною та якісною сталістю вмісту розчинених в ній електролітів в організмі в цілому та його окремих ділянках. Гостра некомпенсована втрата 20% води призводить до смерті [172].

Ні для кого не секрет, що вода дуже важлива для підтримки життя на Землі. Вода знаходиться не тільки навколо, але і всередині нас. Об'єм організму і практично всіх його елементарних утворень визначається кількістю рідини. Прийнято поділяти її на внутрішньоклітинну рідину, яка становить 2/3, і позаклітинну рідину - 1/3 загальної води організму. Викликані різними функціональними і органічними змінами перебудови об'єму тканин людини відбуваються завдяки динамічній взаємодії між рідинами тіла і клітинними структурами [76].

Вода з розчиненими в ній речовинами являє собою функціональну єдність як у біологічному, так і у фізико-хімічному відношенні. Вона є найважливішим реакційним середовищем і виконує роль основного пластичного елемента тіла [97, 113]. Загальна кількість води залежить від загальної кількості катіонів, особливо натрію і калію, що регулюють вміст аніонів і зв'язаної води. Роль води в підтримці життєдіяльності багатогранна. Підтвердженням цього служать пов'язані з нею життєво важливі процеси - хімічні, фізичні, ферментативні. Водний і електролітний баланс організму тісно взаємопов'язані. Стійка рівновага осмотичного тиску плазми крові, інтерстиціальної і внутрішньоклітинної рідин - одна з головних умов

нормальної життєдіяльності клітин, яку поряд з іншими мікроелементами забезпечують Na^+ , K^+ , Cl^- [217].

Клітина є основною функціональною одиницею людського організму. Для виконання специфічних фізіологічних завдань клітинам необхідне стійке середовище проживання, включаючи стабільне забезпечення поживними речовинами і постійне виведення продуктів метаболізму. Ретельне регулювання кількості рідини в організмі сприяє збереженню стабільності внутрішнього середовища [199]. В організмі людини вода виконує основоположні функції - вона є середовищем і безпосереднім учасником обміну речовин. Вміст води в організмі значно перевищує вміст всіх інших хімічних речовин. У більшості тканин організму, за винятком кісткової і жирової, на частку води припадає від 70% до 85%. Так, у сірій мозковій речовині є близько 85% води, в легеневій тканині - 82%, нирковій - 80%, печінковій тканині і поперечно-посмугованій мускулатурі - 70% води [85]. Таким чином, чим інтенсивніші обмінні процеси в тканині, тим більше ця тканина містить води.

У середньому людина живе без води не більше трьох днів. За деяких обставин цей термін може збільшитися до п'яти днів. Відомі випадки, коли організм боровся з зневодненням до десяти днів, але при цьому здоров'ю наносилася шкода. Виживання мозку, нирок і серця, густота крові безпосередньо залежать від кількості споживаної води [232].

Водно-електролітний баланс організму є результатом постійного обміну двох типів: один відбувається між організмом і навколишнім середовищем, другий - всередині самого організму між клітинами і позаклітинним середовищем.

Обмінні процеси в клітині протікають у водному середовищі. Вода є дисперсійним засобом органічних колоїдів і індиферентною основою для транспорту будівельних і енергетичних речовин до клітини та евакуації продуктів обміну до органів виділення [129, 130].

Загальний об'єм рідини організму підрозділяється на внутрішньоклітинну рідину і позаклітинну рідину. Позаклітинна рідина розділяється на міжклітинну рідину (рідина в міжклітинних просторах різних тканин), рідину плазми крові (вміст клітин крові відноситься до внутрішньоклітинної рідини), і трансцеллюлярну рідину (спинномозкова рідина, водяниста волога очей, перилімфа і ендолімфа, рідина в порожнинах тіла і рідина в шлунково-кишковому тракті) [72].

Внутрішньоклітинна рідина є складовою органічною частиною протоплазми. У порівнянні з позаклітинним сектором, всередині клітини визначають більш високий рівень білка і калію і менш низький рівень натрію. Така різниця концентрації іонів створюється функціонуванням калієво-натрієвого насоса, що забезпечує біоелектричний потенціал, необхідний для збудливості нервово - м'язових структур. Вода, що надійшла з плазми всередину клітини, включається у всі біохімічні процеси і виділяється з неї у вигляді обмінної води; на весь цей цикл припадає 9-10 діб. У дітей грудного віку даний цикл, в силу більш інтенсивних окислювально - відновних процесів, становить 5 діб.

Вода позаклітинного об'єму розподіляється за трьома водним секторами: внутрішньосудинний, інтерстиціальний і трансцеллюлярний [71].

1. Внутрішньосудинний сектор складається з плазмового об'єму та води, пов'язаної в еритроцитах. Крім звичайного обміну води, яка надходить до еритроцитів на обмінну воду, частина води з еритроцитів може виділятися при дегідратації, а при гіпергідратації відбувається зворотний процес. Якщо врахувати, що маса еритроцитів становить до 30 мг / кг маси тіла, то вміст води, пов'язаної в еритроцитах, буде приблизно рівним 2100 мл. Беручи до уваги тривалість обмінних процесів між еритроцитами і плазмою, об'єм води, пов'язаний в еритроцитах, слід враховувати як необмінний. Об'єм плазми у дорослої людини складає 3,5-5 % маси тіла. Даний сектор відрізняється високим вмістом білка, що визначає відповідний онкотичний тиск і є

найбільш мобільним в обмінних процесах. При лікуванні шоків станів будь-якої етіології цей сектор вимагає найпильнішої уваги.

2. Інтерстиціальний сектор містить до 15 % води від маси тіла. Рідина даного сектору складається з води міжклітинного простору і лімфи, циркулюючої між двома мембранами - клітинної та капілярної. Дані мембрани легко проникні для води і електролітів і менш проникні для білків плазми. Інтерстиціальна рідина є сполучною ланкою між внутрішньоклітинним і внутрішньосудинним сектором, бере участь у підтримці гомеостазу, через неї в клітини надходять електроліти, кисень, поживні речовини і відбувається зворотний рух продуктів обміну до видільних органів. Від плазми крові інтерстиціальна рідина відрізняється значно меншим вмістом білка. Гостру крововтрату організм компенсує, насамперед, за рахунок залучення в судинне русло інтерстиціальної рідини. Даний сектор може виконувати роль своєрідного буфера. Після заповнення об'єму циркулюючої крові переливанням великих кількостей кристалоїдних розчинів, останні надходять в інтерстиціальний простір.

3. Трансцелюлярний сектор являє собою рідину, що міститься всередині шлунково-кишкового тракту та інших замкнутих порожнин (наприклад, плевральна порожнина). Обсяг даного сектора періодично змінюється залежно від кількості травних соків, кількості і якості їжі, стану видільних функцій організму і т.д. [64, 80].

Крім води, рідини організму містять два типи розчинених речовин - електроліти та неелектроліти.

1. Електроліти - речовини, які дисоціюють в розчині і здатні проводити електричний струм. Електроліти дисоціюють на позитивно і негативно заряджені іони, і їх вміст вимірюється по здатності з'єднуватися один з одним (міліеквівалент/літр [мекв/л]), за кількістю речовини (мілімоль/літр [ммоль/л]) або по їх вазі (міліграм/літр [мг/л]). Кількість катіонів та аніонів, що вимірюється в міліеквівалентах, в розчині завжди однакова.

- Катіони - це іони, які створюють в розчині позитивний заряд. Основним позаклітинним катіоном є натрій (Na^+), а основним внутрішньоклітинним катіоном - калій (K^+). У клітинній мембрані є спеціальні молекулярні насоси, що перекачують натрій з клітини, а калій - в клітину.

- Аніони - це іони, що створюють в розчині негативний заряд. До основних позаклітинних аніонів відносять хлорид (Cl^-) і бікарбонат (HCO_3^-), а основним внутрішньоклітинним аніоном - фосфат (PO_4^{3-})

Оскільки вміст електролітів у плазмі та інтерстиціальній рідині практично однаковий, рівні електролітів плазми відображають електролітний склад позаклітинної рідини, яка складається з внутрішньосудинної і інтерстиціальної. Однак концентрація електролітів в плазмі не обов'язково відображає електролітний склад внутрішньоклітинної рідини. Розуміння відмінностей між цими двома категоріями важливо для прогнозування типів порушення балансу, які можуть виникати при певній патології, наприклад, травмі тканин або кислотно - лужному дисбалансі. У подібних ситуаціях електроліти можуть виходити з клітини або переміщуватися всередину клітини, істотно змінюючи свою концентрацію в плазмі. Регуляція індивідуального рівня електролітів критична для підтримки осмотичного тиску рідин тіла, кислотно - основної рівноваги, нейром'язової функції і клітинного метаболізму.

2. Неелектроліти - речовини (наприклад, глюкоза і сечовина), які не дисоціюють у розчині. Їх вміст вимірюють за масою (міліграм на літр [мг/л]). До інших клінічно важливих неелектролітів відносяться креатинін і білірубін.

Різні рідинні простори організму завжди відокремлені один від одного мембранами, через які відбувається обмін речовин, причому склад рідин може бути зовсім різним. Нерівномірний розподіл речовин підтримується завдяки постійному струму рідин або розчинених речовин через мембрани. На рівні макросистем швидкості перенесення речовин можна вважати

постійними в часі. Для підтримки такої динамічної рівноваги необхідно постійне надходження речовин і енергії ззовні. Як тільки постачання енергією припиняється, рівновага порушується і процеси переносу речовин змінюються таким чином, що концентрації цих речовин по обидві сторони мембран вирівнюються. Якщо в живій системі зупиняється односпрямований транспорт, то в кінцевому рахунку вода і розчинені речовини рівномірно розподіляються у всіх відділах цієї системи і всі її функції пригнічуються.

Рідини і розчинені речовини переміщуються через біологічні мембрани під дією різних рушійних сил. Транспорт речовин може бути або активним, або пасивним. Мембрани клітин порівняно високо проникні для води. Проникність їх для розчинених речовин значно нижче, крім того, вона залежить від молекулярних властивостей тієї чи іншої речовини.

Роль води, що входить до складу біологічних рідин - крові, лімфи, ліквору та ін, ще мало висвітлена в сучасній літературі, але її значення, як інформаційного фактора, надзвичайно велике і вимагає подальшого осмислення.

Рідина несе свої втрати через нирки - 1,5 л/добу та через інші шляхи: перспірація - 0,5 л/добу, з екскрементами – 0,2 л/добу та при диханні – 0,4 л/добу [64, 73, 276]. Окрім того, випаровування поту при фізичному навантаженні та в спекотну погоду може бути суттєвим. Крім води, піт в своєму складі містить електроліти. Якщо не буде заміщуватися водно-електролітний дисбаланс, то це може вплинути на фізичну працездатність, і взагалі, здоров'я людини [226, 233].

Наприкінці XIX, початку XX століття багато вчених, які вивчали транспорт води через біологічні мембрани помітили, що цей транспорт оборотно інгібувався хімічними сполуками, що містять ртуть. Враховуючи, що для простої фізикохімічної дифузії інгібіторів не існує, було зроблено припущення про існування специфічних білкових структур, що беруть участь в транспорті води, але всі зусилля по ідентифікації їх виявилися марними [193].

Наприкінці ХХ століття відбувся серйозний прорив в уявленні про транспорт води через клітинну мембрану. Цьому сприяли роботи Пітера Егра (Peter Agre), який в 1988 році зумів виділити невідомий раніше мембранний протеїн CHIP28 з молекулярною масою 28 000 Da і через рік ідентифікував його як водний канал. Знайдений білок отримав назву аквапорин-1. Незабаром тільки в тканинах ссавців було виявлено 13 білкових структур подібних аквапорину-1. Вони виявлені у всіх клітинах внутрішніх органів, крові і мозку і по своїй будові і функціям розділяються на 13 груп, що позначаються як AQP0, AQP1, ..., AQP12 [193, 278, 286]. Кожна клітина має свій набір аквапоринів, який визначається еволюцією органу та його функцією, але в цілому аквапорини призначені для трансмембранного транспорту води по осмотичному градієнту [193, 267, 278, 283, 286]. Таким чином, проникність для води залежить безпосередньо від числа аквапоринів в мембрані. Частина аквапоринів, крім води транспортують гліцерол, у зв'язку з чим вони отримали назву аквагліцеропорини [193, 259, 278]. Окремі аквапорини крім води можуть транспортувати аміак та інші дрібні молекули [274].

У даний час, враховуючи водну селективність, всі аквапорини умовно поділяють на дві підгрупи. До першої віднесені аквапорини, що пропускають тільки воду (власне аквапорини). Сюди входять AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 і AQP8 [256]. Хоча AQP6 і AQP8 селективні не тільки до води, але і до деяких аніонів, хлоридів і сечовини при низьких значеннях рН [47], вони схожі за будовою з рештою представників цієї групи і тому віднесені до неї. Другу підгрупу становлять AQP3, AQP7, AQP9 і AQP10 здатні пропускати не тільки воду, але і гліцерин. Вони отримали назву - аквагліцеропорини [193].

В нирках виявлено 5 видів аквапоринів (AQP1, AQP2, AQP3, AQP4 і AQP6) [256]. Повідомляється [148], що аквапорин-1 (AQP1) експресується в апікальній і базолатеральній мембрані клітин проксимального каналця нефрона і низхідній тонкій частині петлі Генле, формуючи канали з високою

проникністю для води. У плоду експресія AQP1 відбувається з другого триместру вагітності, але повної експресії цей водний канал досягає після народження. Це дозволяє нирці концентрувати сечу. AQP2 головних клітин збірних трубок транслокується в апікальну мембрану під впливом вазопресину. За рахунок цього аквапорину збільшується реабсорбція води з просвіту трубок у міжклітинний простір, тобто збільшується реабсорбція води. AQP3 і AQP4, які розташовані в базолатеральній мембрані головних клітин збірних трубок, вони сприяють переходу води в інтерстицій. AQP6 міститься у внутрішньоклітинних везикулах клітин проксимального каналця і у вставних клітинах збірних трубок. Таким чином, різноманітність аквапоринів в нирці обумовлена тим, що кожна ділянка нефрона виконує специфічну функцію. Згідно з даними літератури [193], для всіх аквапоринів, незалежно від їх видів, характерно відносно єдина будова і однаковий спосіб розміщення в бішаровій фосфоліпідній мембрані. Всі вони є білками, що утворюють гомотетрамери. Їх мономери представлені шістьма поліпептидними ланцюжками, або внутрімембранними альфа-спіральними доменами, що складаються приблизно з 270 амінокислот. Вони 6 разів пронизують плазматичну мембрану, утворюючи три позаклітинних (А, С і Е) і дві внутрішньоклітинні (В і D) петлі, при цьому NH₂- і С-кінцеві фрагменти містяться в цитоплазмі. Цитоплазматична петля В представлена NPA-мотивом, тобто аланін-пролін-аспарагін (в залишках 76, 77 і 78), а позаклітинна петля Е представлена таким же NPA-мотивом (аланін-пролін-аспарагін в залишках 192-194). Ці дві петлі відіграють ключову роль в утворенні водного каналу, так як вони здатні занурюватися в товщу мембрани. Завдяки цьому кожен мономер утворює 1 водну пору, через яку вода здатна переміщатися в обох напрямках. Інакше кажучи, 1 аквапорин, або тетрамер, здатний утворювати 4 водних канали. Зважаючи на більш детальне вивчення аквапорину-1, транспорт води відбувається за рахунок спеціального каналу всередині аквапорину. Цей канал утворюється за

рахунок зближення двох петель - петлі В і петлі Е, тобто містять консервативні NPA-мотиви[193].

Ці петлі оточуються трансмембранними доменами і тим самим формують водну пору [193]. Це подання запропонували називати моделлю «пісочного годинника». Важливість наявності в білку двох петель (В і Е) підкреслюють дані про те, що консервативні заміни деякої маси в або близько NPA-мотивів в петлі В або петлі Е в аквапорині-1 зменшують його здатність транспортувати воду. Механізм перенесення води включає орієнтуючий ефект аспарагіну 76 і аспарагіну 192. За участю водневих зв'язків залишки цих амінокислот забезпечують оптимальну структурну організацію молекул води у вузькому просторі тунелю. У результаті молекули води вибудовуються в ряд, заповнюючи весь тунель, у вигляді лінійної послідовності [193]. Згідно з даними Hirano Y. et al. [267], важливу роль в цьому процесі відіграє кисень, що знаходиться в амінокислотних залишках поблизу каналу, в нормі атоми кисню вирівняні в одну лінію і спрямовані до поверхні каналу водяної пори, що й забезпечує проходження води. Якщо таке розташування кисню порушується, що, наприклад, відбувається при впливі ртуті, то канал не здатний пропускати воду.

Ikeda M. et al. [280] показали, що у мутантних клітин, у яких в AQP11 видозмінений мотив NPC, осмотична водна прохідність була нижчою, ніж у немутантних клітин. Таким чином, навіть зміна мотиву NPC може істотно відбитися на транспорті води.

Обмін води знаходиться під контролем нервово-гормональної регуляції [110, 244]. Надходження в організм екзогенної води контролюється почуттям спраги. Виникає спрага при зменшенні вмісту води в організмі навіть на кілька відсотків. Основним гормоном, що викликає затримку води в організмі, є вазопресин. Цей гормон виробляється гіпоталамусом, зберігається в задній частці гіпофізу і з неї виділяється в кров. Під впливом вазопресину в нирках прискорюється зворотне всмоктування води з первинної сечі в кров, що призводить до зменшення діурезу і затримки води

в організмі. У зв'язку з такою дією вазопресин часто називають антидіуретичним гормоном. Утриманню води в організмі також сприяє гормон кори надниркових залоз - альдостерон. Під впливом альдостерону в процесі утворення сечі підвищується швидкість зворотного всмоктування в кров іонів натрію і зменшується зворотне всмоктування іонів калію. Виділення води з організму стимулюється гормоном щитоподібної залози - тироксином. При надлишку цього гормону посилюється виведення води шкірою.

Підтримання балансу води та електролітів в межах вузького діапазону забезпечується взаємодією багатьох гомеостатичних систем організму людини, які в процесі старіння зазнають суттєвих змін. Ключові регулюючі компоненти водного балансу включають сприйняття спраги, яка керує вживанням рідини, діяльність нирок, видільна функція яких регулюється гемодинамічними та гормональними чинниками через дії антидіуретичного гормону, передсердного натрійуретичного пептиду та альдостерону. Геронтологи визнають, що порушення водного та електролітного балансу характерні для людей похилого віку, особливо, коли їх стан обтяжений хворобою, прийомом ліків, або зовнішніми факторами: відсутністю вільного доступу до рідини або контролю складу дієти. Сукупність наведених причин може привести до затримки або втрати води, розвитку гіпо- чи гіпернатріємії, з результируючими симптоматичними наслідками. У деяких літніх людей порушена здатність функціональних систем організму зберігати воду може лежати в основі розвитку урогенітальних розладів. Фізіологічне старіння супроводжується зниженням маси тіла, збільшенням маси жирової тканини і зменшенням об'єму рідини в організмі. Причому, чим молодша людина, тим більше вона потребує води і тим вище її вміст в організмі. Так, у новонароджених більш 80% маси тіла - рідина. У дорослих цей показник зменшується, однак все одно вміст води в організмі значний - 60% (від 45% - у огрядних людей похилого віку до 70% - у молодих чоловіків). Зменшення частки води в загальній масі тіла підвищує ризик розвитку у літньої людини

дегідратації як внаслідок втрати рідини, так і зменшення її споживання, а при надмірному споживанні води або парентеральному введенні рідинних розчинів збільшується ризик перевантаження організму рідиною та виникнення гіпонатріємії. Фізіологічне старіння супроводжується змінами в різних регулюючих системах, що забезпечують контроль за концентрацією натрію в плазмі крові і водним балансом. Як наслідок цих змін, у літньої людини знижується здатність протистояти впливу патологічних чинників і збільшується ризик розвитку клінічно суттєвих змін концентрації натрію в плазмі крові та водного дисбалансу. Розуміння закономірностей цих змін дозволяє лікарю прогнозувати вплив хвороби та лікарських препаратів на баланс води та електролітів пацієнта похилого віку, і тим самим забезпечити проведення більш раціонального лікування [96, 223].

Одним із завдань сучасної медицини є своєчасне усунення водно-електролітних порушень, які значно обтяжують перебіг багатьох патологічних станів [46, 210, 271]. Очевидно, що корекція даних порушень найбільш адекватно може бути реалізована тільки за допомогою інфузійної терапії.

Одним із порушень водно-сольового обміну організму є дегідратація. Дегідратація - це відщеплення води від молекул хімічних сполук. Стосовно до організму в цілому: дегідратація - це зневоднення організму. Основними причинами зневоднення є обмеження надходження води або порушення її розподілу в самому організмі, що зустрічається при різних патологічних станах [93, 281].

Між порушеннями обміну води, електролітів і кислотно-лужним балансом існує тісний зв'язок. Насамперед, при порушенні кислотно - лужної рівноваги всередині та поза самою клітиною виникає зміна електролітного складу, тому відмічається в них і зміна води [55, 78, 80]. При дефіциті води в першу чергу страждає інтерстиціальний сектор, організм набагато гірше переносить дефіцит води, ніж її надлишок. Осмотична концентрація

інтерстиціальної рідини визначається вмістом у ній іонів натрію, залежно від концентрації якого виділяють наступні види дегідратації:

- ізотонічна дегідратація (натрій в нормі);
- гіпотонічна дегідратація (натрій нижче норми);
- гіпертонічна дегідратація (натрій вище норми).

Обмін води і електролітів - єдиний діалектично взаємопов'язаний і взаємообумовлений процес, але для зручності допустимо розглянути порушення обміну води окремо від порушень обміну електролітів. Розглядати види порушень водного обміну можна з точки зору двох різних класифікацій.

Деякі науковці [150] використовують класифікацію, що передбачає в залежності від вмісту рідини в організмі і осмотичного тиску плазми шість різних станів:

1. Гіпергідратація: а) гіпертонічна; б) ізотонічна; в) гіпотонічна.
2. Дегідратація: а) гіпертонічна; б) ізотонічна; в) гіпотонічна.

При всіх цих відхиленнях існує невідповідність між швидкістю надходження рідини в організм і швидкістю її виведення з організму. Якщо втрати перевищують надходження рідини, то розвивається дегідратація, а якщо навпаки, то виникає гіпергідратація.

А.Вlanchard і співавтор користувалися у своїй практичній діяльності наступною класифікацією [163] зневоднення організму:

1. Надлишок води: внутрішньоклітинна гіпергідратація і гіпонатріємія;
2. Дефіцит води: внутрішньоклітинна дегідратація і гіпернатріємія;
3. Дефіцит натрію: позаклітинна дегідратація - гіповолемія;
4. Надлишок натрію: позаклітинна гіпергідратація - гіперволемія.

Залежно від ступеня відхилення від норми розрізняють:

- перший, або легкий, ступінь дегідратації або гіпергідратації, при якій дефіцит або надлишок рідини в організмі не перевищує 5 % маси тіла;

- другий, або середній, ступінь дегідратації або гіпергідратації - дефіцит або надлишок рідини в організмі становить 5-10 % маси тіла;

- третій, або важкий, ступінь дегідратації або гіпергідратації - дефіцит або надлишок рідини в організмі перевищує 10% [25].

Така класифікація має недоліки. По-перше, вона вимагає лабораторного визначення осмолярності плазми, що ускладнює її використання. Справжнє значення осмотичного тиску розчину визначається кріогенним осмометром (зниження точки замерзання розчину в міру підвищення його осмолярності), а в клінічній практиці досить отримати дані про концентрацію в плазмі крові натрію, глюкози і сечовини, хоча такий розрахунок не підходить для хворих з діабетом, уремією і при наявності в плазмі невідомих речовин, наприклад, токсинів. По-друге, ця класифікація орієнтована тільки на стан позаклітинного сектора, в той час як стан клітинного сектора в ній не відбивається.

Незважаючи на розмаїття класифікацій, в їх основі лежать 2 аспекта - кількість рідини у водних секторах та зміни її осмолярності [162].

Дегідратація хворого призводить до зниження венозного повернення і серцевого викиду з наступним порушенням периферичного кровотоку і гіпоксією, гемоконцентрацією з уповільненням кровотоку, поглибленням циркуляторних розладів і підвищенням згортання крові. Дегідратація особливо важко відбивається на стані літніх людей, хворих з ураженням серця, нирок, цирозом печінки [57, 122, 177]. Дефіцит об'єму рідини характерний для хірургічних, травматологічних та акушерських хворих і пов'язаний з багатьма факторами [24].

Основними з них є: початковий стан хворого, відсутність прийому рідини перед операцією (до 12 год), нудота і блювота, передопераційне очищення кишечника, вазодилатація, викликана судинорозширювальними препаратами (наприклад, застосування місцевих анестетиків при використанні спінального і/або епідурального знеболення), інтраопераційна втрата рідини і кровотеча [174].

Гіповолемія також може розвиватися і вразе на тлі генералізованого ушкодження ендотеліального бар'єру, наприклад, при запаленні, що приводить до дифузного капілярного витоку і переходу рідини з внутрішньосудинного в інтерстиціальний простір. Саме тому інфузійна терапія при оперативних втручаннях (залежно від їх обсягу та тривалості) є невід'ємною і важливою частиною сучасної анестезіологічної допомоги.

Таким чином, на сьогоднішній день розвитку медицини ефективною, раціональною, оптимальною і безпечною можна вважати інфузійну терапію, яка не тільки сприяє дієвій стабілізації системної гемодинаміки, але і негативно не впливає на параметри гемостазу, водно-електролітного і кислотно-лужного балансів [44].

Обмежена затребуваність оцінки водного балансу у хворих привела до зниження інформованості практичних лікарів і пацієнтів про нормативи споживання рідини, особливостях водного обміну організму, а також про можливості більш широкого вибору лікарських засобів та їх дозування для досягнення ефективною та безпечною дії. Відомо, що інтенсивність водообміну і кількість споживаною людиною рідини залежать від його віку, статі, характеру харчування, фізичної активності, температури навколишнього середовища, захворювань та багатьох інших факторів [236, 247]. Крім того, люди з нижчих соціально-економічних верств, які живуть наодинці, з уже існуючими супутніми захворюваннями, або знаходяться на лікуванні декількома препаратами більш сприйнятливі до дегідратації та електролітних порушень, і мають підвищений ризик супутньої захворюваності та смертності [211].

Зміна вмісту води та електролітів в організмі та їх перерозподіл між окремими водними секторами порушує такі найважливіші параметри гомеостазу, як сталість об'єму, осмолярність та іонний склад крові, міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини. Це може спричинити порушення кровообігу, скоротливою функції серцевого, посмугованих і непосмугованих м'язів, привести до розвитку набряків, зміни КОС та ін.

Порушення водно-електролітного обміну можуть бути наслідком не тільки зовнішніх впливів, а й внутрішніх розладів. Багато захворювань і патологічних станів супроводжуються змінами параметрів водно-електролітного гомеостазу, що ускладнює їх перебіг. Ефективна корекція зрушень водно-електролітного гомеостазу можлива лише за умови знання етіології та механізмів їх розвитку, а також механізмів їх компенсації [175].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вивчення особливостей репаративної регенерації великогомількової кістки в умовах загальної дегідратації використано 360 лабораторних білих щурів - самців різного віку.

Експериментальні дослідження проводилися згідно Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиві Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), директиві Європейського парламенту та Ради ЄС від 22.09.2010 року та "Спільними етичними принципами експериментів на тваринах", прийнятими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (стаття 26) [168].

Тварини всіх серій, до введення їх у експеримент, утримувалися на звичайному питному і харчовому раціоні, що проводилися згідно "Санітарним правилам створення, обладнання та утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)" від 06.04.73 р. та доповнень від 04.12.78 р. до наказу МОЗСРСР № 163 від 10.03.66 р. "Про добові норми харчування тварин та продуценти".

Відбір щурів до експерименту здійснювався шляхом ретельного зовнішнього огляду та рухливої активності тварин. Тварин, які мали будь-які патологічні зміни в поведінці та дефекти шкіряного покриву до експерименту не вводили. Всі серії тварин утримувалися в однакових для всіх умовах віварію, а саме, підтримувалась постійна температура, харчовий раціон, здійснювався відповідний догляд.

Всіх тварин, які включались в дослідження, поділено на три серії.

Перша серія досліджуваних тварин – контрольна. Серія поділяється на три групи тварин в залежності від віку: молоді (3 місяці), зрілі (8 місяців) та

старечі (24 місяці). Щурам за вказаною методикою штучно моделювався перелом середньої третини діафізу великогомілкової кістки.

Друга серія тварин – експериментальна (табл.2.1), яка поділяється на групи в залежності від віку та ступеня загального зневоднення. Загальну дегідратацію експериментальних тварин досягали шляхом повного позбавлення їх питного раціону за Соболевою А.Д. [188]. В якості їжі щури отримували сухий комбікорм. Легкий ступінь зневоднення досягався утриманням експериментальних особин від води протягом трьох діб, середній – протягом 6 – 7 діб та важкий, шляхом утримання від питного раціону терміном 10 – 12 діб. Водний дефіцит визначали шляхом порівняння маси вологої та висушеної тушок стосовно до контролю. Так, при легкому ступені зневоднення він становив 2-5%, при середньому – 6-10%, при сублетальному – вище 10%.

Тваринам контрольної, та по досягненню відповідного ступеня зневоднення, експериментальної серії під ефірним наркозом наносився дірчастий дефект медіальної поверхні середньої третини діафізу великогомілкової кістки стоматологічним бором діаметром 1,2 – 2 мм (в залежності від віку тварин). Після моделювання перелому операційну рану зашивали, обробляли антисептиком та виводили тварин з наркозного сну.

Третя серія тварин – корекційна терапія порушень репаративної регенерації кісткової тканини за умов важкого ступеня загальної дегідратації. Розподіл тварин проводився на три групи в залежності від їх віку. В якості корекційного препарату використовували Солкосерил.

Солкосерил виготовлений на основі хімічно та біологічно стандартизованого депротеїнізованого гемодіалізату, отриманого з крові молочних телят. Активними компонентами його є різні амінокислоти, нуклеотиди, глікосфінголіпіди, які поліпшують процеси окисного фосфорилування, збільшуючи тим самим резерви доступного аденозинтрифосфату. Застосовують препарат для поліпшення обмінних процесів і прискорення регенерації тканин.

Таблиця 2.1

Розподіл тварин на серії

Вік тварин	Ступінь зневоднення	Доба спостереження		
		3 доба	15 доба	24 доба
Контрольна серія				
Молоді	-	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Зрілі	-	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Старечого віку	-	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Експериментальна серія з моделюванням загальної дегідратації				
Молоді	легкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	середній ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Зрілі	легкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	середній ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Старечого віку	легкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	середній ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Серія тварин, яким проводилась корекційна терапія				
Молоді	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Зрілі	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин
Старечого віку	важкий ступінь	6 тварин	6 тварин	12 тварин

Солкосерил випускається фармакологічною фірмою MEDA Pharmaceuticals Switzerland і затверджений наказом Міністерства здоров'я України № 284/09-300200000 від 22.12.2011 до 22.12.2016.

В умовах гіпоксії та / або нестачі субстрату, а також при підвищеному споживанні енергії в процесі загоєння і регенерації Солкосерил стимулює

енергетичні процеси клітинного метаболізму. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що Солкосерил:

- активізує процеси аеробного метаболізму та окисного фосфорилування і таким чином забезпечує клітини високоенергетичними фосфатами;
- підвищує споживання кисню і покращує транспорт глюкози, особливо в умовах гіпоксії та метаболічного виснаження клітин і тканин;
- покращує репаративні та регенеративні процеси в ішемізованих тканинах, а також у тканинах, що знаходяться в умовах дефіциту енергії;
- завдяки мембраностабілізуючій дії і підтримці осмотичного та іонного гомеостазу, запобігає або зменшує вторинні дегенеративні процеси і патологічні зміни в зворотньо пошкоджених клітинах і тканинах.

Солкосерил був розроблений в 1950 році. Починаючи з 60 - х років, він продається в більш, ніж у 30 країнах світу. Понад три десятиліття практичного застосування, а також численні контрольовані експериментальні та клінічні дослідження довели, що Солкосерил прискорює процес загоєння. Найважливіша роль у процесі загоєння на етапах проліферації і регенерації надається фібробластам, які синтезують сполучнотканинні волокна, що складаються з колагену, еластину і протеогліканів. Одноразове додавання Солкосерила до культури зворотньо пошкоджених фібробластів підвищує проліферативну здатність клітин і збільшує синтез ними ДНК до нормальних значень. Результати, отримані *in vitro* (посилення проліферації оборотно пошкоджених фібробластів і збільшення числа клітин), підтверджуються експериментами *in vivo*.

Дозу препарату розраховували за площею поверхні тіла тварин. З цією метою використовували формулу Meeh [204, 241]:

$S = K \sqrt[3]{P^2}$, де S – площа поверхні тіла у см^2 ; P – маса тіла в грамах; K - коефіцієнт перерахунку, для людей дорівнює 0,123112 (для щурів - 10), масу виражали в кілограмах, а результат отримували в м^2 .

Доза Солкосерилу для людини на добу становить 42,5 мг, а площа людини, що важить 70 кг, дорівнює $0,123112\sqrt[3]{70^2} = 20000 \text{ см}^2$, а площа тіла тварини масою 200 г дорівнює $10\sqrt[3]{200^2} = 341,9 \text{ см}^2$. Так, через пропорцію вирахували абсолютну дозу для щура – 0,726 мг, а щоб вирахувати на 1 кг маси множимо на 5. Доза препарату для щурів становить 3,63 мг/кг.

Тварин другої та третьої серій по досягненню відповідного ступеня зневоднення переводили на збалансований водний раціон. Після завершення терміну дослідження проводили декапітацію щурів під наркозом на 3, 15 та 24 добу відповідно до стадій регенерації за Коржем М.О. та Дєдуч Н.В. [107], після чого у піддослідних тварин вилучали великогомілкову кістку для подальшого вивчення та інструментального дослідження.

Наступним етапом вивчення та порівняння процесів репаративного остеогенезу в травмованій кістці є її дослідження наступними методами: гістологічне дослідження регенерату травмованої кістки, остеометричне дослідження, морфометричне дослідження гістологічних зразків, дослідження вмісту макро- та мікроелементів кістки, растрова електронна мікроскопія з мікроаналізом поверхні кістки, визначення тривкісних характеристик кістки, визначення мікротвердості кістки.

1. Остеометричне дослідження.

Перед дослідженням відпрепаровану великогомілкову кістку зважували на аналітичних вагах з точністю до 1 мг та вимірювали штангенциркулем з точністю до 0,1 мм. Для дослідження трубчатих кісток використовували наступні показники: найбільшу довжину кістки, найбільшу ширину проксимального та дистального епіфізів, найбільшу ширину та передньо-задній розмір середини діяфізу [101].

2. Гістологічне дослідження.

Відпрепаровані ділянки кістки з візуальним переломом фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом однієї доби з наступним

процесом декальцинації в розчині Трилону Б протягом двох місяців. По досягненню повної декальцинації кістки її промивали проточною водою та зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та проводили заливку в парафін. Проводилася нарізка гістологічних препаратів товщиною 6 - 10 мкм з подальшим їх забарвленням гематоксилін-еозиномом та за Романовським - Гімзе. Препарати детально вивчали за допомогою світлового мікроскопу "OLYMPUS HS-2" з подальшим зберіганням на електронному носії та роздрукуванням отриманих знімків.

3. Морфометричне дослідження.

Морфометричні дані отримали використавши комп'ютерну програму SEO Image Lab 2.0. На 3 день дослідження проводився аналіз популяції клітин в зоні регенерату (фібробластів, плазмоцитів, нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів та малодиференційованих клітин (МДК)) відносно загальної кількості клітин в ділянці перелому у відсотках. У гістопрепаратах регенерату великогомілкової кістки щурів на 15 та 24 добу спостереження вивчалися відсоткове співвідношення тканинного складу регенерату (фіброретикулярної, грубоволокнистої, пластинчастої та грануляційної кісткової тканини), товщина кісткових балок в центрі та на периферії перелому, площа судин у ділянці регенерату та їх середній діаметр.

4. Дослідження вмісту макро- та мікроелементів.

Відпрепаровану кістку з ділянкою дефекту висушували при температурі 105°C в сушильній шафі до сталої ваги. Вологість визначалася за різницею ваги вологої та сухої кісток. Кістку з ділянкою дефекту спалювали в муфельній печі при температурі 450 - 500°C для видалення органічної частини. Після чого, отриманий попіл розтирали та розчиняли в 2 мл 10% соляній і 1 мл азотній кислотах, бідистильованою водою розчин доводили до 10 мл та проводили аналіз на атомному абсорбційному спектрофотометрі С-115М1 з полуменевим та електротермічним атомізатором. Визначали

кількість кальцію, натрію, магнію, міді, цинку, заліза і марганцю за звичайною методикою.

5. Растрова електронна мікроскопія з мікроаналізом поверхні кістки.

Для дослідження використовували відпрепаровану від м'яких тканин ділянку великогомілкової кістки з переломом довжиною 1-1,5 см з подальшим фіксуванням її в 2,5% буферному розчині глутаральдегіду терміном на 24 години. Зневоднення проводилося у спиртах зростаючої концентрації та ацетоні. Щоб покращити візуальні властивості препарату його напиляли сріблом у вакуумній установці типу ВУП-5. Проводили вивчення морфологічних характеристик ділянки регенерату травмованої кістки та вимірювали рівень кальцію та фосфору в трьох ділянках (рис. 2.1): 1) в центрі регенерату; 2) на межі регенерату і материнської кістки; 3) у материнській кістці на віддаленні 10 мм від регенерату. Растрове електронне мікроскопічне дослідження виконувалося за допомогою растрового електронного мікроскопу РЕММА - 102 .

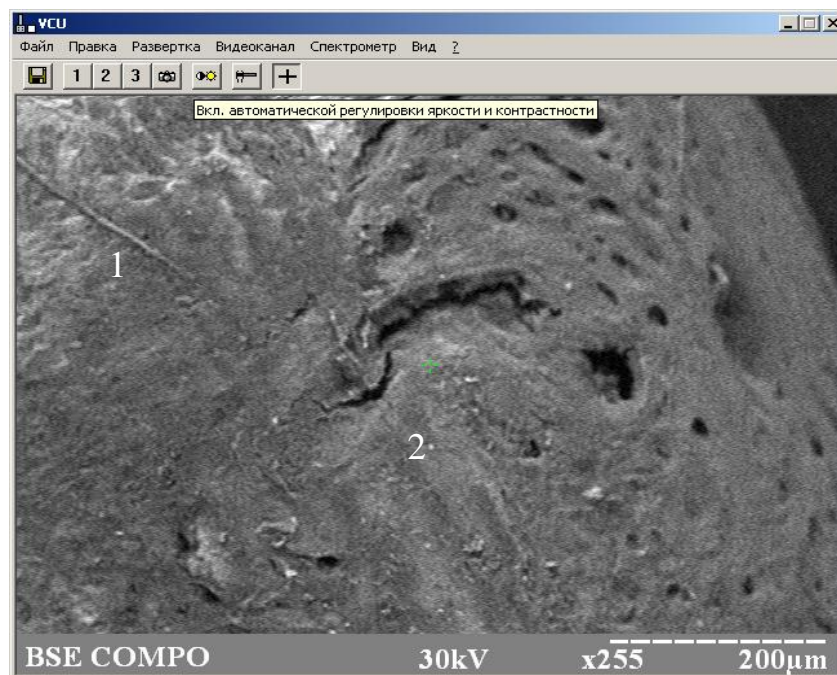


Рис. 2.1. Растрова електронна мікроскопія з зондовим мікроаналізом поверхні кістки: ділянка кістки, з якої проводиться мікроаналіз (1 - ділянка кістки біля перелому; 2 - ділянка дефекту).

6. Визначення тривкісних характеристик кістки.

Відпрепаровану від м'яких тканин великогомілковою кістку з переломом використовували для дослідження її тривкісних властивостей на розрив і стискання. Визначення міцнісних характеристик кістки [75, 102] проводилось на пізніх етапах експерименту (24 доба). Для цієї мети використовувався спеціальний пристрій (рис. 2.2), який давав змогу визначити поздовжні сили, які діють на кістку (P, кгс).

Для проведення експерименту на стискання виготовляли препарати діяфізу кісток так, щоб співвідношення висоти до його діаметру складало 3. Це є найоптимальнішим співвідношенням для вивчення тривкісних характеристик кістки саме при вивченні на стискання, бо при дослідженні на згин використовували цілісні препарати кістки.



Рис. 2.2. Зовнішній вигляд пристрою для проведення дослідження міцності кістки.

Надалі проводили розрахунок геометричних характеристик перетину кістки. Для визначення межі міцності при стисканні та розтягненні визначали площу поперечного перетину, що визначалась після фотографування поперечного перетину кістки. На отриманому зображенні візуалізується контур зруйнованої ділянки (рис. 2.3), який надалі оброблявся за допомогою

програмного забезпечення компанії Аськон-Компас 3D [39, 152]. Після цього проводилося визначення вже отриманого контура в Компас 3D і отримувалися цифрові значення розмірів.

Таким чином, межа міцності кісток на розрив та стискання згідно із законом Гука визначається за формулою $\sigma = \frac{P}{S}$, де σ - напруга, при якій руйнується кістка, $\frac{\text{кгс}}{\text{мм}^2}$; P - сила, що призвела до руйнування кістки, кгс; S - площа поперечного перетину кістки, мм^2 .

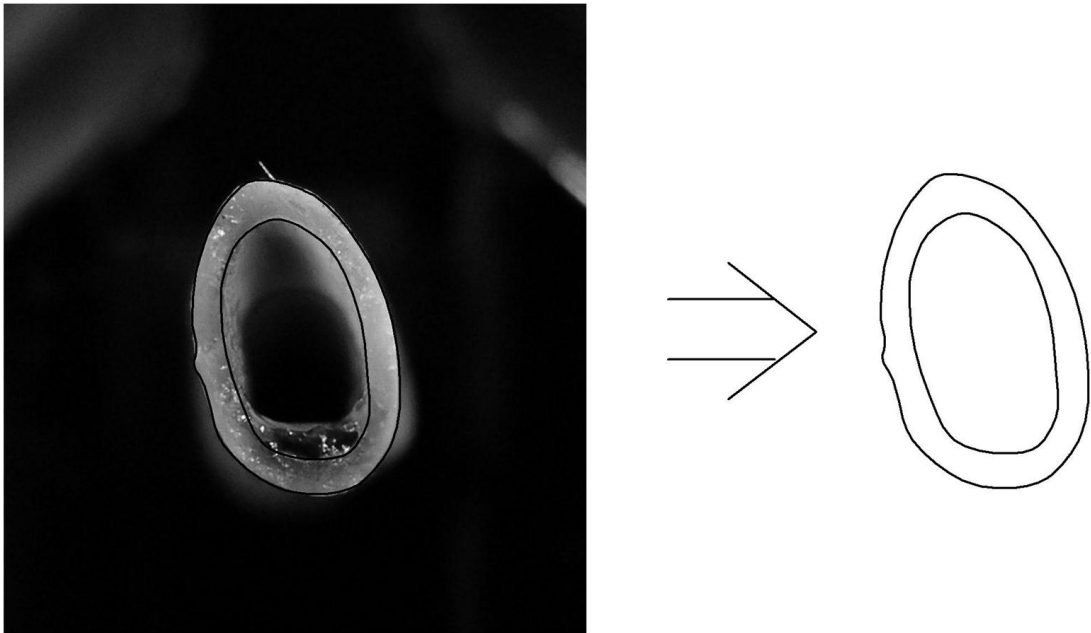


Рис. 2.3. Векторне зображення кістки.

Модуль Юнга характеризує жорсткість кістки, тобто її здатність протидіяти пружній деформації розтягнення і стиснення. Виходячи із закону Гука – механічне напруження, що виникає в пружно-деформаційному тілі, прямо пропорційне відноській деформації: $\sigma = E \cdot \varepsilon$, де E - модуль Юнга;

ε - відносна деформація кістки. Відносна деформація кістки $\varepsilon = \frac{\Delta l}{l}$, де

$\Delta\ell$ - абсолютна деформація, яка вимірюється експериментально. Таким чином, модуль Юнга визначається за формулою $E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{P}{S} \cdot \frac{\ell}{\Delta\ell}$ ($\frac{\text{кгс}}{\text{мм}^2}$).

Жорсткість поперечного перетину кістки (кгс) визначалася за формулою $E * S$, де E - модуль Юнга, $\frac{\text{кгс}}{\text{мм}^2}$; S - площа поперечного перетину кістки, мм^2 .

7. Визначення мікротвердості кістки.

Визначення мікротвердості [213] здійснювалося приладом ПМТ - 3 шляхом вдавнення правильної чотирьохгранної алмазної піраміди з кутом на вершині 136° під навантаженням 0,1 кгс в плоску поверхню зразка. Число твердості визначали в місці травми та на материнській кістці на відстані 1 см від зони дефекту [26].

Мікротвердість H_μ визначається за формулою: $H_\mu = 1,8544(P/d^2)$, де H_μ - мікротвердість, $\text{кгс}/\text{мм}^2$; P - навантаження, кгс ; d - середньоарифметичне з довжин двох діагоналей відбитка після зняття навантаження, мм .

8. Статистичний метод.

Отримані числові значення обробляли за допомогою комп'ютерних статистичних програм для MSI Excel [36, 119, 126]. Достовірність розбіжності показників контролю та експериментальної групи оцінювали за допомогою критерію Стьюдента з вірогідною ймовірністю похибки меншою 5% ($p < 0,05$).

Для виявлення фактору та ступеня впливу контрольованих факторів (ступінь зневоднення та вік щурів) на результуючі ознаки (показники гістоморфометрії, хімічного складу регенерату, растрової

електронної мікроскопії з мікроаналізом, тривкісних властивостей пошкодженої кістки) використовували двофакторний дисперсійний аналіз.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Морфофункціональна характеристика репаративного остеогенезу довгих кісток скелета тварин контрольної групи

У момент травматичного пошкодження спостерігаються прямі й непрямі ураження тканин відбувається порушення цілісності м'язів, зв'язок, шкірних покривів, кровоносних судин, що пересікають лінію перелому. На певній відстані від лінії перелому виникає локальне порушення кровообігу, що чинить негативний вплив на остеоцити в складі остеонів. Про це свідчать порожні лакуни на межі з інтактною кісткою, які виявляються вже через декілька діб. У кінці другої доби остеогенні клітини періосту, остеону, ендосту та ССК червоного мозку починають проліферувати. Внаслідок проліферації камбіальних клітин окістя стає товщим його внутрішній шар та починає формуватися періост регенерату кістки.

Макроскопічно в ділянці штучного перелому чітко візуалізується округла порожнина, що заповнена бурю речовиною та крововиливи в навколишні тканини.

На 3 добу спостереження у тварин контрольної групи після травматичного ушкодження досить чітко візуалізується межа, що відділяє зону деструкції від інтактної материнської кістки. У цей період відбувається формування гематоми, яка піддається перебудові. Як наслідок посттравматичної гематоми, у центральній частині перелому спостерігаються невеликі острівці, на яких помітно нитки фібрину, еритроцити та зруйновані лейкоцити. Гістологічно, у зоні перелому та ближче до країв дефекту, переважну більшість складає грануляційна тканина з безліччю тонкостінних капілярів різного калібру типа синусоїдів та низькою щільністю клітин, таких як фібробласти, макрофаги, плазмоцити, лімфоцити та малодиференційовані сполучнотканинні клітини, що активно функціонують. Зона деструкції

характеризується великою кількістю різнокаліберних капілярів, що відходять від непошкоджених судин та ростуть у напрямку ділянки ушкодження.

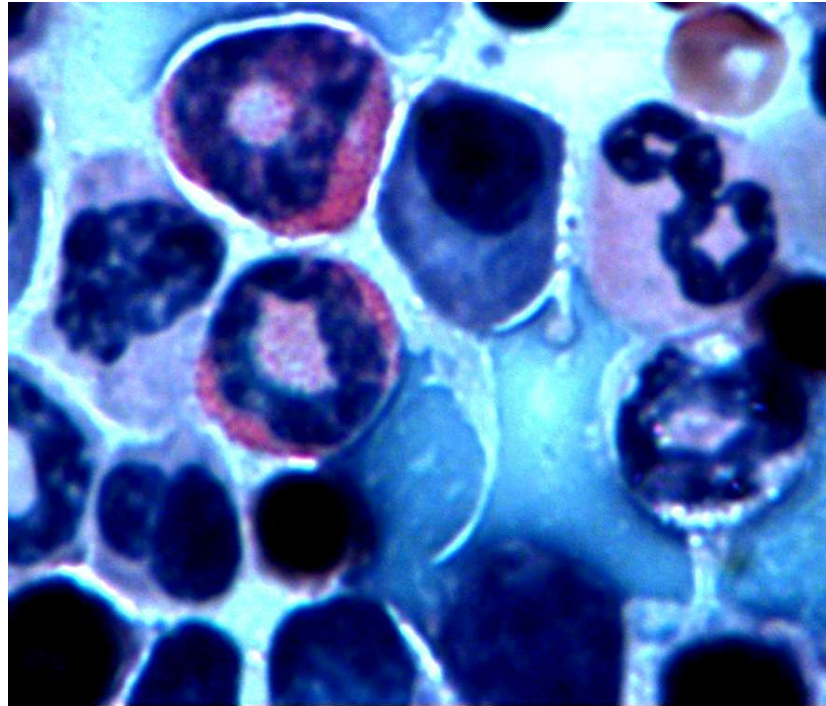


Рис. 3.1. Регенерат велигомілкової кістки щура контрольної групи на 3 добу після нанесення перелому. Зabarвлення за Романовським - Гімзе. Zoom X 1000.

Гістоморфометрія кісток на 3 добу експерименту вказує на неоднорідність клітинного складу (рис. 3.1). Серед всіх клітин у всіх трьох вікових групах переважав вміст фібробластів та лімфоцитів, який складав у молодих $33,82 \pm 0,11\%$ і $24,78 \pm 0,18\%$, у зрілих тварин - $30,02 \pm 0,07\%$ і $23,27 \pm 0,11\%$ та у старечих тварин - $27,9 \pm 0,06\%$ і $21,07 \pm 0,13\%$. Відсотковий вміст макрофагів становив $12,41 \pm 0,12\%$ у молодих тварин, $14,03 \pm 0,09\%$ і $14,31 \pm 0,15\%$ у зрілих та старечих щурів відповідно. Рівень вмісту плазмоцитів та нейтрофілів складав $8,19 \pm 0,07\%$ і $11,73 \pm 0,04\%$ у молодих щурів, $10,2 \pm 0,13\%$ і $9,9 \pm 0,06\%$ у зрілих тварин та $12,10 \pm 0,15\%$ і $9,6 \pm 0,11\%$ у старечих особин (рис. 3.2).

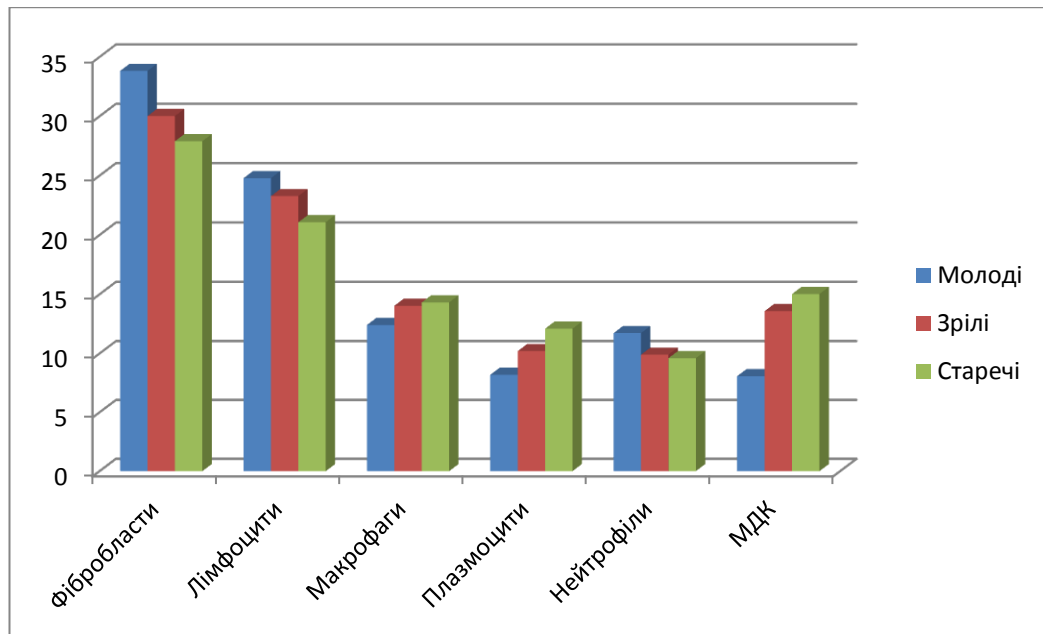


Рис. 3.2. Відсоткове співвідношення клітинного складу регенерату великогомілкової кістки щурів різних вікових груп через 3 дні після нанесення дефекту.

При хімічному аналізі травмованої великогомілкової кістки показники води на третю добу становлять: у молодих щурів - $68,03 \pm 0,17\%$; у зрілих - $66,84 \pm 0,23\%$ та у старечих щурів - $64,21 \pm 0,24\%$. Підвищений рівень вологи пояснюється наявністю гематоми, що сформувалась після травми. Загальна кількість мінеральних речовин становить у молодих $9,41 \pm 0,04\%$, зрілих $9,97 \pm 0,07\%$ та у старечих щурів - $9,72 \pm 0,09\%$. Кількісний склад кальцію у молодих тварин складає $3,09 \pm 0,02\%$ з незначним підвищенням у зрілих до $3,67 \pm 0,04\%$, та зменшенням у старечих щурів до $2,79 \pm 0,03\%$. Вміст гідрофільних елементів (натрію та калію) в кістці зменшується з віком. Так, у молодих щурів їх склад становить $23,62 \pm 0,21\text{мг}\%$ та $10,27 \pm 0,07\text{мг}\%$, у зрілих тварин - $22,57 \pm 0,11\text{мг}\%$ та $8,91 \pm 0,06\text{мг}\%$, а у старечих - $19,87 \pm 0,09\text{мг}\%$ та $8,58 \pm 0,12\text{мг}\%$ відповідно. Цифрові значення інших досліджуваних хімічних елементів (магній, марганець, мідь, цинк, залізо) майже не мали ніяких змін залежно від віку щурів.

При дослідженні кістки методом растрової електронної мікроскопії на 3 добу чітко візуалізується дефект з однорідним складом (рис. 3.3), що має округлу форму. Методом зондового аналізу виявляємо відсутність остеотропних елементів в дефекті, що говорить про активність катаболічних процесів та відсутність процесів осифікації.

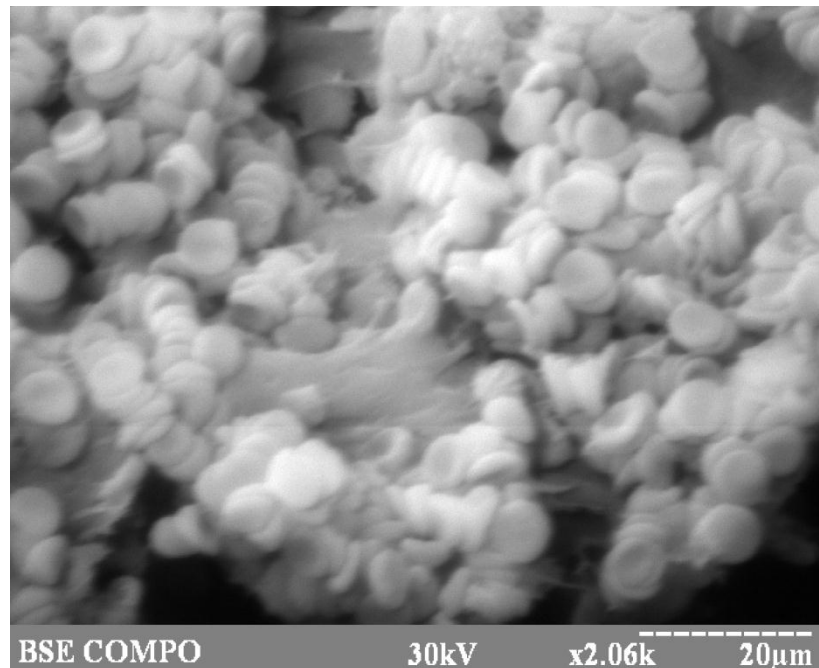


Рис. 3.3. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації легкого ступеня через 3 доби після нанесення дефекту. Zoom X 2060.

Мікроскопічно на 15 добу спостереження звертає увагу збільшення площі грубоволокнистої тканини та зменшення площі фіброретикулярної. У центральній частині кісткового дефекту визначаються ділянки грануляційної тканини, в яких проходять тонкостінні судини.

Грубоволокниста кісткова тканина (рис. 3.4) утворює кісткові перекладини, що заповнюють ділянку перелому і утворюють дрібнопетлясту сітку. Новоутворені трабекули містять на своїй поверхні велику кількість остеобластів, щільність яких зменшується з віком. Трабекули материнської кістки, які знаходяться біля зони перелому, містять безклітинні ділянки, на яких формуються нові трабекули. У просторі між молодими трабекулами

починає формуватися жовтий кістковий мозок та інтенсивно проходить ангіواسкулогенез, про що свідчить велика кількість ендотеліоцитів, яких більше візуалізується у тварин молодого віку. Це свідчить про активність процесів ангиогенезу саме у молодих тварин. Міжвідламкову щілину заповнює сітка кісткових балок, які тут менш зрілі, ніж в пери- та ендостальній мозолі. У ділянці періосту починає формуватися пластинчаста кісткова тканина та остеїд у вогнищах грануляційної тканини. Гістологічно можна виявити первинні остеони з синусоїдними капілярами в центрі. У кістковомозковому каналі візуалізується сітка кісткових трабекул ендостального мозоля. Дещо далі від мозоля кістковий мозок набряклий, виявляються дрібні кісти.

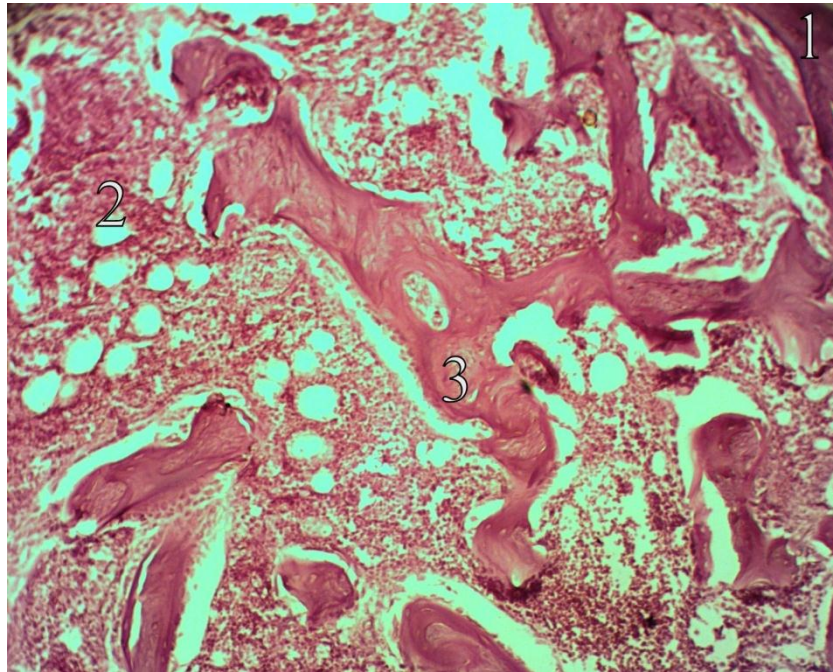


Рис. 3.4. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку контрольної групи на 15-ту добу після нанесення перелому. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - грануляційна тканина.

Таким чином, основним тканинним компонентом на даному етапі спостереження є грубоволокниста кісткова тканина, яка в цьому терміні за процентним співвідношенням витісняє фіброретикулярну кісткову тканину.

Щільність грубоволокнистої тканини виявляється більша у тварин старечого віку, та складає $29,17 \pm 0,09\%$. У щурів молодого та зрілого віку її кількість менша - $25,73 \pm 0,21\%$ та $27,12 \pm 0,12\%$. Що стосується вмісту грубоволокнистої тканини, то можна також побачити її кількісне збільшення у щурів старечого віку ($40,38 \pm 0,21\%$). У інших вікових групах вміст її зменшується. Так, у молодих тварин кількість грубоволокнистої тканини складає $37,16 \pm 0,16\%$, а у зрілих - $38,07 \pm 0,08\%$. Кількісний склад пластинчастої кісткової тканини навпаки більший у особин молодого віку, що свідчить про активність процесів репаративної регенерації кістки з віком.

Так, на 15 добу спостереження, вміст пластинчастої кісткової тканини у молодих щурів становить $10,95 \pm 0,05\%$, у зрілих - $9,33 \pm 0,03\%$, а у старечих - $7,68 \pm 0,04\%$ (рис. 3.5). Коливання товщини кісткових трабекул в центрі та по периферії зменшується відповідно віковим особливостям. У молодих тварин товщина трабекул в центрі становить $24,35 \pm 0,13$ мкм, у зрілих $22,21 \pm 0,12$ мкм і у старечих - $20,58 \pm 0,09$ мкм, а по периферії $9,49 \pm 0,06$ мкм, $9,03 \pm 0,05$ мкм та $8,39 \pm 0,07$ мкм відповідно.

Стосовно судинного компоненту, то можна побачити закономірність, що з віком середній діаметр судин збільшується, натомість загальна їх площа, навпаки, зменшується. Так, середній діаметр у тварин молодого віку складає $8,39 \pm 0,03$ мкм, у тварин зрілого віку - $8,45 \pm 0,06$ мкм та у старечих особин - $8,49 \pm 0,04$ мкм. Загальна площа судинного компоненту найбільша у молодих тварин - $474,31 \pm 1,78$ мкм², та з віком зменшується: у зрілих - $421,18 \pm 2,03$ мкм², у старечих - $375,71 \pm 0,99$ мкм².

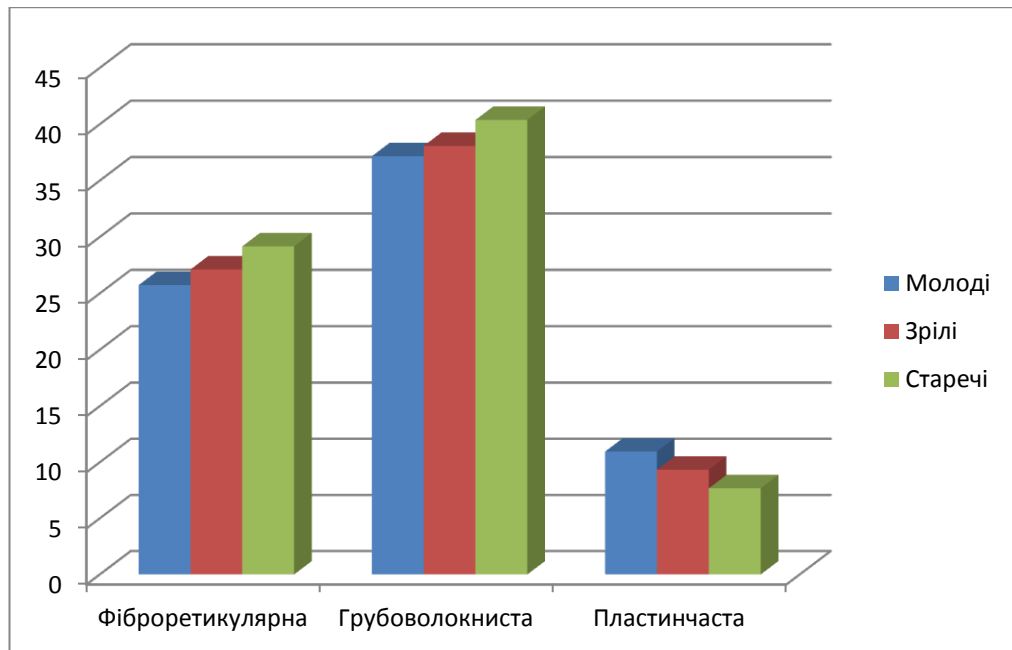


Рис. 3.5. Відсотковий склад гістоструктури регенерату великогомілкової кістки щурів різного віку на 15 добу після моделювання перелому.

Відсотковий склад водного компоненту на 15 добу має тенденцію до зменшення від молодих до старечих щурів та складає: у молодих тварин - $40,47 \pm 0,11\%$, у зрілих - $37,02 \pm 0,09\%$ та у старечих - $34,47 \pm 0,09\%$. Загальний вміст мінеральних речовин у молодих особин в цей період дорівнює $21,09 \pm 0,18\%$, у зрілих - $22,63 \pm 0,14\%$ та у старечих - $20,49 \pm 0,05\%$. Вміст гідрофільних елементів, як і в попередній термін спостереження зменшується залежно від віку тварини. У молодих щурів вміст натрію та калію на 15 добу складає $12,09 \pm 0,07\text{мг}\%$ та $5,08 \pm 0,03\text{ мг}\%$, у зрілих - $6,31 \pm 0,12\text{ мг}\%$ та $4,32 \pm 0,02\text{ мг}\%$ та у старечих особин - $5,42 \pm 0,11\text{мг}\%$ та $3,97 \pm 0,03\text{ мг}\%$. Рівень кальцію становить $17,98 \pm 0,11\%$ у молодих, $15,41 \pm 0,06\%$ у зрілих, $13,69 \pm 0,12\%$ - у старечих тварин. У зв'язку з явним зменшенням площі гематоми зменшуються кількість заліза та міді. Так, у молодих тварин показники цих елементів становлять - $8,31 \pm 0,06\text{мкг/г}$ та $9,72 \pm 0,05\text{ мкг/г}$, у зрілих - $8,96 \pm 0,03\text{ мкг/г}$ та $9,27 \pm 0,02\text{ мкг/г}$ та у старечих - $9,82 \pm 0,04\text{ мкг/г}$ і

9,02±0,12 мкг/г. Коливання показників інших хімічних елементів в цей термін спостереження незначне у всіх вікових групах.

При дослідженні регенерату методом растрової електронної мікроскопії з мікроаналізом поверхні на 15 добу візуалізується регенерат, що повністю заповнює дефект кістки, визначаються кісткові балки з петлястою будовою. Мікроаналіз поверхні дефекту показав, що в цей термін у дефекті підвищуються показники кальцію та фосфору. Це свідчить про активність процесів осифікації пошкодженої кістки. Так, вміст кальцію і фосфору в дефекті у молодих щурів складає 9,17±0,07ваг% та 4,72±0,08ваг%, біля дефекту 15,13±0,12ваг% та 7,58±0,12ваг%, на відстані від дефекту - 16,15±0,08ваг% та 8,32±0,04ваг%. Аналогічна картина і для зрілих та старечих тварин. Так, у зрілих щурів показники кальцію та фосфору в трьох досліджуваних ділянках складають 8,24±0,04ваг% та 4,22±0,11ваг% - у дефекті, 16,09±0,15ваг% та 8,17±0,03ваг% - біля дефекту, 17,02±0,11ваг% та 8,58±0,06ваг% на відстані від дефекту. У старечих тварин показники менші, ніж у тварин попередніх вікових груп, що свідчить про гальмування процесів кісткового ремоделювання.

На 24 добу спостереження привалюючим структурним компонентом є грубоволокниста та пластинчаста кісткові тканини (рис. 3.6). При морфометричному дослідженні в даний термін можна говорити про закінчення формування первинної кістки та початку процесу ремоделювання.

У молодих тварин показники вмісту грубоволокнистої кісткової тканини складають 14,02±0,05%, у зрілих тварин - 16,47±0,11% та у старечих - 20,08±0,13%, що є меншим за показники попередньої групи спостереження. Що стосується пластинчастої тканини, то її вміст, порівняно з показниками попередньої групи, навпаки, збільшується, а в віковому аспекті - зменшується. Так, у молодих щурів він дорівнює 45,58±0,23%, у тварин зрілого віку - 39,69±0,17% та у старечих - 33,82±0,15%.

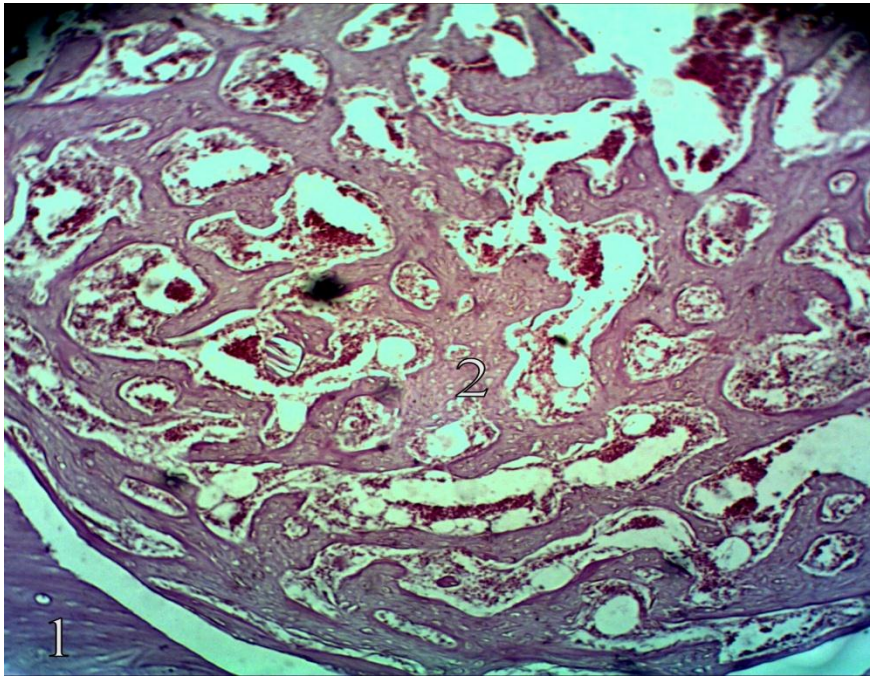


Рис. 3.6. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку контрольної групи на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина.

Цифрові показники товщини трабекул по периферії та в центрі залежать від вікової групи щурів та становлять у молодих особин - $19,64 \pm 0,17$ мкм та $49,77 \pm 0,23$ мкм, у зрілих - $19,15 \pm 0,14$ мкм та $48,44 \pm 0,24$ мкм, а у старечих тварин - $17,73 \pm 0,09$ мкм та $44,56 \pm 0,14$ мкм. Судинний компонент регенерату в цей термін представлений артеріолами, що знаходяться в місці кісткових балок. Стосовно середнього діаметру судин, то він дещо збільшується з віком і складає у молодих тварин - $10,09 \pm 0,05$ мкм, у тварин зрілого віку - $10,71 \pm 0,07$ мкм і у старечих - $10,69 \pm 0,11$ мкм. Показники площі судин в даний термін спостереження, складають у молодих щурів - $223,12 \pm 1,51$ мкм², у тварин зрілого віку - $214,77 \pm 1,01$ мкм² та у старечих особин - $183,75 \pm 0,87$ мкм².

Хімічний склад травмованої кістки на 24 добу вказує на збільшення рівня загальної кількості мінеральних речовин у порівнянні з показниками

попередньої групи спостереження. Так, показники їх показники у молодих тварин - $30,88 \pm 0,15\%$, у зрілих - $31,95 \pm 0,19\%$ та у старечих особин - $29,92 \pm 0,14\%$. Аналізуючи показники кальцію можна сказати, що найгірше процеси остеогенезу проходять у тварин старечого віку, тому що у молодих особин його вміст становить $25,77 \pm 0,14\%$, у зрілих - $24,63 \pm 0,12\%$ та у старечих - $22,95 \pm 0,07\%$. Рівень загальної вологи контрольних тварин також найбільше зменшується у тварин старечого віку. Спостерігається зменшення і рівня калію та натрію у віковому аспекті. Якщо у молодих щурів їх рівень становить $1,96 \pm 0,05\text{мг}\%$ та $3,98 \pm 0,05\text{мг}\%$, то його рівень у старечих щурів складає $1,01 \pm 0,03\text{мг}\%$ та $2,91 \pm 0,03\text{мг}\%$. Кількісний склад марганцю та міді також має тенденцію до зменшення у віковому аспекті: з $10,87 \pm 0,04\text{мкг}/\text{г}$ та $27,82 \pm 0,11\text{мкг}/\text{г}$ у молодих особин до $10,12 \pm 0,03\text{ мкг}/\text{г}$ та $28,29 \pm 0,05\text{мкг}/\text{г}$ у зрілих особин і до $8,47 \pm 0,12\text{мкг}/\text{г}$ та $25,63 \pm 0,09\text{мкг}/\text{г}$ у старечих тварин.

Регенерат при растровій електронній мікроскопії в даний термін має однорідний склад, домінантною є новоутворена пластинчаста тканина. Зрощення зони перелому з ділянкою материнської кістки на певних проміжках зазнають порушень. При аналізі поверхні регенерату у даний термін показники кальцію та фосфору у дефекті кістки молодих щурів становлять $13,21 \pm 0,23\text{ваг}\%$ та $6,88 \pm 0,18\text{ваг}\%$, зрілих - $11,03 \pm 0,08\text{ваг}\%$ та $5,65 \pm 0,04\text{ваг}\%$ та старечих $7,74 \pm 0,10\text{ваг}\%$ та $3,96 \pm 0,07\text{ваг}\%$. На межі з материнською кісткою кількість кальцію та фосфору у молодих тварин складає $13,67 \pm 0,05\text{ваг}\%$ та $7,23 \pm 0,04\text{ваг}\%$, у зрілих - $15,28 \pm 0,07\text{ваг}\%$ та $7,93 \pm 0,04\text{ваг}\%$ та у старечих - $17,73 \pm 0,21\text{ваг}\%$ та $8,97 \pm 0,09\text{ваг}\%$. Знову ж таки відмічаємо найбільші показники мобілізації остеотропних елементів з остеогенних пулів організму у тварин старечого віку (рис. 3.7). Дослідження рівня остеотропних елементів (кальцію та фосфору) на відстані від дефекту показало аналогічну картину.

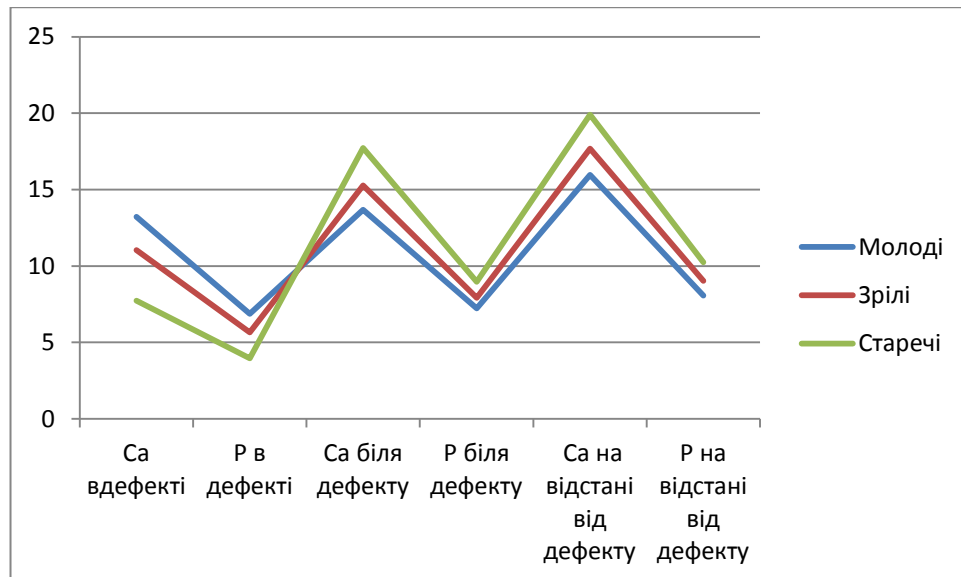


Рис. 3.7. Співвідношення остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні кістки на 24 добу після нанесення перелому.

Вивчаючи показники мікротвердості в дефекті та на відстані на 24 добу маємо такі показники: у молодих - $31,34 \pm 0,27$ кгс/мм² та $101,67 \pm 0,21$ кгс/мм², у зрілих - $34,71 \pm 0,25$ кгс/мм² та $112,23 \pm 0,37$ кгс/мм² і у старечих - $37,31 \pm 0,23$ кгс/мм² та $129,98 \pm 0,28$ кгс/мм².

При аналізі показників остеометрії спостерігаємо збільшення довжини кістки від у молодих тварин - $24,98 \pm 0,08$ мм до у зрілих - $28,39 \pm 0,05$ мм та у старечих особин - $29,83 \pm 0,19$ мм. Ширина дистального епіфізу, як і діафізу, збільшується з віком. Ці показники у тварин молодого віку становлять - $2,96 \pm 0,04$ мм та $2,25 \pm 0,05$ мм, у тварин зрілого віку - $3,08 \pm 0,05$ мм та $2,22 \pm 0,03$ мм, старечих особин - $3,21 \pm 0,06$ мм та $2,27 \pm 0,04$ мм. Передньо - задній розмір діафізу сягає найбільших значень у особин старечого віку - $2,33 \pm 0,03$ мм.

3.2. Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин молодого віку в умовах загального зневоднення організму

Макроскопічно на 3 добу при легкому ступені зневоднення в ділянці медіальної сторони середньої третини діафізу великогомілкової кістки видно округлої форми дефект, що містить згустки бурого кольору.

У молодих щурів у цей термін відбувається формування гематоми, яка піддається перебудові. Площа гематоми, порівняно з контрольною групою, майже не змінилась. Мікроскопічно візуалізується межа між дефектом і материнською кісткою. У зоні ушкодження переважає незріла грануляційна тканина з низькою щільністю клітин (макрофаги, плазмоцити, нейтрофіли, малодиференційовані клітини) і значною кількістю тонкостінних капілярів. У дефекті виявляються невеликі ділянки, які містять тяжі фібрину, еритроцити та зруйновані лейкоцити – результат посттравматичної гематоми. Спостерігається формування капілярів, що відходять від непошкоджених судин та ростуть у напрямку ділянки ушкодження.

Клітинний склад регенерату майже не відрізняється від показників контрольної групи (рис. 3.8). Кількість фібробластів та макрофагів зменшуються на 4,29% ($p < 0,05$) та 1,86% ($p > 0,05$), а плазмоцитів і нейтрофілів, навпаки, збільшуються на 3,29% ($p < 0,05$) та 9,88% ($p < 0,05$) (рис. 3.9).

Провівши хімічний аналіз травмованої великогомілкової кістки на 3 добу виявлено незначне падіння кількості майже всіх елементів (рис. 3.10). Так, показники рівня вологи та загальної кількості мінеральних речовин зменшилися порівняно з контрольними показниками на 4,81% ($p < 0,05$) та 4,26% ($p < 0,05$). Значення кальцію зменшується більш вагомо на 4,54% ($p < 0,05$).

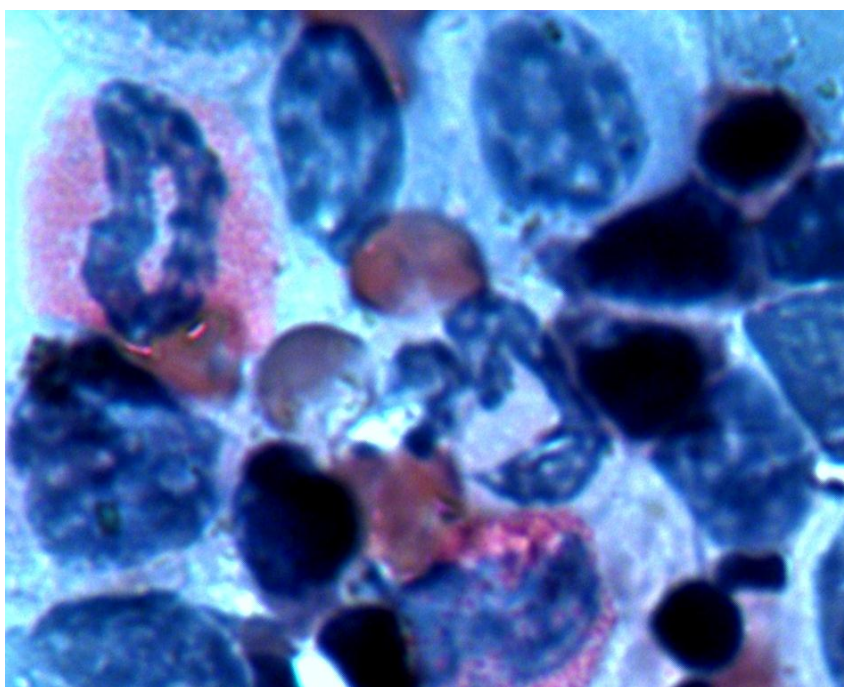


Рис. 3.8. Регенерат велигомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації легкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

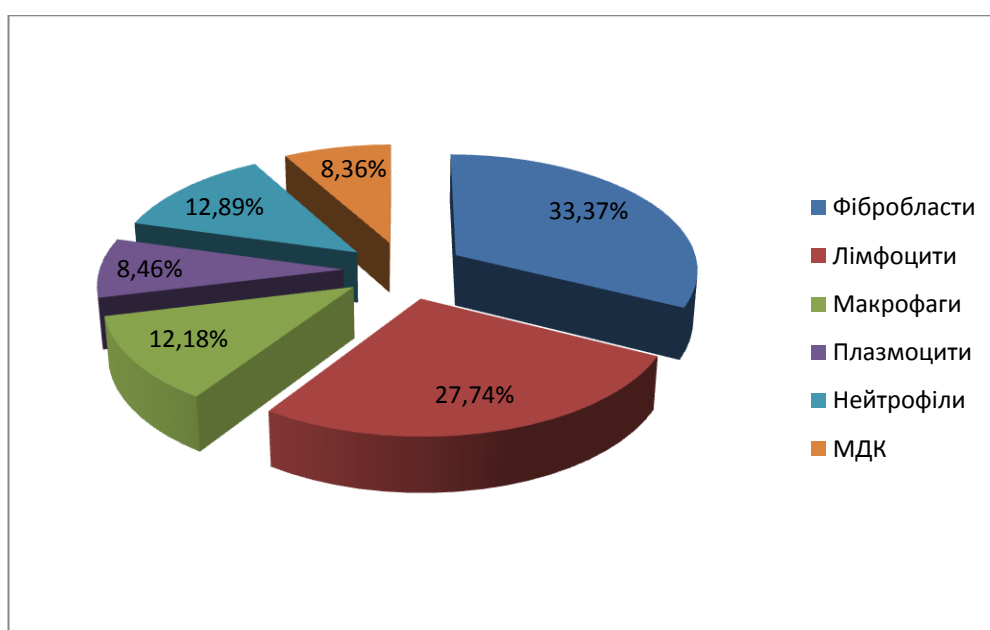


Рис. 3.9. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації легкого ступеня.

Рівень гідрофільних елементів (натрію та калію) також має тенденцію до зменшення, їх рівень падає на 3,43% ($p < 0,05$) та 3,51% ($p < 0,05$) відповідно. Несуттєвим є зниження рівню марганцю на 1,43% ($p < 0,05$) порівняно з цифровими значеннями контрольної групи (рис. 3.10).

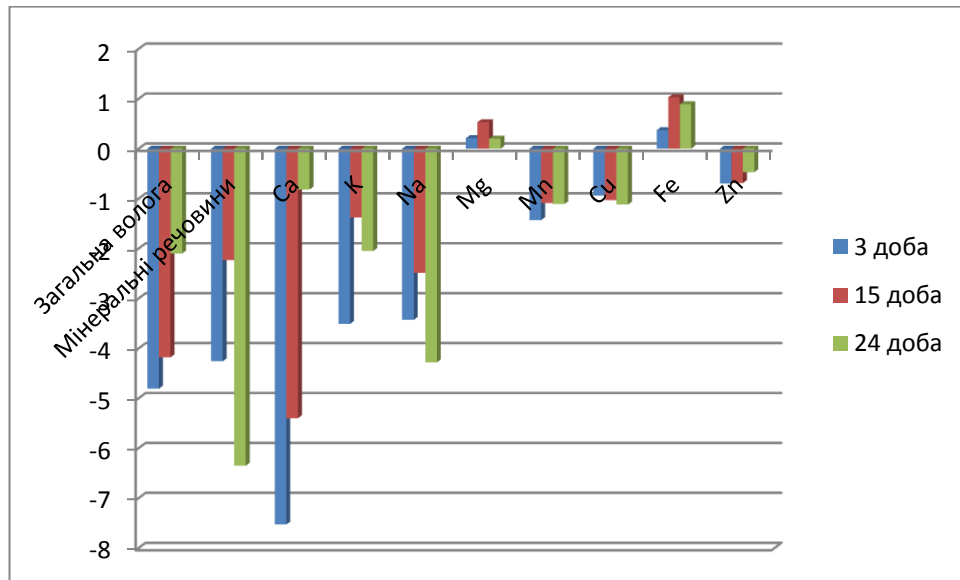


Рис. 3.10. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку за умов загальної дегідратації організму легкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

При вивчення поверхні регенерату методом зондового аналізу на 3 добу встановлено відсутність кальцію і незначний вміст фосфору $0,25 \pm 0,02$ в зоні дефекту, що вказує на відсутність заповнення мозоля в даний термін.

На 15 добу експерименту макроскопічно візуалізується незначне потовщення в місці перелому. Тканинний вміст регенерату якісно майже не відрізняється від структури регенерату тварин контрольної групи, але виявляються кількісні зміни. Так, цифрові показники вмісту фіброретикулярної тканини збільшуються на 3,8% ($p < 0,05$), а пластинчастої кісткової тканини, навпаки, зменшуються на 6,12% ($p < 0,05$).

У цей період в регенераті переважає грубоволокниста тканина (рис. 3.11), але її площа менша за контрольні показники на 7,94% ($p < 0,05$). В ній визначається густа сітка кісткових трабекул, товщина яких зменшилася

як по периферії (4,96% ($p < 0,05$)), так і в центрі (6,86% ($p < 0,05$)). Візуалізуються порожнини, в яких відмічається велика кількість остеокластів. Вже при легкому ступені дегідратації зазнає змін і судинний компонент регенерату, про що свідчить зменшення показників середнього діаметру та загальної площі судин на 5,73% ($p < 0,05$) та 6,78% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем.

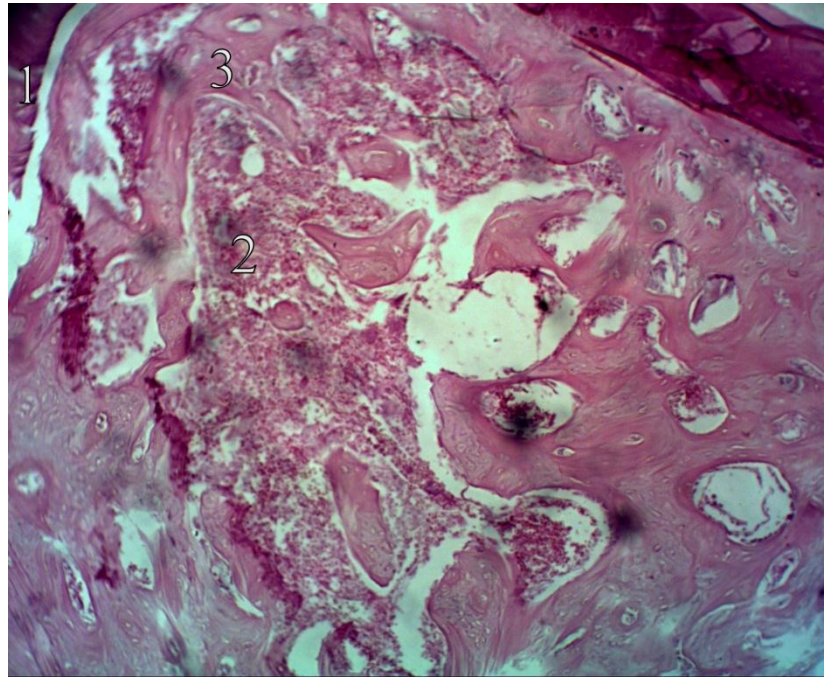


Рис. 3.11. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - фіброретикулярна кісткова тканина;
- 3 - грубоволокниста кісткова тканина.

Показники хімічного складу регенерату дещо відрізняються від цифрових значень контрольної групи. Так, рівень вологи та загальна кількість мінеральних речовин зменшуються на 4,18% ($p < 0,05$) та 2,23% ($p < 0,05$), вміст кальцію - на 5,4% ($p < 0,05$). Показники калію та натрію мають тенденцію до зниження, і падають на 1,38% ($p > 0,05$) та 2,49% ($p > 0,05$) відповідно. Інші мікроелементи змінюються в цей термін не суттєво.

При дослідженні регенерату методом растрової електронної мікроскопії виявляються трабекули новоутвореної кісткової тканини, що мають петлясту будову, в проміжкам між якими візуалізуються прошарки фіброретикулярної тканини. Мікроаналіз поверхні дефекту на 15 добу показав, що рівень кальцію та фосфору в дефекті знижений порівняно з контролем на 7,75% ($p < 0,05$) та 8,69% ($p > 0,05$). В ділянці біля дефекту визначається їх збільшення порівняно з контролем на 3,83% ($p < 0,05$) та 5,14% ($p < 0,05$). На віддалених від дефекту ділянках показники також зростають на 2,66% ($p > 0,05$) та 2,16% ($p < 0,05$) (рис. 3.12).

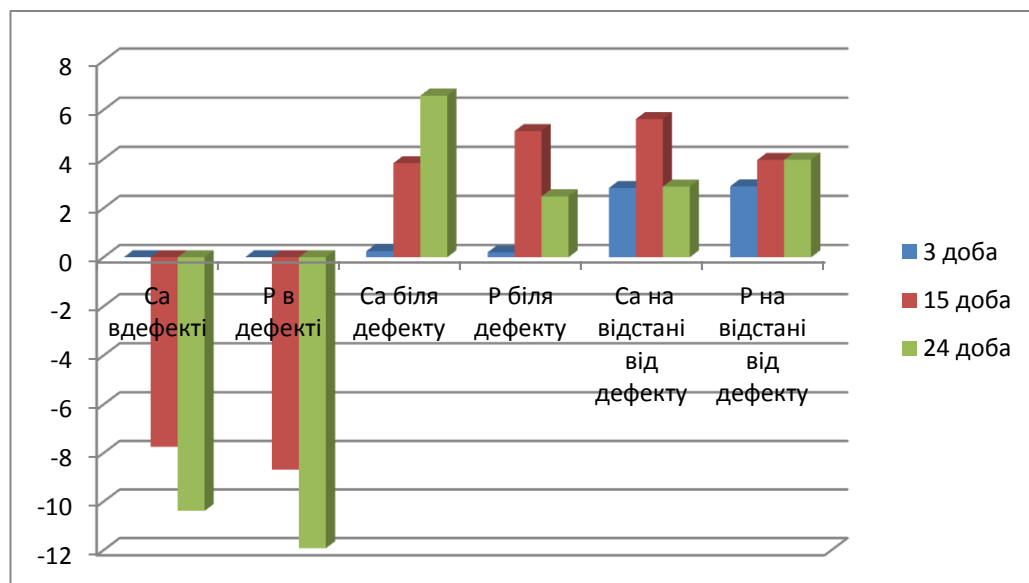


Рис. 3.12. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки молодих щурів в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення легкого ступеня.

На 24-ту добу спостереження у тварин з дегідратацією легкого ступеня зона дефекту заповнена грубоволокнистою кістковою тканиною (рис. 3.13), відсоток якої збільшений ($14,61 \pm 0,07$), і пластинчастою кістковою тканиною, яка превалює в даний термін, але її відсоток якої все ще менший ($40,45 \pm 0,15$), ніж у регенераті контрольної групи. Пластинчаста кісткова тканина розташована ближче до краю дефекту, а грубоволокниста - у центральній

частині. Товщина трабекул як на периферії так і в центрі зменшуються на 7,18 % ($p < 0,05$) та 7,80% ($p < 0,05$) відповідно. Загальна площа судинного компоненту порівняно з показниками контролю знижується на 9,15% ($p < 0,05$).

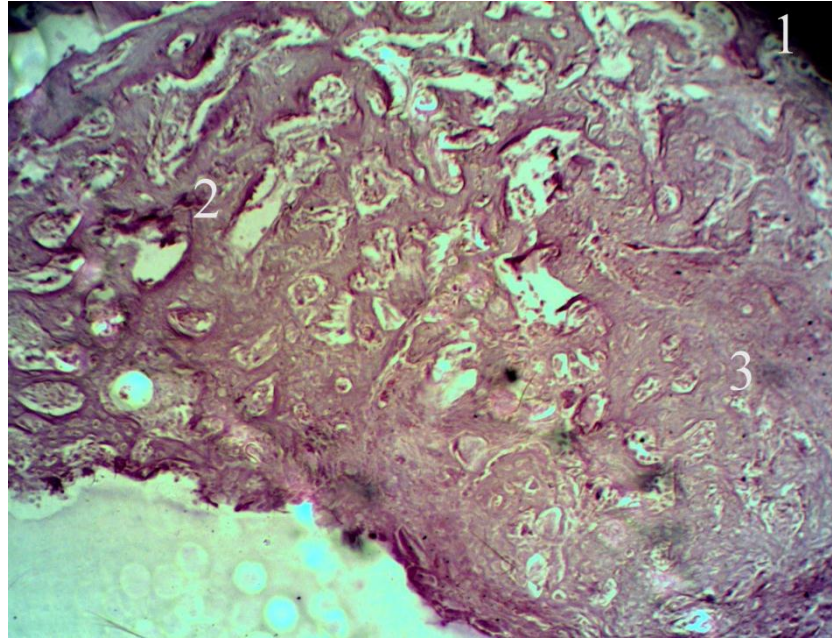


Рис.3.13. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - пластинчаста кісткова тканина.

При легкому ступені загального зневоднення на 24 добу в показниках хімічного складу регенерату виникають наступні зміни: вміст вологи та загальна кількість мінеральних речовин знизилася на 2,10% ($p < 0,05$) та 1,98% ($p < 0,05$), рівень гідрофільних елементів (калію та натрію) - на 2,05% ($p > 0,05$) і 4,28% ($p > 0,05$) відповідно. Зменшилися також показники марганцю та міді на 1,11% ($p > 0,05$) та 1,12% ($p > 0,05$) від показників контрольної серії. Показники кальцію та інших досліджуваних елементів змінилися не суттєво.

На 24 добу дослідження зони дефекту методом растрової електронної мікроскопії виявляється суцільна кортикальна пластинка, яка якісно майже не відрізняється від такої у тварин контрольної групи (рис. 3.14). У ній визначаються волокна грубоволокнистої кісткової тканини та остеонні структури пластинчастої, між яким майже не спостерігаються розриви.

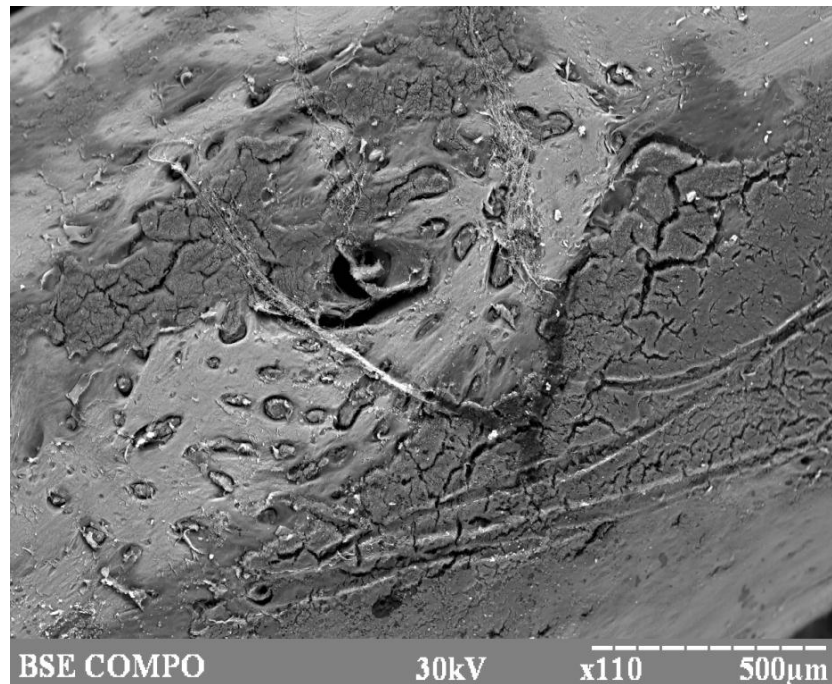


Рис. 3.14. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації легкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 110.

Методом зондового мікроаналізу поверхні регенерату встановлено, що показники кальцію та фосфору в дефекті, порівняно з контролем, зменшуються на 10,38% ($p < 0,05$) та 11,92% ($p < 0,05$). Це вказує на явне сповільнення процесів осифікації. Показники кальцію та фосфору в ділянці біля дефекту та відстані від нього, навпаки, збільшуються (відповідно на 6,58% ($p < 0,05$) і 2,48% ($p > 0,05$) та 2,88% ($p < 0,05$) і 3,97% ($p > 0,05$)).

При вивченні остеометричних показників визначили зменшення довжини кістки на 1,65% ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками контрольної

серії, що становить 24,57мм. Ширина проксимального епіфізу та ширина дистального епіфізу зменшуються на 0,62% ($p>0,05$) та 2,03% ($p>0,05$).

Аналізуючи показники мікротвердості та міцності травмованої кістки відмічаємо незначне їх погіршення. Так, число твердості в дефекті в порівнянні з показниками контрольної серії знизилась на 4,12%, а на відстані від регенерату на 3,21% ($p<0,05$) і складає $98,41 \pm 0,26$ кгс/мм².

На 3-тю добу спостереження у тварин з дегідратацією середнього ступеня більша частина дефекту заповнена кров'яним згустком. Переважає незріла грануляційна тканина, яка містить тонкостінні капіляри та клітини, з яких фібробластів, макрофагів та лімфоцитів виявляється менше, порівняно з контрольними тваринами, а нейтрофілів і плазмоцитів – дещо більше (рис. 3.15). Так, в статистичному аспекті визначається зниження рівня показників фібробластів та макрофагів відповідно на 5,3% ($p<0,05$) та 4,28 % ($p<0,05$). Про активацію процесу запалення свідчить значне підвищення відсотку запальних клітин регенерату в даний термін експерименту (рис. 3.16). Так, рівень лімфоцитів, плазмоцитів та нейтрофілів перевищує контрольні показники відповідно на 4,15 % ($p<0,05$), 8,30 % ($p<0,05$) та 10,05 % ($p<0,05$).

Вивчаючи хімічний склад регенерату можна побачити, що відсоток вологи та загальна кількість мінералів в регенераті стає меншою за показники контрольних щурів на 6,85 % ($p<0,05$) та 7,34 % ($p<0,05$) відповідно. Значним є зменшення кальцію, калію та натрію - на 8,74 % ($p<0,05$), 5,94% ($p<0,05$) та 6,95% ($p<0,05$), рівень заліза та цинку залишається незмінним.

При проведенні дослідження поверхні регенерату методом зондового мікроаналізу на 3 добу експерименту визначається повна відсутність кальцію та сліди фосфору, а показники біля регенерату та на відстані від нього майже не відрізняються від таких у контрольних щурів та є недостовірними.

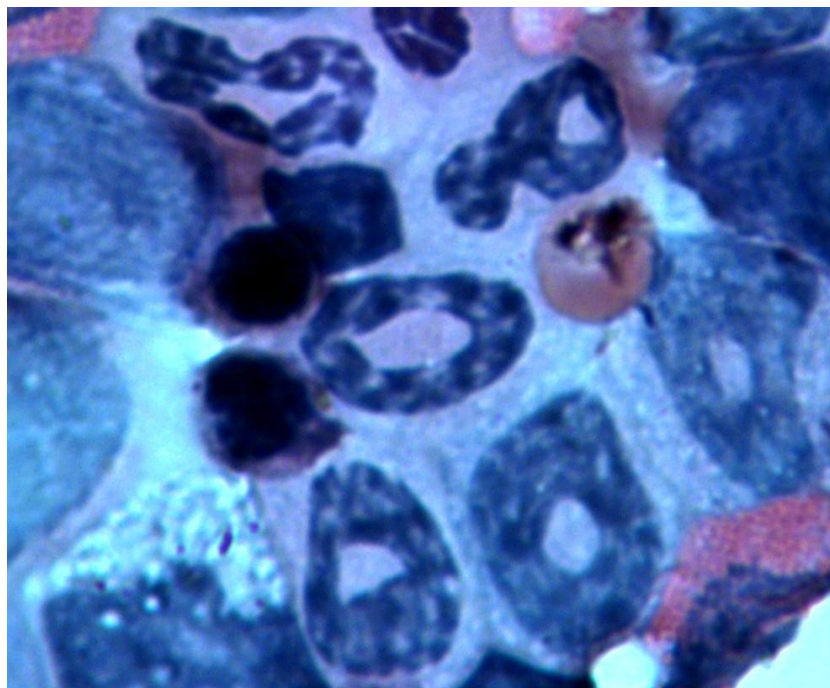


Рис. 3.15. Регенерат велигомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації середнього ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

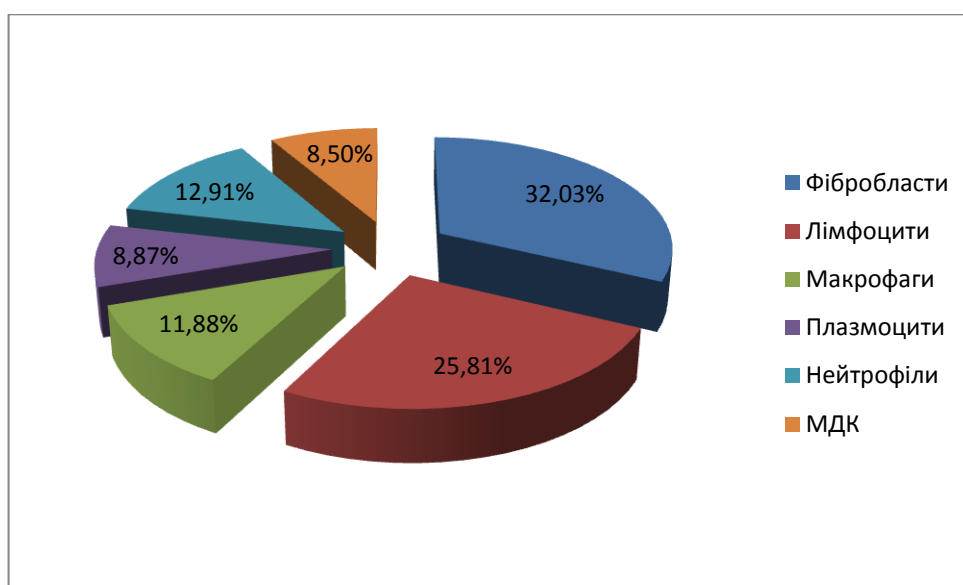


Рис. 3.16 Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму середнього ступеня.

15 доба спостереження тварин із загальною дегідратацією середнього ступеня характеризується збільшенням в регенераті сітки кісткових трабекул. Товщина трабекул зменшена порівняно з контрольною групою, але вони збільшені в об'ємі за рахунок їх периферійного росту.

У цей період при загальній дегідратації середнього ступеня виявляються невеликі вогнища гематоми. Площа фіброретикулярної тканини дещо збільшена, порівняно з такою у тварин контрольної групи, а грубоволокнистої відповідно зменшена. У цей термін вже визначаються ділянки незрілої грануляційної тканини, яка не визначалась в цей період у аналогічних групах. Остеогенний компонент представлений незначною кількістю остеобластів та фібробластами, які не спостерігалися в даний термін у тварин контрольної групи. Стосовно тканинного складу цього періоду можна сказати, що основні привалюючі тканини є фіброретикулярна та грубоволокниста (рис. 3.17).

Кількісний склад фіброретикулярної кісткової тканини, порівняно з показниками інтактної групи тварин, збільшується на 2,21% ($p > 0,05$). Відсоток грубоволокнистої тканини, навпаки, зменшується на 10,66% ($p < 0,05$). Цифрові значення пластинчастої кісткової тканини на даному етапі формування зменшуються на 9,69% ($p < 0,05$) від показників контрольної групи. Товщина трабекул на периферії та в центрі також зменшується на 9,28% ($p < 0,05$) та 11,34% ($p < 0,05$) відповідно. Про порушення процесу ангиогенезу свідчить зниження показників середнього діаметру та загальної площі судин експериментальної групи від контрольної на 9,3% ($p < 0,05$) та 11,15% ($p < 0,05$).

Узагальнюючи показники хімічного дослідження складу регенерату на 15 добу виявляються деякі зсуви в цифрових значеннях. Так, рівень вологи на мінеральних речовин, порівнюючи з таким у контрольних тварин, знизився на 5,81% ($p < 0,05$) та 3,13% ($p < 0,05$).

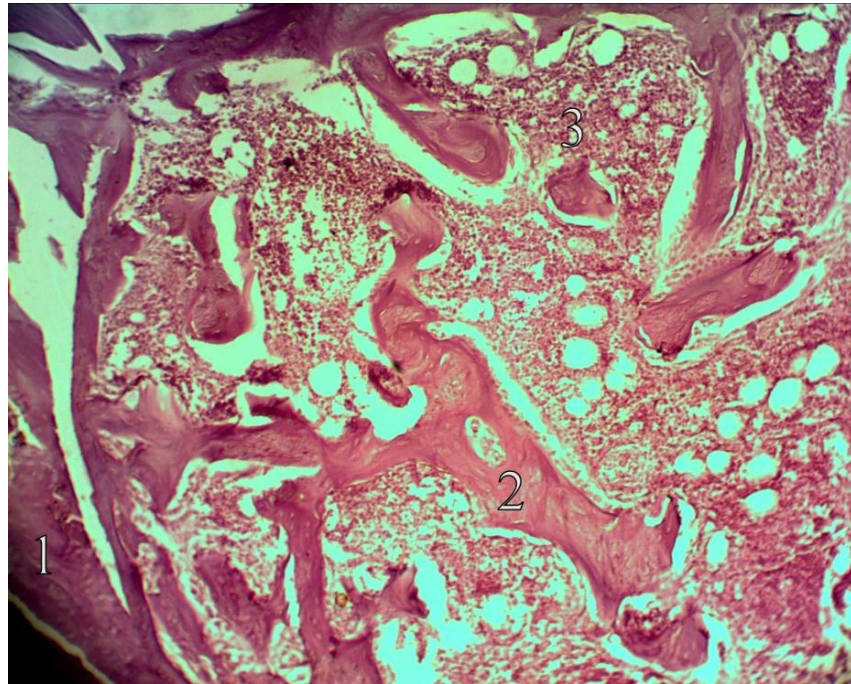


Рис. 3.17. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - витончені кісткові трабекули;
- 3 - фіброретикулярна кісткова тканина.

Вміст гідрофільних елементів (калію та натрію) зменшився на 5,12% ($p < 0,05$) та 4,47% ($p < 0,05$). Значення кальцію падають на 7,62% ($p < 0,05$), в порівнянні з попередньою групою тварин. Також спостерігається зниження показників марганцю, міді та цинку на 4,36% ($p < 0,05$), 6,28% ($p < 0,05$) та 1,34% ($p > 0,05$). Відомо, що ці елементи беруть участь у процесах мінералізації кістки. Тому, виходячи з цих позицій, зменшення їх вмісту приводить до прямого порушення репарації кісткової тканини.

Методом растрової електронної мікроскопії на 15 добу в регенераті визначаються трабекули грубоволокнистої тканини, між якими рідко можна зустріти розриви. При вивченні поверхні регенерату методом мікроаналізу в зоні дефекту виявляється вміст кальцію та фосфору значно менший за

показники контрольних тварин (зменшення на 12,44% ($p<0,05$) та 12,93% ($p<0,05$) відповідно). Показники кальцію та фосфору біля дефекту та на відстані продовжують зростати на 4,36% ($p<0,05$) та 6,59% ($p<0,05$) біля дефекту, та на відстані від нього на 4,39% ($p<0,05$) та 4,44% ($p<0,05$) (рис. 3.18).

На 24 добу при загальній дегідратації середнього ступеня зона дефекту заповнена грубоволокнистою та пластинчастою кістковою тканинами (рис. 3.19). Кількість грубоволокнистої тканини збільшена на 5,49% ($p<0,05$), а пластинчастої зменшена на 16,31% ($p<0,05$) порівняно з показниками контролю.

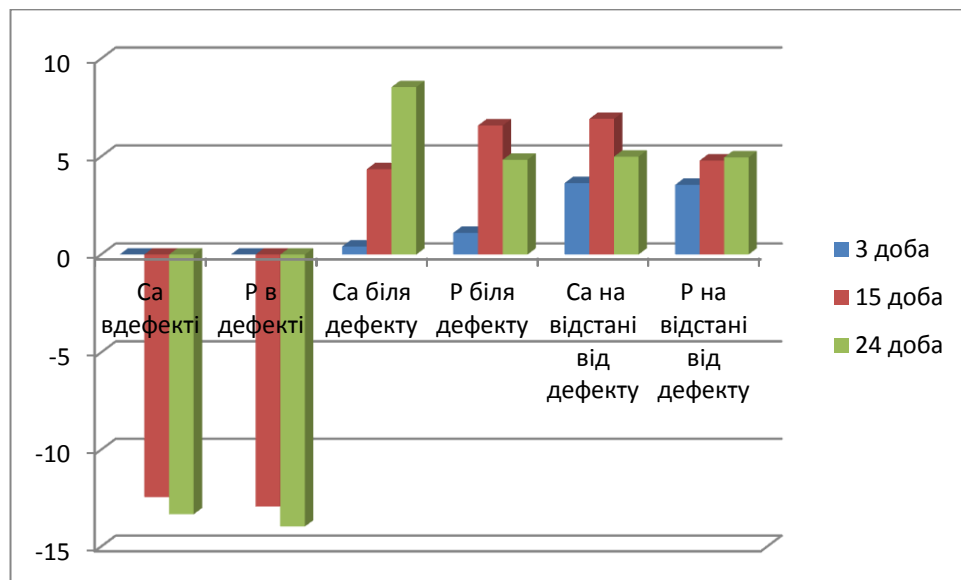


Рис. 3.18. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки молодих щурів в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення середнього ступеня.

Вміст остеобластів у грубоволокнистій кістковій тканині низький. Регенерат добре кровопостачається і прилягає до материнської кістки. Спостерігається резорбція грубоволокнистої тканини. Товщина трабекул на периферії та в центрі продовжує зменшуватись на 8,66% ($p<0,05$) та 10,47% ($p<0,05$). Погіршуються також і процеси ангіогенезу, про що говорить

зменшення середнього діаметру судин на 4,96% ($p < 0,05$) та загальної площі судин на 12,04% ($p < 0,05$).

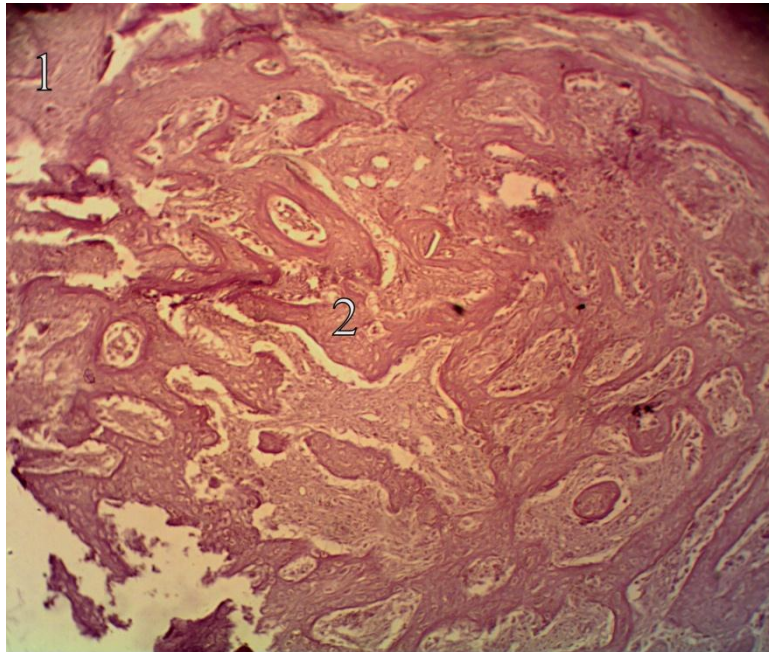


Рис. 3.19. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина.

У хімічному складі регенерату цього терміну продовжується зниження показників водного компоненту та мінеральних речовин на 4,75% ($p < 0,05$) та на 7,42% ($p < 0,05$), що є більшим за показники попередньої групи дослідження (рис. 3.20). Значення калію та натрію зменшуються майже вдвічі за показники цього терміну попередньої групи, а саме на 4,09% ($p > 0,05$) та 8,30% ($p < 0,05$). Вміст кальцію знизився на 3,19% ($p < 0,05$). Кількість марганцю та міді, які приймають участь у ферментних процесах утворення органічної складової кістки, також зменшуються на 5,06% ($p < 0,05$) та 5,79% ($p < 0,05$) порівняно з значеннями контрольної серії тварин. Інші досліджувані елементи змінюються не суттєво.

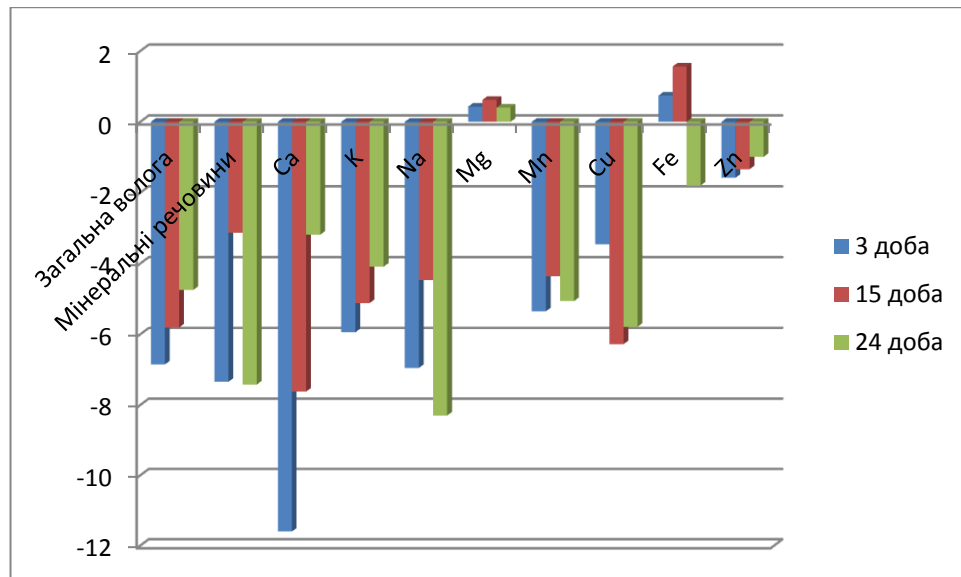


Рис. 3.20. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку за умов загальної дегідратації організму середнього ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Дослідження поверхні травмованої кістки за допомогою растрового електронного мікроскопу дає змогу побачити кортикальну пластинку, волокна якої складаються з грубоволокнистої тканини та остеонних структур. Подекуди зустрічаються місця розривів між структурними компонентами кісткової тканини так інтактною кісткою (рис. 3.21).

При визначенні рівня кальцію і фосфору на поверхні регенерату виявляється значне зниження показників цих елементів в дефекті на 13,33% ($p < 0,05$) та 13,96% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем.

Що стосується вмісту кальцію та фосфору біля дефекту та на відстані, то ці показники продовжують збільшуватись на 8,55% ($p < 0,05$) та 4,84% ($p > 0,05$), 5,00% ($p < 0,05$) та 4,96% ($p < 0,05$) відповідно.

Остеометричні показники погіршуються, як в порівнянні з попередньою групою, так і в порівнянні з показниками контрольної серії тварин. Отже, довжина кістки зменшується на 2,61% ($p < 0,05$), ширина проксимального епіфізу на 1,23% ($p > 0,05$) та ширина дистального епіфізу - на 3,38% ($p < 0,05$).

Відмічається також погіршення і мікротвердості травмованих кісток: в дефекті знижується на 8,08% ($p < 0,05$), а на відстані від нього – на 6,99% ($p < 0,05$).

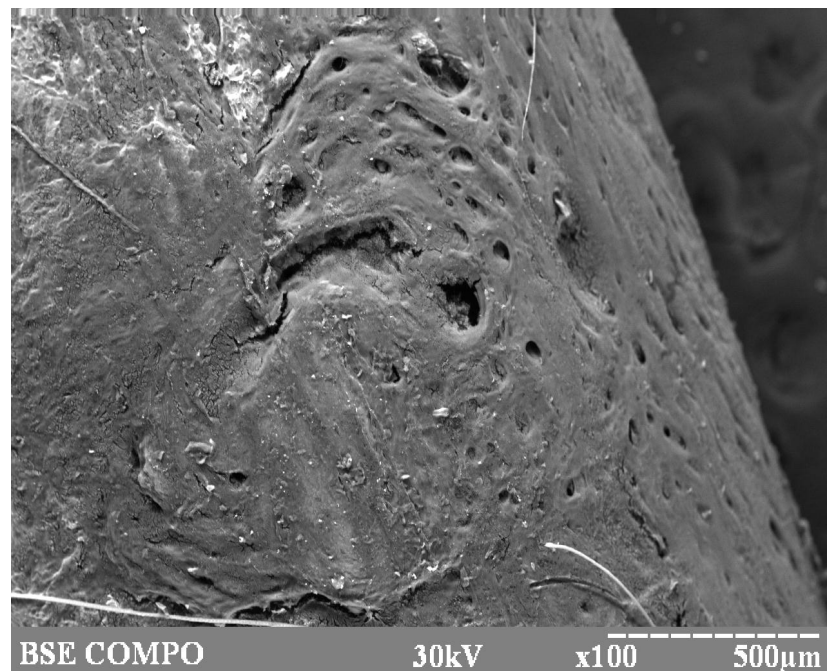


Рис. 3.21. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації середнього ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 100.

3-тя доба спостереження у тварин з загальною дегідратацією важкого ступеня характеризується більш вираженими змінами. Виявляється повільне розсмоктування гематоми (більші розміри, ніж у контрольній групі). Мікроскопічно в регенераті відмічається велика кількість лімфоцитів та еритроцитів. Формування грануляційної тканини і процеси ангиогенезу уповільнюються. Стосовно клітинного складу (рис. 3.22), кількість фібробластів зменшується на 7,46% ($p < 0,05$), а нейтрофілів, навпаки, збільшується на 22,76% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною серією тварин. Прозапальний пул клітин також має тенденцію до підвищення.

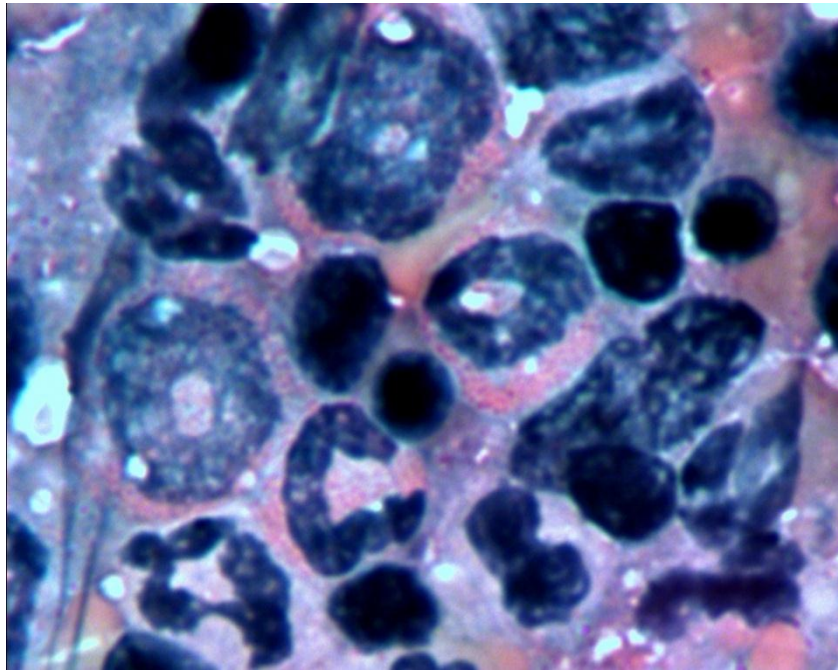


Рис. 3.22. Регенерат велигомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації важкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

Так, показники лімфоцитів збільшуються на 2,42% ($p < 0,05$), а плазмоцитів на 10,99% ($p < 0,05$) (рис. 3.23).

Вплив загальної дегідратації важкого ступеня на хімічний склад регенерату має більш виразні зміни. Про це свідчить значне зниження показників вологи та мінеральних речовин на 13,10% ($p < 0,05$) та 13,71% ($p < 0,05$). Зменшення рівня кальцію на 11,66% ($p < 0,05$) свідчить про порушення процесів кальцифікації. Відмічається значне падіння показників марганцю та міді на 11,95% ($p < 0,05$) та 5,73% ($p < 0,05$).

На третю добу спостереження кістковий дефект заповнює кров'яний згусток. Тому в зоні регенерату визначаються лише форменні елементи крові, тканинний детрит та відламки кістки.

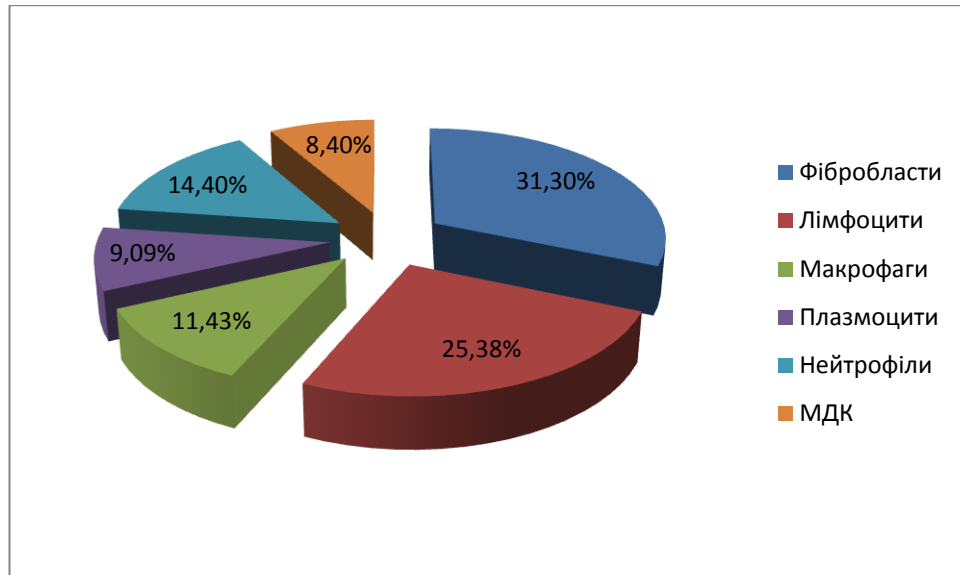


Рис. 3.23. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня.

Проводячи мікроаналіз поверхні кістки в цей термін дослідження можна говорити про повну відсутність кальцію та фосфору в зоні пошкодження, а біля дефекту та на відстані показники змінюються не суттєво.

На 15 добу при загальній дегідратації важкого ступеня виявляються невеликі вогнища гематоми. Площа фіброретикулярної тканини дещо збільшена, порівняно з такою у контролі, а грубоволокнистої - зменшена на 15,48% ($p < 0,05$) (рис. 3.24). У регенераті наявні ділянки незрілої грануляційної тканини, яка не визначалася в цей період у контрольних тварин, що свідчить про процеси дисрегенерації. Остеогенний компонент представлений незначною кількістю остеобластів та фібробластами, які не визначалися в даний період у щурів контрольної серії. Трабекули потоншуються як на периферії, так і в центрі дефекту на 15,28% ($p < 0,05$) та 16,72% ($p < 0,05$). Площа судинного компоненту зменшується на 15,12% ($p < 0,05$).

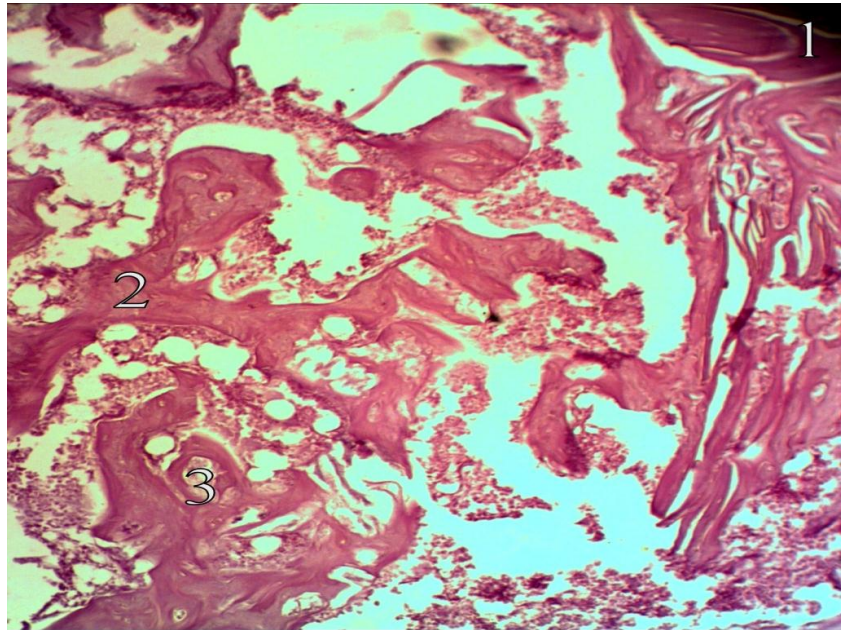


Рис. 3.24. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - залишки грануляційної тканини.

Кількісно, показники хімічного вмісту, мають певні зміни, порівняно з такими у тварин контрольної серії та з цифровими значеннями попередньої групи тварин. Вміст вологи та мінеральних речовин зменшується на 9,86% ($p < 0,05$) та 6,93% ($p < 0,05$). Рівень калію та натрію також має тенденцію до зниження на 10,83% ($p < 0,05$) та 8,61% ($p < 0,05$). Про пряме порушення мінералізації кістки в даний термін свідчить значне зниження кількості марганцю та міді на 13,08% ($p < 0,05$) та 15,54% ($p < 0,05$). Цифри рівня заліза та цинку мають незначні зміни (рис. 3.25).

При вивченні регенерату методом растрової електронної мікроскопії на 15 добу (рис. 3.26) спостереження визначаються трабекулярні структури меншої товщини, ніж в контрольній серії тварин.

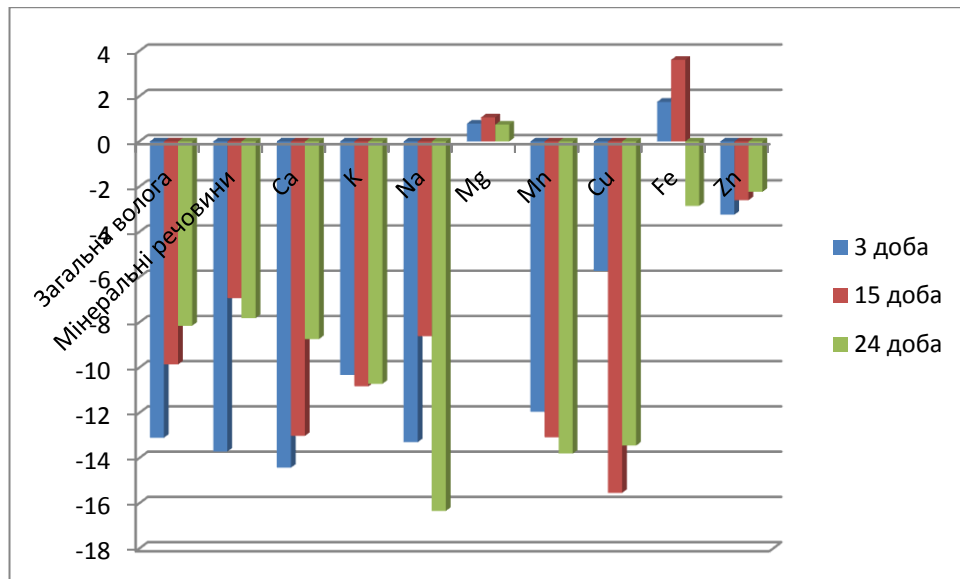


Рис. 3.25. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

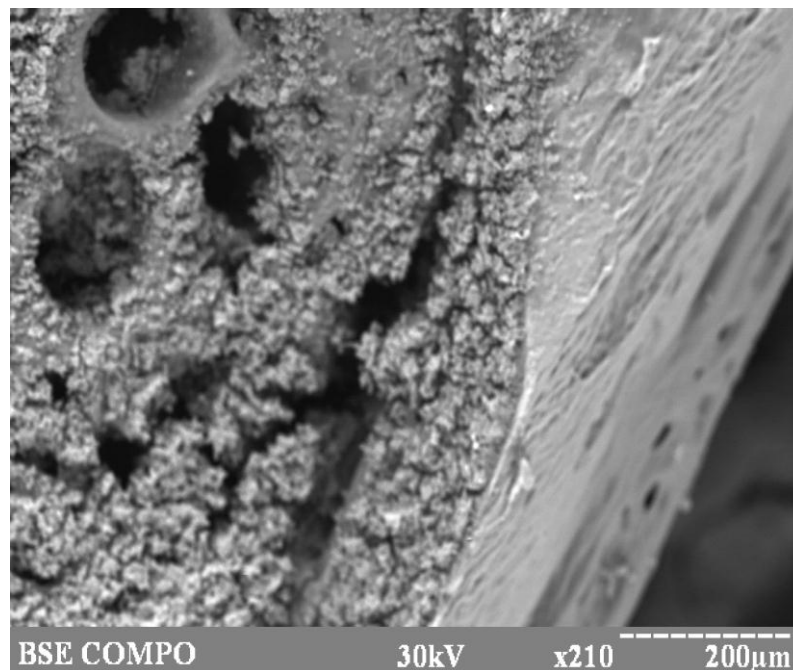


Рис. 3.26. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 210.

Простір між трабекулами збільшений, заповнений прошарками фіброретикулярної тканини. Перекладки все частіше зазнають своїх розривів.

Досліджуючи поверхню травмованої кістки методом мікроаналізу поверхні потрібно відмітити більш значне падіння рівня кальцію та фосфору в дефекті від значень контрольних тварин на 18,76% ($p < 0,05$) та 19,92% ($p < 0,05$), та навпаки, підвищення цих показників біля дефекту та на відстані (на 7,46% ($p < 0,05$) та 10,55% ($p < 0,05$); на 7,36% ($p < 0,05$) та 6,85% ($p < 0,05$)).

Регенерат у тварин з дегідратацією важкого ступеня на 24 добу спостереження представлений пластинчастою та грубоволокнистою кістковими тканинами (рис. 3.27).

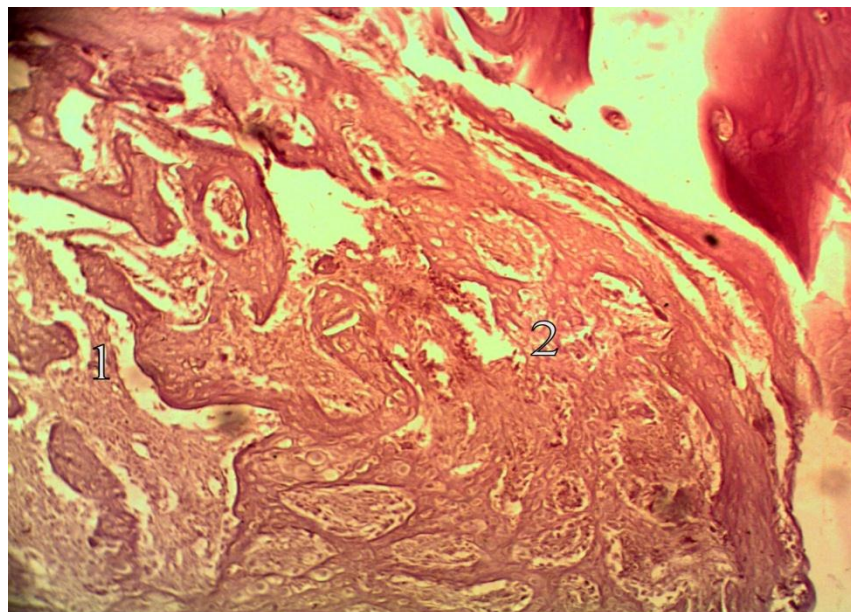


Рис. 3.27. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - залишки фіброретикулярної тканини;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина.

Площа пластинчастої кісткової тканини зменшена порівняно з контролем на 22,82% ($p < 0,05$), що свідчить про сповільнення її формування. Між витонченими трабекулами грубоволокнистої кісткової тканини, вміст якої збільшений на 8,05% ($p < 0,05$), відмічаються залишки фіброретикулярної

тканини. Регенерат не щільно прилягає до материнської кістки, спостерігаються розриви.

Хімічний аналіз регенерату свідчить, що вміст води та мінеральних речовин зменшується відповідно на 8,15% ($p < 0,05$) та 7,81% ($p < 0,05$) від показників контрольних тварин. Звертає на себе увагу зниження рівня кальцію в регенераті на 8,74% ($p < 0,05$), що свідчить про явні порушення кальцифікації кістки.

Відчутно зменшуються показники калію та натрію на 10,72% ($p < 0,05$) та 16,34% ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контролю. Продовжує зменшуватися і рівень марганцю та міді на 13,8% ($p < 0,05$) та 13,45% ($p < 0,05$). Значення заліза менше за контрольні показники, що свідчить про регресію гематоми.

При мікроскопічному дослідженні в цей термін експерименту кісткова пластинка втрачає свою однорідність будови за рахунок розривів між потоншеними трабекулами та ділянок резорбції пластинчастої кісткової тканини (рис. 3.28).

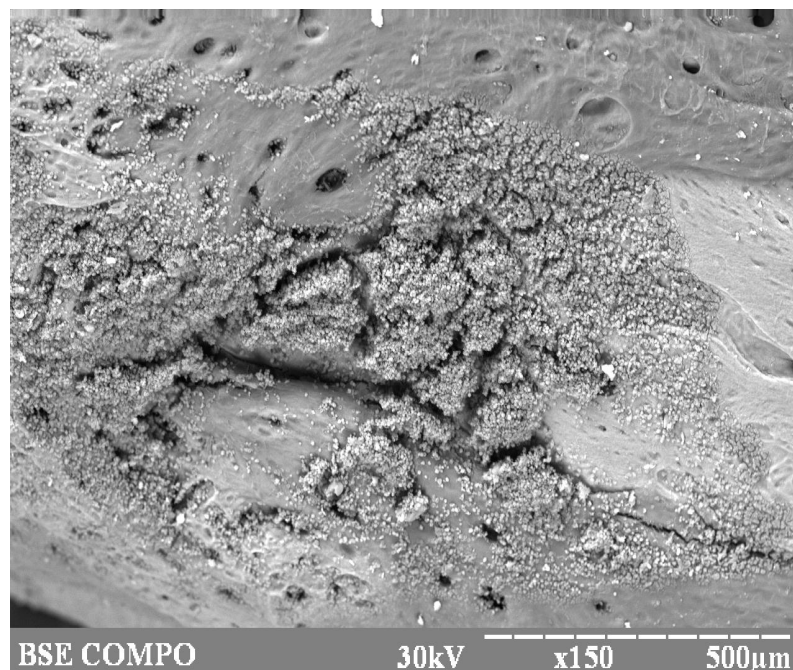


Рис. 3.28. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 150.

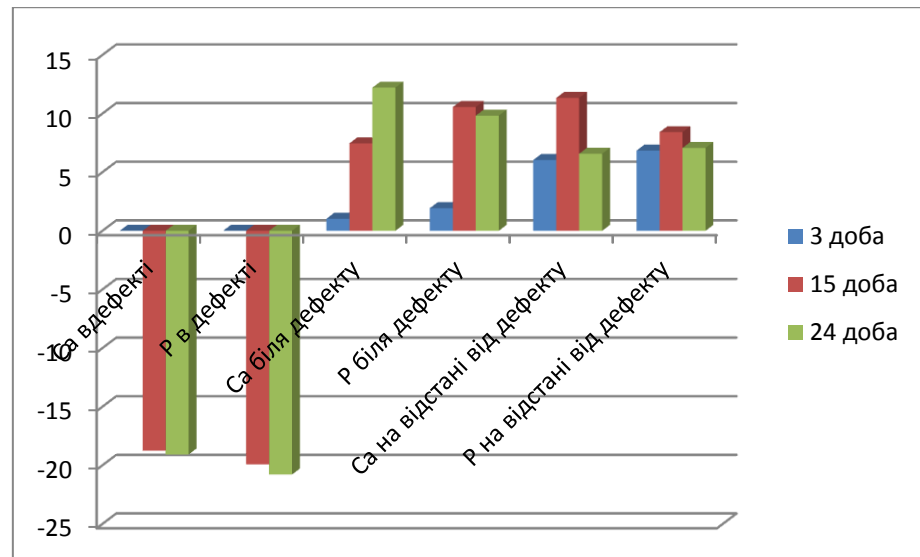


Рис. 3.29. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки молодих щурів в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення важкого ступеня.

На 24 добу експерименту при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту спостерігається прогнозоване зменшення кальцію та фосфору в дефекті на 19,08% ($p < 0,05$) та 20,79% ($p < 0,05$) (рис. 3.29). На фоні цих змін відмічаємо підвищення показників цих елементів біля дефекту на 12,21% ($p < 0,05$) та 9,82% ($p < 0,05$) та на віддалених ділянках кістки на 6,57% ($p < 0,05$) та 7,07% ($p < 0,05$).

Остеометричні показники на 24 добу у тварин даної серії прогнозовано зменшуються і становлять: довжина кістки – $22,92 \pm 0,04$ мм, ширина проксимального та дистального епіфізів – $4,60 \pm 0,04$ мм та $2,82 \pm 0,05$ мм відповідно, що в відсотковому співвідношенні має гірші показники в порівнянні з контрольними на 8,25% ($p < 0,05$), 5,94% ($p < 0,05$) та 4,73% ($p > 0,05$). Це свідчить про гальмування процесів епіфізарного росту.

Рівень мікротвердості в кістці також має негативний зсув. Так, в дефекті число мікротвердості зменшується на 9,93% ($p < 0,05$), а на його відстані – на 9,31% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Основні результати даного розділу опубліковані в роботах [30,31,134,139,141,142,145,173].

3.3. Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин зрілого віку в умовах загального зневоднення організму

При гістологічному дослідженні на 3 добу в зоні перелому переважає незріла грануляційна тканина, яка найбільш зосереджується по краю дефекту кістки. В ній виявляються кровоносні капіляри з невеликим діаметром і тонкою стінкою. Крім цього, визначаються уламки пошкодженої кістки, залишки кров'яного згустку, фібринові тяжі. Клітинний компонент регенерату в даний термін спостереження в якісному плані майже не змінився (рис. 3.30), але кількісно виявляються незначні зміни: домінуючими залишаються фіброblastи та лімфоцити. Порівняно з показниками контрольної групи вміст фіброblastів зменшився на 2,60% ($p < 0,05$), лімфоцитів на 1,29% ($p > 0,05$). Привертає до себе увагу лише збільшення нейтрофільних клітин на 9,59% ($p < 0,05$) (рис. 3.31).

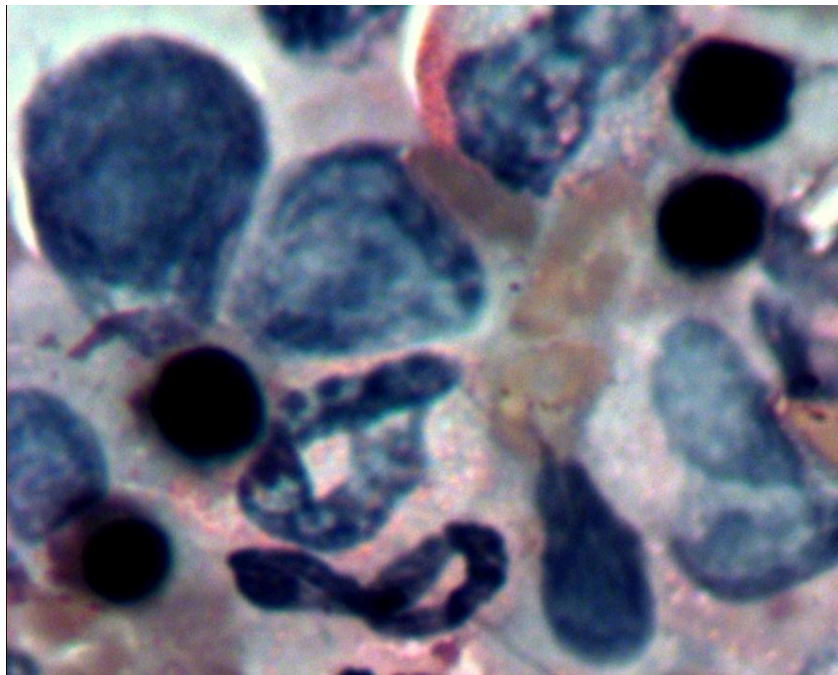


Рис. 3.30. Регенерат велигомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації легкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

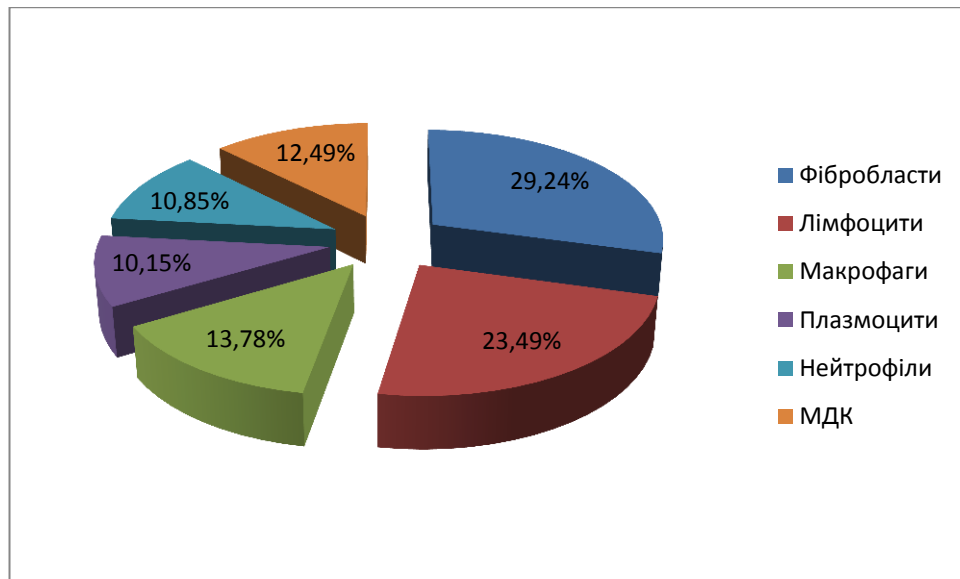


Рис. 3.31. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму легкого ступеня.

Хімічний склад регенерату в даний термін спостереження має незначні відміни від показників попередньої групи та контролю. Так, склад вологи, порівнюючи з вмістом її у тварин контрольної серії, знизився лише на 3,42% ($p < 0,05$), а вміст мінеральних речовин на 6,52% ($p < 0,05$). Показники калію та натрію порівняно з аналогічною групою контролю зменшилися на 4,94% ($p < 0,05$) та 7,09% ($p < 0,05$).

При електронномікроскопічному дослідженні на 3 добу в регенераті визначається кров'яний згусток з форменими елементами крові. Мікроаналіз поверхні кістки в ділянці дефекту показує прогнозовану відсутність кальцію в дефекті та залишки фосфору, що свідчить про повну відсутність кальцифікації в даний термін спостереження. Показники хімічних елементів біля дефекту та на відстані мають також незначні відмінності в хімічному складі.

На 15 добу експерименту в зоні дефекту макроскопічно візуалізується потовщення кістки. Як і в попередній групі домінуючим тканинним елементом є грубоволокниста та фіброретикулярна кісткові тканини

(рис. 3.32). Грубоволокниста кісткова тканина представлена сіткою новоутворених кісткових трабекул, товщина яких на периферії потоншується на 4,55% ($p < 0,05$), а в центрі на 7,07% ($p < 0,05$) від показників контролю. Площа грубоволокнистої тканини зменшена на 4,5% ($p < 0,05$), а фіброретикулярної – збільшується на 4,31%. Візуалізуються ділянки пластинчастої кісткової тканини, вміст якої менше на 3,01% ($p > 0,05$). Зменшення середнього діаметра судин (на 3,56% ($p > 0,05$)) та загальної площі судин (на 8,02% ($p < 0,05$)) свідчить про порушення кровопостачання ділянки регенерату.

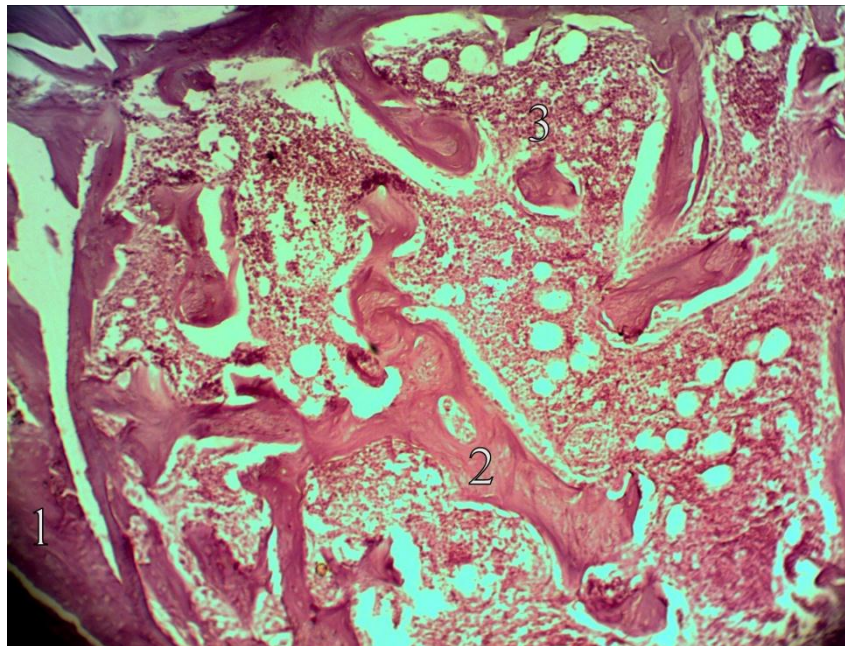


Рис. 3.32. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - фіброретикулярна тканина;
- 2 - кісткові трабекули грубоволокнистої тканини.

У хімічному складі регенерату тварин з дегідратацією легкого ступеня грубих порушень не відмічається (рис. 3.33). Найбільш суттєві це зменшення калію та натрію на 3,25% ($p > 0,05$) та 8,56% ($p > 0,05$). Інші показники

результатів хімічного дослідження відрізняються від аналогічних у контрольній серії не суттєво.

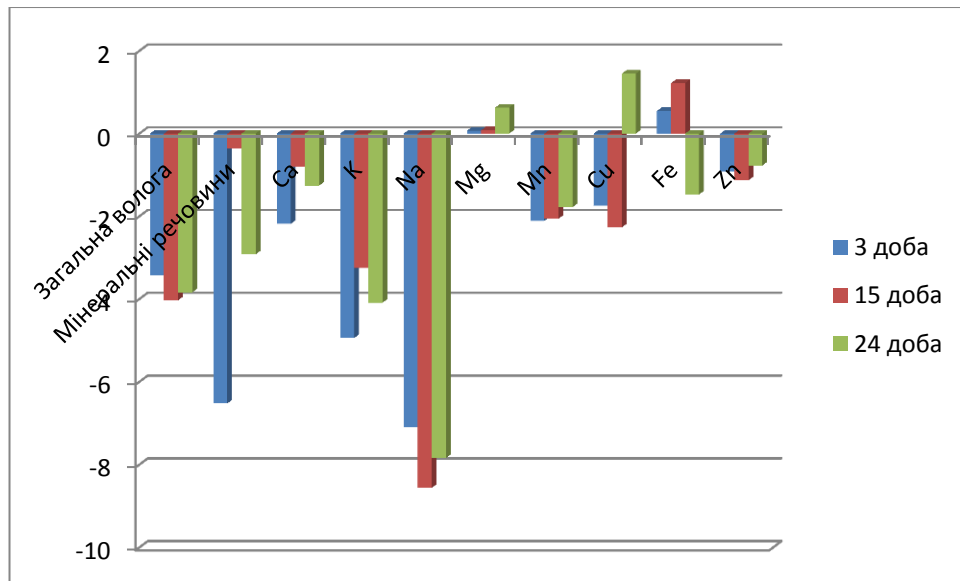


Рис. 3.33. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку за умов загальної дегідратації організму легкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Вивчення регенерату за допомогою растрового електронного мікроскопу вказує на наявність потоншених трабекул грубоволокнистої тканини, простір між якими збільшений (рис. 3.34). Подекуди між перекладками визначаються незначні розриви.

На 15 добу експерименту вивчення регенерату шляхом мікроаналізу поверхні кістки виявляється зменшення показників остеотропних елементів в дефекті, а саме рівень кальцію зменшується на 3,65% ($p < 0,05$), а фосфору – на 4,51% ($p > 0,05$). Стосовно кількісного складу елементів біля регенерату, то за рахунок гальмування їх виділення з кісткового резерву виникає зростання показників кальцію та фосфору на 2,67% ($p > 0,05$) та 2,57% ($p > 0,05$) від показників контролю. На відстані від дефекту кістки зростання остеотропних елементів визначається несуттєво.

На 24 добу експерименту мікроскопічно виявляються зони трабекул, між якими візуалізуються ділянки червоного кісткового мозку та залишки фіброретикулярної тканини.

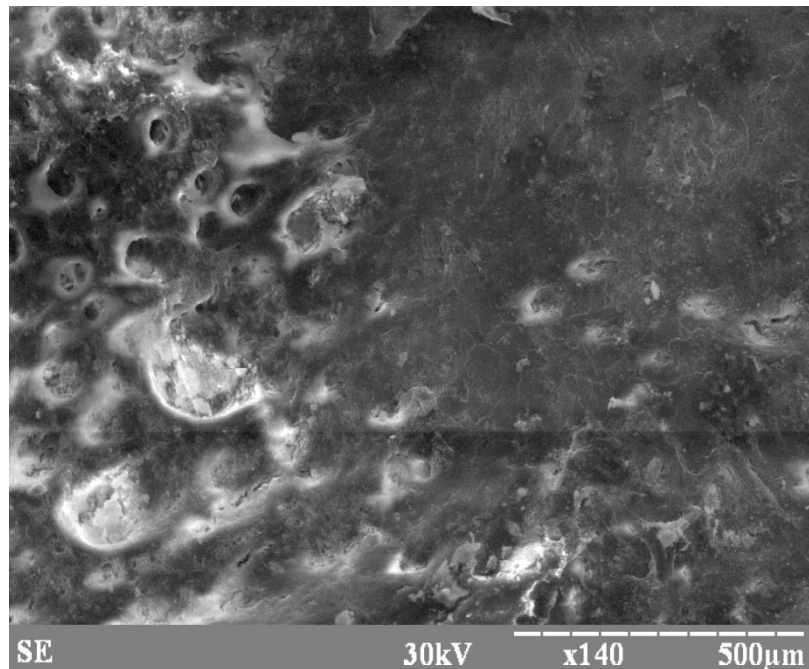


Рис. 3.34. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації легкого ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 140.

Товщина трабекул як на периферії, так і в центрі збільшується на 3,09% ($p < 0,05$) та 4,09% ($p < 0,05$) відповідно. У грубоволокнистій тканині починаються процеси перебудови (рис. 3.35). Відбувається формування структурних елементів подібних за будовою до первинних остеонів. Площа грубоволокнистої тканини збільшується в порівнянні з рівнем контрольної серії на 6,19% ($p < 0,05$). Відмічається незначне зниження вмісту пластинчастої кісткової тканини на 14,44% ($p < 0,05$). Фактично можна говорити про більш явні порушення кровопостачання кістки, про що свідчить зменшення діаметру капілярів на 4,02% ($p < 0,05$) та загальної площі судин на 9,98% ($p < 0,05$).

Хімічний склад регенерату у цей термін при загальній гіпогідрії легкого ступеня має незначні відхилення від показників хімічних елементів

контрольних тварин. Рівень вологи регенерату кістки зменшується на 3,84% ($p < 0,05$).

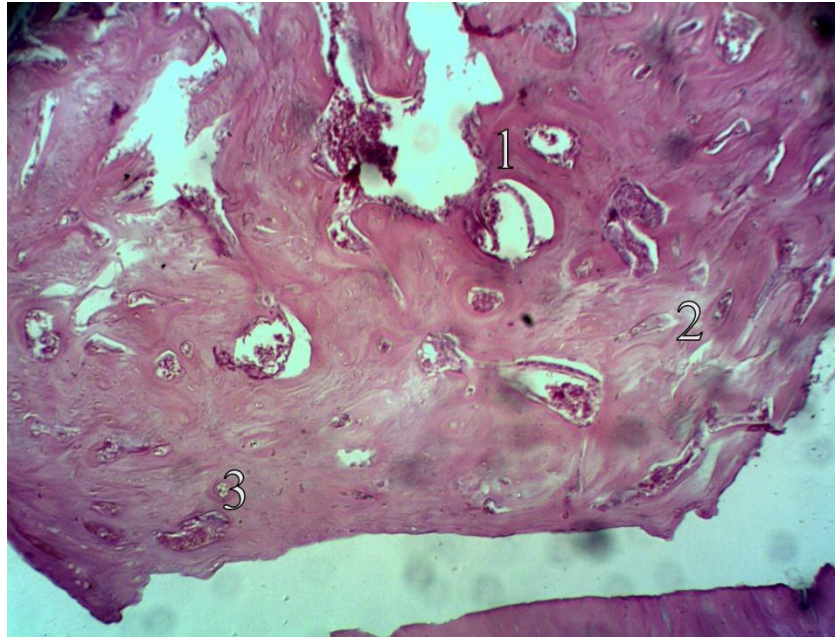


Рис. 3.35. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина;
- 3 - остеон.

З більш вагомих зрушень можна відмітити падіння рівня калію та натрію на 4,09% ($p > 0,05$) та 7,84% ($p > 0,05$) відповідно. Це свідчить про менш значний вплив легкого ступеня гіпогідрії на процеси кісткоутворення.

При растровій електронній мікроскопії на 24 добу експерименту кортикальна пластинка має однорідну структуру, але в деяких ділянках порушена за рахунок незначних розривів трабекул (рис. 3.36). Визначається майже щільний контакт регенерату з материнською кісткою. Мікроаналіз поверхні пошкодженої кістки вказує на прогнозоване зменшення остеотропних елементів в регенераті на 11,39% ($p < 0,05$) та 10,68% ($p > 0,05$) та збільшення їх біля дефекту та на відстані.

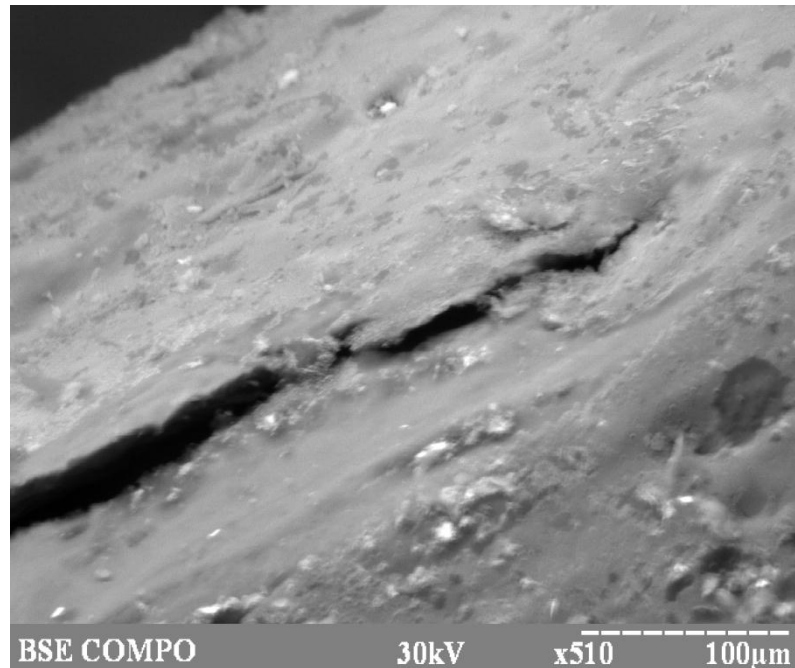


Рис. 3.36. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації легкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 510.

Рівень кальцію та фосфору біля дефекту вищий за показники контролю на 4,58% ($p < 0,05$) та 2,90% ($p > 0,05$), а на відстані від регенерату - на 1,92% ($p < 0,05$) та 1,21% ($p > 0,05$) більше, ніж рівень таких у тварин контрольної серії (рис. 3.37).

При легкому ступені зневоднення відмічається зниження остеометричних параметрів кістки, в порівнянні їх з показниками контролю, а саме довжина кістки – на 2,54% ($p < 0,05$), ширина проксимального та дистального епіфізів – на 1,01% ($p > 0,05$) та 3,58% ($p > 0,05$), що свідчить про затримку епіфізарного росту кістки. Передньо-задній розмір діафізу збільшений на 0,45% ($p > 0,05$), хоча його ширина зменшена на 0,45% ($p > 0,05$).

Не є виключенням негативного впливу зневоднення на кістку і показники мікротвердості. Так, в дефекті, число мікротвердості знижується на 2,66% ($p > 0,05$), а на відстані – на 2,33% ($p < 0,05$).

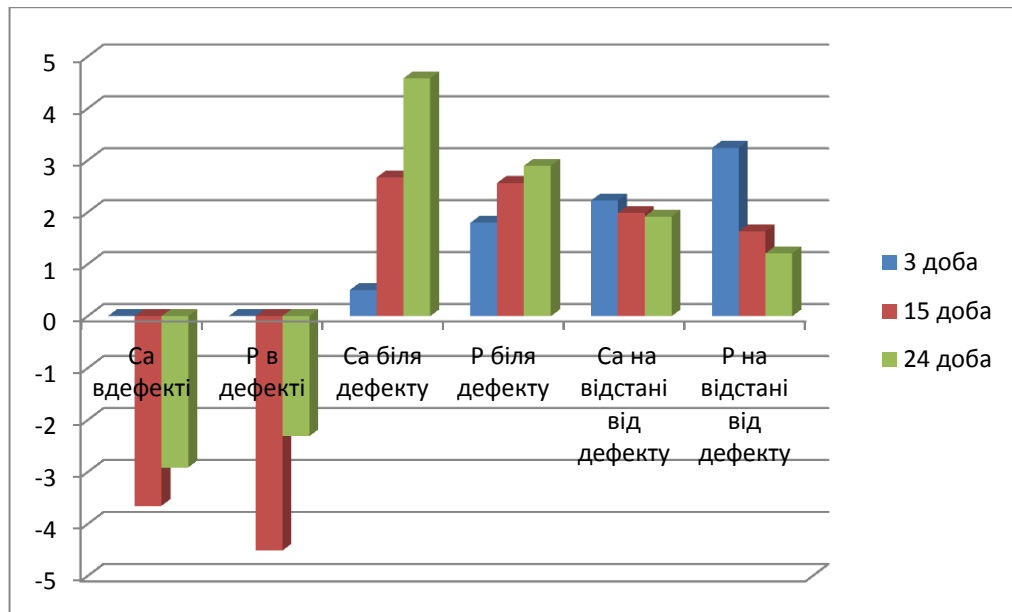


Рис. 3.37. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів зрілого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення легкого ступеня.

Макроскопічно на 3 добу при середньому ступені зневоднення візуалізується зона перелому, що являє собою дефект округлої форми, вміст якого речовина червоно-багрового кольору. Навколо утвореного перелому наявні набряклі тканини з зонами крововиливів.

У цей же термін при гістологічному дослідженні дефекту кістки мікроскопічно якісні характеристики майже не відрізняються від попередньої групи тварин. Кров'яний згусток, тяжі фібрину, кісткові уламки та прозапальні клітини (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити, нейтрофіли) – основні складові вмісту дефекту (рис. 3.38). При аналізі кількісної характеристики клітинного складу виявляється більш значне падіння в порівнянні з контролем рівня фібробластів (на 7,07% ($p < 0,05$)), макрофагів (на 4,85% ($p < 0,05$)), малодиференційованих клітин (на 12,45% ($p < 0,05$)). Показники лімфоцитів, плазмоцитів, нейтрофілів, навпаки, збільшуються (на 3,52% ($p < 0,05$), 2,94% ($p > 0,05$), 20,4% ($p < 0,05$)) (рис. 3.39). На периферії

дефекту виявляється грануляційна тканина, в яку, зі сторони інтактної материнської кістки проростають кровоносні капіляри.

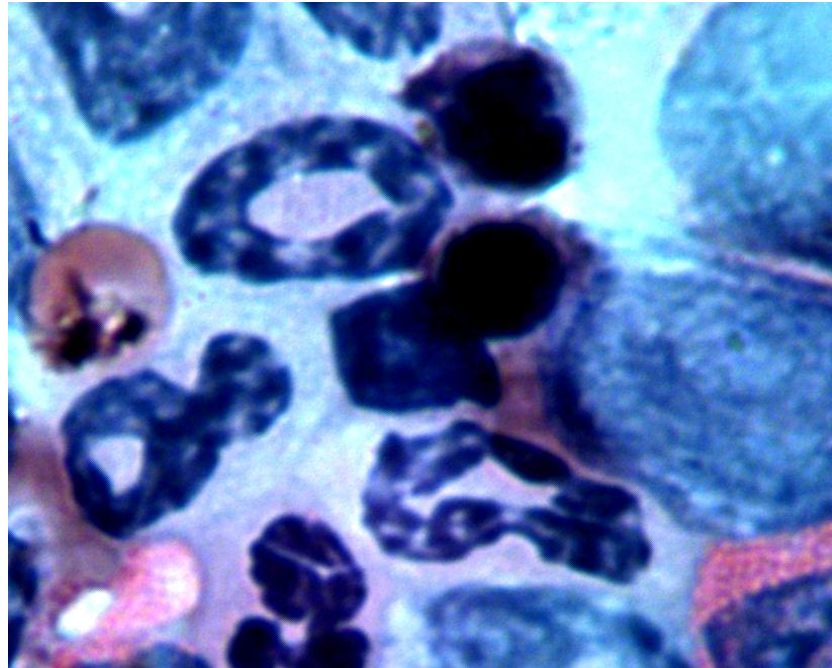


Рис. 3.38. Регенерат велигомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації середнього ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

Хімічний склад регенерату на 3 добу характеризується зниженням рівня майже всіх досліджуваних елементів. У регенераті виявляється зниження рівня води та мінеральних речовин на 6,54% ($p < 0,05$) та 11,04% ($p < 0,05$). Одночасно з цим відмічається падіння показників кальцію на 10,36% ($p < 0,05$), калію на 12,13% ($p < 0,05$) та натрію на 14,67% ($p < 0,05$). Досить суттєво зменшуються і показники марганцю та міді на 10,63% ($p < 0,05$) та 10,19% ($p < 0,05$).

Досліджуючи зону регенерату растровим електронним мікроскопом виявлено кров'яний згусток, що представлений щільною речовиною. Верифікуються еритроцити, як основний клітинний елемент гематоми.

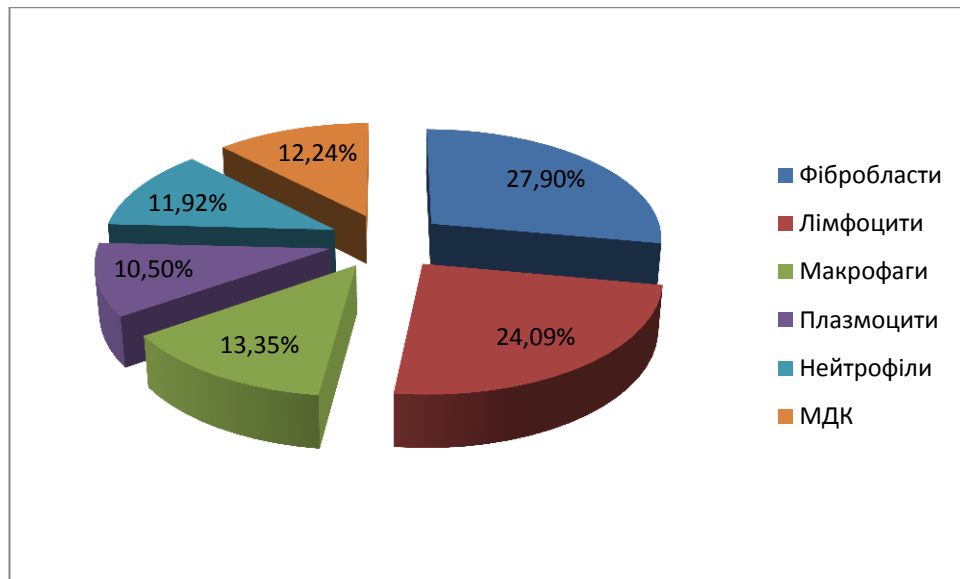


Рис. 3.39. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму середнього ступеня.

На 3 добу експерименту, визначаючи рівень остеотропних елементів в регенераті, прогнозовано отримали їх відсутність. Показники кальцію та фосфору біля дефекту та на відстані майже не відрізняються від показників групи контролю, що свідчить про відсутність процесу оссифікації.

На 15 добу після нанесення дефекту переважну площу займає грубоволокниста кісткова тканина (рис. 3.40), що представлена сіткою кісткових трабекул, товщина яких у порівнянні з контрольними тваринами зменшується як на периферії, так і в центрі на 9,64% ($p < 0,05$) та 12,6% ($p < 0,05$). Виявляються ділянки грануляційної тканини, яка в попередній і контрольній групах не визначалася. Значна ділянка дефекту містить фіброретикулярну тканину, кількість якої зменшується на 5,71% ($p > 0,05$). Водночас зменшується рівень і пластинчастої кісткової тканини на 7,4% ($p < 0,05$). Даний термін спостереження характеризується зменшенням і загальної площі судин на 10,63% ($p < 0,05$), яка в цей термін спостереження становить $376,39 \pm 1,78 \text{ мкм}^2$.

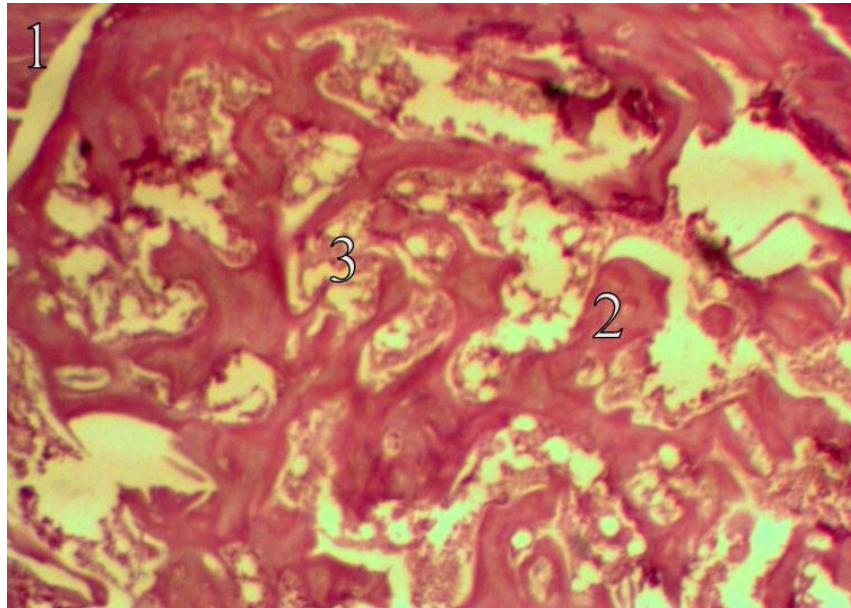


Рис. 3.40. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - фіброретикулярна тканина.

Показники хімічного складу регенерату на 15 добу експерименту варіюють. Кількість води та мінеральних речовин продовжує динамічно зменшуватися від показників контрольних тварин на 6,89% ($p < 0,05$) та 3,58% ($p < 0,05$). Про гальмування процесів кальцифікації свідчить зниження показників кальцію на 8,25% ($p < 0,05$). Водночас виявляється зменшення вмісту гідрофільних елементів (натрію та калію) на 10,42% ($p < 0,05$) та 16,65% ($p < 0,05$). Знижується рівень магнію та міді за рахунок участі цих елементів у процесах біохімічних реакцій. Рівень заліза несуттєво підвищується, так як відмічається гальмування зменшення площі кров'яного згустка, в якому знаходиться велика його кількість.

При дослідженні дефекту за допомогою растрової мікроскопії візуалізується трабекулярна сітка, площа якої менша за показники контролю.

Трабекули витончені, але збільшені у об'ємі за рахунок їх периферійного росту (рис. 3.41).



Рис. 3.41. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації середнього ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 900.

Мікроаналіз поверхні дефекту на 15 добу вказує на прогнозоване зменшення, в порівнянні з показниками контролю, рівня остеотропних елементів (кальцію та фосфору) в ділянці дефекту на 8,01% ($p < 0,05$) та 8,30% ($p < 0,05$) (рис. 3.42). За рахунок порушення вивільнення з кісткових депо цифрові значення цих елементів біля дефекту та на відстані динамічно збільшуються на 4,78% ($p < 0,05$) та 5,99% ($p < 0,05$) і 3,93% ($p < 0,05$) та 5,71% ($p < 0,05$).

Основну площу регенерату на 24 добу займає пластинчаста кісткова тканина. Окрім пластинчастої тканини визначаються ділянки грубоволокнистої кісткової тканини, яка піддається в подальшому резорбції.

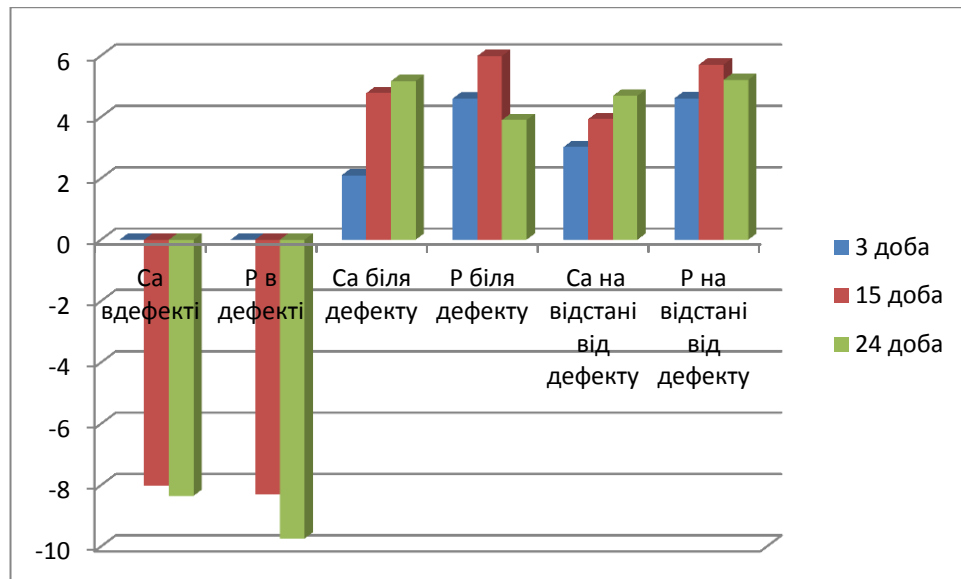


Рис. 3.42. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів зрілого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення середнього ступеня.

Регенерат щільно прилягає до інтактної кістки (рис. 3.43), має досить добре кровопостачання, але все ж таки загальна площа судин менша на 13,28% ($p < 0,05$), ніж у тварин контрольної серії. Морфометричне дослідження тканинного складу регенерату в цей термін вказує на зменшення площі пластинчастої кісткової тканини на 12,28% ($p < 0,05$), а площа грубоволокнистої, навпаки, збільшується на 8,13% ($p < 0,05$). Визначаються ділянки фіброретикулярної тканини, яка не є характерною для цього періоду у тварин контрольної серії.

Через 24 доби після нанесення перелому, вміст вологи та мінеральних речовин менший на 6,03% ($p < 0,05$) та 3,54% ($p < 0,05$) за показники контрольних тварин (рис. 3.44). Про порушення осифікації кістки свідчить падіння рівня кальцію на 9,02% ($p < 0,05$). При цьому визначається зменшення показників і гідрофільних елементів (калію та натрію) на 10,89% ($p < 0,05$) та 14,16% ($p < 0,05$). Пропорційно з регресією гематоми спостерігається і зниження рівня заліза (на 17,36% ($p < 0,05$)).

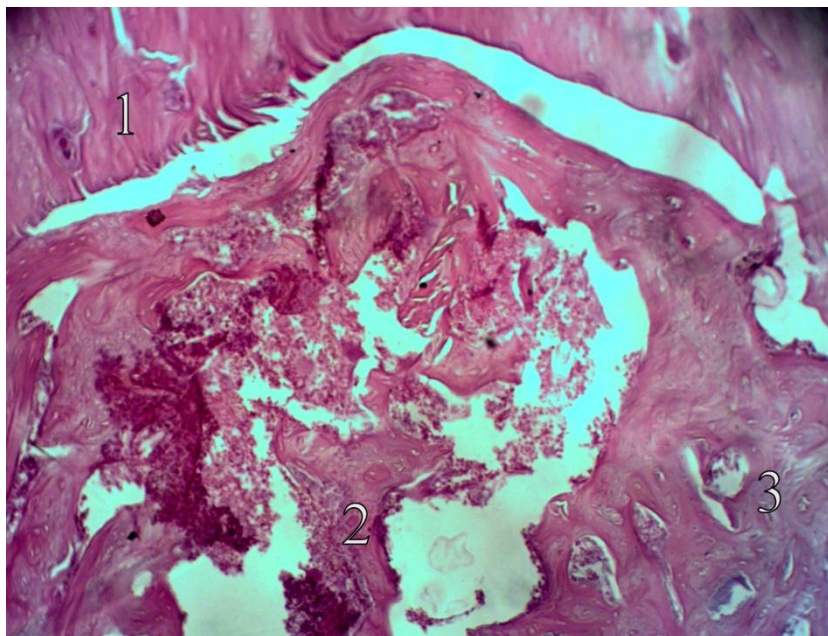


Рис. 3.43. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - трабекули грубоволокнистої кісткової тканини;
- 3 - пластинчаста кісткова тканина.

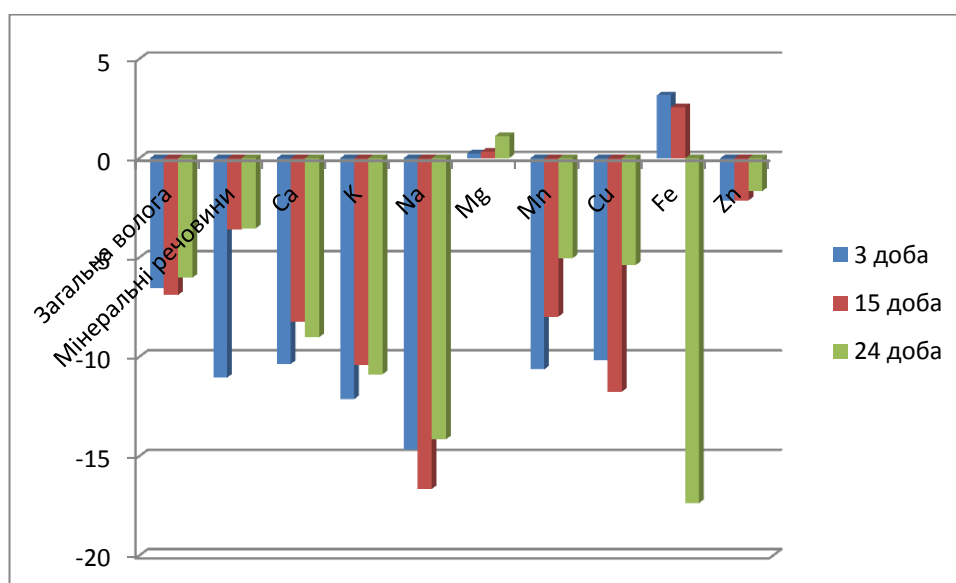


Рис.3.44. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку за умов загальної дегідратації організму середнього ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Мікроскопічно на 24 добу після початку експерименту можна побачити однорідну щільну речовину, що заповнює ділянку дефекту (рис. 3.45). Її структурними елементами є остеони пластинчастої тканини, між якими місцями зустрічаються ділянки резорбції, та потоншені трабекули грубоволокнистої кісткової тканини, що подекуди зазнають своїх розривів.

При дослідженні регенерату методом мікроаналізу поверхні дефекту спостерігається падіння рівня остеотропних елементів значно більше, ніж при попередньому ступені зневоднення в цій віковій групі. У порівнянні з показниками контролю вміст кальцію в дефекті знизився на 18,0% ($p < 0,05$), а фосфору на 19,80% ($p < 0,05$). Біля регенерату та на відстані від нього рівень остеотропних елементів підвищується на 5,17% ($p < 0,05$) та 3,90% ($p < 0,05$) і 4,69% ($p < 0,05$) та 5,21% ($p < 0,05$).

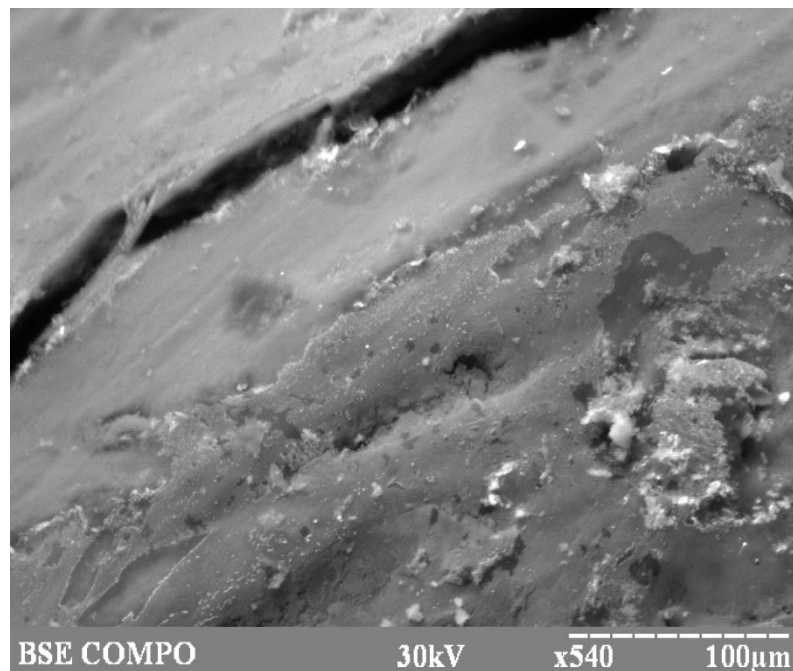


Рис. 3.45. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації середнього ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 540.

Спостерігається пряма залежність між ступенем дегідратації та остеометричними показниками. Довжина кістки зменшується на 3,88% ($p < 0,05$), ширина проксимального епіфізу - на 1,81% ($p < 0,05$), а ширина

дистального епіфізу – на 3,58% ($p < 0,05$). Передньо-задній розмір діафізу, навпаки, зростає на 0,9% ($p > 0,05$).

Вплив зневоднення відображається і на числі мікротвердості травмованої кістки. У самому дефекті цей показник становить 31,41 кгс/мм², що в відсотковому співвідношенні менше на 9,51% ($p < 0,05$) за показники контрольних тварин, а на відстані зменшується на 5,28% ($p < 0,05$).

Важкий ступінь зневоднення чинить сам по собі негативну дію на нормальний перебіг репаративного процесу. Тому найяскравіші зміни в некомпенсованому організмі та безпосередня дія на певні органи спостерігається саме при цьому впливі. Вже на ранніх стадіях визначається порушення рівноваги як клітинного, так і тканинного компоненту регенерату.

На 3 добу при загальній дегідратації важкого ступеня помітне суттєве гальмування резорбції кров'яногостгустка. Мікроскопічно в гематомі визначаються еритроцити та клітини запального пулу (рис. 3.46). У кількісному аспекті серед клітинного компоненту зазнають змін всі досліджувані форми. Так, у порівнянні з контролем, рівень лімфоцитів, плазмоцитів та нейтрофілів збільшується на 4,77% ($p < 0,05$), 9,90% ($p < 0,05$) та 30,00% ($p < 0,05$) відповідно. Кількісний склад фібробластів та макрофагів, навпаки, знижується на 15,66% ($p < 0,05$) та 11,27% ($p < 0,05$) (рис. 3.47).

Значні зрушення спостерігаються і в хімічному складі. Визначається зменшення вмісту вологи та мінеральних речовин на 12,00% ($p < 0,05$) та 22,67% ($p < 0,05$) від контрольних показників. Вже на 3 добу спостерігається динамічне зменшення показників кальцію на 22,08% ($p < 0,05$). Одночасно зменшується і вміст гідрофільних елементів (калію та натрію) на 26,27% ($p < 0,05$) та 27,3% ($p < 0,05$), а також зі збільшенням площі гематомі підвищуються показники заліза на 2,62% ($p < 0,05$).

Дослідження методом мікроаналізу поверхні дефекту вказує на повну відсутність остеотропних елементів в зоні дефекту та незначне їх підвищення біля дефекту та на відстані від нього.

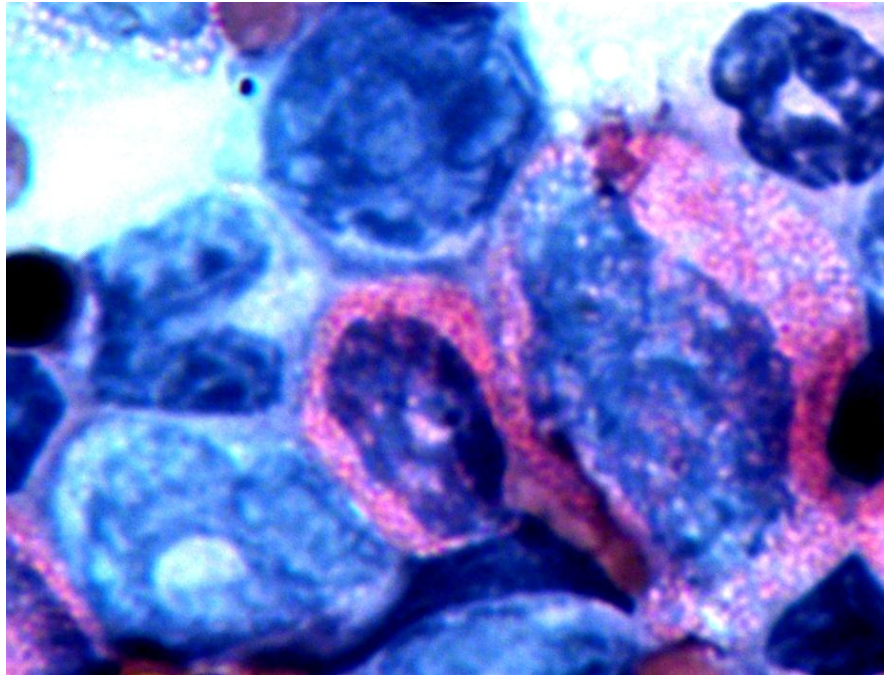


Рис. 3.46. Регенерат велигомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації важкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

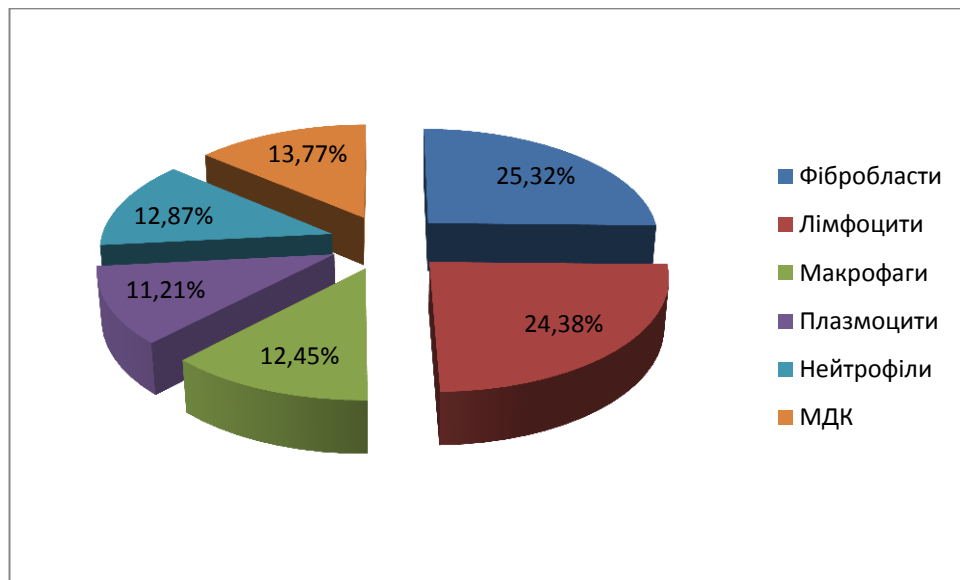


Рис. 3.47. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня.

На 15 добу спостереження в зоні регенерату при важкому ступені загального зневоднення організму ще зустрічаються залишки резорбуючої гематоми. На відміну від попередніх груп тварин у гістологічних препаратах визначаються ділянки незрілої грануляційної тканини. Основними тканинними компонентами в цей період спостереження залишаються грубоволокниста та фіброретикулярна тканини (рис. 3.48). Трабекули грубоволокнистої кісткової тканини розташовані біля інтактної кістки. Вони значно потоншуються як в центрі, так і на периферії. Вміст грубоволокнистої та пластинчастої тканин зменшується на 16,29% ($p < 0,05$) та 14,05% ($p < 0,05$), а площа фіброретикулярної тканини майже не відрізняється від значень контролю. Загальна площа судин також зменшується на 11,88% ($p < 0,05$), що вказує на порушення кровопостачання кістки.

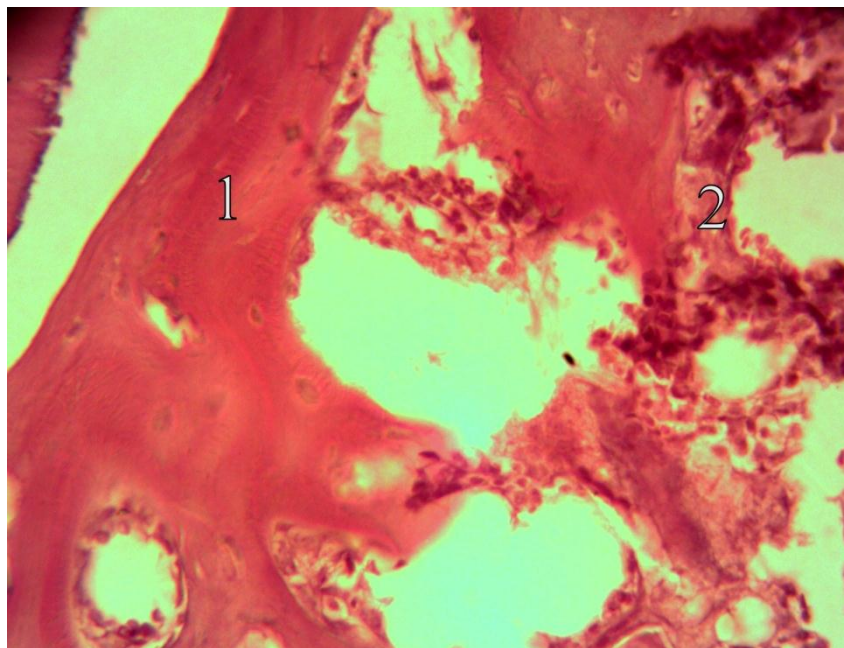


Рис. 3.48. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - витончені трабекули грубоволокнистої кісткової тканини;
- 2 - фіброретикулярна тканина.

У хімічному складі регенерату у даний термін спостереження виявляються явні зрушення (рис. 3.49). Так, дія зневоднення важкого ступеня приводить до того, що вміст водного та мінерального компонентів зменшується на 17,05% ($p < 0,05$) та 14,59% ($p < 0,05$). Спостерігається закономірне падіння вмісту кальцію, калію та натрію на 21,94% ($p < 0,05$), 24,54% ($p < 0,05$) та 31,7% ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками контролю. Відмічається значне зниження показників марганцю та міді на 26,09% ($p < 0,05$) та 23,85% ($p < 0,05$). Про залишки гематоми свідчить незначне підвищення рівня заліза на 5,46% ($p > 0,05$).

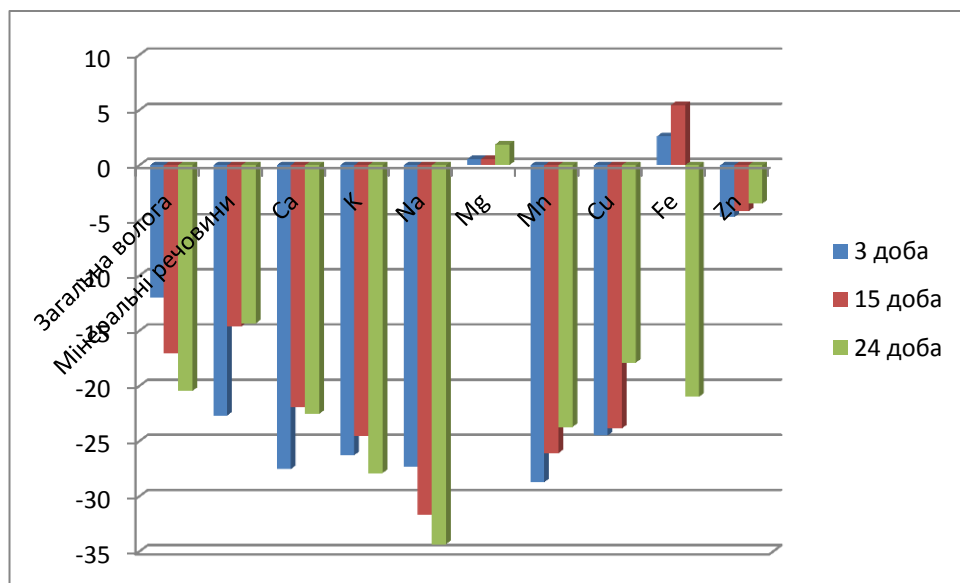


Рис. 3.49. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

На 15 добу при дослідженні ділянки дефекту методом растрової електронної мікроскопії визначається менша кількість потоншених трабекул, між якими зустрічаються розриви (рис. 3.50). Міжтрабекулярний простір збільшений, контакт регенерату з кісткою не щільний.

Дослідження за допомогою зондового мікроаналізу поверхні регенерату вказує на суттєві порушення кальцифікації вже на 15 добу експерименту. Про це свідчить прогнозоване зменшення вмісту кальцію та

фосфору в регенераті на 9,11% ($p < 0,05$) та 10,43% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Натомість, показники цих елементів збільшуються біля дефекту на 8,01% ($p < 0,05$) та 7,34% ($p < 0,05$), а також на відстані від нього на 4,87% ($p < 0,05$) та 7,22% ($p < 0,05$).

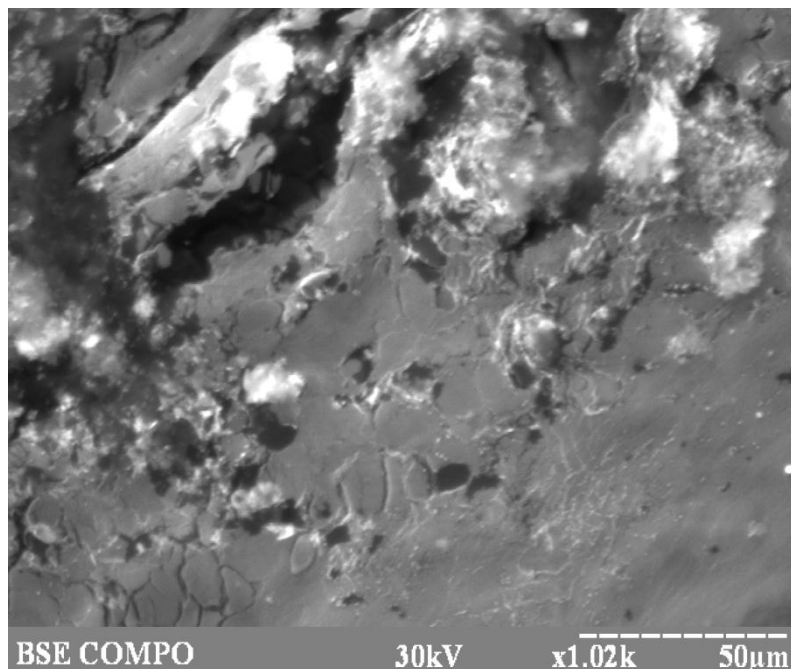


Рис. 3.50. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 1020.

На 24 добу експерименту кістковий мозоль виповнює всю площину дефекту кістки. Основними гістоструктурами регенерату є грубоволокниста та пластинчаста кісткові тканини (рис. 3.51). Про затримку процесів ремоделювання свідчить збільшення площі грубоволокнистої кісткової тканини на 12,26% ($p < 0,05$) та значне зменшення на 20,84% ($p < 0,05$) пластинчастої тканини. Між потоншеними трабекулами грубоволокнистої тканини виявляються залишки фіброретикулярної тканини, яка не є характерною для даного терміну спостереження в нормі. Відбувається потоншення кісткових трабекул в центрі потоншуються на 13,16% ($p < 0,05$), а на периферії на 10,84% ($p < 0,05$). Пластинчаста тканина представлена

несформованими первинними остеонами. Візуалізуються розриви між регенератом та інтактною кісткою.

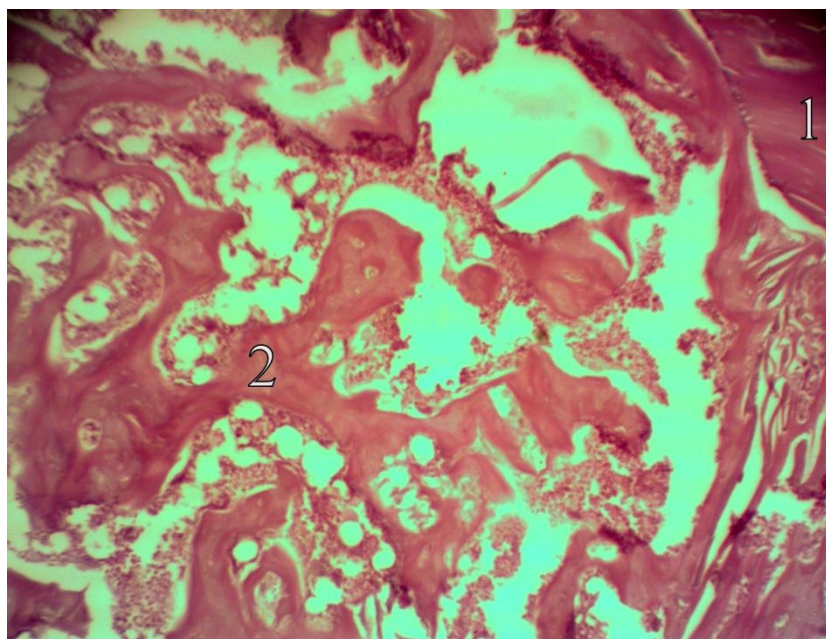


Рис. 3.51. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина.

Хімічний аналіз регенерату на 24 добу вказує на зменшення кількості води та мінеральних речовин на 20,46% ($p < 0,05$) та 14,34% ($p < 0,05$) відповідно. На суттєві порушення кальцифікації вказує значне зменшення показників кальцію на 22,54% ($p < 0,05$) від показників контролю. Важкий ступінь зневоднення призводить до падіння рівня гідрофільних елементів (калію та натрію) на 27,90% ($p < 0,05$) та 34,34% ($p < 0,05$). Спостерігається зменшення й інших хімічних елементів, окрім магнію, рівень якого незначно зріс.

При дослідженні травмованої кістки методом растрової електронної мікроскопії на 24 добу можна виявити розширення міжтрабекулярних

просторів, затримку утворення кісткових балочок, їх потоншення та гальмування формування пластинчастої кісткової тканини (рис. 3.52).

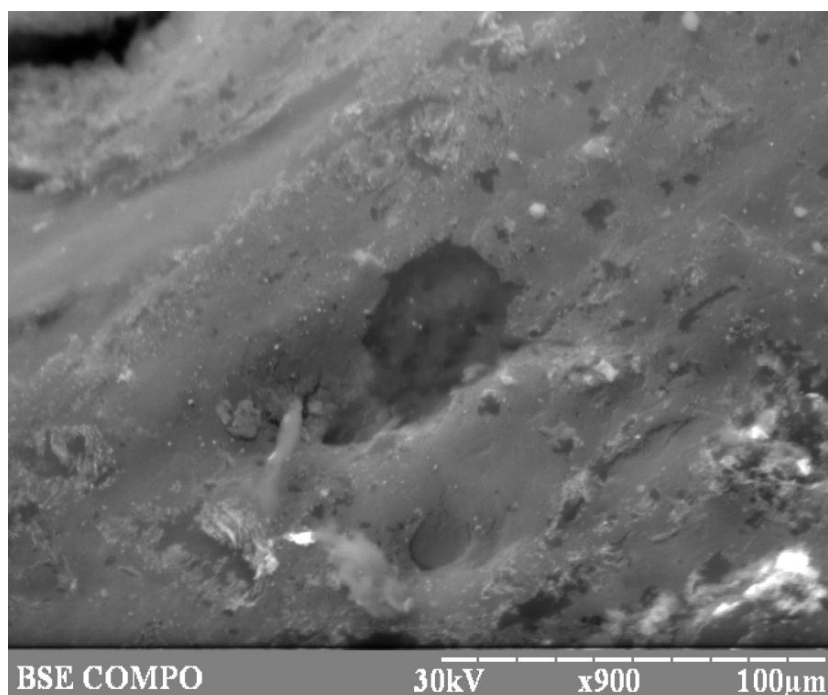


Рис. 3.52. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 900.

При зондовому мікроаналізі поверхні зони дефекту травмованої кістки про грубі порушення кальцифікації свідчить падіння рівня кальцію та фосфору на 20,26% ($p < 0,05$) та 21,95% ($p < 0,05$) відповідно контролю. Натомість, показники кальцію і фосфору біля дефекту, як і в попередніх стадіях, збільшені на 8,70% ($p < 0,05$) та 7,94% ($p < 0,05$), а на відстані від нього - на 6,27% ($p < 0,05$) та 7,31% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 3.53).

При дослідженні травмованої великогомілкової кістки відмічається зниження остеометричних показників як відносно попередньої групи тварин, так і відносно контрольних показників. Довжина досліджуваної кістки менша за контрольну на 7,68% ($p < 0,05$) і складає $26,21 \pm 0,19$ мм. Залежно від ступеня дегідратації зменшуються і показники епіфізарного росту кістки, про що свідчить зменшення ширини проксимального та дистального епіфізів на

3,82% ($p < 0,05$) та 6,50% ($p < 0,05$) від ширини досліджуваних показників контрольної групи щурів. Розміри діафізу - ширина та передньо-задній розмір, навпаки, збільшуються на 3,15% ($p > 0,05$) та 1,8% ($p > 0,05$).

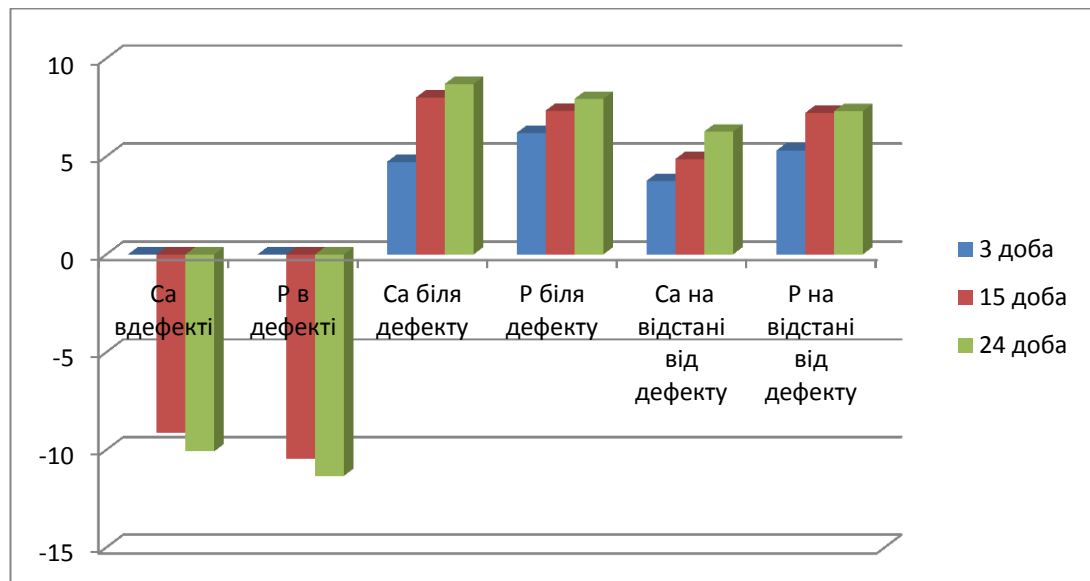


Рис. 3.53. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів зрілого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення середнього ступеня.

Показники мікротвердості в дефекті зазнають свого погіршення від показників контрольної групи на 13,14% ($p < 0,05$), а на відстані від дефекту на 6,99% ($p < 0,05$) і становить 104,39 кгс/мм².

Характеристики міцності кістки, як і попередньо досліджувані параметри відображають негативний вплив зневоднення на кістку. Так, межа міцності на розтягнення менша за контрольну на 15,53% ($p < 0,05$), межа міцності на тиск – на 14,18% ($p < 0,05$). Враховуючи зниження показників остеометрії та міцності відмічається зниження і модуля Юнга на 6,1% ($p < 0,05$).

Основні результати даного розділу опубліковані в роботах [134,139,142,144].

3.4.Репаративний остеогенез довгих кісток скелета тварин старечого віку в умовах загального зневоднення організму

Макроскопічно препарат на 3 добу нічим не відрізняється від препаратів попередніх груп. Візуалізується дефект округлої форми, заповнений речовиною червоно-бурого кольору.

Група старечих щурів є показовою при всіх методах дослідження. Отримані результати експерименту значно відрізняються від попередніх вже на ранніх етапах спостереження. Так, клітинний склад регенерату на 3 добу спостереження зазнає значних кількісних змін (рис. 3.54). Вміст фібробластів та макрофагів зменшується на 6,49% ($p < 0,05$) та 3,15% ($p < 0,05$), на фоні збільшення плазмоцитів на 3,38% ($p > 0,05$), нейтрофілів - на 18,75% ($p < 0,05$) та мало диференційованих клітин - на 4,66% ($p < 0,05$) (рис. 3.55).

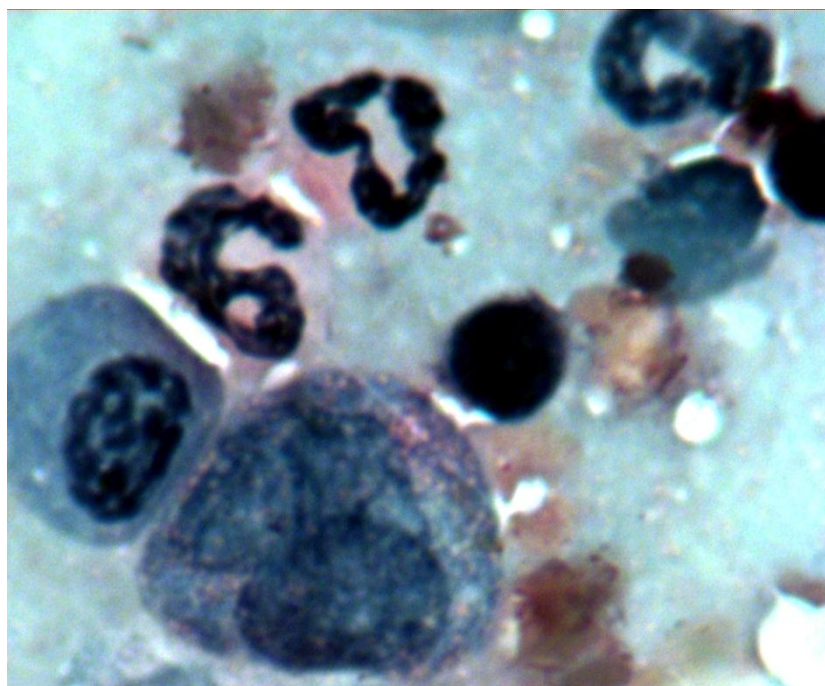


Рис. 3.54. Регенерат велигомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації легкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

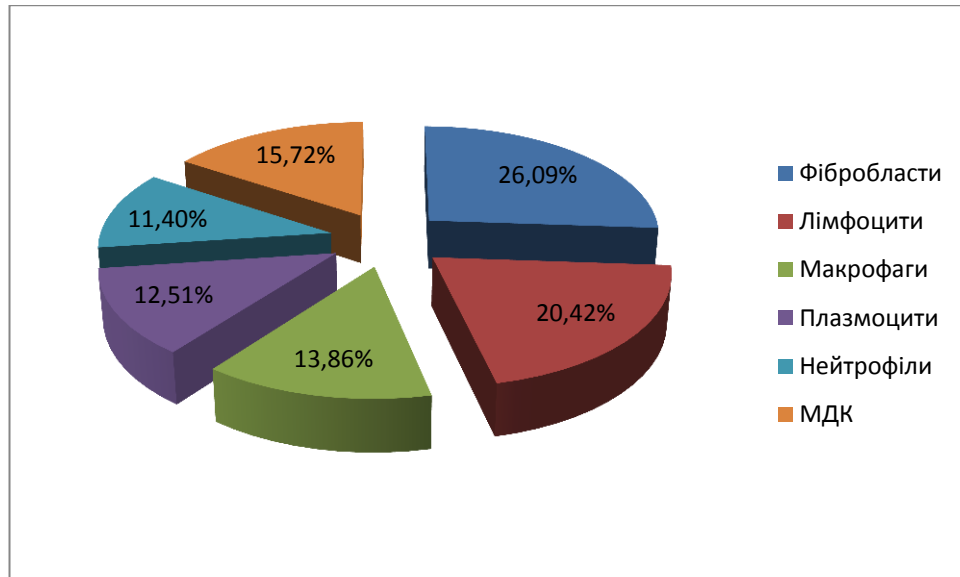


Рис. 3.55. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму легкого ступеня.

При хімічному дослідженні в цей термін спостереження виявлено зниження рівня майже всіх хімічних елементів. Показник вологи та мінеральних речовин зменшився у порівнянні з контролем на 6,30% ($p < 0,05$) та 7,21% ($p > 0,05$) відповідно. Зниження рівня кальцію (на 5,38% ($p > 0,05$)), калію (на 10,61% ($p < 0,05$)) та натрію (на 10,52% ($p < 0,05$)) свідчать про порушення регенераторних можливостей кістки вже на ранніх етапах остеогенезу. Відмічається незначне падіння кількості магнію, марганцю, міді та цинку. Спостерігається підвищення лише рівня заліза на 1,23% ($p > 0,05$).

При дослідженні методом растрової електронної мікроскопії на 3 добу експерименту виявляється безліч еритроцитів в ділянці перелому. Зондовий мікроаналіз поверхні кістки прогнозовано вказує на відсутність в зоні перелому кальцію та незначні сліди фосфору. Біля дефекту та на його відстані спостерігається незначне підвищення остеотропних елементів, але показники є недостовірними.

На 15 добу експерименту тканинний склад регенерату типовий і якісно не відрізняється від такого у групі контрольних щурів (рис. 3.56). Кількісні

зміни свідчать про явну затримку розвитку кісткового мозоля. Площа фіброретикулярної тканини підвищується на 6,06% ($p < 0,05$), а грубоволокнистої і пластинчастої кісткової тканини, навпаки, зменшується на 10,83% ($p < 0,05$) та 7,04% ($p < 0,05$) відповідно. Фіброретикулярна тканина знаходиться між кістковими трабекулами грубоволокнистої кісткової тканини, які подекуди розірвані між собою та мають неправильну форму. Товщина кісткових перекладок на периферії та в центрі менша на 14,43% ($p < 0,05$) та 12,98% ($p < 0,05$) за показники контрольної групи тварин. Як результат порушення остеогістогенезу відмічається і порушення кровопостачання кістки, про що свідчить зменшення загальної площі судин на 11,06% ($p < 0,05$) та їх середнього діаметру на 12,49% ($p < 0,05$) від показників групи контрольних тварин.

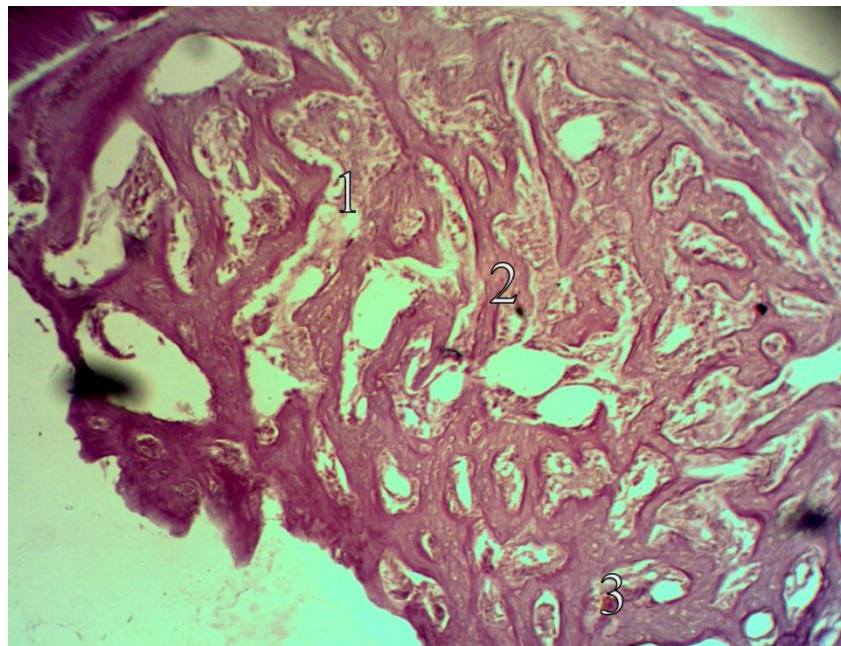


Рис. 3.56. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - розриви між трабекулами;
- 2 - фіброретикулярна тканина;
- 3 - залишки грануляційної тканини.

При дослідженні методом растрової електронної мікроскопії на 15 виявляються витоншені кісткові трабекули, в яких місцями спостерігаються розриви (рис. 3.57). Поряд з цими змінами визначається збільшення площі міжтрабекулярного простору.

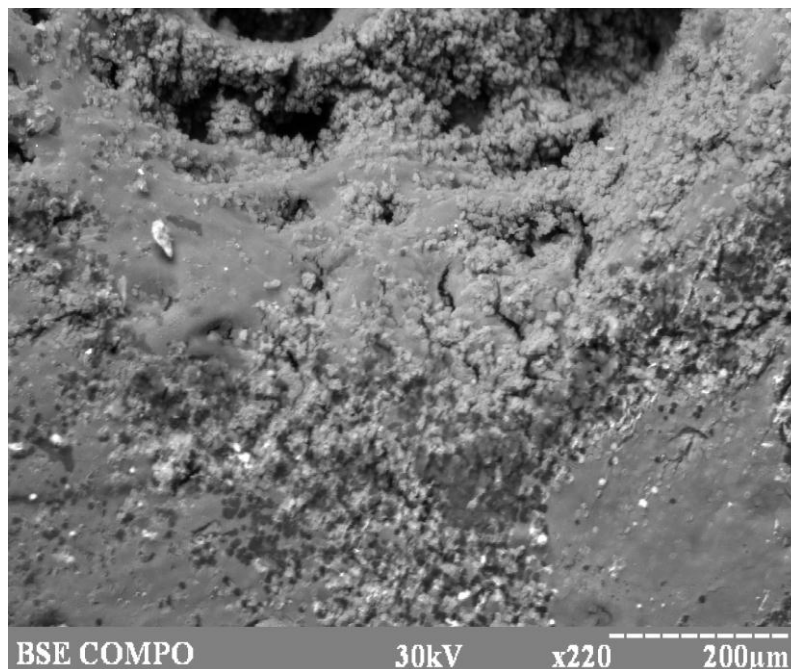


Рис. 3.57. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації легкого ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 220.

Рівень кальцію і фосфору при дослідженні поверхні кістки методом зондового мікроаналізу має подальшу тенденцію до його зниження в самому дефекті та підвищення на відстані від дефекту. Так, в зоні дефекту показники кальцію та фосфору знижуються на 5,88% ($p < 0,05$) та 6,31% ($p < 0,05$), натомість, відмічається підвищення їх рівня біля дефекту на 4,47% ($p < 0,05$) та 7,22% ($p < 0,05$), а також на відстані від перелому на 4,08% ($p < 0,05$) та 4,61% ($p > 0,05$) у порівнянні з показниками контролю.

Аналіз хімічного складу регенерату на 15 добу свідчить про падіння рівня всіх досліджуваних хімічних елементів (рис. 3.58). Рівень вологи зменшується на 6,07% ($p < 0,05$), а калію та натрію на 6,05% ($p < 0,05$) та

12,92% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем. Показники інших елементів знижуються не суттєво.

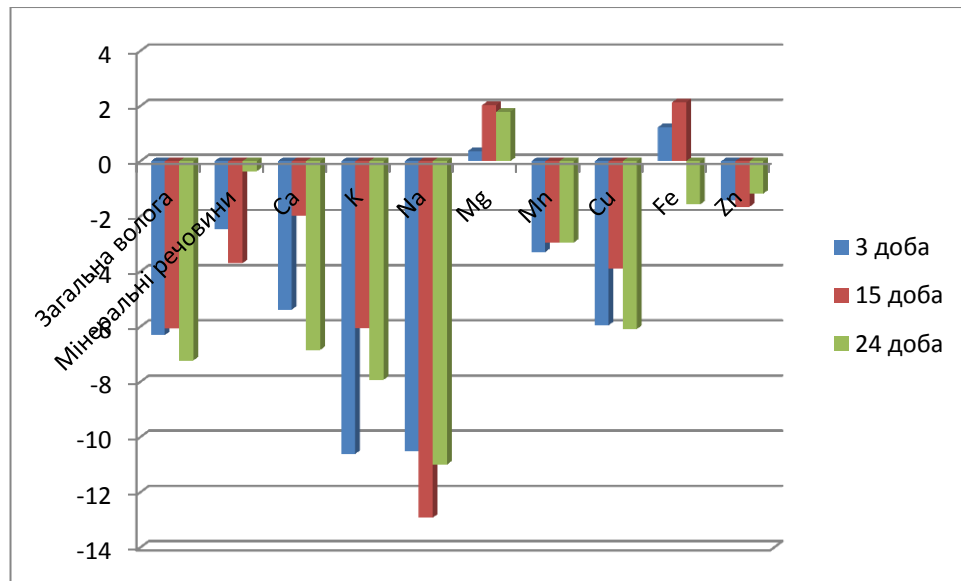


Рис. 3.58. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку за умов загальної дегідратації організму легкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Основними складовими регенерату на 24 добу є грубоволокниста та пластинчаста кісткові тканини (рис. 3.59), але їх кількісний склад відрізняється від контрольної групи тварин. Грубоволокнисту кісткову тканину складають дрібнопетлясті кісткові балки, між якими спостерігаються розриви. Трабекули потоншені як на периферії на 10,55% ($p < 0,05$), так і в центрі на 11,07% ($p < 0,05$). Відмічається збільшення площі грубоволокнистої кісткової тканини на 7,96% ($p < 0,05$). Площа пластичастої тканини, яку складають неправильної будови остеони, навпаки, зменшується на 18,37% ($p < 0,05$). Всі ці факти говорять про гальмування процесів ремоделювання в регенераті в даний термін спостереження. Зменшення загальної площі судин та їх середнього діаметру вказує на порушення кровопостачання новоутвореної кістки.



Рис. 3.59. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації легкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина;
- 3 - "материнська" кістка.

При растровій електронній мікроскопії регенерату на 24 добу виявляються неправильної форми потоншені кісткові балочки, між якими зустрічаються множинні розриви. Простір між трабекулами зростає в порівнянні з попереднім терміном (рис. 3.60). Про затримку розвитку пластинчастої кісткової тканини свідчать неправильної форми множинні остеони.

Кальцифікація регенерату прогнозовано порушується. Про це свідчить зменшення рівня кальцію та фосфору при дослідженні методом зондового мікроаналізу поверхні кістки (рис. 3.61). Так, в дефекті їх рівень зменшується на 9,82% ($p < 0,05$) та 8,84% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками контролю. Навпаки, біля дефекту їх рівень зростає на 4,28% ($p < 0,05$) та 4,57% ($p < 0,05$), а на відстані – на 0,40% ($p > 0,05$) та 0,58% ($p > 0,05$).

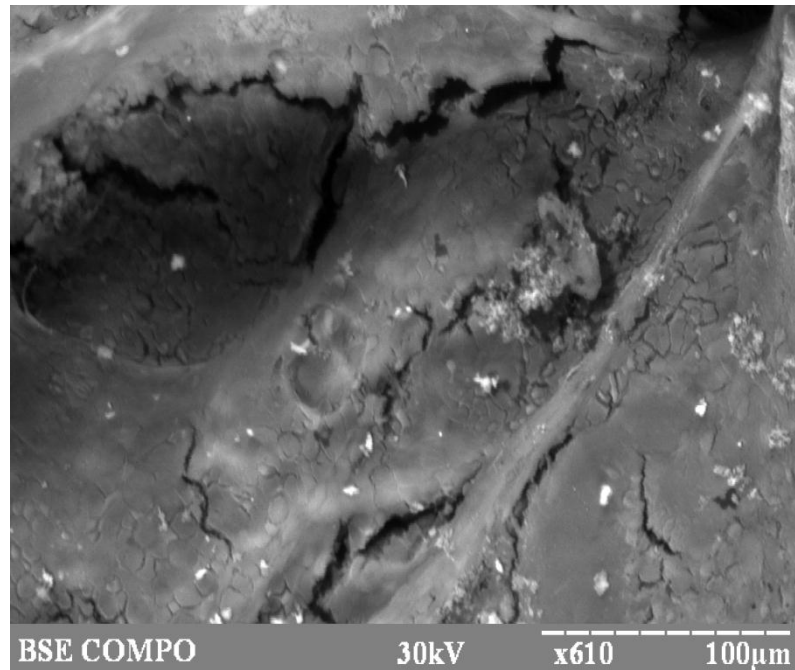


Рис. 3.60. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 610.

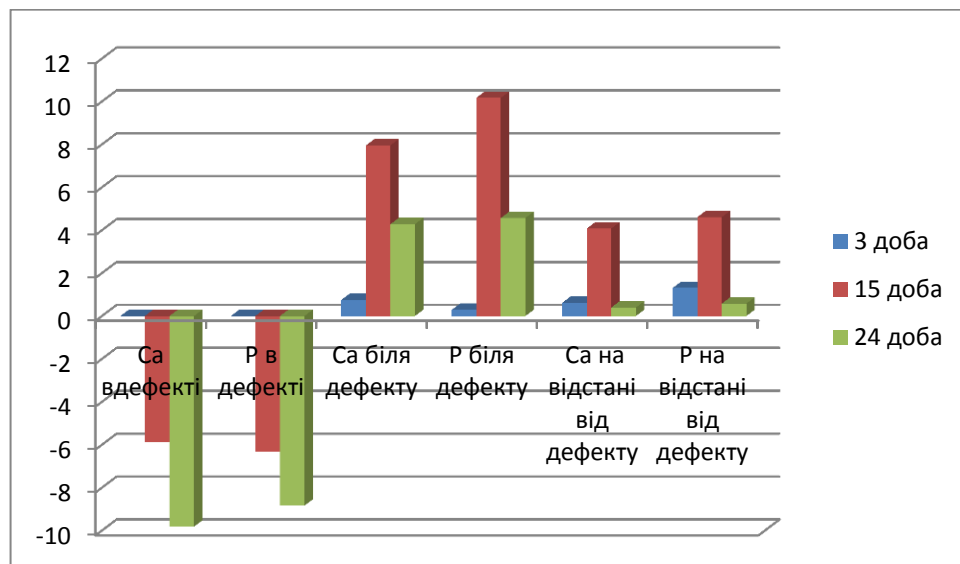


Рис. 3.61. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів старечого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення легкого ступеня.

При дослідженні хімічного складу регенерату через 24 доби відмічається стале падіння показників всіх хімічних елементів. Так, рівень вологи зменшився на 7,23% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Показники калію та натрію зменшилися на 7,93% ($p < 0,05$) та 11,0% ($p < 0,05$). Падіння рівня інших досліджуваних елементів є незначним.

Показники остеометрії даного строку спостереження вказують на затримку росту кістки в довжину, про що свідчить зменшення її довжини на 4,73% ($p < 0,05$). Ширина проксимального та дистального епіфізів менша на 2,17% ($p < 0,05$) та 3,74% ($p > 0,05$) від показників контрольної групи тварин. Але відзначається збільшення параметрів діафізу: ширини – на 1,76% ($p > 0,05$) та передньо-заднього розміру – на 1,28% ($p < 0,05$).

Число мікротвердості на 24 добу спостереження в дефекті та на відстані від нього зменшене в порівнянні з контрольною групою щурів та становлять $35,63 \pm 0,33$ кгс/мм² та $121,41 \pm 0,37$ кгс/мм².

При вивченні тривкісних показників визначається зменшений в порівнянні з контролем модуль Юнга на 4,73% ($p < 0,05$). Межа міцності на розтягнення та стискання також зазнають своїх змін в негативний бік, про що свідчить їх зниження на 7,21% ($p < 0,05$) та 5,11% ($p < 0,05$).

Макроскопічно зона дефекту на 3 добу при середньому ступені зневоднення не відрізняється від попередніх груп тварин – округлої форми дефект, заповнений гематомою, навколо якого визначаються множинні крововиливи.

Клітинний склад регенерату в цей термін експерименту якісно не змінений, але кількісно визначається деякий дисбаланс (рис. 3.62). Спостерігається падіння рівня фібробластів та макрофагів на 6,49% ($p < 0,05$) та 3,15% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, на фоні підвищення показників плазмоцитів та нейтрофілів на 3,38% ($p > 0,05$) та 18,75% ($p < 0,05$) (рис. 3.63). Враховуючи зменшення кількості фібробластів та макрофагів, як основних елементів у формуванні кістки можна припустити подальше порушення процесів репаративного остеогенезу.

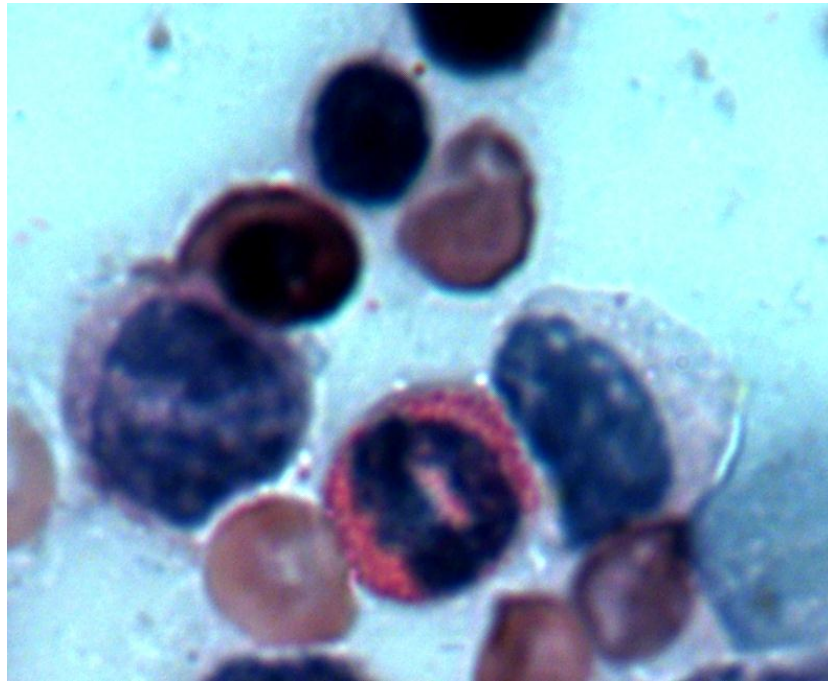


Рис. 3.62 Регенерат велигомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації середнього ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

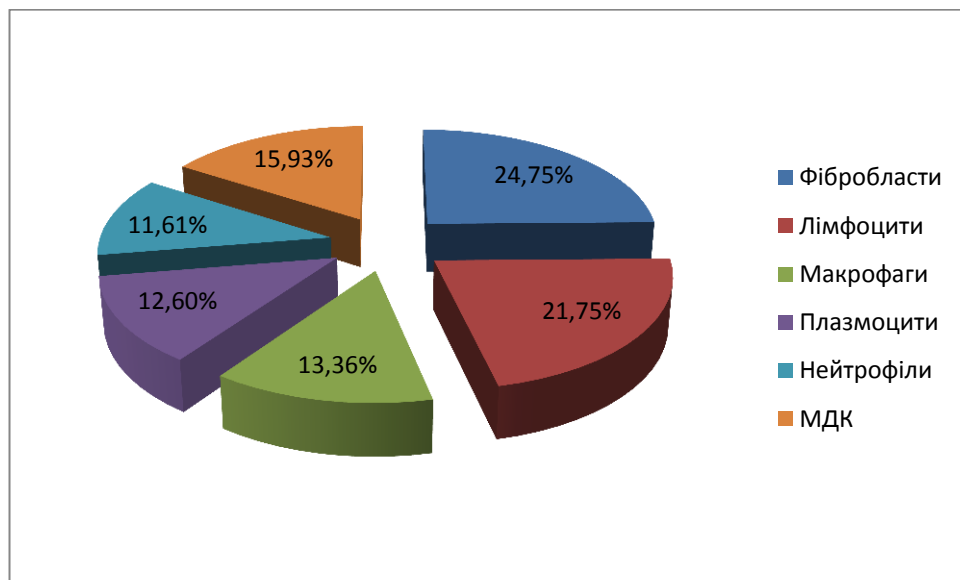


Рис. 3.63. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму середнього ступеня.

При растровій електронній мікроскопії на 3 добу візуалізується гематома, яка представлена щільною однорідною речовиною. Остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі в дефекті не виявлено, а біля дефекту та на відстані від нього спостерігається несуттєве їх збільшення.

При хімічному аналізі регенерату на 3 добу експерименту визначається падіння рівню майже всіх елементів, окрім заліза, рівень якого збільшений на 2,41% ($p < 0,05$). Вміст загальної вологи знизився на 10,17% ($p < 0,05$), мінеральної складової на 12,04% ($p < 0,05$), калію та натрію – на 18,65% ($p < 0,05$) та 19,93% ($p < 0,05$) відповідно. Крім цього, знижується рівень марганцю на 14,76% ($p < 0,05$) та міді на 11,80% ($p < 0,05$), що беруть участь у ферментативних процесах остеогенезу.

Основними гістоструктурами регенерату на 15 добу експерименту є фіброретикулярна та грубоволокниста кісткова тканини (рис. 3.64). Але все ж таки відмічаються кількісні та якісні відмінності цього терміну. Площа фіброретикулярної тканини збільшується у порівнянні з контролем на 8,02% ($p < 0,05$), а грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини, навпаки, зменшується на 14,24% ($p < 0,05$) та на 16,54% ($p < 0,05$). Типовою ознакою порушення остеогенезу поряд з вищевказаними змінами є наявність грануляційної тканини, у кількості 5,78% ($p < 0,05$), яка є нетиповою у даному періоді кісткоутворення. Спостерігається витончення кісткових трабекул грубоволокнистої тканини як на периферії на 21,7% ($p < 0,05$), так і в центральній частині на 16,33% ($p < 0,05$). Загальна площа судинного компоненту зменшена на 14,18% ($p < 0,05$), що вказує на порушення кровопостачання травмованої кістки.

Дослідження за допомогою зондового мікроаналізу поверхні кістки вказує на затримку процесів кальцифікації, на що вказує зменшення остеотропних елементів в дефекті, та навпаки, їх зростання на відстані від нього.

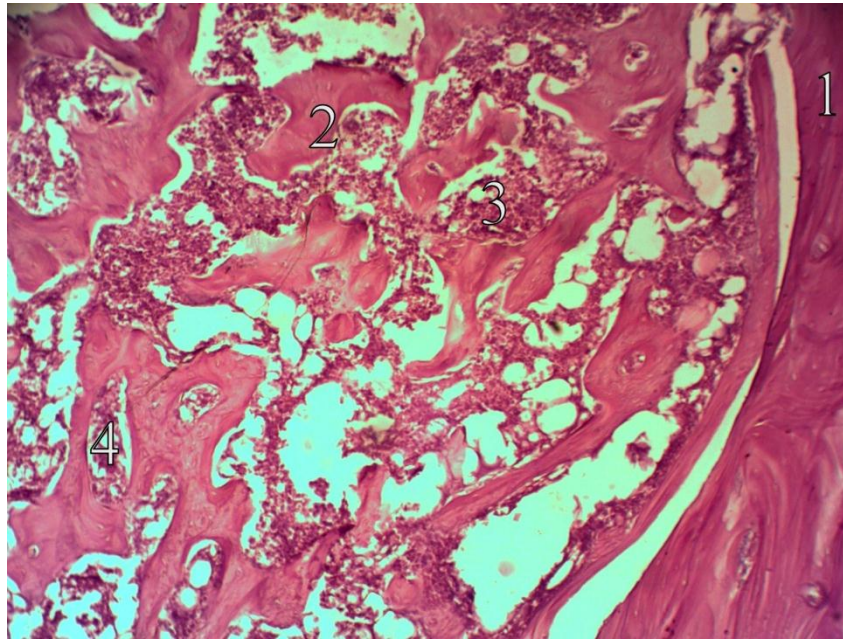


Рис. 3.64. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - фіброретикулярна тканина;
- 4 - грануляційна тканина.

Так, кількість кальцію і фосфору в дефекті на 16,23% ($p < 0,05$) та 17,12% ($p < 0,05$) зменшилась від показників контролю, а біля дефекту та на відстані, навпаки, відмічається їх збільшення на 6,07% ($p < 0,05$) та 8,31% ($p < 0,05$) і 6,81% ($p < 0,05$) та 7,26% ($p > 0,05$).

При вивченні регенерату методом електронної мікроскопії на 15 добу виявляється збільшення міжбалочного простору та звичайно потоншені дрібнопетлясті кісткові перекладки, між якими спостерігаються розриви (рис. 3.65).

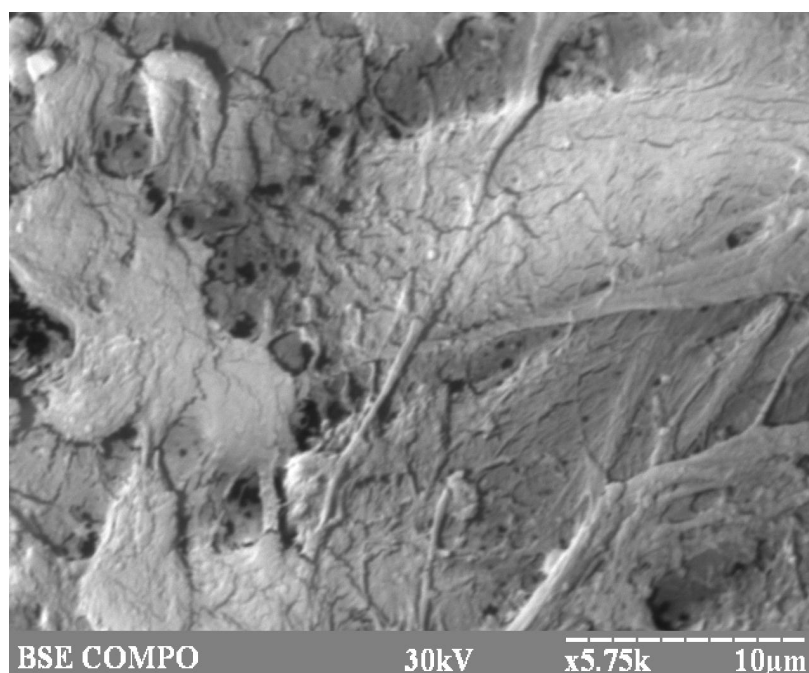


Рис. 3.65. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації середнього ступеня через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 5750.

Дослідження хімічного складу на 15 добу експерименту вказує на більш помітні зміни кількісного вмісту регенерату (рис. 3.66). Водний сектор регенерату зменшився на 11,61% ($p < 0,05$), вміст мінеральних речовин - на 6,84% ($p < 0,05$) від рівня групи контрольних тварин. Падіння рівня кальцію на 8,62% ($p < 0,05$) говорить про грубі порушення процесів кальцифікації кістки. Разом з тим спостерігається значне зменшення вмісту калію та натрію на 17,13% ($p < 0,05$) та 22,33% ($p < 0,05$) та хімічних елементів, що приймають участь у ферментативних процесах, а саме марганцю - на 11,46% ($p < 0,05$), міді - на 6,44% ($p < 0,05$) та цинку - на 3,45% ($p < 0,05$).

Пріоритетною гістоструктурою регенерату на 24 добу експерименту є пластинчаста кісткова тканина, яка представлена первинними остеонами неправильної форми, між якими зустрічаються множинні розриви.

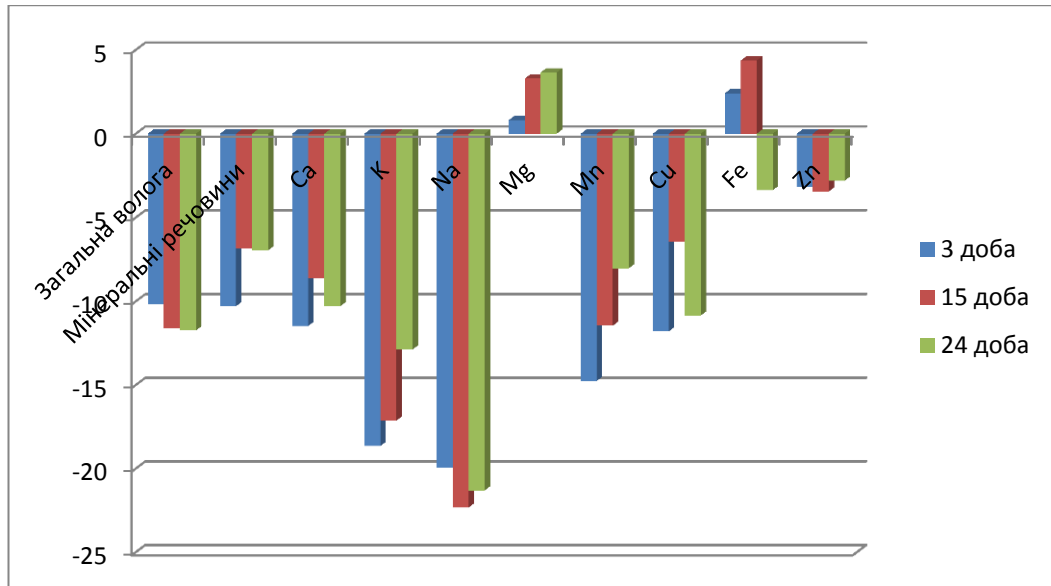


Рис. 3.66. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку за умов загальної дегідратації організму середнього ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Вміст пластинчастої кісткової тканини в умовах середнього ступеня загальної дегідратації організму зменшується на 23,90% ($p < 0,05$) (рис. 3.67). Іншим доволі значним за площею компонентом є грубоволокниста кісткова тканина. Вона представлена трабекулярними структурами, які мають потоншення як на периферії, так і в центрі на 15,85% ($p < 0,05$) та 16,50% ($p < 0,05$). Площа самої грубоволокнистої кісткової тканини підвищується на 10,15% ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи тварин. Нетиповим для даного періоду є залишки фіброретикулярної кісткової тканини в міжтрабекулярних просторах в кількості 5,18% ($p < 0,05$), що свідчить про порушення стадійності процесів остеогенезу. Загальна площа судин зменшується на 14,51% ($p < 0,05$).

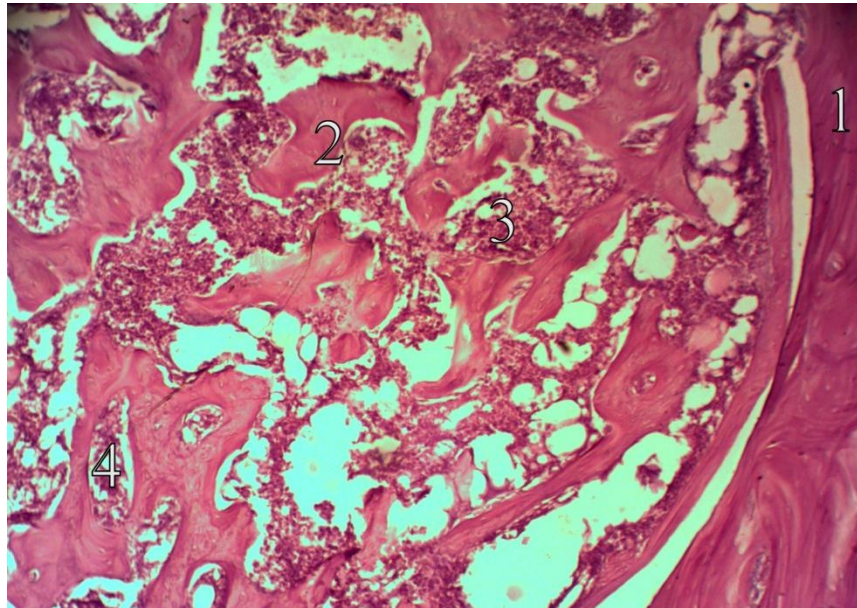


Рис. 3.67. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації середнього ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - залишки фіброретикулярної тканини;
- 4 - пластинчаста кісткова тканина.

При дослідженні травмованої кістки за допомогою растрової електронної мікроскопії суттєвих структурних змін в порівнянні з попередньою групою не спостерігається (рис. 3.68). Також візуалізуються потоншені перекладки грубоволокнистої тканини, між якими спостерігаються множинні розриви. Остеони пластинчастої кісткової тканини знаходяться опосередковано один від одного, місцями між ними спостерігаються розриви.

Методом зондового мікроаналізу поверхні регенерату виявляється зниження кальцію і фосфору в ділянці ушкодження на 14,99% ($p < 0,05$) та 14,40% ($p < 0,05$), а біля ушкодження та на відстані, навпаки, підвищення їх рівня за рахунок мобілізації в прилягаючих інтактних ділянках.

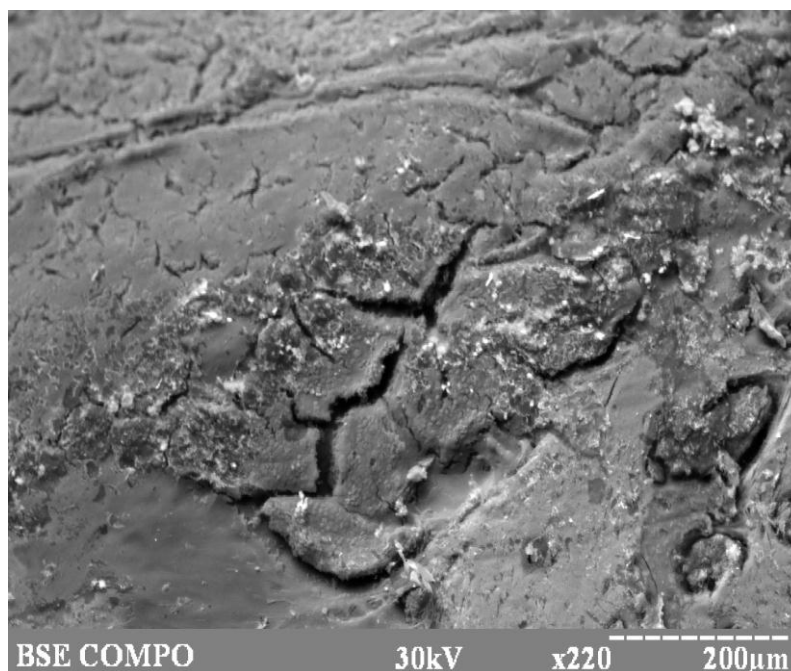


Рис. 3.68. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації середнього ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 220.

Показники остеотропних елементів біля дефекту підвищуються на 10,03% ($p < 0,05$) та 6,13% ($p < 0,05$), а на відстані від нього на 6,03% ($p < 0,05$) та 4,97% ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 3.69).

Дегідратація сама по собі призводить до дефіциту водного сектору, тому відмічається його втрата на 11,74% ($p < 0,05$). Про затримку кальцифікації кістки в даний термін свідчить зниження кількості кальцію на 10,29% ($p < 0,05$). На порушення остеогенезу вказує і значне падіння показників гідрофільних елементів натрію і калію на 21,31% ($p < 0,05$) та 12,88% ($p > 0,05$). Відсоток магнію, міді, марганцю та цинку менший за аналогічні показники як контрольних тварин, так і тварин попередньої стадії.

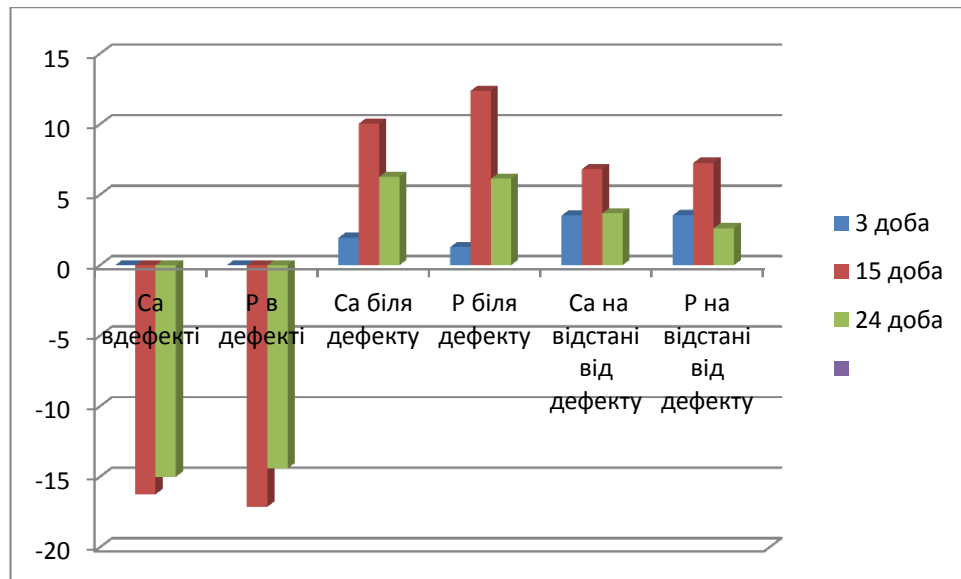


Рис. 3.69. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів старечого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення середнього ступеня.

Вплив гіпогідрії на репаративну регенерацію травмованої кістки призводить до дисбалансу досліджуваних показників остеометрії, мікротвердості та міцності. У результаті цих порушень відмічається затримка росту кістки в довжину на 6,88% ($p < 0,05$), та ширини проксимального та дистального епіфізів на 3,15% ($p < 0,05$) та 4,99% ($p < 0,05$). Число мікротвердості зменшується як в дефекті, так і на відстані від нього на 9,92% ($p < 0,05$) та 8,23% ($p < 0,05$) відповідно. Враховуючи вікові особливості тварин та ступінь зневоднення, межа міцності на розтягнення та стискання має суттєві відхилення від контрольних показників. Межа міцності на розтягнення менша на 16,17% ($p < 0,05$), а на стискання – на 11,09% ($p < 0,05$). В прямій залежності від цих показників знаходиться і модуль Юнга, який зменшився на 6,89% ($p < 0,05$).

Найважчі зміни репаративного остеогенезу при негативному впливі загального зневоднення на організм можна виявити у старечих особин саме при важкому ступені дегідратації організму і вже на ранніх етапах.

Макроскопічно препарат ушкодженої кістки нічим не відрізняється від таких препаратів інших вікових груп, але при мікроскопічному дослідженні на 3 добу привертає увагу на себе гематома, площа якої більша за площу попередніх груп і контролю.

Клітинний склад регенерату якісно не змінений, але кількісно виявляються суттєві зміни в порівнянні з показниками контролю (рис. 3.70). Видимо підвищуються показники клітин запалення (лімфоцитів та нейтрофілів) на 9,87% ($p < 0,05$) та 30,20% ($p < 0,05$) відповідно. Натомість, рівень фібробластів та макрофагів стрімко знижується (на 19,43% ($p < 0,05$) та 12,37% ($p < 0,05$)) (рис. 3.71). Все це свідчить про активну запальну реакцію в місті ушкодження.

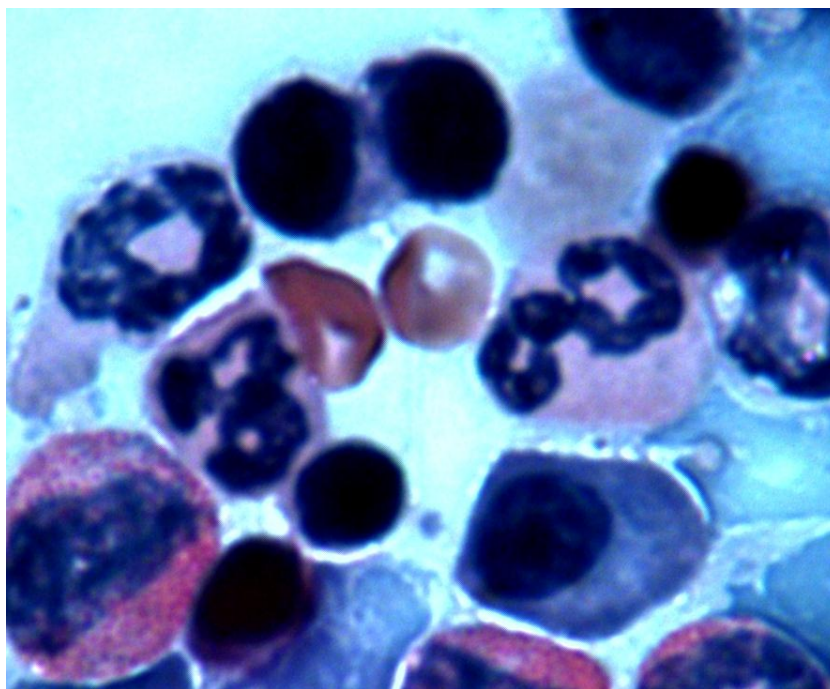


Рис. 3.70. Регенерат велигомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загальної дегідратації важкого ступеня. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

При дослідженні растровим електронним мікроскопом на 3 добу спостерігається суцільний шар, що на всьому протязі заповнює дефект. Складовою є еритроцити, які служать остовом регенерату в даний термін.

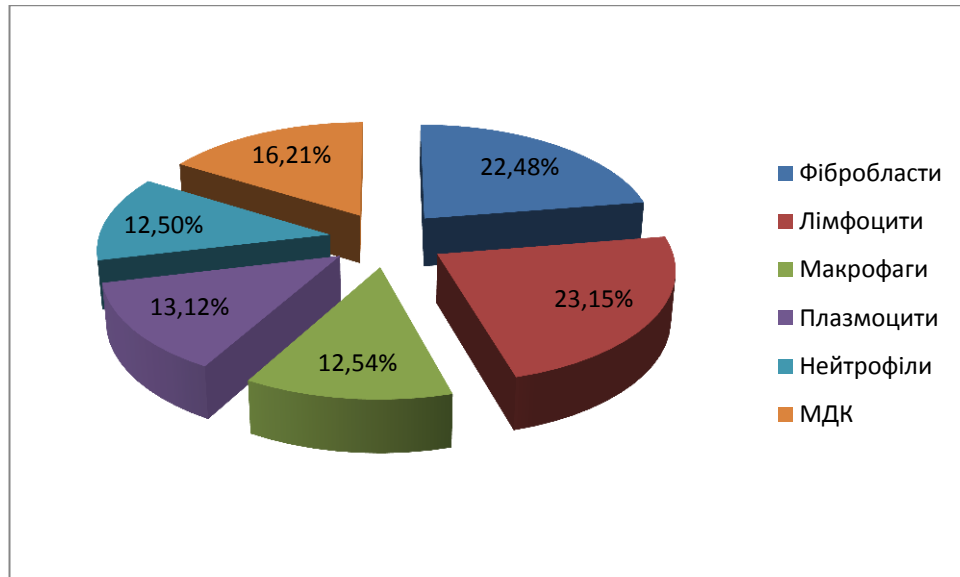


Рис. 3.71. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня.

При зондовому мікроаналізі суттєвих змін остеотропних елементів порівняно з попередніми групами та контролем не спостерігається.

Вже на 3 добу експерименту визначаються видимі зміни хімічного складу регенерату. Про активний вплив дегідратації на організм свідчить втрата вологи, рівень якої нижчий, ніж у тварин контрольної серії щурів, на 33,01% ($p < 0,05$). При вивченні показників хімічного складу регенерату виявляється зменшення майже всіх досліджуваних елементів на фоні незначного підвищення рівня заліза на 4,48% ($p > 0,05$).

Результат негативної дії зневоднення на процеси репарації кістки продовжуємо спостерігати й на 15 добу дослідження. У даний термін спостереження виявляється порушення стадійності репаративного остеогенезу, про що свідчить наявність залишків грануляційної тканини, що є нехарактерним для даного терміну репаративної регенерації. Домінантною в цей термін є грубоволокниста кісткова тканина (рис. 3.72), але все ж таки її рівень зменшився на 19,35% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем. Трабекули грубоволокнистої кісткової тканини потоншені на периферії на 31,11%

($p < 0,05$) і в центральній частині на 25,22% ($p < 0,05$). Навпаки, визначається збільшення площі фіброретикулярної тканини на 11,03% ($p < 0,05$). Вміст пластинчастої тканини, яка представлена первинними остеонами з множинними розривами між ними, зменшується на 19,80% ($p < 0,05$).

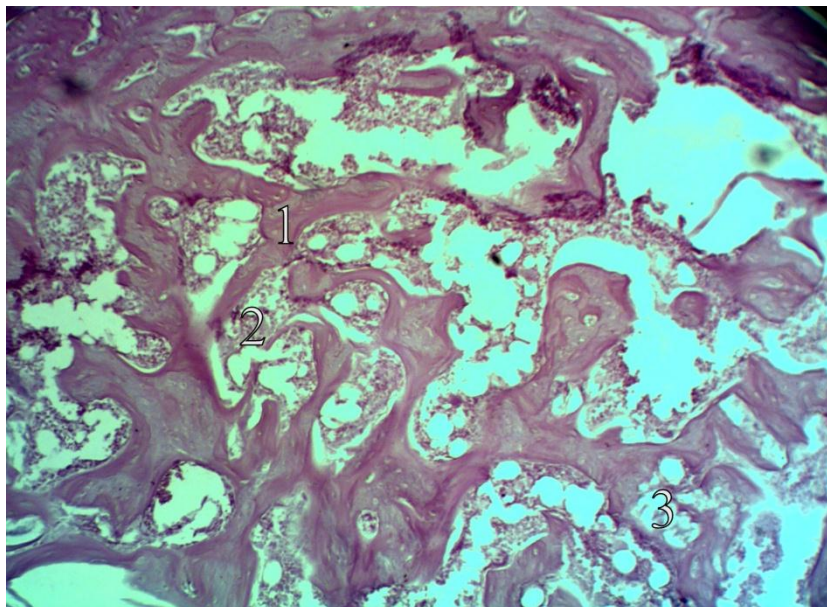


Рис. 3.72. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - фіброретикулярна тканина;
- 3 - залишки грануляційної тканини.

При вивченні остеотропних елементів в регенераті методом зондового мікроаналізу поверхні кістки виявляємо подальше зниження показників кальцію і фосфору в регенераті, а саме на 22,57% ($p < 0,05$) та 23,43% ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками контролю. Біля самого регенерату та на відстані зафіксовано зростання досліджуваних елементів на 10,32% ($p < 0,05$) та 10,35% ($p < 0,05$) і на 10,15% ($p < 0,05$) та 13,05% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 3.73).

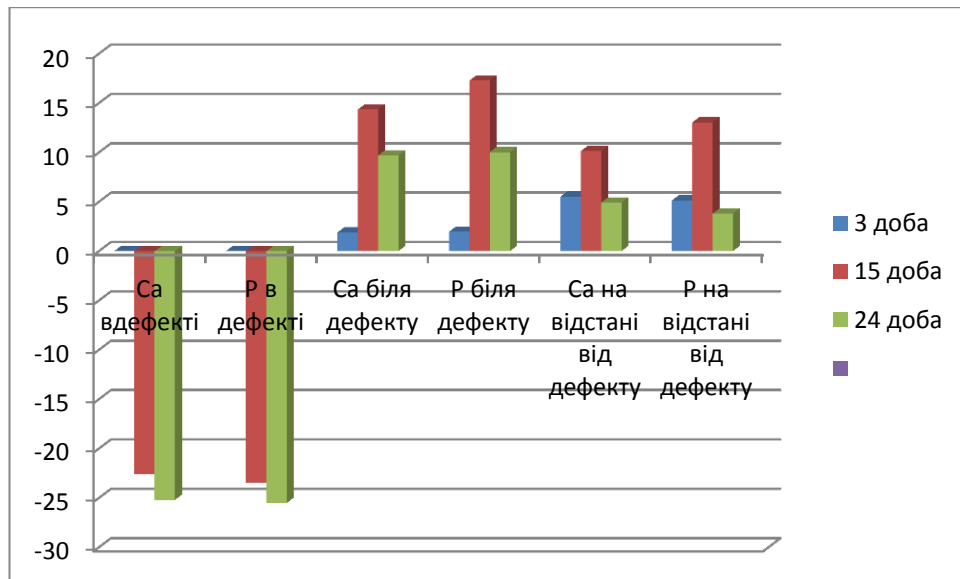


Рис. 3.73. Співвідношення змін остеотропних елементів при зондовому мікроаналізі поверхні дефекту великогомілкової кістки щурів старечого віку в різні терміни репаративної регенерації за умов загального зневоднення важкого ступеня.

Хімічний склад регенерату на 15 добу дослідження характеризується подальшим дефіцитом елементів. Так, показники загальної вологи знижуються на 33,22% ($p < 0,05$), а мінеральних речовин на 28,41% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольними показниками. Відмічається зменшення показників кальцію на 21,33% ($p < 0,05$), калію на 37,28% ($p < 0,05$) та натрію на 36,72% ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Серед усіх показників підвищення спостерігаємо лише з боку заліза на 6,21% ($p < 0,05$). Інші показники продовжують прогнозовано зменшуватись.

Гістологічно структура регенерату на 24 добу спостереження представлена грубоволокнистою та пластинчастою кістковими тканинами (рис. 3.74). Кількісно їх показники продовжують варіювати. Так, відмічається зменшення вмісту пластинчастої кісткової тканини на 23,28% ($p > 0,05$), а грубоволокнистої, навпаки, збільшуються на 4,38% ($p < 0,05$). У регенераті, між трабекулами грубоволокнистої кісткової тканини, виявляються залишки фіброретикулярної тканини, яка не є характерною для даного терміну

спостереження. Площа грубоволокнистої кісткової тканини більша за показники контролю на 12,26% ($p < 0,05$).

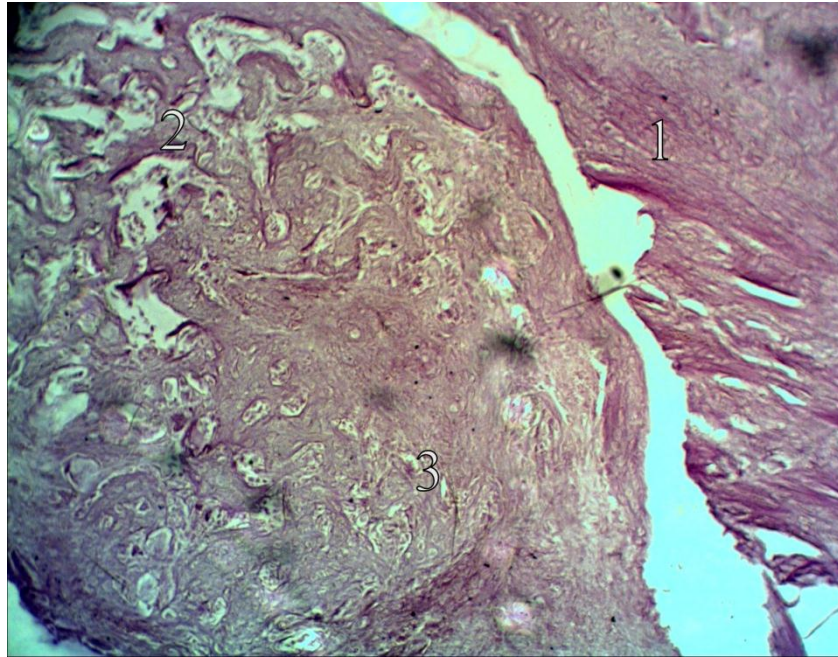


Рис. 3.74. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура старечого віку за умов загальної дегідратації важкого ступеня на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 100:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина.

Зміни тканинного складу вказують на затримку розвитку кісткового мозоля. Трабекули розташовані в різному напрямку, мають потоншення як на периферії на 21,16% ($p < 0,05$), так і в центрі на 26,76% ($p < 0,05$). подекуди на їх поверхні зустрічаються остеобласти. Остеони пластинчастої тканини місцями не визначаються та мають порушену структуру, а на межі з інтактною кісткою визначаються розриви та дефекти їх сполучення. Поряд з цим визначається зменшення загальної площі кровоносних судин на 17,73% ($p < 0,05$).

При спостереженні за допомогою растрового електронного мікроскопа візуалізуємо множинні розриви трабекул грубоволокнистої тканини, які самі по собі мають потоншений вигляд, а також - розширення міжтрабекулярних

просторів (рис. 3.75). Остеони пластинчастої тканини мають неправильну будову та значні розриви між собою.

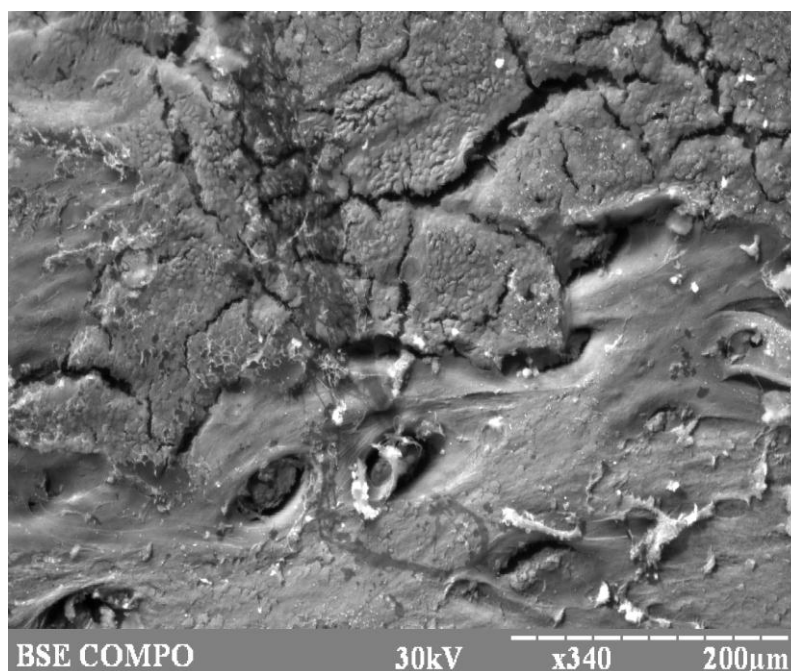


Рис. 3.75. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 340.

При дослідженні поверхні регенерату за допомогою зондового мікроаналізу поверхні виявляється прогнозоване порушення кальцифікації кістки, про що свідчить падіння рівня остеотропних елементів в ділянці дефекту - кальцію на 25,20% ($p < 0,05$), а фосфору на 25,51% ($p < 0,05$). На периферії ж, навпаки, спостерігається затримка їх вивільнення. Тому, біля дефекту зафіксовано їх збільшення на 14,04% ($p < 0,05$) та 14,93% ($p < 0,05$), а на відстані від нього на 8,44% ($p < 0,05$) та 8,39% ($p < 0,05$).

Аналізуючи хімічний склад регенерату на 24 добу можна спостерігати падіння рівня загальної вологи в регенераті на 30,27% ($p < 0,05$) та загальної кількості мінеральних речовин на 25,97% ($p < 0,05$) (рис. 3.76). На значні порушення процесів мінералізації кістки вказує зменшення показників кальцію, калію та натрію на 21,49% ($p < 0,05$), 21,79% ($p < 0,05$) та 40,55% ($p < 0,05$) відповідно. Суттєвим є зниження від контрольних показників рівня

марганцю та міді на 31,65% ($p < 0,05$) та 17,72% ($p < 0,05$). Дисбаланс інших хімічних елементів менш суттєвий.

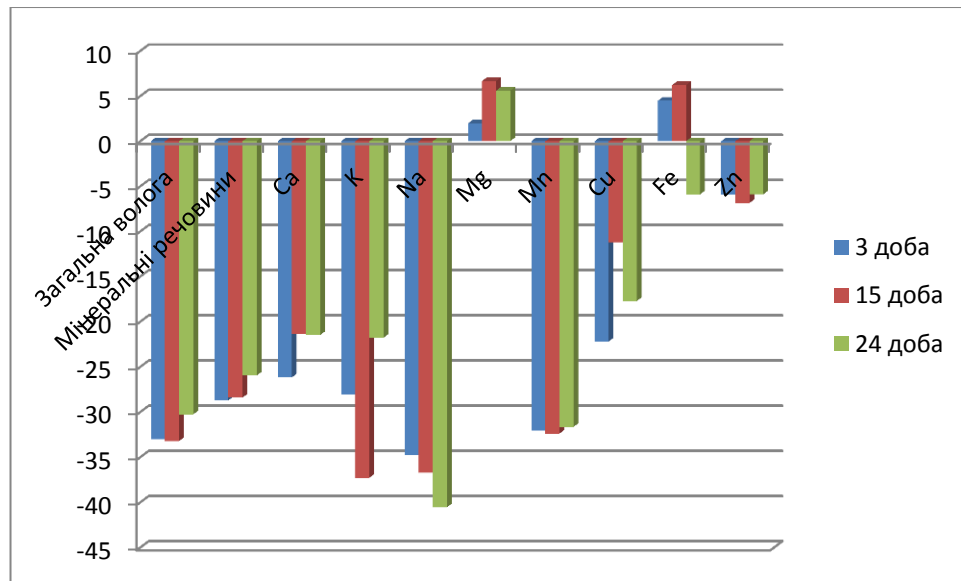


Рис. 3.76. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня в різні терміни репаративного остеогенезу.

Найбільш видимі зміни остеометричних та тривкісних показників відмічаються саме в даній групі тварин. Так, рівень росту кістки в довжину зменшується найбільше, а саме на 10,06% ($p < 0,05$), а товщина проксимального та дистального епіфізів на 7,86% ($p < 0,05$) та 8,1% ($p < 0,05$). Показники мікротвердості травмованої кістки в дефекті зменшуються на 16,19% ($p < 0,05$), а на відстані від нього – на 11,04% ($p < 0,05$). Характеристики міцності не є виключенням. Так, межа міцності на розтягнення нижча від рівня контролю на 26,89% ($p < 0,05$), межа міцності на стискання – на 17,85% ($p < 0,05$), жорсткість поперечного перетину – на 22,04% ($p < 0,05$). Враховуючи всі попередні показники, спостерігається і значне зниження показника модуля Юнга, як з попереднім групами, так і в порівнянні з показником контролю – на 34,88% ($p < 0,05$).

Основні результати даного розділу опубліковані в роботах [134,138,139,140,142,146].

3.5. Корекція репаративної регенерації довгих кісток скелета тварин різного віку в умовах важкого ступеня загальної дегідратації організму шляхом вживання Солкосерилу

На третю добу експерименту за умов використання коректора макроскопічно регенерат молодих тварин не зазнає змін в порівнянні з іншими групами тварин даного терміну спостереження. Отже, визначається округлої форми дефект, що заповнений гематомою та візуалізуються крововиливи у навколишні тканини. Але клітинний склад кардинально відрізняється від такого у контрольних тварин (рис. 3.77). Спостерігається зменшення відсоткового вмісту фіброblastів на 2,34% ($p < 0,05$) та макрофагів на 1,46% ($p > 0,05$), але рівень лімфоцитів, плазмоцитів та нейтрофілів, навпаки, збільшується на 0,76% ($p > 0,05$), 2,31% ($p < 0,05$) та 7,75% ($p < 0,05$) відповідно.

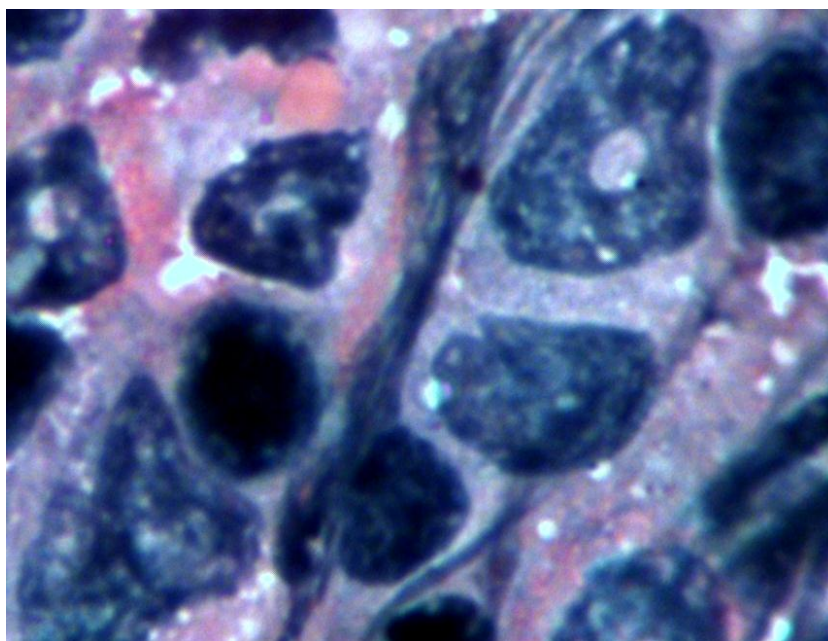


Рис. 3.77. Регенерат велигомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

Якщо порівнювати з важким ступенем дегідратації, то зміни виявляються більш суттєвими. Так, отримали збільшення рівня фібробластів на 6,44% ($p < 0,05$), макрофагів на 6,99% ($p < 0,05$) та одночасно з цим зменшення показників лімфоцитів на 1,62% ($p < 0,05$), плазмоцитів на 7,82% ($p < 0,05$) та нейтрофілів на 12,23% ($p < 0,05$) (рис. 3.78).

Показники хімічного складу регенерату в групі тварин з використанням коректора досягають рівня ближчого до показників контрольної серії. Так, незначне підвищення показників мають лише магній та залізо, значення яких збільшені на 0,14% ($p > 0,05$) та на 0,25% ($p > 0,05$) відповідно. Враховуючи показники при важкому ступені зневоднення можна відмітити підвищення рівня загальної води - на 12,43% ($p < 0,05$), загальної кількості мінеральних речовин - на 12,93% ($p < 0,05$), кальцію - на 11,35% ($p < 0,05$), натрію - на 12,2% ($p < 0,05$), калію - на 8,25% ($p < 0,05$) та марганцю - на 11,29% ($p < 0,05$). Значення інших досліджуваних хімічних елементів змінюються несуттєво.

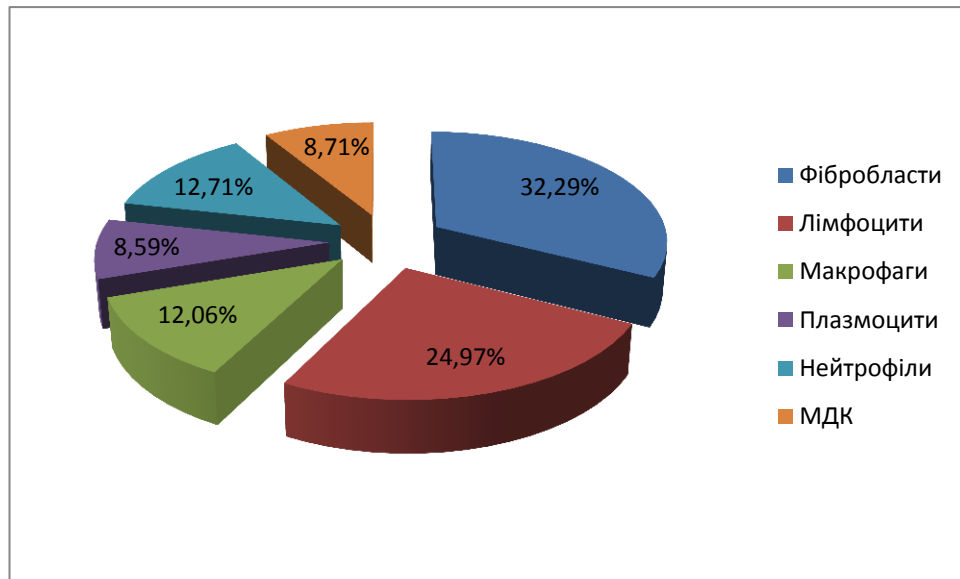


Рис. 3.78. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора.

Методом растрової електронної мікроскопії на 3 добу в препаратах кісток цієї групи відмінностей від інших груп цього терміну спостереження невиявлено.

При зондовому мікроаналізі поверхні регенерату суттєвих змін не спостерігалось. Все так же виявлялась відсутність остеотропних елементів в самому дефекті, та їх накопичення на периферії.

На 15 добу спостереження групи з корективними змінами процесу регенерації виявили якісні та кількісні відмінності в порівнянні як з групою контрольних тварин, так і в випадку групи з важким ступенем загального зневоднення організму. У гістоструктурі регенерату цього терміну пануючою є грубоволокниста кісткова тканина (рис. 3.79). У порівнянні з контрольною серією тварин її площа менша на 1,86% ($p < 0,05$), а з групою тварин з важким ступенем гіпогідрії на 16,10% ($p < 0,05$). Грубоволокниста тканина представлена кістковими трабекулами, на поверхні яких знаходяться остеобласти. Товщина кісткових трабекул по периферії менша за контрольні на 2,32% ($p < 0,05$), та навпаки, більша за значення важкого ступеня на 15,29% ($p < 0,05$). Проміжки між кістковими трабекулами виповнені фіброретикулярною тканиною, площа якої має незначні кількісні зміни. Так, відмічено збільшення показників порівняно з контролем на 0,23% ($p > 0,05$) та зменшення рівня від такого у тварин з важким ступенем на 0,51% ($p > 0,05$). Площа пластинчастої кісткової тканини зменшена в порівнянні з контролем на 3,11% ($p < 0,05$), та збільшена у порівнянні з важким ступенем зневоднення на 14,33% ($p < 0,05$). Відсутність грануляційної тканини, залишки якої виявлені при важкому ступені дегідратації, в регенераті даного терміну свідчать про позитивний вплив коректора на перебіг процесів регенерації кісткової тканини.

Хімічний вміст регенерату на 15 добу має прогнозовані позитивні відмінності в порівнянні з важким ступенем, проте рівня контрольних тканин значення не досягають.

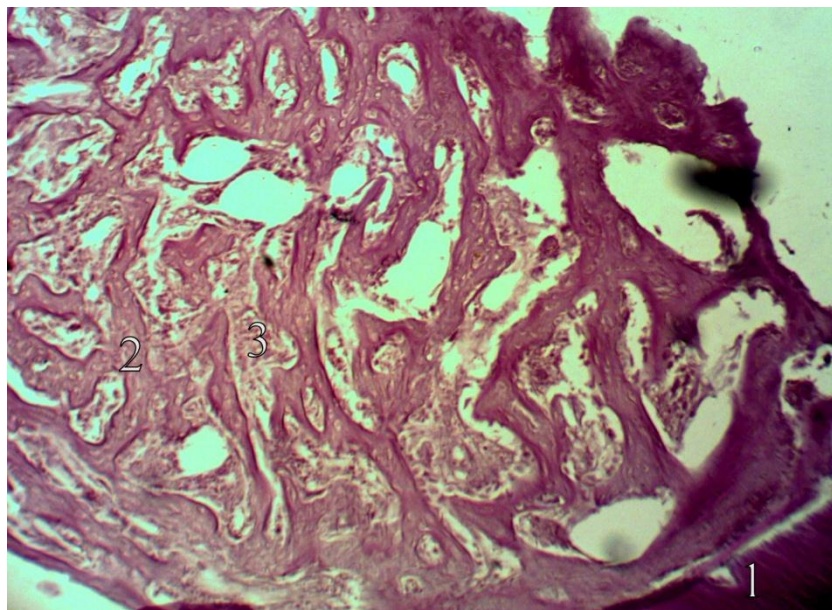


Рис. 3.79. Регенерат діафізу великогомілкової кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - фіброретикулярна тканина.

Всі досліджувані хімічні елементи, в порівнянні з контролем зменшені, крім заліза та магнію, що перевищують ці показники на 0,96% ($p > 0,05$) та 1,15% ($p > 0,05$) відповідно. Натомість, відмічено зниження загальної вологи на 3,24% ($p < 0,05$), загальної кількості мінеральних речовин - на 0,6% ($p < 0,05$), кальцію - на 4,07% ($p < 0,05$), натрію - на 2,16% ($p < 0,05$), калію - на 2,37% ($p < 0,05$), марганцю на 0,77% ($p < 0,05$) та цинку - на 0,41% ($p > 0,05$). Аналізуючи хімічний склад у порівнянні з важким ступенем зневоднення у тварин відмічаємо покращення показників загальної вологи на 7,34%, загальної кількості мінеральних речовин - на 3,71% ($p < 0,05$), кальція - на 10,29% ($p < 0,05$), калія - на 9,49% ($p < 0,05$), натрія - на 7,05% ($p < 0,05$) та цинку - на 2,24% ($p > 0,05$).

При вивченні регенерату методом растрової електронної мікроскопії візуалізується явне покращення в структурі регенерату цього терміну. Порівняно з картиною в регенераті при важкому ступені водно-електролітного дисбалансу відбувається збільшення товщини трабекул, простір між якими значно зменшений. Крім цього, спостерігаємо значно менше розривів між кістковими трабекулами ретикулофіброзної тканини (рис. 3.80).

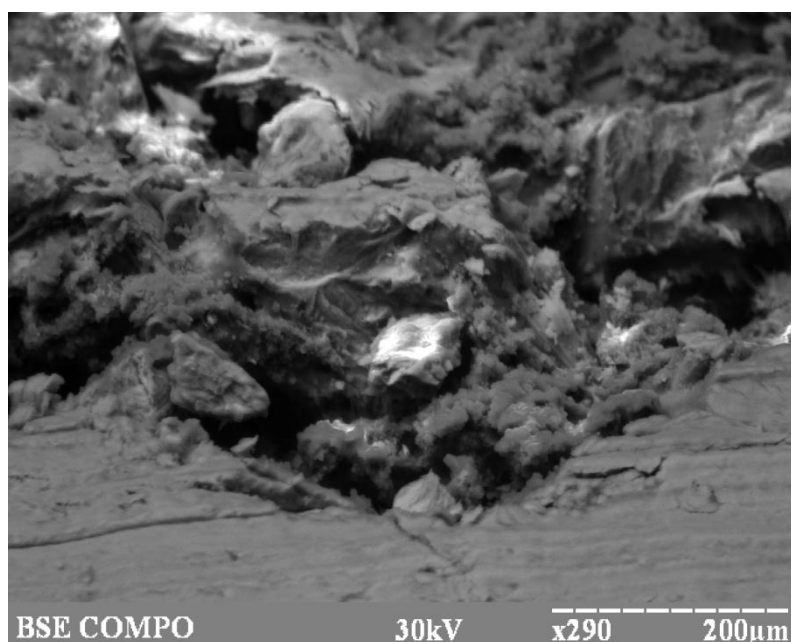


Рис. 3.80. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 15 діб після нанесення дефекту. Zoom X 290.

Щодо кількісного складу остеотропних хімічних елементів в різних ділянках регенерату, то корекційні зміни виражені явно. Так, в ділянці дефекту вміст кальцію та фосфору, порівняно з показниками контрольної серії стають меншими на 4,26% ($p < 0,05$) та 4,67% ($p < 0,05$). Порівнюючи ці показники з важким ступенем зневоднення, то за умов використання коректора стрімко підвищується їх кількість на 17,85% ($p < 0,05$) та 19,04% ($p < 0,05$). Біля дефекту рівень остеотропних елементів знижується на 4,37% ($p > 0,05$) та 5,85% ($p < 0,05$) відповідно, а на відстані, в порівнянні з важким

ступенем, цифри зменшуються, а саме кальцій - на 4,1% ($p < 0,05$), а фосфор - на 4,99% ($p < 0,05$).

На 24 добу спостереження регенерат представлений кістковими трабекулами грубоволокнистої кісткової тканини (рис. 3.81), площа якої не досягає показників контролю на 1,92% ($p < 0,05$), але в порівнянні з водним дисбалансом збільшена на 3,78% ($p > 0,05$). Товщина кісткових трабекул, в порівнянні з важким ступенем дегідратації, більша на 13,19% ($p < 0,05$) в центрі та на 9,46% ($p < 0,05$) на периферії. Відсутність фіброретикулярної тканини свідчить про адекватну дію вибраного нами коректора на процеси репаративного остеогенезу. Новостворена пластинчаста кісткова тканина представлена первинними остеонами, кількість яких та розриви між якими зменшені в порівнянні з важким ступенем гіпогідрії, остеобластами і остеоцитами, що утворилися в них. Площа пластинчастої тканини зменшена від показників контролю на 3,76% ($p < 0,05$), але корекційно збільшена від показників при водному дисбалансі на 24,75% ($p < 0,05$). Показники загальної площі судин та їх діаметр на 11,88% ($p < 0,05$) та 7,95% ($p < 0,05$) покращилися за показники експериментальної групи тварин.

Хімічний склад регенерату молодих щурів на 24 добу дослідження за умов використання Солкосерилу наближається до контрольних величин, але все ж таки вони менші за них (рис. 3.82). Так, рівень водного компоненту менший на 2,5% ($p < 0,05$), загальна кількість мінеральних речовин - на 3,57% ($p < 0,05$), кальцію - на 1,17% ($p > 0,05$), калію - на 1,54% ($p > 0,05$), натрію - на 3,77% ($p < 0,05$).

В порівнянні з показниками тварин, яким моделювався важкий ступінь дегідратації відмічаються зміни в бік покращення, про що свідчить збільшення показників водного сектору на 6,14% ($p < 0,05$), мінеральних речовин - на 4,6% ($p < 0,05$), кальцію - на 8,29%, калію - на 10,28% ($p < 0,05$) та натрію - на 7,05% ($p > 0,05$). Крім цього також визначена позитивна динаміка в кількісному складі марганцю та міді.

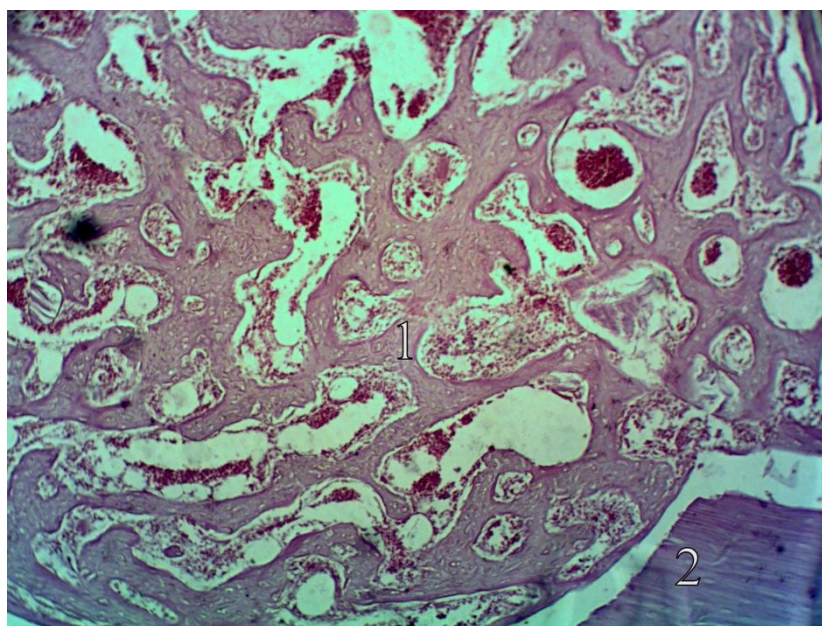


Рис. 3.81. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - "материнська" кістка.

За допомогою зондового мікроаналізу поверхні кістки показники кальцію і фосфору в зоні регенерату менші за показники контрольної серії тварин на 12,33% ($p < 0,05$) та 12,29% ($p < 0,05$), але більші за їх рівень при дегідратації на 7,91% ($p < 0,05$) та 9,52% ($p < 0,05$). Рівень остеотропних елементів біля зони перелому та на інтактній кістці прогнозовано покращується. Показники кальцію та фосфору збільшені за контрольні на 4,53% ($p < 0,05$) та 1,79% ($p < 0,05$) біля регенерату, та на 1,94% ($p < 0,05$) та 2,97% ($p < 0,05$) на відстані від нього. Але нижчі на 6,86% ($p < 0,05$) та 7,31% ($p < 0,05$) біля дефекту та на 4,35% ($p < 0,05$) та 3,83% ($p < 0,05$) на відстані від нього відповідно.

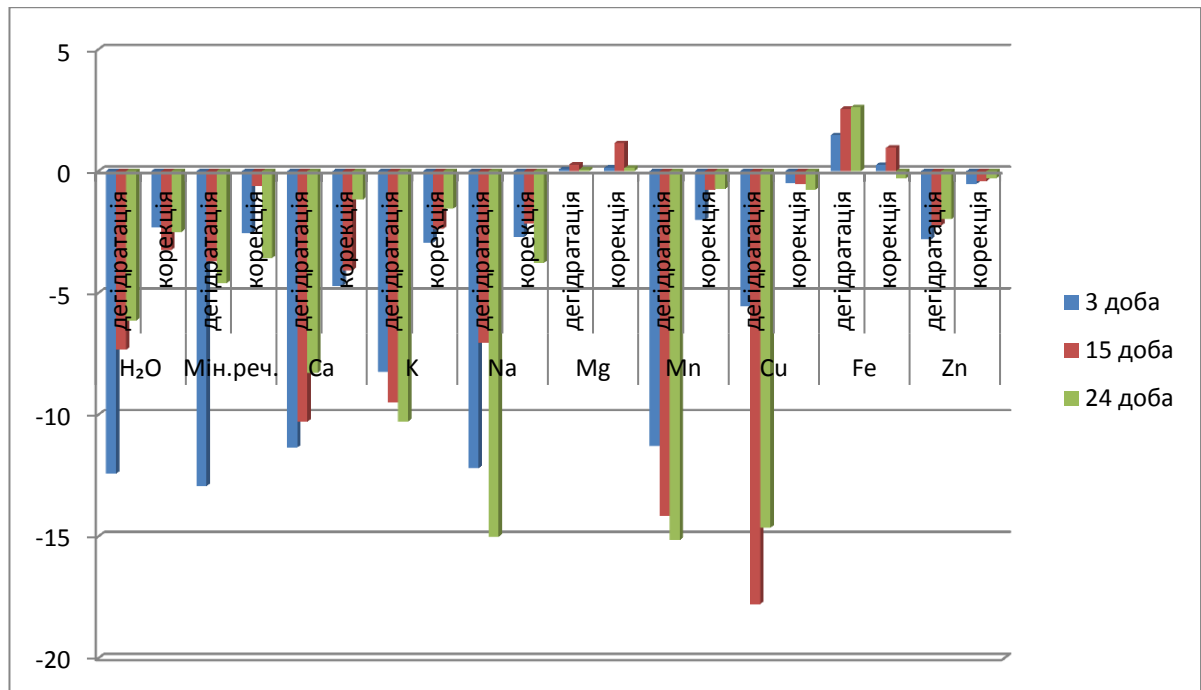


Рис. 3.82. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеню з використанням коректора в різні терміни репаративного остеогенезу.

Методом растрової електронної мікроскопії визначається регенерат, основною складовою якого є пластинчаста та грубоволокниста кісткові тканини (рис. 3.83), на кісткових трабекулах останньої подекуди спостерігаються вторинні остеобласти.

Остеометричні показники після корекційних змін значно покращуються саме в цій групі тварин. Так, ріст кістки у довжину порівняно з важким ступенем гіпогідрії збільшується на 3,25% ($p > 0,05$), але все ж таки цей показник залишається меншим за контроль на 1,09% ($p > 0,05$). Ширина проксимального епіфізу збільшується від значень важкого ступеня зневоднення на 1,66% ($p > 0,05$) та не досягає показників контролю на 0,41% ($p < 0,05$). Ширина дистального епіфізу збільшена на 5,53% ($p > 0,05$). Характеристики досліджуваних параметрів діяфізу змінюються несуттєво, але мають показники наближені до контрольних.

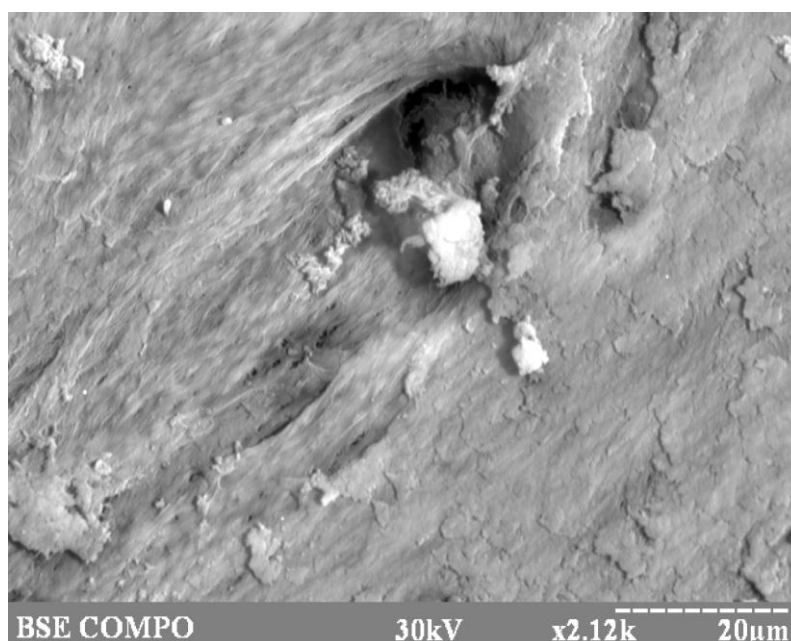


Рис. 3.83. Сканограма поверхні травмованої кістки щура молодого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 2120.

При вивченні показників мікротвердості визначається позитивний вплив коректора на їх рівень в різних ділянках дослідження. Так, в дефекті число мікротвердості порівняно з важким ступенем зростає на 8,71% ($p > 0,05$), а на відстані – на 8,17% ($p < 0,05$).

Тривкісні характеристики травмованої кістки також зазнають позитивного впливу, після використання Солкосерилу. Показники міцності на розтягнення менші за контрольні на 4,17% ($p < 0,05$), на стискання – на 3,89% ($p < 0,05$), модуль Юнга – на 1,05% ($p > 0,05$).

На 3 добу дослідження травмованої великогомілкової кістки зрілих щурів, яким корегувався важкий ступінь зневоднення, при гістологічному методі дослідження візуалізуються чіткі контури інтактної кістки, що розташовується поряд з переломом. Дефект заповнений кров'яним згустком, що за площею не відрізняється від такого при важкому ступені зневоднення. У гематомі, яка заміщується грануляційною тканиною, спостерігаються тяжі фібрину, уламки пошкодженої кістки та прозапальні клітини. Відмічається

збільшення від показників важкого ступеня зневоднення кількості фібробластів на 1,14% ($p < 0,05$) та макрофагів на 10,12% ($p < 0,05$), а кількість лімфоцитів, плазмоцитів, нейтрофілів та МДК зменшується на 3,12% ($p < 0,05$), 7,32% ($p < 0,05$), 16,17% ($p < 0,05$) та 10,75% ($p > 0,05$) відповідно (рис. 3.84). Відсотковий вміст клітин в даній групі наближається до показників контролю та значно відрізняється від значень при важкому ступені зневоднення (рис. 3.85).

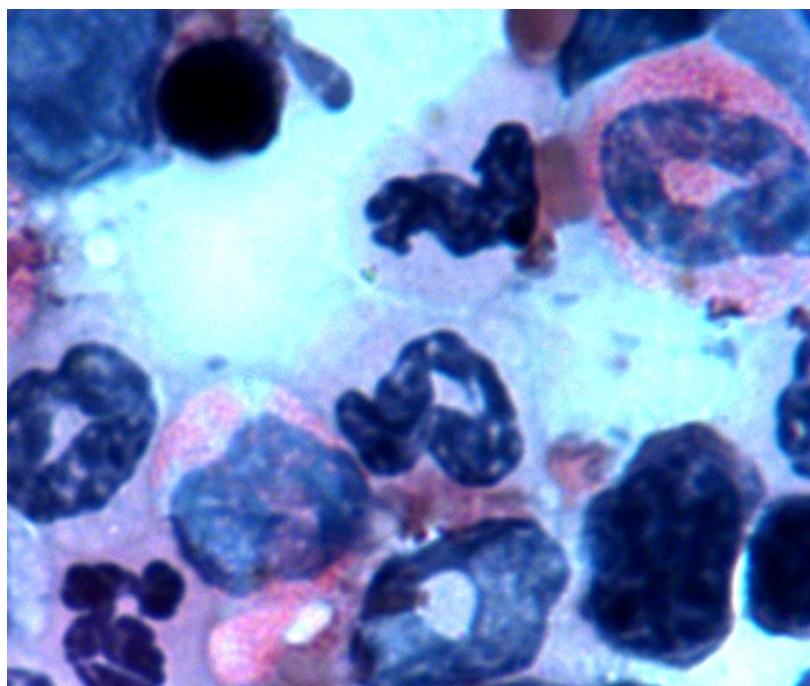


Рис. 3.84. Регенерат велигомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

Хімічний склад регенерату на 3 добу репаративного процесу характеризується підвищенням рівня загальної вологи та мінеральних речовин на 12,19% ($p < 0,05$) та 19,19% ($p < 0,05$) у порівнянні з важким ступенем водно-електролітного дисбалансу. Крім цих змін, відмічається збільшення рівня кальцію, калію та натрію на 30,45% ($p < 0,05$), 25,26% ($p < 0,05$) та 26,02%

($p < 0,05$). Рівень інших хімічних елементів у порівнянні з показниками контрольної серії тварин, змінюється недостовірно.

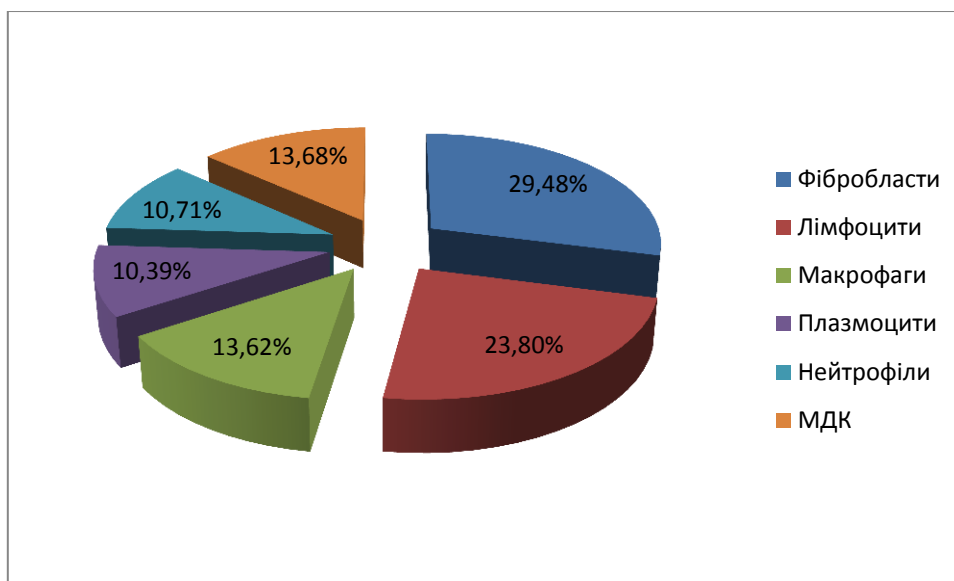


Рис. 3.85. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів зрілого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора.

На 3 добу спостереження кістковий дефект заповнений кров'яним згустком, тому при зондовому мікроаналізі поверхні регенерату кальцій та фосфор не визначаються. Показники остеотропних елементів біля дефекту кістки та на відстані суттєво не змінюється від показників групи тварин з важким ступенем зневоднення.

Пануючим гістологічним елементом регенерату на 15 добу є грубоволокниста кісткова тканина (рис. 3.86). Її вміст зменшений порівняно з контролем на 4,08% ($p < 0,05$), натомість зміни в порівнянні з важким ступенем зневоднення більш значні - на 14,59% ($p < 0,05$). Сітка кісткових трабекул грубоволокнистої тканини добре розвинута в центральній частині регенерату, але їх товщина зменшена в порівнянні з контролем на 7,21% ($p < 0,05$). Про позитивну динаміку процесів репарації біля періосту свідчать показники товщини перекладок на периферії, які більш наближені до контрольних і менші за них на 4,21% ($p < 0,05$).

Площа фіброретикулярної тканини змінюється несуттєво, як в порівнянні з важким ступенем дегідратації, так і з контролем. Вміст пластинчастої кісткової тканини кількісно збільшений від такої при важкому ступені зневоднення на 13,09% ($p < 0,05$). Вона представлена меншою кількістю первинних остеонів, у порівнянні з групою тварин при дії дегідратаційних порушень, що свідчить про її більш зрілу структуру. Грануляційної тканини в цей термін спостереження не відмічається, що вказує на ефективну дію корекційного засобу.

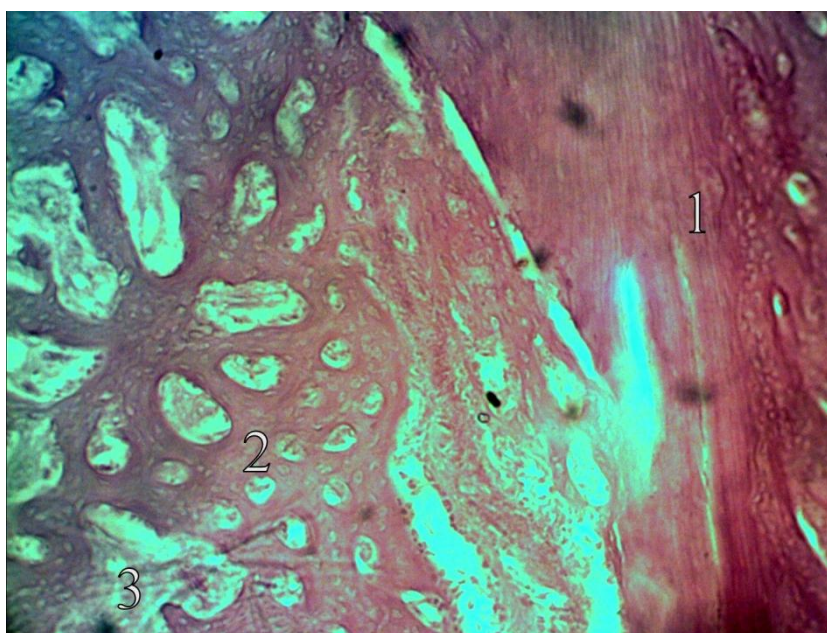


Рис. 3.86. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 3 - фіброретикулярна тканина.

У хімічному складі регенерату на 15 добу збільшуються показники загальної вологи та загальної кількості мінеральних речовин на 13,87% ($p < 0,05$) та 15,72% ($p < 0,05$) порівняно з важким ступенем зневоднення.

Мінеральна складова регенерату має негативні зсуви в порівнянні з показниками контрольної серії.

Так, вміст кальцію, калію та натрію зменшується на 2,15% ($p < 0,05$), 5,56% ($p < 0,05$) та 9,83% ($p < 0,05$), але в порівнянні з показниками важкого ступеня відмічається підвищення їх кількості - на 25,35% ($p < 0,05$), 25,15% ($p < 0,05$) та 32,01% ($p < 0,05$). Показники магнію та цинку змінюються незначно, а кількість заліза - на 1,45% ($p < 0,05$) більша за контроль та на 3,81% ($p < 0,05$) менша ніж при важкому ступені зневоднення.

Так, вміст кальцію, калію та натрію зменшується на 2,15% ($p < 0,05$), 5,56% ($p < 0,05$) та 9,83% ($p < 0,05$), але в порівнянні з показниками важкого ступеня відмічається підвищення їх кількості - на 25,35% ($p < 0,05$), 25,15% ($p < 0,05$) та 32,01% ($p < 0,05$). Показники магнію та цинку змінюються незначно, а кількість заліза - на 1,45% ($p < 0,05$) більша за контроль та на 3,81% ($p < 0,05$) менша ніж при важкому ступені зневоднення.

При зондовому мікроаналізі поверхні кісткового дефекту на 15 добу спостереження виявили, що кальцій і фосфор знижений у порівнянні з контрольною серією на 4,62% ($p < 0,05$) та 5,69% ($p > 0,05$), але в порівнянні з важким ступенем дегідратації показники підвищені на 8,94% ($p < 0,05$) та 9,52% ($p > 0,05$). Що стосується вмісту остеотропних елементів біля дефекту, то їх значення більші за контрольні на 3,23% ($p < 0,05$) та 4,16% ($p < 0,05$), натомість менші за показники групи тварин з важким ступенем зневоднення на 4,44% ($p < 0,05$) та 3,5% ($p < 0,05$) відповідно. На віддалених ділянках кістки рівень кальцію та фосфору прогнозовано росте порівняно з контролем на 2,4% ($p < 0,05$) та 4,66% ($p < 0,05$), проте має нижчі показник ніж в групі з водно-електролітними порушеннями на 2,36% ($p < 0,05$) та 2,4% ($p < 0,05$) відповідно.

На 24 добу склад регенерату якісно майже не відрізняється від аналогічного у контрольній серії тварин. Основним структурним компонентом його є пластинчаста кісткова тканина (рис. 3.87), площа якої зменшилася на 4,99% ($p < 0,05$), але виражено збільшилась в порівнянні з

важким ступенем зневоднення на 20,01% ($p < 0,05$). Крім кількісного покращення порівняно з важким ступенем зневоднення, відмічаються і якісні зміни її складу - майже відсутність незрілих остеонних структур та зменшення між ними розривів. Другою за займаною площею складовою частиною кісткового мозоля є грубоволокниста кісткова тканина, що в порівнянні з значеннями контролю мають показники на 7,71% ($p < 0,05$) більші, та навпаки, менша за площею на 4,06% ($p < 0,05$) від її рівня при важкому ступені зневоднення. Кісткові трабекули, якими вона представлена, потоншені в порівнянні з контрольними показниками як на периферії, так і в центрі на 3,56% ($p < 0,05$) та 3,51% ($p < 0,05$). Навпаки, відмічається позитивна динаміка при коригуванні важкого ступеня зневоднення на 7,63% ($p < 0,05$) та 11,10% ($p < 0,05$) відповідно.

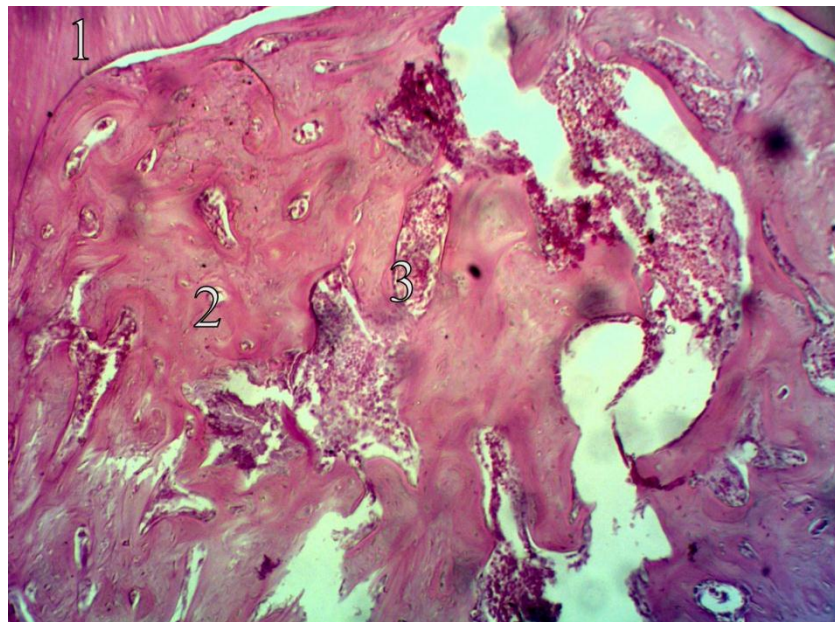


Рис. 3.87. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина;
- 3 - грубоволокниста кісткова тканина.

Залишків фіброретикулярної тканини не спостерігається, що є позитивним наслідком впливу коректора. Ці зміни в подальшому сприяють швидшому репаративному остеогенезу в ділянці пошкодження.

Хімічний склад регенерату на 24 добу дослідження незначно відрізняється від показників контролю, але в порівнянні з важким ступенем гіпогідрії відмічається позитивна динаміка. Спостерігається підвищення рівня загальної вологи та загального вмісту мінеральних речовин на 19,82% ($p < 0,05$) та 13,15% ($p < 0,05$). Мінеральна складова кісткового мозоля також має поліпшені результати. Так, показники кальцію, калію та натрію мають суттєве збільшення показників від таких при важкому ступені зневоднення на 25,31% ($p < 0,05$), 30,18% ($p < 0,05$) та 31,14% ($p < 0,05$) відповідно. Крім цих змін відмічається і підвищення рівня марганцю та міді на 26,81% ($p < 0,05$) та 18,46% ($p < 0,05$).

При вивченні регенерату методом зондового мікроаналізу (рис. 3.88) поверхні регенерату на 24 добу спостереження в ділянці дефекту спостерігається зменшення рівня кальцію та фосфору в порівнянні з контрольними тваринами на 2,60% ($p < 0,05$) та 2,62% ($p < 0,05$), а порівнюючи з важким ступенем зневоднення, навпаки, підвищення на 17,13% ($p < 0,05$) та 18,76% ($p < 0,05$). Рівень кальцію та фосфору на межі з інтактною кісткою та на віддалених ділянках підвищується порівняно з контролем на 4,90% та 3,02% ($p < 0,05$) і 2,83% ($p < 0,05$) та 2,77% ($p < 0,05$). Натомість, по відношенню до важкого ступеня відмічається зменшення їх кількості на 3,50% ($p < 0,05$) та 4,55% ($p < 0,05$) і 3,25% ($p < 0,05$) та 4,24% ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники остеометричного дослідження кістки відмічаємо, що кістка залишається коротшою за контрольну на 2,86% ($p < 0,05$). Крім цього, спостерігаються і менші показники ширини проксимального та дистального епіфізів на 2,41% ($p > 0,05$) та 3,9% ($p > 0,05$) у порівнянні з контрольними, але їх ширина збільшується за показники при водно-електролітному дисбалансі на 1,46% ($p > 0,05$) та 2,77% ($p > 0,05$).

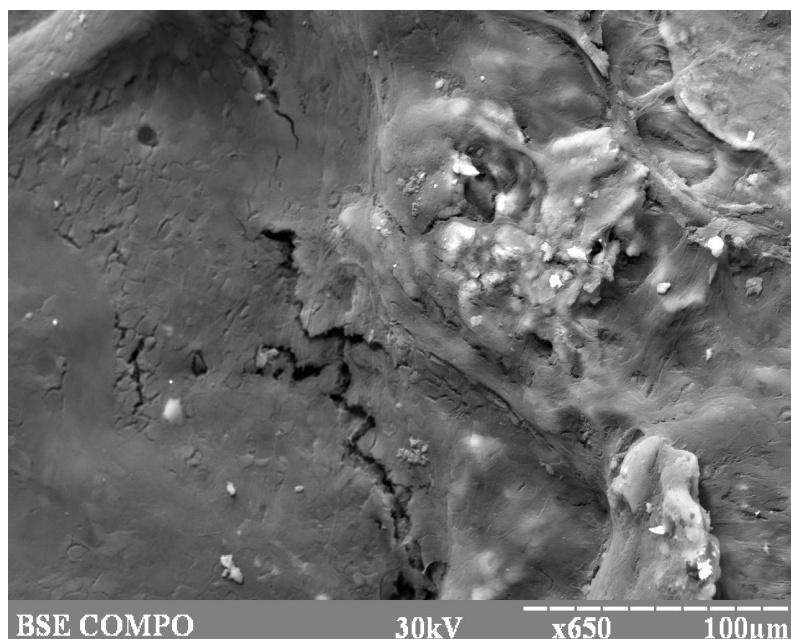


Рис. 3.88. Сканограма поверхні травмованої кістки щура зрілого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 650.

Ширина діяфізу на 0,9% ($p > 0,05$) не досягає рівня контрольних показників, але відчутне покращення за умов дегідратації на 2,19% ($p > 0,05$). Показники передньо-заднього розміру знижуються несуттєво. Число мікротвердості має значне покращення, порівняно з важким ступенем гіпогідрії воно збільшене на 9,68% ($p < 0,05$) в дефекті та на відстані – на 4,38% ($p < 0,05$).

Тривкісні характеристики травмованої кістки даної вікової групи мають показники менш адаптовані до дії впливу корекційного препарату. Так, показники міцності на розтягнення менші за контрольні на 5,29% ($p < 0,05$), але більші за експериментальні на 12,12% ($p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігається і при дослідженні міцності на стискання – менші на 4,45% ($p < 0,05$) та більші – на 11,33% ($p < 0,05$) відповідно. Модуль Юнга, відповідно попереднім показникам зазнає покращення в порівнянні з дегідратацією на 3,45% ($p > 0,05$), але все ж таки менший за контроль на 2,85% ($p > 0,05$).

На 3 добу спостереження в регенераті старечих тварин наявні грануляційна тканина, гематома, фібринові маси, кісткові уламки та клітинні елементи. Грануляційна тканина переважно формується біля краю дефекту, в ній спостерігаються сформовані кровоносні судини з невеликим діаметром просвіту. Отже, регенерат майже не відрізняється від такого при важкому ступені зневоднення, крім того, що площа кров'яного згустка стала дещо меншою та з'явилися зміни у кількісному складі клітинних елементів фібробластичного диферону та прозапальних клітин (рис. 3.89). Так, рівень клітин фібробластичного диферону (фібробласти та макрофагів) в порівнянні з контрольною групою зазнає свого зменшення на 10,33% ($p < 0,05$) та 7,69% ($p < 0,05$), та навпаки, підвищується порівняно з показниками важкого ступеня на 11,29% ($p < 0,05$) та 5,34% ($p < 0,05$).

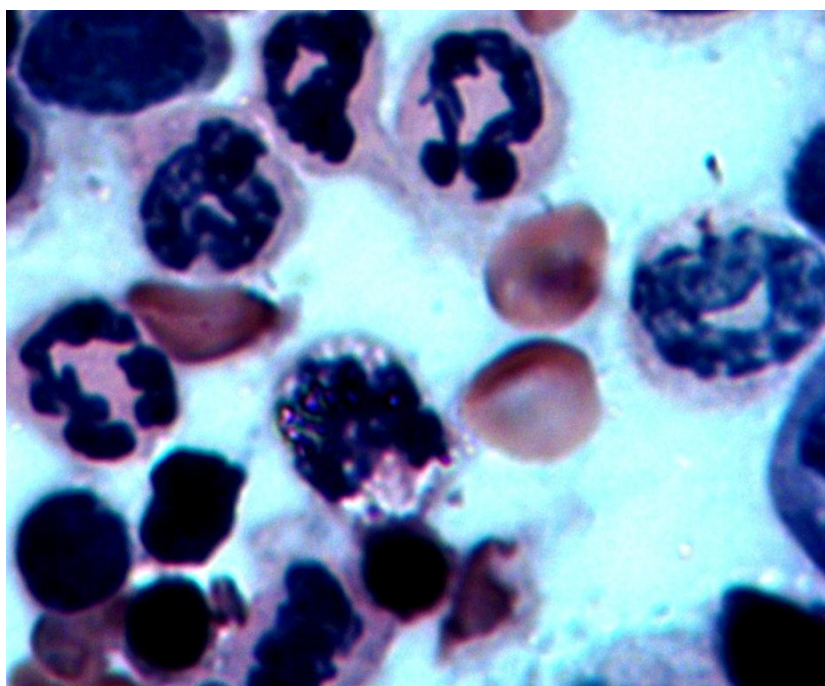


Рис. 3.89. Регенерат велигомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора. Забарвлення гематоксилін-еозином. Zoom X 1000.

Вміст клітин запалення, порівняно до показників контрольних тварин підвищується: лімфоцитів - на 1,66% ($p < 0,05$), плазмоцитів - на 5,12% ($p < 0,05$) та нейтрофілів - на 22,08% ($p < 0,05$) (рис. 3.90). Відмінності від показників клітин попередньої вікової групи менш значні.

В даний термін спостереження відсотковий вміст загальної вологи та загальної кількості мінеральних речовин в порівнянні з контрольними показниками зменшений на 10,58% ($p < 0,05$) та 3,07% ($p < 0,05$), але зазнають підвищення від відсотку важкого ступеня зневоднення на 33,47% ($p < 0,05$) та 25,39% ($p < 0,05$). При вивченні хімічного складу регенерату показники хімічних елементів зазнають майже рівномірного впливу порівняно як з контрольною групою тварин, так і з групою модельованої дегідратації.

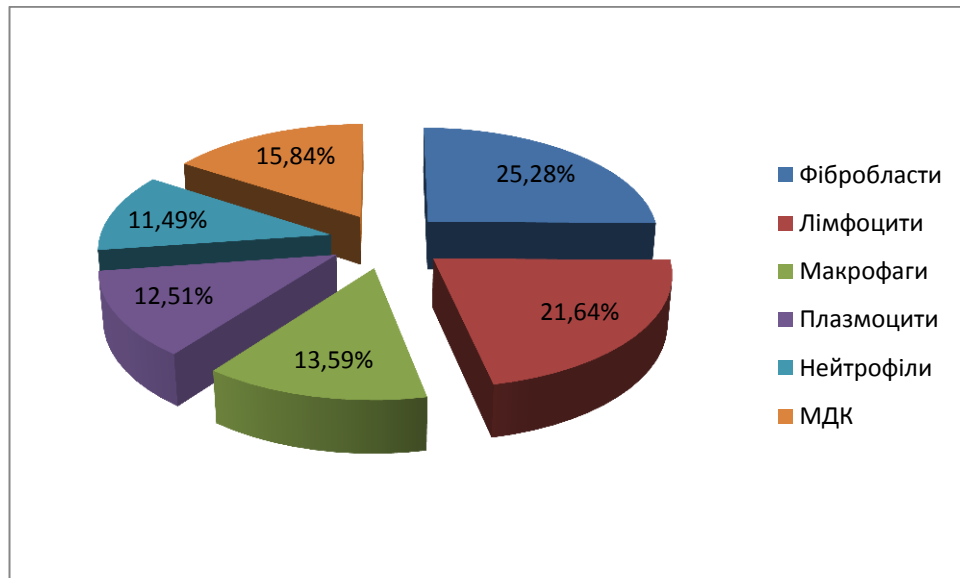


Рис. 3.90. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки щурів старечого віку на 3 добу репаративного остеогенезу за умов загального зневоднення організму важкого ступеня з використанням коректора.

Так, при дослідженні кількість кальцію, калію, натрію та міді знизилась на 13,63% ($p < 0,05$), 19,24% ($p < 0,05$), 20,34% ($p < 0,05$) та 12,8% ($p < 0,05$) від контрольних показників, але збільшились на 16,99% ($p < 0,05$), 12,31% ($p < 0,05$), 22,05% ($p < 0,05$) та 12,06% ($p < 0,05$) відносно важкого

ступеня. Це свідчить про менш значну дію корекційного засобу у тварин даної вікової групи.

При вивченні регенерату методом растрової електронної мікроскопії спостерігається картина регенерату подібна до такої у тварин контрольної серії і являє собою однорідну речовину, яка заповнює весь вміст дефекту (рис. 3.91).

Кількісні показники гістоструктурних елементів на 15 добу дещо покращуються від показників групи тварин з важким ступенем дегідратації, але суттєво відрізняються від контролю. Грубоволокниста тканина, як домінуюча в даний термін, зазнає позитивних змін у порівнянні з важким ступенем зневоднення, її площа збільшена на 11,17% ($p < 0,05$), та негативних порівняно з контролем - зменшення її вмісту на 10,33% ($p < 0,05$) (рис. 3.92).

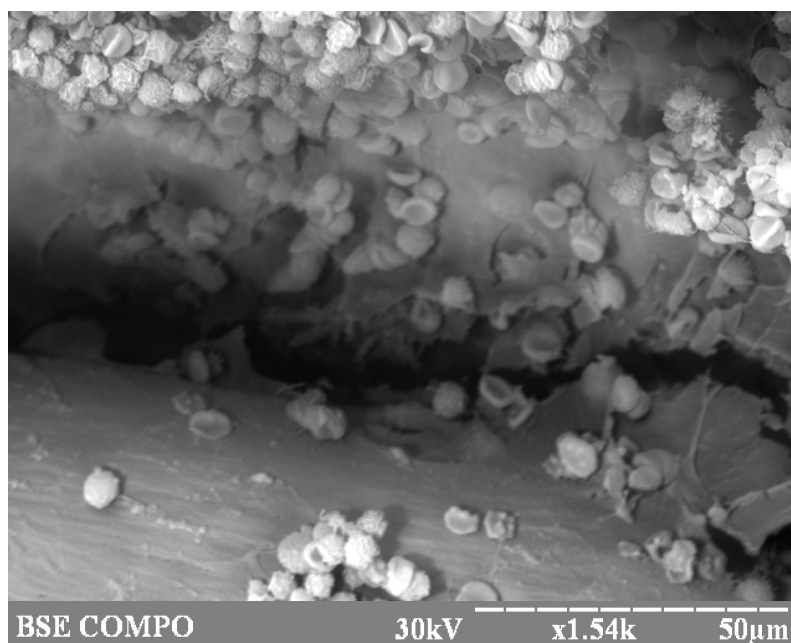


Рис. 3.91 Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 24 доби після нанесення дефекту. Zoom X 1540.

Кісткові трабекули, як складові грубоволокнистої кісткової тканини, мають більшу товщину як на периферії, так і в центрі порівняно з важким

ступенем зневоднення на 16,08% ($p < 0,05$) та 12,67% ($p < 0,05$). Значну ділянку регенерату займає фіброретикулярна тканина, вміст якої збільшений порівняно з контролем на 7,78% ($p < 0,05$), але зменшений відповідно важкого ступеня гіпогідрії на 2,94% ($p < 0,05$). Площа новоутвореної пластинчастої кісткової тканини менша за показники контролю на 10,29% ($p < 0,05$), але збільшена за показники важкого ступеня зневоднення на 11,85% ($p < 0,05$). При мікроскопічному дослідженні відмічається менша кількість первинних остеонів, а також ушкоджень та розривів між ними, ніж при водних порушеннях. Таким чином, аналізуючи результати морфометричного дослідження можна говорити про пригнічення процесів перебудови та остеогенезу в цілому, про що свідчить дисбаланс у тканинному складі - підвищення вмісту фіброретикулярної тканини, та зменшення площі грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини, як кісткоутворюючих, у порівнянні з контрольними показниками.

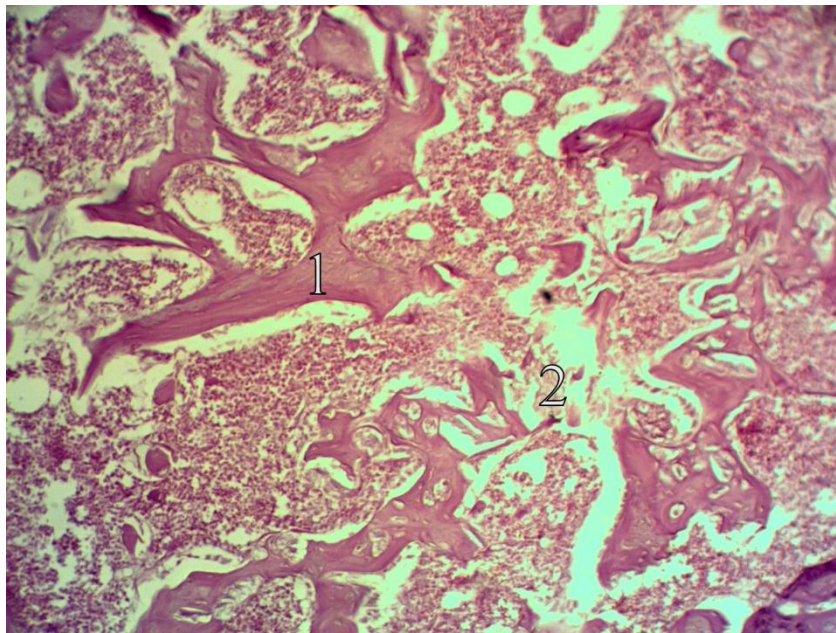


Рис. 3.92. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 15-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 400:

- 1 - грубоволокниста кісткова тканина;
- 2 - фіброретикулярна тканина.

Аналізуючи показники хімічного складу на 15 добу відмічається покращення рівня загальної води на мінеральних речовин порівняно з важким ступенем зневоднення на 34,36% ($p < 0,05$) та 33,4% ($p < 0,05$). Показники мінеральної складової, а саме калію та натрію, також піддаються дії коректора та підвищуються від показників важкого ступеня на 37,75% ($p < 0,05$) та 27,69% ($p < 0,05$). Відмічається і позитивний баланс хімічних елементів, що входять до складу коферментів, а саме марганцю та міді, показники яких збільшились на 37,70% ($p < 0,05$) та 5,99% ($p < 0,05$) порівняно з важким ступенем зневоднення.

При дослідженні методом растрової електронної мікроскопії в даний термін виявляються трабекули грубоволокнистої кісткової тканини, які мають більшу товщину порівняно з важким ступенем гіпогідрії, та меншу частоту розривів (рис. 3.93). Розміри міжтрабекулярного простору менші, ніж у тварин з важким ступенем експерименту.

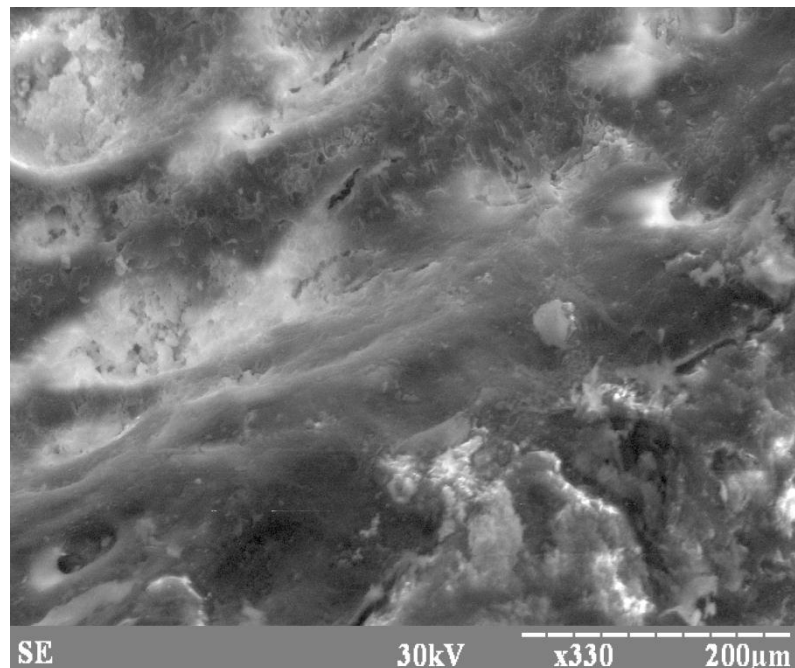


Рис. 3.93. Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 15 діб після нанесення дефекту. ZoomX 330.

Досліджуючи поверхню регенерату методом зондового мікроаналізу виявили показники кальцію та натрію в дефекті на 16,85% ($p < 0,05$) та 18,02% ($p < 0,05$) вищі за показники експериментальної групи тварин. Натомість, біля дефекту їх рівень знизився на 9,71% ($p < 0,05$) та 11,37% ($p < 0,05$), а на відстані від нього - на 7,36% ($p < 0,05$) та 7,94% ($p < 0,05$).

На 24 добу дослідження регенерату тварин, які вживали коректор домінантною гістоструктурою є пластинчаста кісткова тканина (рис. 3.94), але її площа значно зменшена порівняно з контрольною серією тварин (на 20,20% ($p < 0,05$)). Площа грубоволокнистої кісткової тканини менша за показники важкого ступеня дегідратації на 6,29% ($p < 0,05$), та зазнає свого збільшення в порівнянні з контролем на 8,41% ($p < 0,05$).

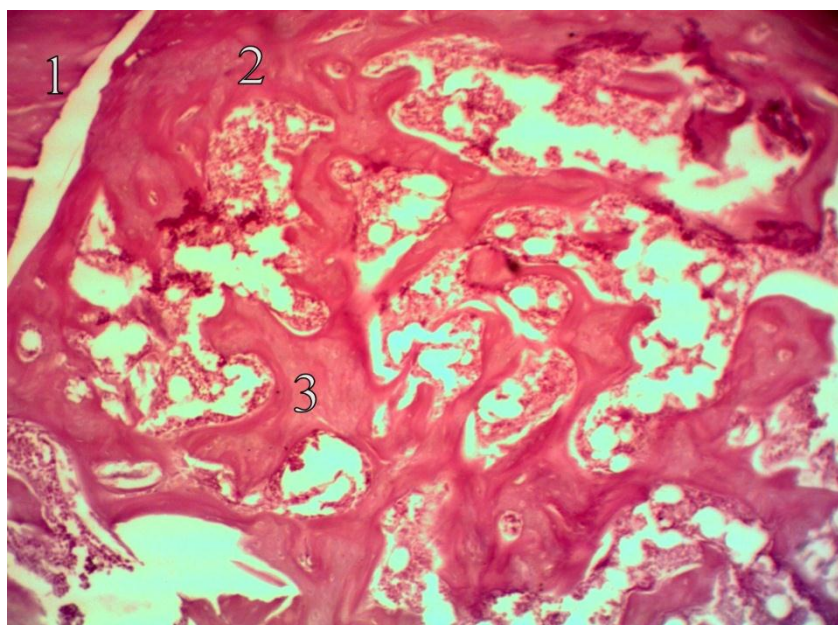


Рис. 3.94. Регенерат діяфізу великогомілкової кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора на 24-ту добу після нанесення перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200:

- 1 - "материнська" кістка;
- 2 - пластинчаста кісткова тканина;
- 3 - грубоволокниста кісткова тканина.

Кісткові трабекули, що прилягають до зони перелому мають лакуни без остеоцитів та містять на своїй поверхні нашарування остеїду. На поверхні окремих трабекул спостерігаються ділянки остеобластів. Міжтрабекулярні простори виповнені червоним кістковим мозком.

Товщина кісткових трабекул як на периферії, так і в центрі зменшена на 15,29% ($p < 0,05$) та 16,93% ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи, та збільшена на 7,43% ($p < 0,05$) та 13,41% ($p < 0,05$) від значень при важкому ступені дегідратації. Фіброретикулярної тканини в регенераті в цей термін не виявлено, що свідчить про позитивну динаміку перебігу процесів остеогенезу за умов використання коректора.

У порівнянні з важким ступенем зневоднення відмічається збільшення показників загальної площі судин на 4,05% ($p < 0,05$), що опосередковано чинить вплив на репарацію кістки.

При вивченні хімічного складу регенерату на 24 добу визначаються позитивні зміни рівня хімічних елементів у порівнянні з важким ступенем зневоднення. Відмічається підвищення рівня загальної вологи та загальної кількості мінеральних речовин у порівнянні з важким ступенем зневоднення на 25,68% ($p < 0,05$) та 24,01% ($p < 0,05$). Хімічні елементи мінеральної складової зазнають також збільшення: кальцій - на 13,04% ($p < 0,05$), калій – на 10,12% ($p > 0,05$), натрій – на 26,58% ($p < 0,05$).

При дослідженні за допомогою растрового електронного мікроскопа візуалізується однорідний склад регенерату. Зрощення зони перелому з ділянкою материнської кістки на певних проміжках зазнає порушень.

При аналізі даних, отриманих при зондовому мікроаналізі поверхні кістки (рис. 3.95), в ділянці регенерату спостерігаємо підвищення від показників важкого ступеня зневоднення кількості кальцію та фосфору в дефекті на 11,57% ($p < 0,05$) та 12,2% ($p < 0,05$). Але ці показники знижені на 16,54% ($p < 0,05$) та 16,42% ($p < 0,05$) порівняно з контролем, що свідчить про покращений перебіг процесів мінералізації, але все ж таки менш значний позитивний вплив Солкосерилу в даній віковій групі. При цьому на межі з

інтактною кісткою рівень остеотропних елементів підвищується від рівня контролю на 7,05% ($p < 0,05$) та 7,91% ($p < 0,05$), але нижчий за показники групи з гіпогідрією на 2,42% ($p < 0,05$) та 1,93% ($p < 0,05$). На віддаленні від регенерату показники кальцію підвищені на 4,12% ($p < 0,05$), а фосфору – на 3,6% ($p > 0,05$) в порівнянні з контролем, натомість зменшені на 0,77% ($p < 0,05$) та 0,19% ($p > 0,05$) від значень при важкому ступені дегідратації.

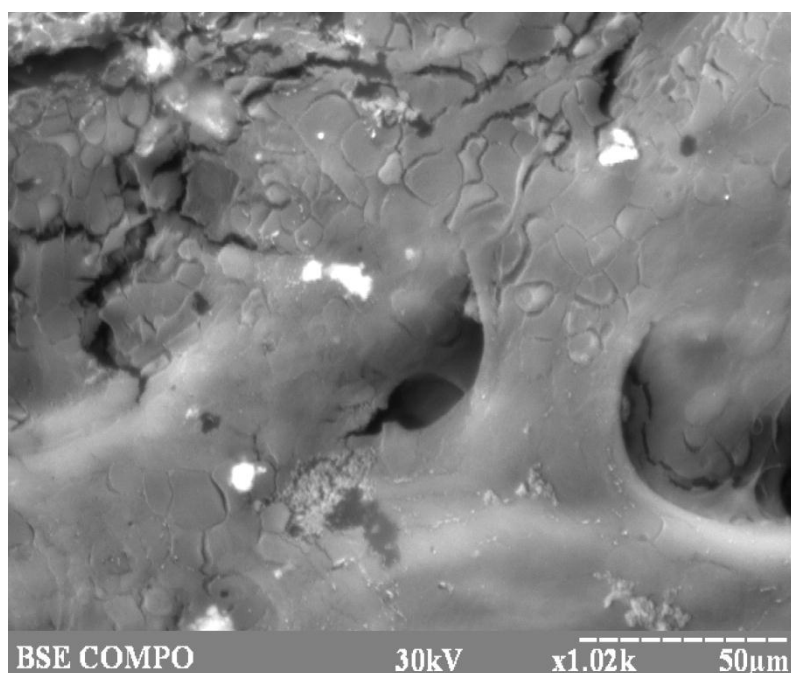


Рис. 3.95 Сканограма поверхні травмованої кістки щура старечого віку в умовах загальної дегідратації важкого ступеня за умов застосування коректора через 24 доби після нанесення дефекту. ZoomX1020.

При вивченні остеометричних характеристик пошкодженої кістки виявляються показники значно менші за контрольні: довжина на 6,74% ($p < 0,05$), а ширина проксимального та дистального епіфізу на 4,13% ($p < 0,05$) та 3,21% ($p < 0,05$) відповідно.

Число мікротвердості в дефекті та на відстані від нього менше за контроль на 11,72% ($p < 0,05$) та 8,89% ($p < 0,05$), але вище за показники важкого ступеня на 5,34% ($p < 0,05$) та 2,41% ($p < 0,05$) відповідно.

Основні результати даного розділу опубліковано в роботі [143].

РОЗДІЛ 4

Аналізи та узагальнення результатів

За літературними даними на перебіг процесів остеогенезу впливає стан кістки та організму взагалі до травми [104]. А після моменту травми виникають не тільки локальні зміни, а й генералізовані зміни у всьому організмі [62, 200, 224, 231, 235, 250, 254, 263].

Аналізуючи місце дефекту на 3 добу можна виявити округлу порожнину, що заповнена бурю речовиною та крововиливи в навколишні тканини. У дефекті переважно виявляється незріла грануляційна тканина з низькою щільністю клітин (макрофаги, плазмоцити, нейтрофіли, малодиференційовані клітини кісткового мозку), тяжі фібрину та еритроцитарні клітини. Стосовно клітинного складу контрольної групи тварин у віковому аспекті відчуваємо коливання їх показників. Оцінюючи склад фібробластів відмічаємо їх пік у тварин молодого віку - $33,82 \pm 0,11\%$, та дещо менший показник у тварин старечого віку - $27,90 \pm 0,06\%$. Оскільки фібробласти відповідають за синтез компонентів міжклітинної речовини (колагену, еластину, протеогліканів та глікопротеїнів основної аморфної речовини), розвиток якої сприяє нормальному перебігу процесів остеогенезу, а у старечих тварин рівень клітин нижчий, можна стверджувати про сповільнення процесів регенерації у цій групі тварин. Рівень лімфоцитів у тварин контрольної групи також коливається у віковому аспекті від $24,78 \pm 0,18\%$ у молодих, $23,27 \pm 0,11\%$ у зрілих до $21,07 \pm 0,13\%$ у старечих щурів. Відсоток рівня макрофагів збільшується від $12,41 \pm 0,12\%$ у молодих до $14,31 \pm 0,15\%$ у старечих особин. Таку ж тенденцію зростання мають показники плазмоцитів та малодиференційовані клітини – від $8,19 \pm 0,07\%$ та $9,07 \pm 0,21\%$ у молодих тварин до $12,10 \pm 0,15\%$ та $15,02 \pm 0,09\%$ у старечих особин. Нейтрофільна реакція краще виражена у молодих щурів - $11,73 \pm 0,04\%$, натомість у щурів старечого віку вона погіршується до

9,6±0,11%. Показники рівня прозапальних клітин регенерату контрольної групи вказують на тривалість запальної реакції в місці перелому, і чим вони вищі, тим перебіг її швидший, отже перша стадія остеогенезу буде швидшою.

З доба репаративної регенерації у експериментальних щурів має свої кількісні зміни. Так, визначаємо пропорційну залежність ступеня дегідратації від віку тварин. При легкому ступені дегідратаційних змін найбільш видимі зміни визначаються у тварин старечого віку. Відчутним є зменшення рівня фібробластів на 6,49% ($p < 0,05$), рівня макрофагів на 3,15% ($p < 0,05$), показники нейтрофілів та плазмоцитів – на 18,75% ($p < 0,05$) та 3,38% ($p > 0,05$). Найменше коливання показників плазмоцитів, а саме їх зменшення на 0,99% ($p > 0,05$), та збільшення нейтрофілів на 9,59% ($p < 0,05$) визначається у тварин зрілого віку.

При середньому ступені загальної дегідратації відмічається подальша затримка розвитку фібробластичного та макрофагального гістогенетичного ряду клітин, найбільшою мірою у старечих особин. Так, відсоток фібробластів у тварин старечого віку зменшився на 11,70% ($p < 0,05$), макрофагів – на 6,64% ($p < 0,05$), а рівень нейтрофілів – на 20,93% ($p < 0,05$).

Важкий ступінь дегідратації вказує на найбільш вагомні зміни в клітинному складі всіх вікових груп. Але найбільш показовою є група старечих тварин, де спостерігається критичне пригнічення макрофагально-фібробластичного диферону, що в подальших стадіях репаративної регенерації негативно впливатиме на гістоструктурний розвиток.

Підвищення рівня дегідратаційних порушень більш виразно впливає на клітинний склад гематоми на даній стадії. Це вказує на нехарактерну реакцію клітин на стресовий фактор, про що свідчить Walsh С.А. та співавт. у своїх працях [285].

На стадії запалення визначається порушення в розподілі клітин у ділянці перелому, відмічається низька активність макрофагальних клітин та зниження рівню пулу фібробластичних клітин, що в подальшому сповільнює формування гістоспецифічних утворень (трабекули та остеїд). Ці факти

вказують на те, що вже на початкових етапах остеогенезу виникають перешкоди для більш швидкого переходу фази запалення до проліферативної.

Можна зазначити, що клітини гематоми на цій стадії репаративного процесу є основою утворення кісткових морфогенетичних протеїнів, а їх зменшення з віком призведе до гальмування процесів регенерації, причиною чого є зниження активізації мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку та остеобластів окістя [220, 255, 266, 275].

Аналізуючи показники методом двофакторного дисперсійного аналізу можна зазначити про вплив ступеня зневоднення та віку тварин на перебіг остеогенезу. Так, ступінь гіпогідрії на 3 добу має більший вплив на клітини і складає від 49,04% у лімфоцитів до 56,27% у макрофагів. Фактор віку на цьому етапі має менший вплив та коливається від 25,64% до 41,09%. Показники взаємодії контрольованих факторів мають у більшості випадків недостовірні значення, лише у плазмоцитів відсоток взаємодії складає 14,71% та у нейтрофілів - 16,27% (рис. 4.1). Ці зміни в клітинному складі гематоми пояснюються більш чутливим сприйняттям клітин до подразливого чинника особливо на ранніх стадіях остеогенезу [215, 219].

Досліджуючи гістобудову регенерату на 15 добу домінантним структурним компонентом є грубоволокниста кісткова тканина. Її площа у тварин інтактної групи коливається від $37,16 \pm 0,16\%$ у молодих тварин до $40,38 \pm 0,21\%$ - у старечих. Вміст фіброретикулярної тканини, подібно до грубоволокнистої, більший у особин старечого віку, і складає $29,17 \pm 0,09\%$, а найменші показники у молодих тварин - $25,73 \pm 0,21\%$. Ситуація з пластинчастою тканиною складається навпаки - її пік можна визначити у тварин молодого віку - $10,95 \pm 0,05\%$, а найменші значення у старечих особин - $7,68 \pm 0,04\%$.

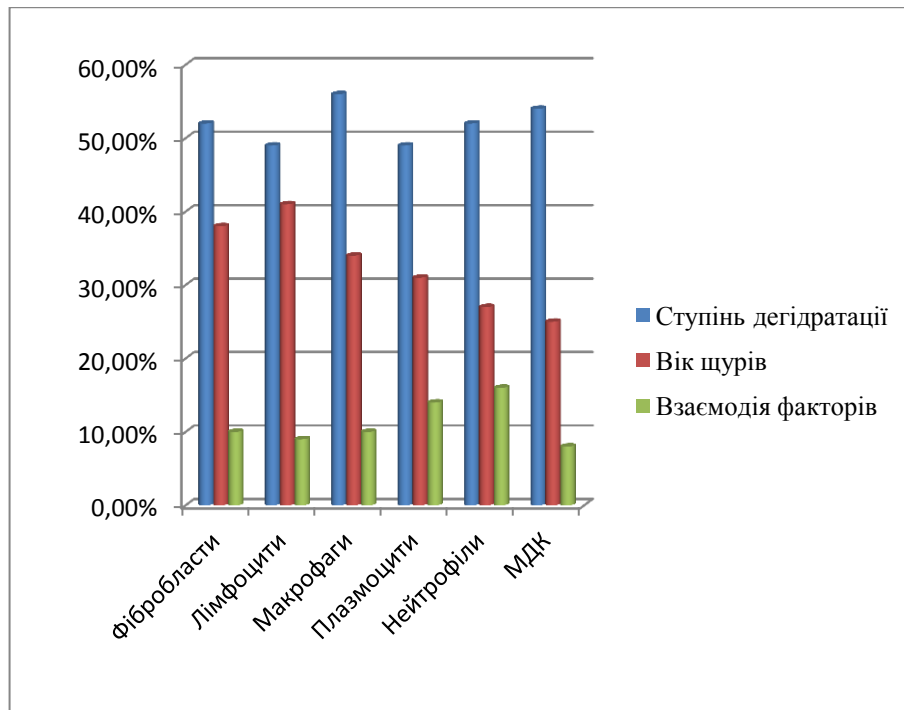


Рис. 4.1. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на клітинний склад регенерату через 3 дні після нанесення дефекту.

При найменшому впливі зневоднення на організм щурів виявляється збільшення фіброретикулярної тканини, рівень якої максимально збільшується у тварин старечого віку на 6,06% ($p < 0,05$) і становить $30,94 \pm 0,12\%$. Зменшення відсотку грубоволокнистої та пластинчастої тканин на 10,83% ($p < 0,05$) та 7,04% ($p < 0,05$) у тварин старечого віку є найбільшим, і свідчить про затримку їх розвитку, а отже й про сповільнення остеогенезу в даний термін. Подібні зміни також виявлені рядом авторів у своїх дослідженнях [28, 33, 182].

При середньому ступені зневоднення відмічається тенденція до більш значних кількісних змін, ніж при легкому ступені. Найбільш яскраві з них відмічаються у тварин старечого віку. У цій групі визначається найбільше зниження рівня грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини на 14,24% ($p < 0,05$) та 16,54% ($p < 0,05$) відповідно. На фоні цих змін відмічається суттєвіше збільшення показників фіброретикулярної тканини на 8,02%

($p < 0,05$). Про сповільнення процесів остеогенезу у наступних стадіях репарації кістки свідчить наявність в регенераті щурів зрілого та старечого віку залишків незрілої грануляційної тканини, площа яких становить $4,96 \pm 0,05\%$ ($p > 0,05$) та $5,78 \pm 0,03\%$ ($p > 0,05$) відповідно [53, 54, 196]. Про погіршення трофіки регенерату старечих щурів свідчить і найбільше, серед всіх вікових груп, зменшення площі судин на $14,18\%$ ($p < 0,05$).

Важкий ступінь дегідратаційних змін на 15 добу призводить до найбільших порушень. Суттєвіші зміни спостерігаються у групі старечих щурів. Так, вміст грубоволокнистої та пластинчастої тканини зменшується на $19,35\%$ ($p < 0,05$) та $19,80\%$ ($p < 0,05$), у щурів зрілого віку на $16,29\%$ ($p < 0,05$) та $14,05\%$ ($p < 0,05$), а у молодих - на $15,48\%$ ($p < 0,05$) та $15,26\%$ ($p < 0,05$) відповідно. Про подальший несприятливий розвиток процесів кісткоутворення свідчить наявність в регенераті зрілих і старечих щурів залишків грануляційної тканини в кількості $7,27 \pm 0,08\%$ ($p > 0,05$) та $5,95 \pm 0,09\%$ ($p > 0,05$) відповідно.

Основним компонентом у гістологічній будові регенерату на 24 добу є пластинчаста кісткова тканина. Так, у молодих щурів інтактної групи рівень її досягає $45,58 \pm 0,23\%$, у тварин зрілого віку - $39,69 \pm 0,17\%$ та у старечих - $33,82 \pm 0,15\%$. При морфометричному дослідженні в даний термін можна говорити про закінчення формування первинної кістки та початку процесу ремоделювання. Що стосується іншого структурного компоненту, грубоволокнистої тканини, то її рівень найбільших показників досягає у старечих особин, і складає $20,08 \pm 0,13\%$, у зрілих - $16,47 \pm 0,11\%$, а у молодих щурів - $14,02 \pm 0,05\%$.

Кісткові структури в зоні дефекту в даний термін по вигляду наближаються до зрілих. Основні ознаки цієї стадії регенерації – процеси ремоделювання і резорбції регенерату кістки, тому остеогенний компонент представлений остеобластами, остеокластами та макрофагами, які, активно взаємодіючи між собою, приводять до загоєння перелому та утворення на його місці пластинчастої кісткової тканини. Остеобласти інтенсивно

секретують міжклітинну речовину кісткової тканини. Остеокласти локалізуються в гаушипових лакунах, які знаходяться в тканині міжкісткових проміжків, і резорбують новоутворену грубоволокнисту кісткову тканину. Відмічається формування судинних каналів і структур подібних до первинних остеонів замість кісткових трабекул. Остеони формуються в проміжках між трабекулами, в яких міститься сполучна тканина, яка багата на клітинні елементи та кровоносні капіляри. Частина остеобластів, що активно секритує органічний матрикс кістки, замурується в нього на різну відстань і диференціюється в остеоцити. По мірі резорбції остеобластів надлишкового регенерату відновлюється кістковомозковий канал, після чого в ньому визначається густа сітка зрілих кісткових балок. У зоні дефекту визначається мілкопетляста сітка грубоволокнистих трабекул, в глибині яких візуалізуються відростки остеоцитів. Мікроскопічна структура деяких остеоцитів нагадує структуру остеобластів - остеїдні остеоцити. Міжтрабекулярний простір заповнений червоним та жовтим кістковим мозком. Остеони кісткової інтермедіарної мозолі розташовуються в поперечному напрямку, чим відрізняються від інтактною кісткою, остеони якої розташовані поздовжньо. Межа між ділянкою дефекту та інтактною кісткою майже не спостерігається.

При легкому ступені загальної дегідратації на 24 добу найбільші негативні зміни визначаються в групі щурів старечого віку. Так, спостерігається найбільша різниця з контролем розвитку пластинчастої тканини, її площа менша за контроль на 18,37% ($p < 0,05$), а у зрілих та молодих на 14,44% ($p < 0,05$) та 11,26% ($p < 0,05$) відповідно. Первинні остеони - структури пластинчастої кісткової тканини даного терміну, крім цього візуалізуються порожні остеоцитарні лакуни. Показники площі грубоволокнистої тканини вищі за контрольні, та найбільш переважають у старечих тварин на 7,96% ($p < 0,05$), і складає $21,36 \pm 0,16\%$. А в свою чергу відмічається підвищення рівня у молодих щурів на 4,20% ($p < 0,05$), а у зрілих - на 6,19% ($p < 0,05$).

Середній ступінь зневоднення призводить до найпомітніших змін в гістологічній будові тварин старечого віку. Відмічається найбільший розрив з контрольним показником рівня пластинчастої тканини - на 23,90% ($p < 0,05$), але на фоні цього значення рівня грубоволокнистої кісткової тканини також мають найбільші зміни в сторону збільшення - на 10,15% ($p < 0,05$). Про факт, який свідчить про затримку регенераторних процесів у старечих тварин, свідчить наявність фіброретикулярної тканини у кількості $5,18 \pm 0,04\%$ ($p > 0,05$).

При важкому ступені загальної дегідратації спостерігається тенденція до посилення попередніх змін. Тому, зниження площі пластинчастої тканини у старечих щурів відбувається на 32,15% ($p < 0,05$), а у зрілих та молодих на 20,84% ($p < 0,05$) та на 22,82% ($p < 0,05$) відповідно. Пластинчаста тканина представлена первинними остеонами, між якими спостерігаються розриви, порожні остеоцитарні лакуни. Рівень грубоволокнистої тканини досягає свого пікового збільшення у тварин старечого віку, і підвищується на 15,68% ($p < 0,05$), натомість у зрілих та молодих тварин - на 12,26% ($p < 0,05$) та на 8,05% ($p < 0,05$) відповідно. Про сповільнення остеогенезу свідчить наявність у всіх групах тварин фіброретикулярної тканини, яка складає у молодих - $4,37 \pm 0,06\%$ ($p > 0,05$). Наявність розривів між собою в трабекулярному та остеонному комплексі, порушення адаптації регенерату до материнської кістки є безпосередньою ознакою сповільнення розвитку кісткового мозоля в даний період репаративного процесу, що можна зустріти у працях деяких авторів [90, 135, 147, 149].

Двофакторний дисперсійний аналіз (рис. 4.2) вказує на переважання впливу ступеня дегідратації на формування як грубоволокнистої, так і пластинчастої кісткової тканин у всі терміни спостереження. На 15 і 24 добу після травми ступінь впливу дегідратації на формування грубоволокнистої тканини зростає від 47,37% до 61,02%, а ступінь впливу вікового фактору, навпаки, зменшується від 35,92% до 31,11%. Ступінь взаємодії обох факторів достовірний тільки на 15 добу, і складає 10,68%. Що стосується впливу

зневоднення на формування пластинчастої кісткової тканини то з 15 до 24 доби вплив його зменшується від 53,71% до 47,07%, а вплив фактору віку збільшується від 23,56% до 33,71%. Ступінь взаємодії обох факторів на формування пластинчастої тканини має недостовірні значення.

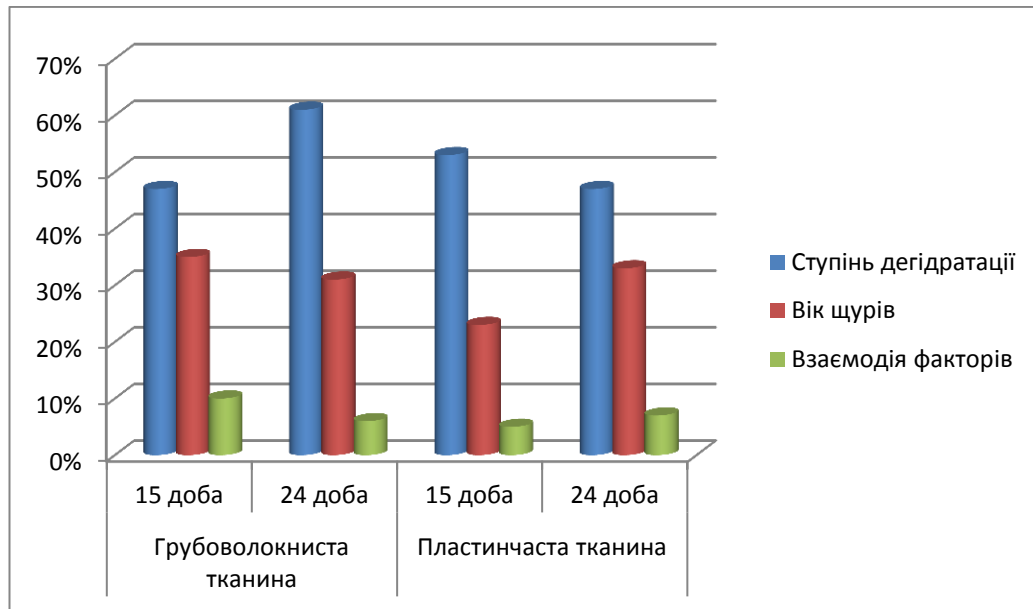


Рис. 4.2. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканин у різні терміни репаративного остеогенезу.

Аналізуючи хімічний склад регенерату контрольних тварин спостерігається коливання показників. Це характеризує процеси на різних стадіях регенерації, в яких вони приймають участь. У всіх вікових групах тварин рівень загальної вологи знижується пропорційно терміну дослідження. Показники кальцію та загальної кількості мінеральних речовин мають тенденцію до підвищення у всіх вікових групах від 3 до 24 доби спостереження. Значення таких хімічних елементів, як калій, натрій та залізо протягом всього терміну спостереження знижуються. Внаслідок виникнення кров'яного згустку після травматичного ушкодження кістки, рівень заліза на 3 добу спостереження буде найбільшим.

Спостерігаючи за процесом формування регенерату за умов загального зневоднення легкого ступеня можна відмітити найбільше зниження

загального рівня вологи протягом усього терміну спостереження у тварин старечого віку. Так, на 3 добу в цій групі показники вологи знижуються в порівнянні з контрольними на 6,30% ($p < 0,05$), на 15 добу - на 6,07% ($p < 0,05$), та на 24 добу - на 7,23% ($p < 0,05$). На 24 добу найменше зниження рівня вологи визначається у молодих тварин - на 2,1% ($p < 0,05$). Що стосується показників загальної кількості мінеральних речовин та кальцію, то найбільшого розриву з контролем набувають групи старечих тварин у вигляді зменшення на 3 добу - на 7,21% ($p > 0,05$) та 5,38% ($p > 0,05$), на 15 добу - на 3,70% ($p > 0,05$) та 1,98% ($p > 0,05$) і на 24 добу - 3,48% ($p > 0,05$) та 6,85% ($p < 0,05$). Показники калію та натрію найбільше знижуються також у групі старечих тварин. Мікроелементи, а саме марганець, мідь та цинк сягають найбільшого зменшення відповідно добі спостереження у групі тварин старечого віку. Досліджуючи показники міді, відмічаємо помітний стрибок у цифрових значеннях з 3-ї на 15-у добу і повернення майже до початкових значень на 24 добу. Показники заліза, як і в контрольній групі тварин, максимальні на 3 добу та суттєво зменшуються на 15 добу [242].

За умов впливу середнього ступеня загальної дегідратації виявляємо таку ж тенденцію, як і при легкому ступені, але зміни більш суттєвіші. Рівень загальної вологи найбільше знижується у всі терміни спостереження в групі старечих тварин. Стосовно стадій спостереження, то на 3 добу - на 10,17% ($p < 0,05$), на 15 добу - на 11,61% ($p < 0,05$) та на 24 добу - на 11,74% ($p < 0,05$). Рівень гідрофільних макроелементів (калію та натрію) продовжує прогнозовано знижуватися і найбільших значень досягає у групі тварин старечого віку. Показники мікроелементів - марганцю, міді та цинку продовжують знижуватися пропорційно терміну спостереження. Як і очікувалося, ознаки найбільшого сповільнення регенераторного процесу виявилися у тварин старечого віку. З 3 доби у тварин цієї групи показники мікроелементів знижуються на 14,76% ($p < 0,05$), 11,80% ($p < 0,05$) та 3,19% ($p < 0,05$), а на 24 добу - на 8,03% ($p < 0,05$), 10,85% ($p < 0,05$) та 2,80% ($p < 0,05$).

Важкий ступінь загальної дегідратації викликає найбільш глибокі зміни

як взагалі, так і хімічного складу кісток. Найсуттєвіші зміни, що свідчать про затримку регенерації спостерігаються у тварин старечої вікової групи. Зміни рівня загальної вологи знижуються на 3 добу – на 33,01% ($p < 0,05$), на 15 добу – на 33,22% ($p < 0,05$) та на 24 добу – на 30,27% ($p < 0,05$). Показники загальної кількості мінеральних речовин та кальцію прогнозовано зменшуються у всіх вікових групах тварин, але найбільші зміни спостерігаються у старечої вікової групи. Так, їх зниження становить на 3 добу –28,71% ($p < 0,05$) та 26,17% ($p < 0,05$), на 15 добу –28,41% ($p < 0,05$) та 21,33% ($p < 0,05$) і на 24 добу – 25,97% ($p < 0,05$) та 21,49% ($p < 0,05$), що вказує на сповільнення мінералізації кістки. Показники мікроелементів незначно зменшуються у тварин молодого віку та пікові їх значення при сублетальній дегідратації набувають тварини старечого віку у всі терміни спостереження. Відомості про порушення розподілу хімічного складу пошкодженої кістки відображені з роботами багатьох авторів [11, 12, 13, 66, 70, 74, 82, 95, 184, 185, 221].

Двофакторний дисперсійний аналіз впливу факторів на склад загальної вологи (рис. 4.3) протягом всього терміну дослідження вказує на вплив саме ступеня зневоднення. Так, відмічається зменшення впливу фактора пропорційно періоду спостереження і становить на 3 добу - 69,56%, на 15 добу - 57,41% та на 24 добу - 46,32%. Натомість, показники вікового фактору збільшуються та складають 9,67%, 19,35% та 35,76% відповідно терміну спостереження.

Вивчення впливу контрольованих факторів на вміст кальцію в регенераті спостерігається їх коливання: вплив ступеня дегідратації протягом експерименту підвищується, а віковий фактор, навпаки, має тенденцію до зменшення. Фактор віку на 3 добу спостереження має пріоритет і складає 84,07%, а ступінь дегідратації навпаки - 10,77%. На 15 добу вплив віку значно зменшується, але все ж таки чинить основний вплив - 47,65%, а чинник зневоднення - 29,17%. Відмічається збільшення впливу ступеня зневоднення на 24 добу, який складає 46,71% (рис. 4.4).

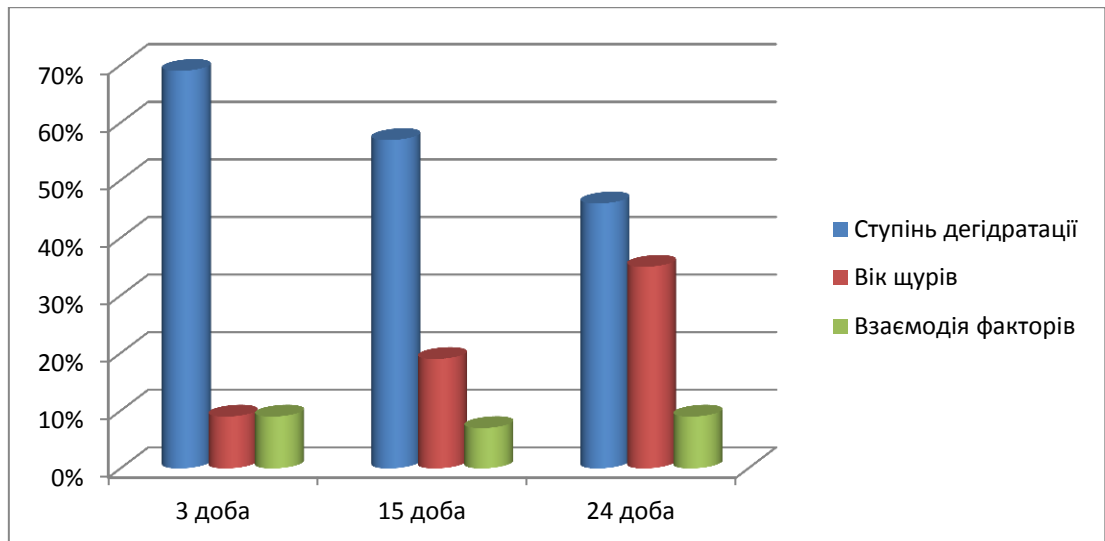


Рис. 4.3. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст загальної рідини регенерату в різні терміни репаративної регенерації.

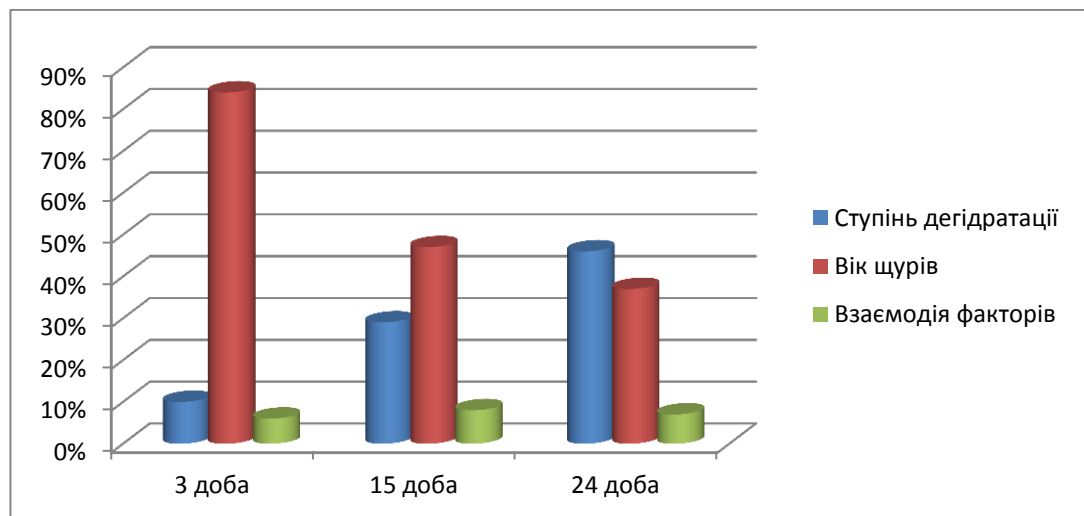


Рис. 4.4. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст кальцію в регенераті в різні терміни репаративної регенерації кістки.

Показники впливу обох факторів є недостовірними. Загальні закономірності змін метаболізму кальцію при переломах доведені роботами ряду авторів [74, 127, 170, 203, 245].

Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих чинників на вміст натрію в регенераті (рис. 4.5) показав значний вплив на ці показники саме ступеня дегідратації. Відмічається зменшення впливу зневоднення протягом всього експерименту та збільшення впливу вікового фактору. Відповідно термінам спостереження відсоток впливу ступеня зневоднення становить 61,47% на 3 добу, 59,32% на 15 добу та 46,17% на 24 добу спостереження. А фактор впливу віку складає 31,53%, 34,61% та 38,43% відповідно до терміну спостереження.

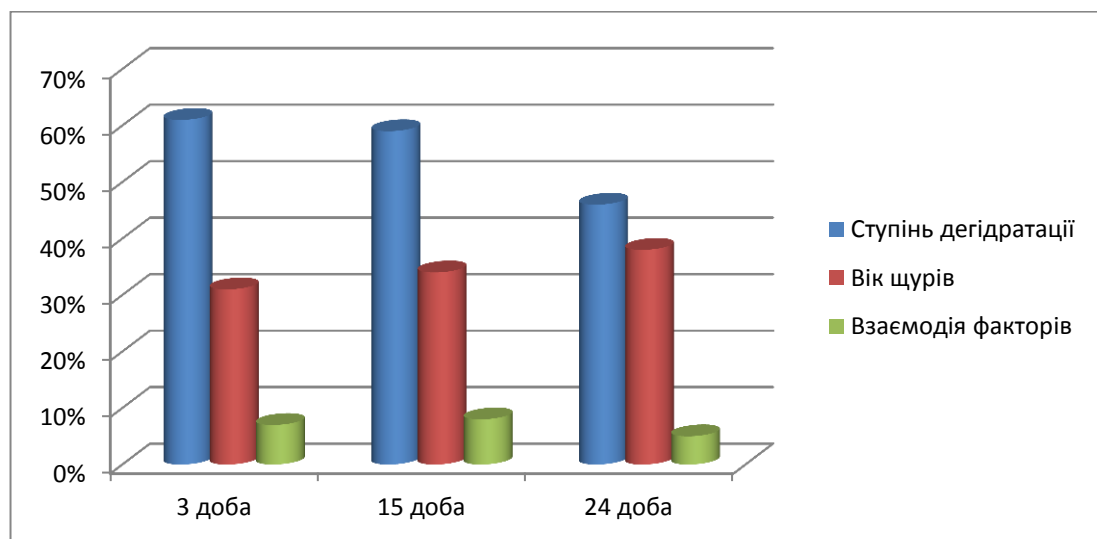


Рис. 4.5. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст натрію в регенераті в різні терміни репаративної регенерації кістки.

Обробка даних вмісту калію за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу вказує на вагомий вплив ступеня дегідратації. Відсоток впливу зневоднення на показники натрію має коливання в різні терміни, що відображається в результатах, які становлять 53,51% - на 3 добу, 61,18% - на 15 добу та 57,34% - на 24 добу спостереження. Вплив фактору віку має також коливання у відсотках, але значно менший за ступінь зневоднення, і складає 34,07%, 30,47% та 38,92% відповідно досліджуваним термінам.

Зменшення вмісту мінеральної складової кісткової тканини за умов дегідратації пояснюється втратами кальцію, що спричинив згубний вплив зневоднення. Цей факт також знаходить підтвердження у працях деяких авторів [62, 187].

При дослідженні регенерату методом растрової електронної мікроскопії на 3 добу спостереження визначається округлої форми дефект, заповнений однорідним вмістом. Методом зондового аналізу виявляється відсутність остеотропних елементів в зоні дефекту, що свідчить про активність катаболічних реакцій та відсутність процесів осифікації. У контрольній групі молодих щурів біля дефекту, в порівнянні з іншими віковими групами, можна визначити стрімке падіння рівня кальцію та фосфору, що вірогідно свідчить про резорбцію кістки у відповідь на перелом. У старечих тварин зміни мінімальні, що говорить про повільну відповідь кістки на стресовий агент [85].

На 15 добу спостереження в зоні регенерату вже можна визначити кісткові трабекули, відмічаємо значне підвищення кальцію та фосфору на поверхні дефекту, що говорить про активні процеси кісткоутворення в даний термін. Аналізуючи показники кальцію і фосфору біля ділянки перелому можна побачити їх стрімке зниження, що найбільш характерне для груп тварин молодого та зрілого віку. Реакція тварин старечого віку в даний термін значно загальмована. На віддаленні від дефекту, як і в ділянці прилеглий до регенерату, спостерігається тенденція до зменшення остеотропних елементів. На фоні цього можна визначити незначні зміни у тварин старечої групи. Виходячи з цього можна стверджувати про подальше сповільнення репаративної регенерації саме у тварин старечого віку.

На 24 добу в місці дефекту виявляється незначне збільшення остеотропних елементів, але найменші зміни спостерігаються у старечих тварин. Привертають до себе увагу показники кальцію та фосфору на прилеглий та віддаленій від дефекту ділянці, де вони, в порівнянні з

попереднім терміном майже не змінилися, що в подальшому негативно позначиться на процесах мінералізації новоутвореної кістки.

Аналізуючи показники остеотропних елементів за умов водно-електролітного дисбалансу на 3 добу спостереження можна говорити про відсутність кальцифікації кістки в даний термін спостереження, про що свідчить відсутність кальцію та фосфору в дефекті. При растровій електронній мікроскопії спостерігається гомогенна речовина у всіх вікових групах.

На 15 добу експерименту при зондовому мікроаналізі регенерату відмічаються зміни розподілу кальцію і фосфору. Так, найбільша різниця з показниками контролю виявилася в групі старечих щурів з важким ступенем дегідратації, яка менша за контроль на 22,57% ($p < 0,05$) та 23,43% ($p < 0,05$). Рівень цих елементів біля дефекту та на відстані від нього найбільший також у старечих тварин за умов моделювання важкого ступеня зневоднення, що говорить про слабку адаптацію регенераторних можливостей кістки у відповідь на травму. За допомогою растрової електронної мікроскопії виявляються кісткові трабекули новоствореної кісткової тканини. У залежності від віку та ступеня дегідратаційного навантаження спостерігаємо зміни товщини трабекул та розриви між ними. Найглибші зміни відмічаються при важкому ступені зневоднення у тварин старечого віку, але в меншій мірі порівняно з попереднім терміном спостереження, що вказує на зниження кальцифікації регенерату [70].

При зондовому мікроаналізі регенерату на 24 добу експерименту виявляється, що менш глибокі зміни розподілу остеотропних елементів у дефекті визначаються у тварин молодого і зрілого віку. Критичне падіння рівня кальцію та фосфору - у старечих щурів при сублетальному ступені водного дисбалансу на 25,20% та 25,51% в порівнянні з показниками контрольної групи тварин. На растровому електронному мікроскопі бачимо кортикальну пластинку, що складається з трабекул

грубоволокнистої тканини та остеонних структур пластинчастої кістки. По мірі зростання віку спостерігаємо розриви трабекул, і остеонних структур, ділянки резорбції, порожні остеоцитарні лакуни. Найменше ці зміни виражені у молодих тварин при легкому ступені зневоднення, а найбільші візуалізуються у тварин старечої групи при сублетальному ступені зневоднення.

При обробці показників методом двофакторного дисперсійного аналізу (рис. 4.6) визначається найбільший вплив ступеня дегідратації на кількісний склад остеотропних елементів. Так, вплив ступеня дегідратації на 15 добу для кальцію складає 80,46%, а для фосфору - 84,12%, натомість вплив вікового фактору є значно меншим і складає 15,24% та 19,07%, відповідно. Взаємодія цих факторів має недостовірні значення. На 24 добу експерименту ступінь дегідратації переважає над віковим фактором і складає 63,17% для кальцію та 61,67% - для фосфору. Віковий фактор за відсотком значно поступається показникам ступеня дегідратації і становить 18,77% для кальцію та 18,23% - для фосфору. Достовірною є їх взаємодія, що становить 16,05% для кальцію та 21,37% - для фосфору.

Для практичного розуміння процесу репарації кістки на 24 добу експерименту проводилося дослідження отриманих зразків на міцність.

Межа міцності на розтягнення у молодих, зрілих та старечих щурів контрольної групи становить $23,03 \pm 0,17$ Н/мм², $28,21 \pm 0,28$ Н/мм², $19,86 \pm 0,21$ Н/мм², а показники межі на стискання - $41,49 \pm 0,32$ Н/мм², $43,18 \pm 0,26$ Н/мм², $34,29 \pm 0,15$ Н/мм². Вивчаючи показники межі міцності на розтягнення в експериментальних тварин порівняно з такими у контролі відмічаємо їх зниження. Так, у молодих тварин відповідно ступеня зневоднення показники межі міцності на розтягнення зменшуються на 6,13% ($p < 0,05$), 13,12% ($p < 0,05$) та 19,98% ($p < 0,05$). Що стосується групи тварин зрілого віку, то відмічається зменшення рівня показника на 5,39% ($p < 0,05$), 9,22% ($p < 0,05$) та 15,53% ($p < 0,05$) при

важкому ступені гіпогідрії. Подібні зміни показників міцності доведені працями багатьох авторів [35, 171, 227, 262].

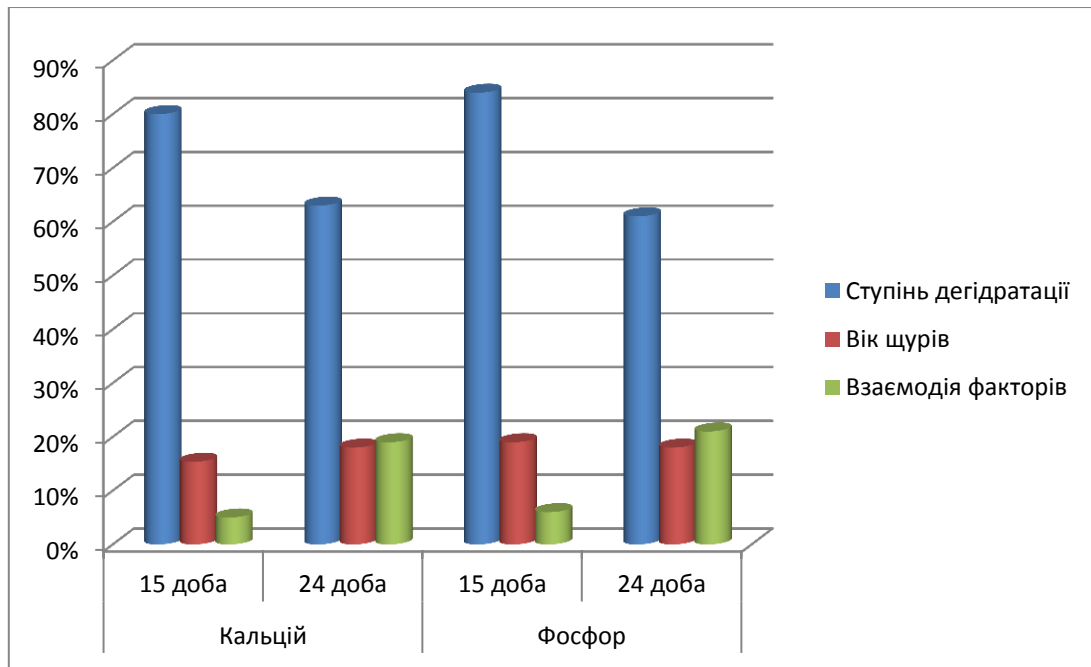


Рис. 4.6. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст кальцію та фосфору в регенераті великогомількових кісток експериментальних щурів в різні терміни репаративного остеогенезу.

А у старечих тварин показники зменшуються найбільше - на 7,21% ($p < 0,05$), 16,17% ($p < 0,05$), 26,89% ($p < 0,05$), відповідно. На фоні цього показники міцності на стискання в порівнянні з контрольною групою знижуються на 5,4% ($p < 0,05$), 9,09% ($p < 0,05$) та 2,66% ($p < 0,05$) - у молодих, на 4,01% ($p < 0,05$), 7,99% ($p < 0,05$) та 14,18% ($p < 0,05$) - у зрілих і на 5,11% ($p < 0,05$), 11,09% ($p < 0,05$) та 17,85% ($p < 0,05$) - у тварин старечого віку. Визначається і зменшення модуля Юнга в кожній віковій групі при наростанні ступеня зневоднення організму. Так, найбільші зсуви показників спостерігаються при важкому ступені дегідратації і зменшуються на 4,18% ($p > 0,05$) у молодих, на 6,10% ($p < 0,05$) - у зрілих та на 10,07% ($p < 0,05$) - у старечих тварин.

При аналізі тривкісних характеристик (рис. 4.7) за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу впливу на межу стискання визначили пріоритетним вплив фактору віку, який складає 49,56%, натомість вплив дегідратації менш значний - 21,46%. Ступінь впливу взаємодії обох факторів становить 19,27%.

Відсоток впливу ступеня дегідратації та віку на показник тривкості при розтягненні майже однаковий. Вплив зневоднення становить 41,76%, а віку - 37,34%. Взаємодія впливу обох факторів становить 18,76%.

Основним фактором впливу на модуль Юнга є ступінь дегідратаційних змін, відсоток якого становить 52,54%, а вплив вікових особливостей - 23,84%. Ступінь впливу взаємодії обох чинників на даний показник становить 12,39%.

Слід зауважити, що тривкісні характеристики травмованої кістки, отримані в експерименті за умов загальної дегідратації, мають показники до тих, які вивчались дослідниками при інших видах зневоднення організму [21].

Таким чином, у експериментальних тварин протягом всього періоду моделювання водно - електролітного дисбалансу відмічалось порушення будови великогомілкової кістки. Ступінь її змін відрізняється в залежності від віку тварини та терміну дегідратаційного навантаження.

З метою корекції репаративного остеогенезу у тварин за умов важкого ступеня загальної дегідратації організму потрібне використання коригуючого препарату, який би міг позитивно вплинути на регенераторні властивості кістки. Серед безліч розглянутих засобів, які б впливали на стимуляцію регенерації, було обрано препарат Солкосерил.

Загоєння рани - анаболічний процес . Необхідною умовою прискорення загоєння є підвищене забезпечення енергією. Інгредієнти Солкосерилу активізують окислювальні метаболічні процеси в клітині, що знаходиться в умовах дефіциту енергії.

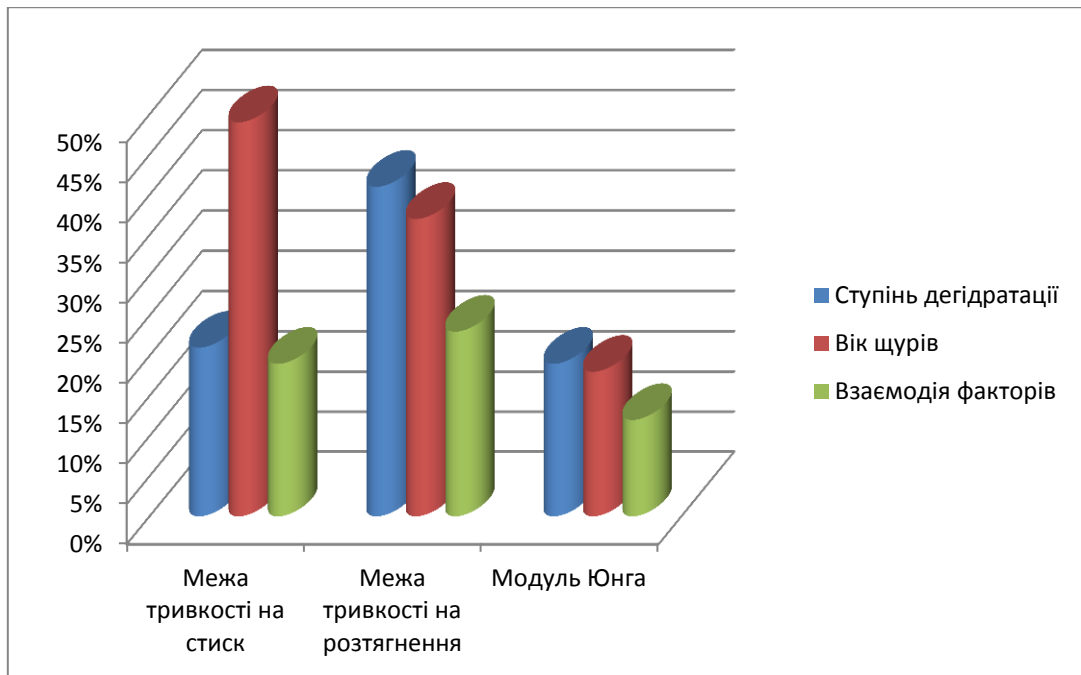


Рис. 4.7. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на тривкісні характеристики великогомілкових кісток експериментальних щурів на 24 добу репаративного остеогенезу.

Для стимуляції репаративної регенерації препарат Солкосерил вводили щурам внутрішньом'язово з розрахунку 3,63мг/кг маси тіла тварин кожного дня протягом всього терміну експерименту.

На 3 добу при дослідженні клітинного складу регенерату великогомілкової кістки визначається тенденція до його покращення відносно важкого ступеня дегідратації. Значення показників рівня клітинного складу в повному обсязі не відображають дію корекційного препарату на запальну реакцію в місці перелому. Але, стосовно аналізу отриманих результатів можна зробити висновок, що найсуттєвіші зміни клітинного складу виявились у групі зрілих та молодих щурів, а найменші зсуви, до нормалізації перебігу репарації, виявились у групі старечих щурів. Тому, з вищевказаного слід зазначити, що зрілі та молоді тварини більш пристосовані до адаптації в умовах зневоднення організму.

Стосовно показників площі гістологічних структур на 15 добу експерименту за умов введення коректора відмічаємо його вплив на процеси

регенерації тканини. Таким чином відмічаємо зниження фіброретикулярної тканини у всіх вікових групах, та навпаки, зростання площі грубоволокнистої та пластинчастої тканин відносно значень у тварин з модельованою загальною дегідратацією. Так, показники площі грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини підвищуються на 16,10% ($p < 0,05$) та 14,33% ($p < 0,05$) у молодих щурів, на 14,59% ($p < 0,05$) та 13,09% ($p < 0,05$) у тварин зрілого віку, на 11,17% ($p < 0,05$) та 11,85% ($p < 0,05$) у тварин старечого віку. Про позитивний вплив коректора говорить відсутність грануляційної тканини в регенераті даного терміну у всіх вікових групах.

Про вплив коректора на загоєння кістки на 24 добу свідчить зростання площі пластинчастої кісткової тканини на 24,70% ($p < 0,05$) у молодих тварин, на 20,01% ($p < 0,05$) у зрілих та на 17,60% ($p < 0,05$) у тварин старечого віку (рис. 4.8). Відмічаємо зменшення показників грубоволокнистої кісткової тканини - менш за всіх площа зменшується у тварин старечого віку. Крім кількісних характеристик спостерігаються зміни і якісного складу - зменшення розривів між собою в трабекулярному та остеонному комплексі кістки, візуалізується більше ділянок контакту регенерату з материнською кісткою. Зміни краще виявляються в групі молодих та зрілих тварин, але менше у старечих, що свідчить про менші адаптаційні можливості організму саме тварин цієї вікової групи.

Протягом усього дослідження хімічного складу регенерату за умов вживання коректора Солкосерилу спостерігаються показники близькі до контрольних. Показовим результатом дії коректора є нормалізація основних показників мінерального обміну кістки (натрію, калію, кальцію). Сталими протягом всього експерименту визначаються показник магнію. Внаслідок затримки розсмоктування гематоми на 3 та 15 добу дослідження виявляються підвищеними показники заліза. За умов дії коректора найбільш позитивні зміни в хімічному складі спостерігаються в групі молодих та зрілих тварин.

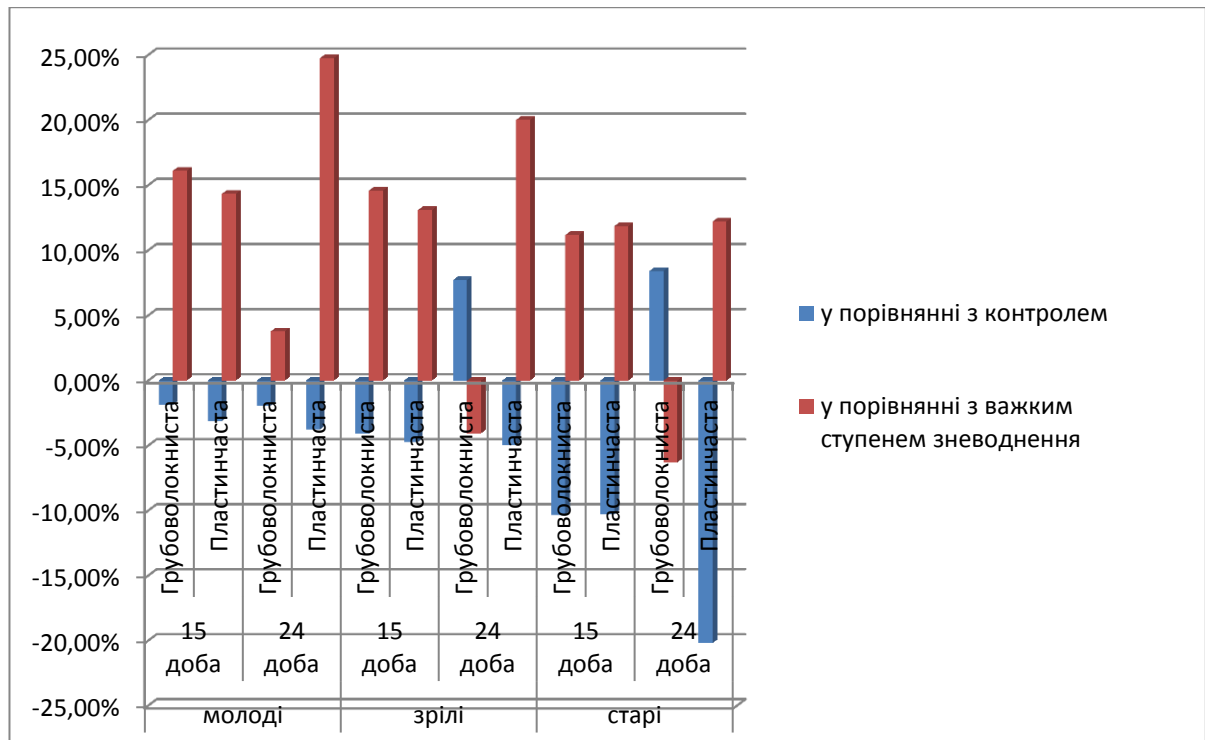


Рис. 4.8. Зміни вмісту пластинчастої та грубоволокнистої тканин у регенераті великогомілкової кістки щурів за умов застосування коректора при загальному зневодненні важкого ступеня.

Про позитивний вплив Солкосерилу на мінералізацію кісткової тканини свідчать і показники мікроаналізу поверхні регенерату. На 15 добу визначається збільшення порівняно з важким ступенем зневоднення рівня кальцію та фосфору на 7,91% ($p < 0,05$) та 9,52% ($p < 0,05$) - у молодих тварин, на 8,94% ($p < 0,05$) та 9,52% ($p < 0,05$) - у зрілих і на 7,38% ($p < 0,05$) та 7,05% ($p < 0,05$) - у тварин старечого віку. Про позитивну динаміку репаративних процесів свідчить підвищення досліджуваних елементів на 24 добу. Так, рівень кальцію та фосфору в регенераті підвищується на 16,65% та 15,96% у молодих тварин, на 17,13% та 18,76% - у зрілих і на 11,57 та 12,20 - у старечих тварин (рис. 4.9).

Нормалізація мінерального обміну за умов вживання коректора призводить до покращення тривкісних властивостей та показників мікротвердості кісткової тканини в усіх вікових групах. Найбільшого впливу важкого ступеня зневоднення на кістку зазнала група щурів старечого віку,

тому зміни тривкісних характеристик та мікротвердості за умов вживання Солкосерилу у тварин даної групи найгірше піддаються корекції.

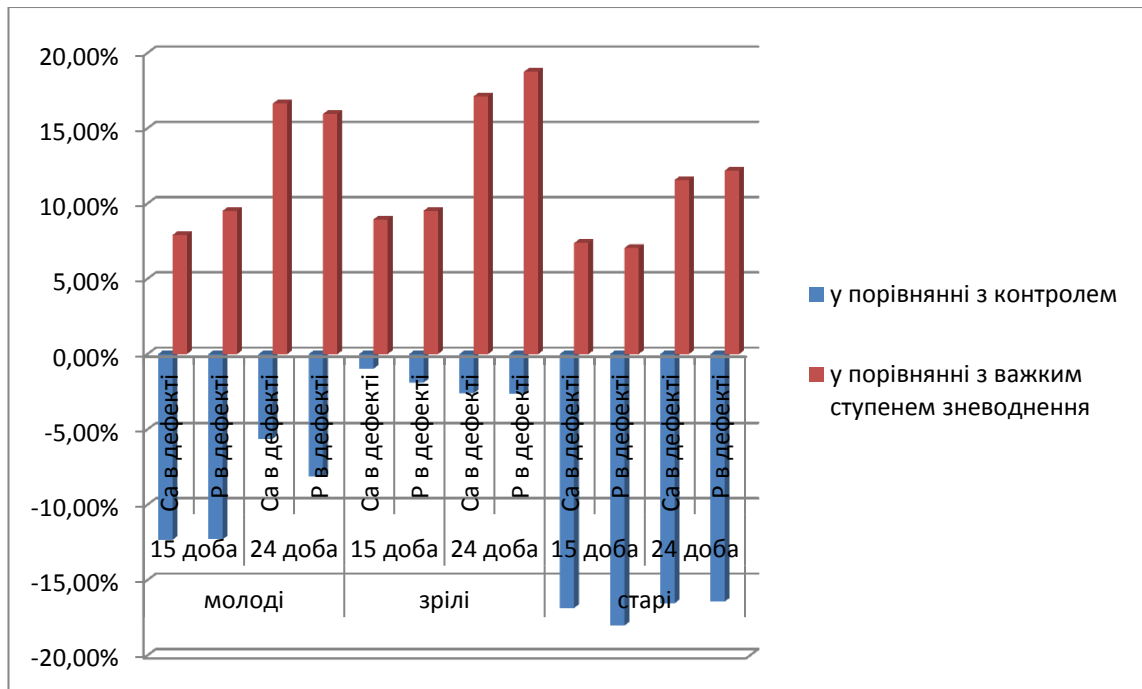


Рис. 4.9. Зміни рівня кальцію та фосфору на поверхні регенерату великогомілкової кістки щурів за умов застосування коректора при загальному зневодненні важкого ступеня.

Так, визначено вплив загального зневоднення різного ступеня на вікові особливості травмованої великогомілкової кістки щурів. З експерименту видно, що найменш адаптованими до дії негативного впливу загального зневоднення є група тварин старечого віку, більш активні процеси остеогенезу спостерігаються у молодих та зрілих тварин. При застосуванні коректора спостерігається оптимізація показників гістобудови регенерату, хімічного складу та мінерального обміну, про що свідчать показники мікроаналізу поверхні регенерату, мікротвердість та тривкісні характеристики кістки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подане теоретичне обґрунтування та практично розв'язане наукове завдання: вивчення морфологічних особливостей репаративної регенерації довгої кістки скелета за умов впливу загальної дегідратації різних ступенів у віковому аспекті. Обґрунтовано використання конкретного фармакологічного препарату Солкосерил для корекції морфологічних змін регенерату та оптимізації показників досліджуваних параметрів кістки, викликаних загальним зневодненням організму.

1. Репаративна регенерація довгих кісток скелета контрольних тварин усіх вікових груп проходить послідовно всі стадії, що починаються з утворення посттравматичної гематоми та закінчуються утворенням повноцінного кісткового мозоля. Серед клітин регенерату превалюючими визначені лімфоцити та фібробласти, рівень яких становить: у молодих щурів - $24,78 \pm 0,18\%$ та $33,82 \pm 0,11\%$, у зрілих - $23,27 \pm 0,11\%$ та $30,02 \pm 0,07\%$ і у старечих - $21,07 \pm 0,13\%$ та $27,9 \pm 0,06\%$. Серед показників хімічного складу відмічається поступове зменшення рівня вологи, натрію та калію, заліза та міді, у зв'язку зі зменшенням площі гематоми, та навпаки, спостерігається збільшення мінеральних речовин. На 24 добу остеогенезу утворюється кістковий мозоль, який не відрізняється від материнської кістки.

2. Загальне зневоднення організму спричиняє негативний вплив на процеси остеогенезу вже на початкових стадіях, що проявляється у дисбалансі клітинного складу регенерату: зменшення фібробластів на $19,43\%$ та макрофагів на $12,37\%$, натомість рівень нейтрофілів збільшується на $9,88\%$ - $30,20\%$. Клітинний дисбаланс у подальшому сприяє порушенню гістобудови на наступних етапах регенерації. Ознаками цього є уповільнення реорганізації гематоми, збільшення вмісту грубоволокнистої та зменшення пластинчастої кісткової тканин. Про порушення остеогенезу свідчить наявність залишків грануляційної тканини на 15 добу та фіброретикулярної - на 24 добу. У старечих щурів при важкому ступені загального зневоднення

на 24 добу площа грубоволокнистої тканини переважає над пластинчастою, що сприяє сповільненню формування повноцінного кісткового регенерату.

3. За умов зневоднення організму методом зондового мікроаналізу визначається зниження рівня остеотропних елементів в ділянці регенерату на 15 та 24 добу експерименту: кальція на 7,75% - 25,20% та фосфора на 8,69% - 25,51%, що свідчить про порушення процесів мінералізації. На віддалених від дефекту ділянках втрати остеотропних елементів майже немає, що є свідченням порушення обмінних процесів у кістці, і може бути однією з причин порушення звапнення регенерату. Безпосереднім показником негативного впливу загальної дегідратації на кістку є кількість загальної вологи, яка зменшується на 4,81% - 30,27%. Найбільші прояви впливу зневоднення на процеси мінералізації проявляються у старечих щурів за умов важкого ступеня дегідратації і проявляються у зниженні загальної кількості мінеральних речовин на 25,97%, кальцію на 21,49%, калію на 21,79%, натрію на 40,55%, марганцю на 31,65% та міді на 17,72%.

4. Вплив загального зневоднення на регенерацію травмованої кістки, в свою чергу, призводить до порушення тривкісних характеристик кісткової тканини. Найменші зміни тривкісних властивостей кістки спостерігаємо при легкому ступені зневоднення, а найбільші - у тварин з важким ступенем. Найпомітніші зміни межі тривкості на стискання та на розрив визначаються у старечих тварин і зменшуються від контрольних на 17,85% ($p < 0,05$) та на 26,89% ($p < 0,05$) відповідно. Показники мікротвердості в дефекті та на відстані також найбільше зменшуються у тварин цієї групи на 16,19% ($p < 0,05$) та 11,04% ($p < 0,05$) відповідно. Ці зміни вказують на сповільнення процесів осифікації у дефекті та порушення репаративної регенерації взагалі.

5. Застосування в якості коректора морфофункціональних змін за умов важкого ступеня загального зневоднення фармакологічного засобу Солкосерил виявляє позитивний вплив на перебіг процесів остеогенезу, про що свідчить нормалізація досліджуваних показників. Площа грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканин підвищуються на 16,10%

($p < 0,05$) та 14,33% ($p < 0,05$) у молодих щурів, на 14,59% ($p < 0,05$) та 13,09% ($p < 0,05$) у тварин зрілого віку, на 11,17% ($p < 0,05$) та 11,85% ($p < 0,05$) у тварин старечого віку. Відсутня грануляційна тканина в регенераті даного терміну у всіх вікових групах. На 24 добу свідчить зростання площі пластинчастої кісткової тканини на 24,7% ($p < 0,05$) у молодих тварин, на 20,01% ($p < 0,05$) у зрілих та на 17,60% ($p < 0,05$) у тварин старечого віку. Результатом дії коректора є нормалізація основних показників мінерального обміну (натрію, калію, кальцію) та тривкісних характеристик кістки.

6. Результати двофакторного дисперсійного аналізу свідчать про переважання дії чинника дегідратації на 3 добу на клітинний склад регенерату, а також для гістоструктури регенерату на 15 та 24 добу дослідження, для вологи і натрія - в усі терміни спостереження, для кальцію - на 24 добу. Фактор дії віку тварин переважає на 3 та 15 добу для вмісту кальцію та для всіх тривкісних характеристик кістки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані, виявлені в ході дослідження тварин різних вікових груп за умов впливу загального зневоднення можуть слугувати морфологічною основою для лікування переломів у хворих з порушеннями водно-сольового обміну організму.

2. Використання Солкосерилу у якості коректора морфологічних змін репаративного остеогенезу можна рекомендувати після клінічного дослідження у практичну медицину.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аврунин А.С. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани / А. С.Аврунин, Н. В. Корнилов, В. Е. Каземирский // Ортопед, травматол. – 2002. – № 4. – С. 56-60.
2. Аврунин А. С. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов // Морфология. – 2011. – Т.139. – №1. – С. 86 – 94.
3. Айвазян А. А. Опыт применения биотрансплантантов при замещении пострезекционных дефектов костей и суставов / Айвазян А.А., Айвазян А.В., Ханамирян Т.В. // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы костной патологии у детей и взрослых» (сборник тезисов). – Москва. – 2008. – С. 9–11.
4. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеартрологии / Ю. И. Денисов-Никольский, С. П. Миронов, Н.П. Омеляненко, И. В. Матвейчук – М. : ОАО "Типография "Новости", 2005. – 336 с.
5. Аналіз первинної інвалідності при переломах кісток кінцівок та їх наслідків за матеріалами травматологічного МСЕК м. Києва/ Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, А.А. Курило [та ін.]// Мат. пленуму асоціації ортопедів-травматологів України. – Київ–Вінниця. – 2004. – С. 7.
6. Анисимова О.О. БАД при нарушениях функций опорно-рухового аппарата / О.О. Анисимова // Российские аптеки. – 2007. – №5. – С. 35.
7. Астахова В.С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека / В.С.Астахова. – К.: Феникс. – 2000. – 176 с.
8. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология /Афанасьев Ю.И., Кузнецова С.Л., Юрина Н.А. – М.Медицина, 2004. – 766с.

9. Батура І.О. Регенерація кісткового дефекту в умовах тривалого введення гідрокортизону білим лабораторним щурам // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, №2. – С.14–17.

10. Белая Е.Ж. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом // Остеопороз и остеопатам. – 2012. – №2. – С. 3–8.

11. Бенгус Л. М. Влияние магния, иприфлавона и кальция на состояние костной ткани крыс в условиях низкокальциевой диеты / Л.М. Бенгус // Проблемы остеологии. – 2002. – Т. 5, № 2–3. – С. 29–32.

12. Бенгус Л.М. Морфология губчатой и компактной костной ткани при нарушении метаболизма кальция и направленной остеотропной терапии / Л.М. Бенгус // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, №4. – С. 137–139.

13. Бенгус Л. М. Ремоделирование губчатой костной ткани при алиментарном дефиците кальция и на фоне длительного применения глюкокортикоидов / Л.М. Бенгус // Український морфологічний альманах. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 10–13.

14. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524с.

15. Бензар І.М. Ріст і формоутворення кісток скелета при адаптації організму до позаклітинного зневоднення та їх реадaptaція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія»/ І.М. Бензар.-Тернопіль, 2000. –19с.

16. Бердюк І.В. Профілактика и лечение воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти / І.В. Бердюк, А.Н. Циганюк // Вісник стоматології. – 2005. – №2. – С. 52–53.

17. Березовская О.П. Остеогенез в условиях гипокинезии и гипоксии / О.П. Березовская, И. Г. Литовка // Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ, Луганськ, Харків. – 2002. – № 6 (45). – С. 19–23.

18. Берченко Г.Н. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом «коллапан» / Берченко Г.Н., Кесян Г. А. // Травма. – 2008. – № 9. – С. 34–39.

19. Берченко Г.Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инжиниринге костной ткани / Г.Н. Берченко // Искусственные материалы в травматологии и ортопедии. Сборник работ V научно-практического семинара. – Москва. – 2009. – С. 7–13.

20. Білик А.Л. Особливості перебудови компактної речовини та зміни хімічного складу плечових кісток щурів з різними типами автономної нервової системи при адаптації до клітинного зневоднення/ А.Л. Білик // Вісник морфології. – 2007. – №13(2). – С. 307–310.

21. Біомеханічні властивості інтактної та травмованої кістки/ В.З. Сікора, В.І. Бумейстер, М.В. Погорелов [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2009. – №3. – С. 149–153.

22. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М. : Наука, 2009. – С. 164–168.

23. Богдан О.В. Дорожно-транспортный травматизм в современных условиях / О.В. Богдан // Травма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 123–126.

24. Болдт Д. Инфузионная терапия у пациентов, подвергающихся абдоминальной операции – больше вопросов, чем ответов (пер. с англ.) // Eur. J. of Anaesth. – 2006. – Vol. 3. №23. – P.631–640

25. Бондарь, М.В. Физиология и патология водно-электролитного баланса. Руководство по интенсивной терапии / М.В.Бондарь // Руководство по интенсивной терапии: пособие под ред. А.И.Трещинского, Ф.С. Глумчера. К.: Вища шк., 2004. – С. 251–307.

26. Булычев С. И. Испытание материалов непрерывным давлением индентора / С.И. Булычев, В.П. Алехин. – Москва : Машиностроение, 1990. – 224 с.

27. Бумейстер В.І. Вивчення репаративного остеогенезу довгих кісток за умов дегідратації методом растрової електронної мікроскопії // Матеріали конференції, Полтава 10-11 вересня 2009 р. – Т. 15, №2 – С. 230–234.

28. Бумейстер В.І. Гістологічна структура регенерату довгих трубчастих кісток в умовах впливу позаклітинного зневоднення організму / В.І. Бумейстер, А.І. Логоша // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №1. – С. 29–32.

29. Бумейстер В.І. Клітинний склад регенерату великогомілкової кістки в умовах позаклітинного зневоднення/ В.І. Бумейстер, В.В. Сікора. /Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Актуальні питання теоретичної медицини", Суми 23–24 березня 2009 р. – С. 191.

30. Бумейстер В.І. Коливання вмісту кальцію та фосфору в дефекті великогомілкової кістки молодих щурів за умов загальної дегідратації при електронномікроскопічному дослідженні з мікроаналізом поверхні регенерату / В.І.Бумейстер, М.М.Огієнко М.М. //Збірник матеріалів науково-практичної конференції “Морфологія на сучасному етапі розвитку науки”. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – С.34–35.

31. Бумейстер В.І. Мікроскопічна характеристика структури регенерату діафіза великогомілкової кістки молодих щурів за умов загальної дегідратації [Текст] / В.І. Бумейстер, М.М. Огієнко, О.О. Приходько // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №1. – С. 33–37.

32. Бумейстер В.І. Морфофункціональна характеристика регенерату довгої кістки в умовах клітинного зневоднення/ В.І. Бумейстер // Вісник морфології. – 2009. – №15(1). – С. 58–61.

33. Бумейстер В.І. Морфологічні зміни кісткового мозоля під впливом зневоднення організму / В.І. Бумейстер //Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Біологія. – 2009. – Вип. 25. – С. 22–27.

34. Бумейстер В.І. Сучасний погляд на репаративний остеогенез / В.І. Бумейстер, М.В. Погорелов // Світ медицини та біології. – 2008. – №4. – С. 104–110.

35. Буштрук А.М. Механічні властивості кісток тварин молодого віку в динаміці репаративного остеогенезу / А.М. Буштрук, Г.Ф. Ткач, М.В. Погорелов [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 1 (61). – С. 40–46.

36. Васильев А.Н. Научные вычисления в MS Excel / Васильев А.Н. – Вильямс. – 2004. – 512с.

37. Водемические нарушения при тяжелых гестозах/ С.В. Галушка, Б.Ф. Назаров, А.В. Власенко [и др.] // Альманах анестезиологии и реаниматологии. – 2003. – №3. – С. 21.

38. Волова Л.Т. Особенности регенерации костной ткани в условиях аллогенной брeфоостеопластики / Л.Т. Волова, Е.А. Белозерцева, И.Н. Наумова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2004. – №1-2. – С. 22.

39. Вольмир А.С. Сопротивление материалов / А.С.Вольмир, Ю.П.Григорьев, А.И.Станкевич; под. редакцией Д.П.Макаревского.– Москва, 2007. – 592.

40. Гайко Г.В. Аналіз структури первинної інвалідності та чинників її формування при травмах кінцівок в умовах великого міста / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, В.А. Боєр, та ін. // Аналітико-інформ.довід. – Дніпропетровськ: Пороги, 2008. – С. 23–25.

41. Гайко Г.В., Діафізарні переломи в структурі травм опорно-рухової системи у населення України / А.В. Калашніков, В.А. Боєр, П.В. Нікітін, А.М. Чичирко, Т.П. Чалайдюк // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2006. – № 1. – С. 84–87.

42. Гайко Г.В. Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиции системных представлений/ Г.В. Гайко, А.Т. Бруско// “Журнал НАМН України”. – 2013. – Т.19, № 4. – С. 471–481.

43. Гайко Г.В., Калашніков А. В., Бруско А.Т. и др. Витамин D и костная система. – Киев: Книга плюс. – 2008. – 176 с.

44. Гирш А.О, Какуля Е.Н., Иванов К.А., Ушакова Н.Г., Чугулев И.А., Шакирова З.А. Интраоперационная инфузионная терапия // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 29–33.

45. Гистогенетические основы раневого процесса. / Данилов Р.К., Гололобов В.Г., Григорян Б.А. и др.// Материалы докладов VI Всеросс. съезда АГЭ. – Саратов, 23–26 сентября, 2009 г. - Морфология. – 2009. – Т. 136. – Вып. 4. – С. 47–48.

46. Говда Р.В. Вміст основних остеотропних елементів в довгих кістках адаптованих до позаклітинного зневоднення тварин-симпатотоніків при важкому ступені / Р.В. Говда //Український морфологічний альманах. – 2006. – №2. – С. 125.

47. Гоженко, А.И., Колиев В.И., Гоженко Е.А., Лебедева Т.Л. Аквапорины и их роль в транспорте воды в почках и кишечнике // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т.7, №3. – С. 1–22.

48. Головацький А.С. Закономірності структурних змін в кістках скелету, міокарді та печінці при адаптації організму до позаклітинної дегідратації/ А.С. Головацький, Я.І. Федонюк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2000. – Вип. 12. – С. 21–24.

49. Гололобов В.Г. Клеточно-дифференные и гистионные составляющие посттравматического остеогенеза / В.Г.Гололобов // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2007. – № 9. – С. 236–237.

50. Гололобов В.Г. Костная ткань - повреждение - регенерация. Закономерные процессы посттравматического остеогенеза / В.Г. Гололобов // Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов. К 80-летию со дня рождения профессора Алексея Андреевича Клишова / Под редакцией Р. К. Данилова, С. В. Костюкевича, И. А. Одинцовой. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2010. – Вып. 2. – С. 90–95.

51. Гололобов В.Г. Посттравматический остеогистогенез (поляризационно-оптическая характеристика) / В. Г. Гололобов // Вопросы

морфологии XXI века. Сборник научных трудов: «Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии» (220 лет со дня рождения профессора МХА К. М. Бэра) / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2012. – Вып. 3. – С. 39–44.

52. Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов / В. Г. Гололобов. – СПб.: Петербург XXI, 1997. – 160с.

53. Гололобов В.Г. Скелетные ткани. Посттравматическая регенерация. Руководство по гистологии / Гололобов В.Г. – СПб.: СпецЛит, 2001. – Т. 1. – С. 328–336.

54. Гололобов В. Г. Характеристика культуры пластинчатой костной ткани *in vitro* / В.Г. Гололобов, Р.В. Деев, Н.С. Николаенко [и др.] // Морфология (Morphology). – 2004. – Т. 126, №2. – С. 64–66.

55. Горн М.М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / Горн М.М., Хейтц У.И.; пер.с англ. 2-е изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. – 359с.

56. Горская Ю.Ф. Возрастные изменения в популяции индуцибельных остеогенных клеток-предшественников / Ю.Ф.Горская, Е.Ю.Шуклина, В.Г.Нестеренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 2. – С. 180–182.

57. Гуменюк Н. И., Лишневецкая В. Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – №3. – С. 38–40.

58. Данилов Р. К. Вклад ученых-гистологов Военно-медицинской академии в разработку учения о тканях. Актуальные вопросы гистогенеза и регенерации. Общие принципы организации тканей позвоночных // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии: Гистогенез и

регенерация тканей. Тр. Военно-медицинской академии. Т. 257 / Под ред. Р.К. Данилова. СПб.: ВМедА, 2004. – С. 11–47.

59. Данилов Р.К. Гистологические основы регенерации тканей опорно - двигательного аппарата / Р.К. Данилов // Ортопедия, травматология. – 2000. – № 2. – С. 102–103.

60. Данилов Р.К. Концепция клеточно-дифференной организации тканей, ее роль в развитии учения о тканях и регенерации/ Данилов Р.К. // Сб. науч. тр. к 100-летию со дня рождения проф. В. Г. Елисеева, М.: ММА. – 1999. – С. 108–109.

61. Данилов Р. К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА, 2008. – 380с.

62. Данилов Р.К. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и репаративной регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований) / Р.К. Данилов, Т.Г. Боровая, Н.Д. Клочков // Морфология. – 2000. – Т. 117, №4. – С. 7–16.

63. Данилов Р. К., Одинцова И. А., МурзабаевХ. Х, Русакова С. Э., Найденова Ю. Г. Методы оценки жизнеспособности клеток и тканей при моделировании огнестрельной кожно-мышечной раны и костных переломов // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии: Гистогенез и регенерация тканей. Тр. Военно-медицинской академии. Т. 257 / Под ред. Р.К. Данилова. СПб.: ВМедА, 2004. – С. 48–66.

64. Даумова В.Б. Острая почечная недостаточность, возникшая вследствие водно-электролитных нарушений / В.Б.Даумова, Л.С.Бирюкова, Э.Г.Мосешвили /Проблемы гематологии и переливания крови. – 2004. – №4. – С.50–53.

65. Дедух Н.В. Гормональные и локальные регуляторы моделирования и ремоделирования кости / Н.В.Дедух, С.В.Мальшикина // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: [монография] / под ред. Н.А.Коржа, В.В.Поворознюка, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Харьков : Золотые страницы, 2002. – Глава 2. – С. 30–42.

66. Дедух Н.В. Магний и костная ткань (Обзор литературы и собственные данные) / Н.В. Дедух, Л.М. Бенгус, А. Басти // Остеопороз и остеопатии. – 2003. – №1. – С. 18–22.

67. Дедух Н. В. Морфологические исследования биоптатов из зон дисрегенерации костей / Н. В. Дедух, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, №2. – С. 69–73.

68. Дедух Н.В. Новые технологии в регенерации кости: использование факторов роста / Н.В. Дедух, С.А. Хмызов, А.А. Тихоненко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 129–133.

69. Дедух Н.В. Регенерація кісткової тканини при остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н.В. Дедух, А.М. Побєл, О.А. Нікольченко / Український медичний альманах. – 2003. – Т.6, №2. – С. 66–69.

70. Денисов-Никольский Ю.И. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста / Ю. И. Денисов-Никольский // Морфология. – 2002. – № 5. – С. 79–83.

71. Детъен, П. Водный и электролитный баланс /П.Детъен //Физиология человека в 3-х т./ под ред. Шмидта и г. Тевса, – М.: Мир, – Т.3. – 2005. – С. 813–822.

72. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология. Пер. с англ. – СПб. – Изд-во БИНОМ Москва, НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ Санкт-Петербург. – 2000. – кн. 2. – С. 241–272.

73. Добронравов В.А., Волков М.М, Мнускина М.М. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе // Нефрология. – 2006. – №4. – С. 31–35.

74. Докторов А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани / А.А. Докторов // Биомедицинские технологии. – 1999. – Вып. 12. – С. 42–52.

75. Дубровский В.И. Биомеханика / В.И. Дубровский, В.Н. Федорова. – М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2004. – 672 с

76. Ерофеев Н.П. К вопросу об объемном статусе тканей организма человека / Н.П. Ерофеев, Р.С. Орлов, А.В. Чащин, Д.Б. Вчерашний // Вестник СПбГУ. – Сер. 11, вып. 4, декабрь 2009. – С. 17-27.

77. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 року) [Електронний ресурс] : офіційний переклад / Верховна Рада України. – Офіц. Веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу до документа: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

78. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основные соотношения в норме и при патологии / Жалко-Титаренко В.Ф. – Киев: Здоров'я. – 1989. – 199 с.

79. Зайченко И.Л. Элементы к построению управлением регенераторного процесса костной ткани и вообще тканей / И.Л. Зайченко. - Львов: Издательство Львовск. науч. - мед. общ-ва ортопедов и травматологов, 1958. – 250с.

80. Зайчик А.Ш. Патофизиология. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов –Т.2. – СПб: Элби, 2000. – 688 с.

81. Захаров Ю.М. Регуляция остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга // Росс. физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, №4. – С. 417–432.

82. Захарова И.Н. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, А.С. Воробьева, О.А. Кузнецова // Педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 67–75.

83. Зубов Д.А. Цитокиновая иммунорегуляция репаративной регенерации костной ткани культивированными мезенхимальными стволовыми клетками / Д.А. Зубов, В.М. Оксимец // Травма. – 2008. – Т.9, №2. – С. 145–153.

84. Зупанец И.А. Травматическое повреждение костей как фактор риска развития остеопенического синдрома и остеопороза / И.А.Зупанец, Н.В.Дедух, Л.Д.Горидова [и др.] // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: [монография] / под ред. Н.А.Коржа, В.В.Поворознюка, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – Глава 30. – С. 292–300.

85. Ибатулин Н.А. Адаптационная перестройка артериального отдела сосудистой системы голени при переломе ее костей / Н.А. Ибатулин, Н.И. Ханнанов // Ортопедия и травматология – 2000. – №2. – С. 111-112.

86. Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г. Репаративный остеогенез: теоретические и прикладные аспекты проблемы. Основы клинической стоматологии / Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. М.: Медицинская книга, 2010. – С. 395–404.

87. Ирьянов Ю.М. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани (обзор литературы). Клеточные источники репаративного остеогенеза. Гетерогенность клеточной популяции в области травматического повреждения кости / Ю.М. Ирьянов, Т.А. Силантьева // Гений ортопедии. – 2007. – №2. – С. 111–116.

88. Каваре В.І. Ультраструктурні зміни репаративного остеогенезу при загальній дегідратації / В.І. Каваре, Л.І. Кіптенко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – №3. – 2004. – С. 46–47.

89. Казаков В.Н. Трансплантация аутологичных стромальных стволовых клеток, как метод восстановления клеточных источников репарации / В.Н. Казаков, В.Г. Климовицкий, В.К. Гринь и др. / Травма. – 2006. – № 7(3). – С. 28–31.

90. Калашников А.В. Расстройства репаративного остеогенеза у больных с переломами длинных костей / А.В. Калашников // Автореф. дис. д-ра. мед. наук. – Киев, 2003. – 42 с.

91. Калита В. И. Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии / В. И. Калита и

др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – №4 (32). – С. 17–23.

92. Камилов Ф.Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, Д.А. Еникеев // Журнал "Фундаментальные исследования". – М. – 2014. – №7. – С. 836-842.

93. Карпель-Фрониус Э. Патология и клиника водно – солевого обмена. – Будапешт: из-во АН Венгрии. – 1964. – 717с.

94. Карякина Е.В. Особенности ремоделирования костной ткани при воспалительных и дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – № 2. – С. 227–230.

95. Киричок М.О. Зміни мінерального складу довгих кісток скелета в умовах загальної дегідратації організму / О.М. Киричок, Я.І. Федонюк, Б.Б. Голод [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини (Тернопіль, 3 червня 2005 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 179–181.

96. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976с.

97. Клигуненко Е.Н. Методические рекомендации. Коррекция воды и электролитов и профилактика синдрома "капиллярной утечки" у больных в критических состояниях / Е.Н. Клигуненко, В.В. Доценко, В.В. Ехалов – Днепропетровская государственная медицинская академия, ФПО, 2006. – 20с.

98. Климовицкий В.Г. Возможные пути оптимизации репаративных процессов у пострадавших с переломами длинных конечностей (взгляд на проблему) // В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак, В.М. Оксимец // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С.90–99.

99. Климовицкий В.Г., Гринь В.К., Оксимец В.М. и др. Механизмы влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный остеогенез // Травма. – 2009. – 10, № 2. – С. 123–133.

100. Количественный эффект повышения остеоиндуктивности материала за счет включения в него рекомбинантного морфогенетического белка кости rhBMP- 2 / Чеканов А.В., Фадеева И.С., Акатов В.С., Соловьева М.Е., Вежнина Н.В., Лекишвили М.В // Клеточная трансплатология и тканевая инженерия. – 2012. – N 2. – С.75–81.

101. Ковешніков В.Г. Метод морфометричного дослідження та оцінки структурно-функціонального стану кісток / В.Г. Ковешніков, С.А. Кащенко, В.В. Маврич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т.3, №2. – С. 59–62.

102. Ковешников В.Г. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей / В.Г. Ковешников, В.И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2003. – Т.1, №2. – С. 46–50.

103. Ковешников В.Г. Рост, строение и формирование костей скелета белых крыс после иммуностимуляции / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кащенко // Український морфологічний альманах. – 2005. – №1. – С. 25–29.

104. Корж Н.А. Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей / Н.А. Корж, Ф.С. Леонтьева, Л.Д. Горидова // Ортопедия и травматология. –2003. – №2. – С. 94–99.

105. Корж А. А. Регенерация кости – актуальная для ортопедов и травматологов проблема / Корж А. А. // Ортопедия травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 76.

106. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости / Н.А. Корж, К.К. Романенко, Л.Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 84–90.

107. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) / Н.А.Корж, Н.В.Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 77–84.

108. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома/ Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №2. – С. 93–99.

109. Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе // Ортопед., травматол. и протезир. – 2003. – № 2. – С. 150–169.

110. Краснопольский В.И., Торчинов В.У., Серова О.Ф. Роль эндогенных гормонов в регуляции костно-минерального обмена // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №4. – С.16–20.

111. Кругляков Н.В. Репарация костной ткани с помощью мезенхимальных стволовых клеток / Н.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Н.Н. Некрасова [и др.]// Цитология. – 2004. – Т.46, № 10. – С. 920–921.

112. Кулдашев Д. Р. Применение селенита натрия в целях терапии и индивидуальной профилактики при экспериментальных переломах на фоне интоксикации пестицидом - хлоратом магния / Д.Р. Кулдашев, М.Н. Махсумов, Т.М. Махмудов // Сб.тез.докл. III Всесоюзн.конф. "Биоантиоксидант". – М., 1989. – Т. 2. – С.79.

113. Кутимская М.А. Роль воды в основных структурах живого организма / М.А. Кутимская, М.Ю. Бузунова // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 10 – С. 43–45.

114. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть I: Принципы и методы // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 2. – С. 70–77.

115. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть II: Стволовые пространства // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 3. – С. 99–107.

116. Кушнарев С.В. Репаративный остеогистогенез при заживлении сегментарных дефектов длинных трубчатых костей / С.В. Кушнарев //

Итоговая конференция военно-научного общества курсантов и слушателей академии (факультетов подготовки врачей). – СПб.: ВМедА, 2005. – С. 207–208

117. Лаврищева Г.И. Вопросы репаративной регенерации костной ткани / Г.И. Лаврищева, Г.П. Горохова // Стоматология. – 2003. – №3. С. 65 – 68.

118. Лаврищева Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. / Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А.– Москва: Медицина, 1996. – 208 с.

119. Лапач С.Н. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320с.

120. Лебединская О.В. Морфология колоний, формируемых индуцибельными остеогенными клетками-предшественниками в культурах селезёнки мышей разного возраста / Лебединская О.В., Горская Ю.Ф., Швецов Е.Н.// Успехи современного естествознания. – 2003. – №11. – С. 65.

121. Лекции по общей патологической анатомии. Учебное пособие./Под ред.. академика РАН и РАМН, профессора М.А.Пальцева. – М.,2003. –254 с.

122. Лишневская В.Ю. Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта / В.Ю. Лишневская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. –№ 1–2(23). – С.107–111.

123. Лоскутов А.Е. Принципы организации, диагностики и лечения пострадавших с сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата и черепно-мозговой травмой / А.Е. Лоскутов, А.Н. Кондрашов, И.В. Бардаченко, И.И. Жердев // Травма. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 3–8.

124. Лузин В.И. Особенности прочности костей у белых крыс тарческого возраста, получавших диету с повышенным содержанием холестерина/ В.И. Лузин, Л.Н. Иванова, О.И. Нишкумай [и др.] // Проблеми остеології. – 2004. – Т.7, №3–4. – С. 23–25.

125. Лябин, М.П. Совершенствование технологии получения хитозана / М.П. Лябин, П.С. Семенов // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11, Естественные науки. – 2011. – №2 (2). – С. 17–22.

126. Макарова Н.В. Статистика в Excel. Учебное пособие / Н.В. Макарова, В.Я. Трофимец – М.: Финансы и статистика. 2002. – 368 с.

127. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач [та ін.]. – Суми : Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.

128. Маланин, Д.А. Восстановление поврежденных хряща в коленном суставе / Д.А. Маланин, В.Б. Писарев, В.В. Новочадов. – Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2010. – 518 с.

129. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии: Учебное пособие. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 228 с: ил. – (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов).

130. Малышев В.Д. Острые расстройства водного и натриевого баланса / Малышев В.Д. /Анестезиология и реаниматология. – 2004. – №2. – С.65–67.

131. Меметов С.С. Социальные потребности инвалидов вследствие травм нижних конечностей / Меметов С.С., Домашенко А.А. // Материалы Российской научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы детей-инвалидов». – М, 2002. – С. 93–94.

132. Михайлова Л.Н. К вопросу об остеогенных клетках-предшественниках при репаративном остеогенезе / Л.Н.Михайлова, А.А.Пальцин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – Т. 91, № 6. – С. 755–757.

133. Мішалов В. Д. Стан секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів щура в різних ділянках передсердь / В. Д. Мішалов // Морфологія. – 2008. – Т. I, № 1. – С. 94–99.

134. Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу в умовах зневоднення організму/ В.І. Бумейстер, О.О. Устянський, А.І. Логоша[та ін] //

Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь. –2010. –том 146, часть V. – С. 40–43.

135. Москалев В.П. Жизнь костной ткани, регенерация костной ткани после перелома, остеопороз как структурная перестройка костной ткани / В. П. Москалев // Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета. – 2002. – № 2. – С. 15–19.

136. Новочадов В.В. Остеоинтеграция имплантатов с биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс / В.В. Новочадов, Н.М. Гайфуллин, Д.А. Залевский, П.С. Семенов, В.И. Шемонаев// Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 30–35.

137. Новочадов В.В. Ремоделирование костной ткани в условиях эндогенной интоксикации / В.В. Новочадов, Н.М. Гайфуллин, Д.М. Фролов, А.А. Бачурин // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11, Естественные науки. – 2012. – Вып. 2 (4). – С. 19–28.

138. Огієнко М.М. Зміни гістоструктури регенерату великогомілкової кістки старечих щурів за умов загальної дегідратації важкого ступеня / М.М.Огієнко // Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених "Хист".– Чернівці. – 2013. – вип.15. – С.206.

139. Огієнко М.М. Зміни тривкісних властивостей травмованої великогомілкової кістки щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму / М.М. Огієнко, В.І. Бумейстер // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип.3,Т.2(111). – С. 301–305.

140. Огієнко М.М. Зміни хімічного складу великогомілкової кістки за умов важкого ступеня загальної дегідратації у старечому віці / М.М. Огієнко // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. – Суми : СумДУ, 2013. – С. 38-39.

141. Огієнко М.М. Зміни хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів за умов загальної дегідратації // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 84–85.

142. Огієнко М.М. Зміни числа мікротвердості кістки щурів різних вікових груп за умов дії загальної дегідратації важкого ступеня/М.М.Огієнко/ Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16–18 квітня 2014 року. – Суми : Сумський державний університет, 2014.– С.87–88.

143. Огієнко М.М. Стимуляція репаративного остеогенезу великогомілкової кістки молодих щурів за умов загального зневоднення / М.М. Огієнко, В.І. Бумейстер // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. –Т.2, №1. – С. 30–38.

144. Огієнко М.М. Структурні зміни кісткового регенерату в умовах зневоднення організму / М.М. Огієнко // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine: матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, Суми, 20-22 квітня 2011 року. – Суми: СумДУ, 2011. – Ч.1. – С. 36–37.

145. Огієнко М.М. Ультрамікроскопічна характеристика репаративної регенерації великогомілкової кістки за умов дегідратації організму / М.М. Огієнко // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English) : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10–12 квітня 2012 р. – Суми : СумДУ, 2012. – С. 61.

146. Огиенко М.Н. Изменения показателей кальция и фосфора в участках регенерата большеберцовой кости крысы старого возраста в

условиях тяжелой степени общей дегидратации / М.Н. Огиенко // XVIII Российский симпозиум по растровой электронной микроскопии и аналитических методах исследования твердых тел, г.Черноголовка, 3–6 июня 2013. – С.488–489.

147. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 2. / под ред. С.П. Миронова. – М.: Изд-во «Известия». 2010. – 600с.

148. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: Учебник: М.: «Гэотар-Медиа». – 2005. – 88 с.

149. Осипенкова-Вичтомова Т.К. Костная ткани при несовершенном остеогенезе (светоскопическое и электронно-микроскопическое исследование) / Т.К. Осипенкова-Вичтомова // Архив патологии. – 2006. – № 3. – С. 20–25.

150. Основи інтенсивної терапії: Навчальний посібник / Л.В. Усенко, А.А. Кріштафор, Н.С. Сизоненко, В.І. Слива, Ю.Ю. Кобеляцький, А.М. та ін. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.– 332 с.

151. Остеогенные клетки и их использование в травматологии / А.К.Дулаев, В.Г.Гололобов, Р.В.Деев [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 59–66.

152. Очинский В.В. Сопротивление материалов. Именной и терминологический словарь. – издание 2-е, переработанное, дополненное / В.В.Очинский, А.А.Кожухов, Ю.А.Лобейко. – Москва: «Колос», Ставрополь: «Агрис», 2009. – 192с.

153. Павлова Л.А. Современное представление об остеоиндуктивных механизмах регенерации костной ткани. Обзор состояния проблемы / Л.А. Павлова, Т.В. Павлова, А.В. Нестеров // Журнал "Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация." – Белгород. – 2010. – №10(81). – С.5–11.

154. Пастернак В.М. Структура інвалідності потерпілих із множинними й ізольованими переломами довгих кісток кінцівок / В.М. Пастернак, С.М. Кривенко, В.Ю. Ченниш // Травма. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 40–43.

155. Патологические аспекты микрогемодиализации мягких тканей в протезировании ложных суставов длинных костей / Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2012. – № 4. – С.22–26.

156. Перова М.Д. Роль программируемой поверхности текстуры дентального имплантата в повышении возможностей репаративной регенерации кости / М.Д. Перова // Клиническая имплантология и стоматология. С–Пб., 2001 – № 1–2(15–16) – С. 119–121.

157. Петренко Е.Г. Оценка биологического возраста человека на основе анализа динамики содержания биополимеров в коже и сыворотке крови : автореф. дис. на стипендию науч. степ. канд. биол. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / Е.Г. Петренко. – М., 2007. – 24 с.

158. Пикалюк В.С. Оценка пролиферативных свойств остеогенных клеток при интоксикации организма солями свинца / В.С. Пикалюк, В.П. Белоцерковский, Т.Я. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – №2. – С. 74–76.

159. Поворознюк В.В. Влияние «Бивалоса» на репаративную регенерацию кости: данные экспериментальных и клинических исследований / В.В. Поворознюк, Н.А. Корж, Н.В. Григорьева, Ф.В. Климовицкий // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – Т. 1, № 586. – С. 5–12.

160. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно - функционального состояния костной ткани населения Украины/ В.В. Поворознюк // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – №1. – С. 15–22.

161. Поворознюк В.В. Морфологические особенности регенерации транскортикального метадиафизарного дефекта при лечении животных альфакальцидолом / В.В. Поворознюк, Ф.В. Климовицкий, Н.В. Дедух // Український медичний альманах. –2013. –Т.16, №1. – С.35–39.

162. Погорелов М.В. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень) / М.В. Погорелов, В.І.

Бумейстер, Г.Ф. Ткач, І.В. Болотна, С.Д. Бончев // Вісник проблем біології і медицини. – 2009, – Вип. 2. – С. 8–14.

163. Покровский В.М. Физиология человека. Учебник под ред. В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. 2-е изд., переработ, и доп. / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, Ю.В. Наточин и др. – М.: Медицина, 2003. – 656с.

164. Полякова В.І. Мікроструктурні зміни в регенераті трубчастих кісток в умовах дегідратаційних порушень водно-сольового обміну / В.І. Полякова, Г.Ф. Ткач // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 277-378.

165. Попков Д. А. Оперативное лечение детей с врожденными укорочениями нижних конечностей: автореф. дис. на соискание степени д-ра мед. наук : спец. "Ортопедия и травматология" / Д. А. Попков. – Курган, 2005. – 45 с.

166. Попков А.В. Оперативное удлинение врожденно укороченной конечности методом чрезкостного остеосинтеза / А.В. Попков, Д.А. Попков // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 8. – С.19.

167. Попков А.В. Регенерация костей при удлинении конечностей: руководство для врачей / А.В. Попков, А.В. Осипенко. – Москва: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – 240 с.

168. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447–IV від 21.02.2006 р. [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. Режим доступу до документа: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> .

169. Прокопьев А. Н. Влияние функциональных нагрузок на анатомическое восстановление и репаративную регенерацию переломов длинных трубчатых костей (краткий обзор литературы) / А. Н. Прокопьев, И. В. Щуров, Н. Я. Прокопьев // Молодой ученый. – 2013. – №1. – С. 393–399.

170. Прочан В.Н. Возрастные особенности ультраструктуры минерала плечевой кости у белых крыс при нанесении дырчатого дефекта

большеберцовой кости / В.Н. Прочан // Матеріали наукового конгресу «IV Міжнародні Пироговські читання» (Вінниця, 2–5 червня 2010 р.). – Вінниця, 2010. – С. 99.

171. Псевдоартрозы, дефекты длинных костей верхней конечности и контрактуры локтевого сустава (базовые технологии лечения аппаратом Илизарова) / В. И. Шевцов, В. Д. Макушин, Л. М. Куфтырев [и др.]. – Курган: Зауралье, 2001. – 406 с.

172. Рациональная инфузионная терапия / В.И. Черний, А.Н. Колесников, К.Н. Олейников и др. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 186с.

173. Репаративный остеогенез трубчатых костей в условиях нарушения водно-солевого обмена / Логоша А.И., Слисаренко А.В., Огиенко М.Н., Бумейстер, В.И., Приходько О.А. – Georgian medical news. – 2013. – № 10 (223). – С. 80–86.

174. Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.Н. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Интенсивная – терапия. – 2008. – №3. – С.12–27.

175. Рикало Н.А. Методичні рекомендації з патофізіології з основами патологічної анатомії для студентів фармацевтичного факультету / Н.А.. Рикало, В.В. Пилипонова // Вінницький Національний медичний Університет ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2011. – 73с.

176. Родіонова Н.В. Цитологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації / Н.В.Родіонова. – К. : Видавництво «Наукова думка» НАН України, 2006. – 239 с.

177. Ройтман Е.В. Влияние объемных концентраций растворов, применяемых в тансфузионной терапии, на реологические свойства крови (экспериментальное исследование in vitro) / Е.В. Ройтман, Ю.А. Морозов / Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 19–26.

178. Садофьев Л.А. Дифференцировка остеогенных клеток в культуре / Л.А.Садофьев, О.И.Подгорная // Цитология. – 1999. – Т. 41, № 10. – С.877–884.
179. Селезнева Т.Д. Гистология. Полный курс за 3 дня / Т.Д. Селезнева, А.С. Мишин, В.Ю. Барсуков. – Москва: "Эксмо", 2007. – 352 с.
180. Семенов П.С. Использование костного морфогенетического белка 2 для стимуляции остеорегенерации / П.С. Семенов // Вестник ВолГУ. Серия 9. – 2013. – №11. – С.81–83.
181. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление: Рук-во для врачей. – М. Медицина, – 1995. – 508 с.
182. Сікора В.З. Гістоструктура регенерату великогомілкової кістки в умовах порушень водно-солевого балансу / В.З. Сікора, М.В. Погорєлов, В.І. Бумейстер // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, №1. – С. 98–100.
183. Сікора В.З. Зміни репаративного остеогенезу при порушеннях ВЕБ / В.З. Сікора, В.І. Каваре, Л.І. Кіптенко // Вісник проблем біології та медицини. – №1. – 2003. – С. 29–30.
184. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М. : Издательский дом «Оникс 21 век» , Мир, 2004. – 272 с.
185. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М. : Издательский дом «Оникс 21 век», Мир, 2004. – 216 с.
186. Скальный А.В. Эколого-физиологический аспект применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине / А.В. Скальный, А.Т. Быков – Оренбург : РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 198 с.
187. Смрщок О.С. Закономірності морфогенезу деяких внутрішніх органів при ексикозі, адаптації до нього та в залежності від вегетативного статусу організму / О.С. Смрщок, В.Д. Волоши, Н.М. Левандовська [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини /Мат. конф. - Тернопіль: Медична академія, 1997. – В. 2, Ч. 2. – С. 578–582.

188. Соболева А.Д. Реакция клеток и тканей на обезвоживание/ Соболева А.Д. – Новосибирск: Наука, 1975. – 64 с.
189. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 512 с.
190. Стецула В.И. Системные представления о реальной сложности заживления переломов / В.И. Стецула // Ортопедия, травматология. – 1993. – №2. – С. 57–61.
191. Струков А. І. Патологічна анатомія: підр. / А. І. Струков, В. В. Серов. – Х.: Факт, 2000. – С. 323–392.
192. Творко В.М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.М. Творко. – Тернопіль, 2002. – 19 с.
193. Титовец Э.П. Аквапорины человека и животных, фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец // Минск, 2007. – 240с.
194. Ткач Г.Ф. Динаміка хімічного складу посттравматичного регенерату кістки під впливом комбінованої дії радіації і солей важких металів / Г.Ф. Ткач // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип.1. – С. 33–35.
195. Трансформирующий фактор роста (ТФР) $-\beta 1$ как маркер замедленного сращения переломов / G. Zimmermann, P. Henle, M. Kusswetter [et al.], пер. с нем. М.Г. Романюка // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 1. – С. 57–65.
196. Участие трансфузированных клеток костного мозга в репаративной регенерации костной ткани у мышей / Р.В. Деев, Н.В. Цупкина, В.Г. Гололобов [и др.] // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 10. – С.912–913.
197. Федулова М.В./ Зависимость параметров микроструктуры костной ткани, связанных с возрастом, от пола, роста и размеров ребра человека / Федулова М.В. // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – N 2. – С.16–18.

198. Фильченков А.А. Трансформирующий фактор росту β у патогенезі атеросклерозу / А.А. Фильченков, Р.С. Стойка, В.М. Залеский // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 24–29.

199. Хейтц У. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: краткое руководство / У. Хейтц, М. Горн ; пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 359 с.

200. Чиркова А.М. Гистоморфометрические особенности дистракционных регенератов, формирующихся после нарушения целостности большеберцовой кости различными способами/ Чиркова А.М., Силантьева Т.А., Ерофеев С.А. // Материалы научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей. – СПб, 2004. – С.13–14.

201. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза М.:Мед.Инф.агентство, 2002. – 410 с.

202. Шевцов, В. И. Профилактика переломов: возрастные изменения минеральной плотности в позвоночнике здорового человека / В. И. Шевцов // Гений ортопедии. – 2001. – № 4. – С. 76–80.

203. Шевцов В.И. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета / В. И. Шевцов // Гений ортопедии. – 2004. – № 1. – С. 129–137.

204. Шмидт-Ниельсен К. Размеры животных: почему они так важны?: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1987. – 259 с

205. Штейнле А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 1) / А.В. Штейнле /Сибирский медицинский журнал. –2009. – №4. – С.101–109.

206. Щуров В.А. Оценка возрастной динамики кровоснабжения голени при использовании различных методов исследования / В.А. Щуров, Н. В. Сазонова, И.В. Щуров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. – № 3 (27). – С. 40–44.

207. Щуров В.А. Опорная и опорно-динамическая функция нижних конечностей у больных с переломами костей голени / В.А. Щуров, С. И. Швед, И.В. Щуров, Н.В. Сазонова // Гений ортопедии, 2008. – № 2. – С. 9–12.

208. Щуров В.А. Оценка кровоснабжения костного регенерата методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии / В.А. Щуров, С.О. Мурадисинов, И.В. Щуров, С.П. Бойчук // Травматология и ортопедия России, 2008. – № 3. – С. 39–41.

209. Экспериментальная оценка композитного материала на основе белково – минеральных компонентов и рекомбинантного костного морфогенетического белка – 2 в качестве покрытия титановых имплантантов/ Федорова М.З., Колобов Ю.Р., Лунин В.Г., Карягина А.С., Надеждин С.В., Гундеров Д.В., Громов А.В., Семихин А.С., Бартов М.С., Лазебная М.А., Храмов Г.В. // Травматология и ортопедия России. – 2011. – №2. – С. 101–106.

210. Ющак М.В. Ріст та формоутворення довгих кісток скелету при загальному зневодненні залежно від типу вегетативної системи: Автореферат. Дис. к-та мед. Наук /Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. –Тернопіль,2007. –19с.

211. A retrospective study on heat-related mortality in an elderly population during the 2003 heat wave in Modena, Italy: the Argento Project / M. Foroni, G. Salvioli, R. Rielli, CA. Goldoni , G. Orlandi, S. Zauli Sajani et al. // J Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci. – 2007. – № 62. – P. 647–651.

212. Albrektsson T. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration/ T. Albrektsson, C. Johans-son// Eur. SpineJ. – 2001. – Vol. 10. – P. 96–101.

213. Anisotropsc properties of human tibial cortical bone as measured by nanosndentation / Z. Fan, J.G.Swadener, J.Y. Rho [at. al.] // J.Orthopaed. Res. – 2002. – 20, № 4. – P. 806–810.

214. Augat P.. Simon U. Liedert A. Mechanics and mechnobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone// Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16. – P.36–43.

215. Avrunin A.S. Osseous tissue adaptation mechanisms and organism regulatory-metabolic profile / A.S. Avrunin, N.V. Kornilov, I.D. Ioffe // *Morphology*. – 2001. – № 6. – P.7–12.
216. Balian G. Peptides from phage display library modulate gene expression in mesenchymal cells and potentiate osteogenesis in unicortical bone defects / G. Balian, G. Beck, V. Madhu // *Vis. Exp.* – 2010. – Vol.10, № 46. – P. 362–379.
217. Barclay L. Oral rehydration may be best for children with gastroenteritis / L. Barclay // *J. Pediatr. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 112, № 9. – P. 98–104.
218. Bilezikian J.P. Principles of Bone Biology, 2nd ed. / Bilezikian J.P., Raisz L.S., Rodan G.A. –2000. –1744 p.
219. Bilezikian J.P. Principles of bone biology, 2nd ed./ Bilezikian J.P., Raisz L.G., Rodan G.A.// San Diego, Calif.: Academic Press. –2002. – Vol. 2. – P. 1361-1386.
220. Bmp signaling is required for intestinal growth and morphogenesis / L.E. Batts, D.B. Polk, R.N. Dubois & H. Kulesa // *Dev Dyn.* –2006. –Vol.235, No.6. – P. 1563-1570.
221. Boivina G. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients / G. Boivina, Y. Balaa, A. Doubliera [et al.] // *Bone*. – 2008. – Vol. 43. – P. 532–538.
222. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture / A.Schindeler, M.M. McDonald, P. Bokko, D.G. Little // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2008. – 19. – P. 459–466.
223. Booth I.P. Recommendations for composition of oral rehydration solution from the children of Europe. Report of an ESPGAN working group / I.P. Booth, R.C. Ferreira, J.F. Desjeux // *J. Pediatr. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 108–114.

224. Carmeliet G. Space flight: a challenge for normal bone homeostasis/ G. Carmeliet, L. Vico, R. Bouillon // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2001. – Vol. 11, № 1–3. – P. 131–144.

225. Carmouche J.J., Puzas J.E., Zhang X. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis. delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency // *Environmental Health Perspectives.* –2005. –Vol.113, №6. – P. 749–755.

226. Casa D. J. American College of Sports Medicine roundtable on hydration and physical activity: consensus statements / D.J. Casa, P.M. Clarkson and W. O. Roberts / *Curr. Sports Med. Rep.* – 2005. – № 4. – P. 115–127.

227. Chow J.W. Mechanical loading stimulates bone formation by reactivation of bone lining cells in 13-week-old rats / J.W. Chow, A.J. Wilson, T.J. Chambers, S.W. Fox // *J. Bone Miner Res.* – 1998. – P. 1760–1767.

228. Claes L. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions./ Claes L, Recknagel S, Ignatius A. // *Nat Rev Rheumatol.* – 2012. – P.133–143.

229. Christiansen M. CBFA1 and topoisomerase I mRNA levels decline during cellular aging of human trabecular osteoblasts / Christiansen, M., et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2000. – № 55(4). – P. 194–200.

230. Dahir G.A. Pluripotential mesenchymal cells repopulate bone marrow and retain osteogenic properties / G.A.Dahir, Q.Cui, P.Anderson / *Clin. Orthop.* – 2000. – Vol. 379, Suppl. – P. 134-145.

231. Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. – М., СПб.: Бином, Невский диалект., 2000. – С. 85-108.

232. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate / Washington, DC: National Academy Press (NAP). National Academy of Sciences, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. –2004. – P. 269–423.

233. Dietary Reference Intakes for Water, Sodium, Chloride, Potassium and Sulfate / Washington, DC: National Academy Press (NAP). National Academy of

Sciences, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. – 2005. – P. 73–185.

234. Dominici M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller // The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. – 2006. – Vol. 8, №4. – P.315-317.

235. Early cell adhesion events differ between osteoporotic and non-osteoporotic osteoblasts / H. Perinpanayagam, R. Zaharias, C. Stanford [et al.] // *Orthop. Res.* – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 993–1000.

236. Flynn A, McGreevy C, Mulkerrin EC. Why do older patients die in a heatwave? / A. Flynn, C. McGreevy , EC. Mulkerrin // *QJM*. – 2005. – №98. – P.227–229.

237. Franceschi R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy / R.T. Franceschi // *J Dent Res*. – 2005. – Vol. 84, № 12. – P.1093–1103.

238. Friedman M. S. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells is regulated by bone morphogenetic protein-6 / M. S. Friedman, M. W. Long, K. D. Hankenson // *J. Cell Biochem*. – 2006. – Vol. 98, № 3. – P. 538–554.

239. Frost H.M. The Biology of Fracture Healing. An Overview for Clinicians. Part I, II // *Clin. Orthop*. – 1989. – №248. – P.283–303.

240. Giannoudis P. V. Fracture healing: the diamond concept / P. V. Giannoudis, T. A. Einhorn, D. Marsh // *Injury*. – 2007. – Vol.38, № 4. – P. 53-56.

241. Gilpin, D.A. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size / D.A. Gilpin // *Burns*. – 1996. – Vol. 22, № 8. – P. 607–611.

242. Grundnes O. The importance of the hematoma for fracture healing in rats / O. Grundnes, O. Reikeras // *Acta Orthop. Scand*. – 1993. – Vol.64, №3. – P. 340–342.

243. Ikeda K. Osteocytes in the pathogenesis of osteoporosis / K. Ikeda // *Geriatr. Gerontol. Int*. – 2008. – Vol.8. – P. 213-217.

244. Influence of plasma osmolality on baroreflex control of sympathetic activity / M. Megan Wenner, C. William Rose, P. Erin Delaney [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. - № 293. - P. 2313–2319.
245. Intracapsular hip fracture and the region-specific loss of cortical bone: analysis by peripheral quantitative computed tomography / N. Crabtree, N. Loveridge, M. Parker [et al.] // *J. Bone Miner Res.* – 2001. – P. 1318–1328.
246. Jayakumar P. Osteoblasts in bone tissue engineering / P. Jayakumar, L. Di Silvio L // *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* – 2010. –Vol. 224, № 12. P. 1415-1440.
247. Jéquier E. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration / E. Jéquier, F. Constant // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64(2). – P. 115–123.
248. Kanczler J.M. Osteogenesis and angiogenesis the potential for engineering bone / J.M. Kanczler, R.O. Oreffo // *European cells and materials.* – 2008. – Vol. 15. – P.100–114.
249. Kanis J.A. Alcohol intake as a risk factor fracture / J.A. Kanis, H. Johansson, O. Johnell // *Osteoporos Int.* –2005. –Vol.16. – P.737–742.
250. Katagiri T. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation / T. Katagiri, N. Takahashi // *Oral. Dis.* – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 147–159.
251. Komari T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX 2 / T. Komari // *Osteoimmunology.* – 2010. – Vol. 658, № 1. – P. 43–49.
252. Krug E. The global burden in injuries / E. Krug, G. Sharma, R. Lozano // *American Journal of Public Health.* – 2000. – Vol. 90. – P.523–526.
253. Krug E. World report on violence and health / E. Krug, L. Dahnberg, J.A. Mercy // Geneva. – WHO. – 2002. – 346p.
254. Kurdy N.M. Serology of abnormal fracture healing: The Role of PIIINP, PICP, and BsALP / N.M. Kurdy // *J. Orthop. Trauma.* – 2000. – Vol.14, №1. – P.48–53.

255. Kwong F.N. Altered relative expression of BMPs and BMP inhibitors in cartilaginous areas of human fractures progressing toward nonunion /F.N. Kwong // J Orthop Res. – 2009. – Vol. 27, №6. – P. 752 – 757.

256. Landon S. K. From structure to disease:the evolving tale of aquaporin biology / S.K. Landon, D. Kozono, P. Agre // Cell Biol. – 2004. – Vol. 5.– P. 687.

257. LaStayo PC. Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand / PC LaStayo, KM.Winters, M.Hardy // J Hand Ther. – 2003. – P. 81–93.

258. Lieberman J.R. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einnorn // J. Bone J. Surg. – 2002. – Vol.84–A, № 6. – P. 1032–1044.

259. Liu H. Aquaporins and fetal fluid balance / H. Liu, Z. Zheng, E.M. Wintour // Placenta. – 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 840–847.

260. Lorget F. High extracellular calcium concentrations directly stimulate osteoclast apoptosis / F.Lorget, S. Kamel, R. Ventaverri [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 268 (3). – P. 899–903.

261. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle./ Srinivasan S., Weimer D.A., Agans S.C., Bain S.D., Gross T.S. // J Bone Min Res.-.2002.- P.1613-1620.

262. Mavčič B. Optimal mechanical environment of the healing bone fracture osteotomy / B. Mavčič, V. Antolič // Int Orthop. – 2012. – P. 689–695.

263. Martinovic S. Bone Morphogenetic Proteins, Regeneration of Bone and Beyond / S. Martinovic, P. Simic, F. Borovecki [et al.] // Birkha Euser Verlag, Basel. –2004.–P. 45–72.

264. McNeil S. E. Polycaprolactone fibres as a potential delivery system for collagen to support bone regeneration / S.E. McNeil, H.R. Griffiths, Y. Perrie // Curr. Drug Deliv. –2011. – №8(4). – P. 448–455.

265. Meinel L. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation / L. Meinel, E. Zoidis, J. Zapf // Bone. – 2003. – Vol. 33. – P.660–672.

266. Miyazono K. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction / K. Miyazono, Y. Kamiya, M. Morikawa // *J Biochem.* –2010.– Vol.147, №1. – P. 35-51.
267. Molecular mechanisms of how mercury inhibits water permeation through aquaporin1: understanding by molecular dynamics simulation / Y. Hirano, N. Okimoto, I. Kadohira, M. Suematsu, K. Yasuoka, M. Yasui // *Biophys J.* – 2010. – Vol. 98, № 8. – P. 1512–1519.
268. Nevins M. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76. – P.2205–2215.
269. Novochadov V.V. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review) / V.V. Novochadov // *European Journal of Molecular Biotechnology.* – 2013. – Vol.1, № 1. – P. 5–10.
270. Park S.Y. Effect of storage condition on bone breaking strength and bone ash in laying hens at different stages in production cycles / S.Y. Park, S. G. Birkhold, L. F. Kubena [et al.//] *Poult. Sci.* – 2003. – № 82. – P. 1688–1691.
271. Pemberton L.B. Treatment of Water, Elektrolyte and Acid-Bace Disorders in the Surgical Patient / L.B. Pemberton, D.K. Pemberton, P.G. Cudoly // *Mc GRAW-HILL, NC. Health Professions Division.* – New York. –1994. – P.11–60.
272. Physiological challenges of bone repair / Borrelli J.Jr., Pape C., Hak D., Hsu J., Lin S., Giannoudis P., Lane J. / *Orthop Trauma.* – 2012. – P.708–711.
273. Raggat L.J. Cellular end molecular mechanisms of bone remodeling / L.J. Raggat, N.C. Partridge // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, №33. – P. 25103-25108.
274. Reconstitution of water channel function and 2D-crystallization of human aquaporin 8 / M. Agemark, J. Kowal, W. Kukulski, K. Nordon, N. Gustavsson et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Vol. 1818, № 3. – P. 839–850.

275. Reddi A.H. BMPs: from bone morphogenetic proteins to body morphogenetic proteins / A.H. Reddi // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol.16, №.3 P. 249-250.

276. Physiological Systems and Their Responses to Conditions of Heat and Cold. In: *ACSM's Advanced Exercise Physiology* / M.N. Sawka, C.A. Tate, C.M. Tipton, R.L. Terjung // Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins. – 2005. – P. 535–563.

277. Schauwecker J. Revitalization of human bone after extracorporeal high hydrostatic pressure treatment / J. Schauwecker, R. Von Eisenhart-Rothe, R. Burgkart // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 1235-1239.

278. Shi Z., Zhang T., Luo L., Zhao H., Cheng J., Xiang J., Zhao C. Aquaporins in human breast cancer: Identification and involvement in carcinogenesis of breast cancer / Z. Shi, T. Zhang, L. Luo, H. Zhao, J. Cheng, J. Xiang, C. Zhao // *J Surg Oncol.* – 2012. – № 106. – P. 267–272.

279. Skeletal stem cells and bone regeneration: translational strategies from bench to clinic / R.S. Tare, J. Kanczler, A. Aarvold et al. // *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* – 2010. – Vol. 224, № 12. – P. 1455–1470.

280. The NPC motif of aquaporin-11, unlike the NPA motif of known aquaporins, is essential for full expression of molecular function / M. Ikeda, A. Andoo, M. Shimono, N. Takamatsu, A. Taki et al. // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 5. – P. 3342–3350.

281. Trace Elements in Human Nutrition and Health. World Health Organization: Collec. Of scientific works. – Geneva. –1996. – 343p.

282. Vaana H.K. The cell biology of osteoclast function / H.K. Vaana, H. Zhao, M. Mulari [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2000. – Vol. 113 (Pt 3). – P. 377–381.

283. Verkman A.S. Aquaporins in clinical medicine / A.S. Verkman // *Annu Rev Med.* – 2012. – Vol. 18, № 63. – P. 303–316.

284. Virk M. S. Biologic adjuvants for fracture healing / M.S. Virk, J.R. Lieberman // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – P. 225.

285. Walsh C.A. Cytokine expression by cultured osteoblast from patients with osteoporotic fractures / C.A Walsh, M.A. Birch, W.D. Fraser // *Int. J.Exp.Pathol.* – 2000. –Vol.81,№2. – P. 159–163.

286. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: a brief review with focus on AQP4 / Y. Wakayama // *Biomed Biotechnol.* – 2010. – № 731569. – P. 1–9.

287. Wang Q. Bone morphogenetic protein 2 activates Smad6 gene transcription through bone-specific transcription factor Runx2 / Q. Wang, X. Wei, T. Zhu // *J. Biological Chemistry.* –2007. – Vol. 282,№ 14. – P. 10742-10748.

288. Webb J.C.J. Review of fracture healing / J.C.J. Webb, J.A. Tricker // *Current Orthopaedics.* –2000. – Vol.14. – P. 457–463.

289. Yoo S. Y. Early osteogenic differentiation of mouse preosteoblasts induced by collagen-derived DGEA-peptide on nanofibrous phage tissue matrices / S. Y. Yoo, M. Kobayashi, P. P. Lee, S. W. Lee // *Biomacromolecules.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 987–996.

ДОДАТОК А

ДОДАТОК А

Таблиця А.1

Дані варіаційно-статистичної обробки клітинного складу регенерату ВГК щурів контрольної серії на 3-тю добу репаративного остеогенезу

Вікові періоди	Фібробласти,%	Лімфоцити,%	Макрофаги,%	Плазмоцити,%	Нейтрофіли,%	МДК,%
Молоді	33,82±0,11	24,78±0,18	12,41±0,12	8,19±0,07	11,73±0,04	9,07±0,21
Зрілі	30,02±0,07	23,27±0,11	14,03±0,09	10,2±0,13	9,9±0,06	13,58±0,11
Старечі	27,9±0,06	21,07±0,13	14,31±0,15	12,10±0,15	9,6±0,11	15,02±0,09

Таблиця А.2

Дані варіаційно-статистичної обробки морфометричних показників регенерату ВГК щурів контрольної серії

Віковий період	Тер-мін, доба	Фіброрети-кулярна тканина, %	Грубово-локниста тканина, %	Пластин-часта тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
Молоді	15	24,98±0,17	37,03±0,19	10,73±0,04	9,31±0,07	24,13±0,02	8,26±0,04	468,18±1,86
	24	-	13,18±0,02	45,68±0,23	19,41±0,21	45,86±0,23	10,15±0,08	219,53±1,23
Зрілі	15	26,41±0,03	38,12±0,07	9,17±0,02	8,83±0,03	22,03±0,14	8,32±0,02	415,43±2,17
	24	-	15,87±0,14	40,14±0,19	18,76±0,06	44,53±0,18	10,93±0,09	207,31±0,93
Старечі	15	28,84±0,12	41,23±0,21	7,45±0,03	7,93±0,12	20,48±0,04	8,37±0,05	371,24±0,88
	24	-	19,93±0,11	34,04±0,16	17,14±0,05	42,71±0,19	10,98±0,17	181,58±1,21

Таблиця А.3

Дані варіаційно-статистичної обробки показників хімічного складу регенерату ВГК щурів контрольної серії

Ступінь зневоднення	Термін (доба)	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Молоді	3	68,03± 0,17	9,41± 0,04	3,09± 0,02	10,27± 0,07	23,62± 0,21	13,87± 0,06	11,97± 0,05	32,12± 0,13	294,71± 2,09	240,22± 2,21
	15	40,47± 0,11	21,09± 0,18	17,98 ± 0,11	5,08± 0,03	12,09± 0,07	11,26± 0,09	9,18± 0,11	9,72± 0,05	8,31± 0,06	493,17± 3,72
	24	20,01± 0,06	30,88± 0,15	25,77 ± 0,14	1,96± 0,05	3,98± 0,05	14,72± 0,03	10,87± 0,04	27,82± 0,11	6,67± 0,05	386,43± 2,93
Зрілі	3	66,84± 0,23	9,97± 0,07	3,67± 0,04	8,91± 0,06	22,57± 0,11	12,82± 0,07	11,39± 0,06	30,03± 0,09	299,31± 2,16	231,72± 2,07
	15	37,02± 0,09	22,63± 0,14	15,41 ± 0,06	4,32± 0,02	6,31± 0,12	12,34± 0,04	8,28± 0,02	9,27± 0,02	8,96± 0,03	481,43± 3,71
	24	18,77± 0,11	31,95± 0,19	24,63 ± 0,12	1,47± 0,03	3,32± 0,04	14,22± 0,08	10,12± 0,03	28,29± 0,05	7,49± 0,06	367,11± 2,89
Старечі	3	64,21± 0,24	9,72± 0,09	2,79± 0,03	8,58± 0,12	19,87± 0,09	13,72± 0,06	11,86± 0,14	31,96± 0,07	308,13± 3,2	265,53± 2,34
	15	34,47± 0,09	20,49± 0,05	13,69 ± 0,12	3,97± 0,03	5,42± 0,11	10,36± 0,03	8,12± 0,06	9,02± 0,12	9,82± 0,04	438,12± 3,67

	24	16,19± 0,14	29,92± 0,14	22,95 ± 0,07	1,01± 0,03	2,91± 0,03	13,41± 0,05	8,47± 0,12	25,63± 0,09	8,32± 0,06	352,47± 2,46
--	----	----------------	----------------	-----------------	---------------	---------------	----------------	---------------	----------------	---------------	-----------------

Таблиця А.4

Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів контрольної серії

Ступінь	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са на віддаленні від дефекту, ваг%	Р на віддаленні від дефекту, ваг%
Молоді	3	-	-	19,38±0,06	9,83±0,07	20,54±0,04	10,37±0,14
	15	9,17±0,07	4,72±0,08	15,13±0,12	7,58±0,12	16,15±0,08	8,32±0,04
	24	13,21±0,23	6,88±0,18	13,67±0,05	7,23±0,04	15,97±0,20	8,06±0,12
Зрілі	3	-	0,25±0,02	19,94±0,23	9,98±0,06	20,16±0,05	10,18±0,07
	15	8,24±0,04	4,22±0,07	16,09±0,15	8,17±0,03	17,02±0,11	8,58±0,06
	24	11,93±0,08	6,11±0,04	15,28±0,07	7,93±0,04	17,68±0,07	9,02±0,12
Старечі	3	-	0,21±0,02	19,97±0,09	10,08±0,14	20,93±0,05	10,67±0,04
	15	6,47±0,13	3,33±0,03	18,11±0,04	9,14±0,18	20,09±0,08	10,19±0,21
	24	7,74±0,10	3,96±0,07	17,73±0,21	8,97±0,09	19,89±0,13	10,25±0,05

Таблиця А.5

**Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікротвердсті кісткової тканини ВГК щурів
контрольної серії в різні терміни репаративного остеогенезу**

Віковий період	Термін спостереження	Число твердості в дефекті, кгс/мм ²	Число твердості на відстані від регенерату, кгс/мм ²
Молоді	15 доба	21,87±0,15	132,18±0,29
	24 доба	31,34±0,27	101,67±0,21
Зрілі	15 доба	26,33±0,21	168,92±0,46
	24 доба	34,71±0,25	112,23±0,37
Старечі	15 доба	20,28±0,14	122,61±0,33
	24 доба	37,31±0,23	129,98±0,28

Вік	Межа міцності на розтягнення, Н/мм ²	Межа міцності на стискання, Н/мм ²	Модуль Юнга, Н/мм ²	Жорсткість поперечного перетину, кН
Молоді	23,03±0,17	41,49±0,32	11,50±0,19	35,12±0,25

Таблиця А.6

Дані варіаційно-статистичної обробки показників тривкості ВГК щурів контрольної групи через 24 доби після травми

Зрілі	28,21±0,28	43,18±0,26	20,02±0,31	71,21±0,29
Старечі	19,86±0,21	34,29±0,15	29,62±0,23	105,87±0,33

Таблиця А.7

Дані варіаційно-статистичної обробки показників остеометрії ВГК щурів контрольної серії через 24 доби після травми

Вік	Довжина кістки, мм	Ширина проксимального епіфізу, мм	Ширина дистального епіфізу, мм	Ширина діафізу, мм	Передньо – задній розмір діафізу, мм
Молоді	24,98±0,08	4,89±0,05	2,96±0,04	2,25±0,05	2,14±0,02
Зрілі	28,39±0,05	4,98±0,03	3,08±0,05	2,22±0,03	2,21±0,03
Старечі	29,83±0,19	5,09±0,04	3,21±0,06	2,27±0,04	2,33±0,03

Таблиця А.8

Дані варіаційно-статистичної обробки клітинного складу регенерату ВГК щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму на 3-тю добу репаративного остеогенезу

Вік тварин	Ступінь	Фібробласти,	Лімфоцити,	Макрофаги,	Плазмоцити,	Нейтрофіли,	МДК, %
------------	---------	--------------	------------	------------	-------------	-------------	--------

		%	%	%	%	%	
Молоді	легкий	33,37±0,14*	27,74±0,12*	12,18±0,09	8,46±0,05*	12,89±0,11*	8,36±0,18
	середній	32,03±0,17*	25,81±0,07*	11,88±0,19*	8,87±0,11*	12,91±0,05*	8,5±0,09
	тяжкий	31,3±0,13*	25,38±0,17*	11,43±0,07*	9,09±0,06*	14,4±0,09*	8,4±0,11
Зрілі	легкий	29,24±0,05*	23,49±0,09	13,78±0,07	10,15±0,17	10,85±0,04*	12,49±0,05*
	середній	27,9±0,07*	24,09±0,21*	13,35±0,05*	10,5±0,23	11,92±0,17*	12,24±0,12*
	тяжкий	25,32±0,12*	24,38±0,15*	12,45±0,16*	11,21±0,09*	12,87±0,13*	13,77±0,09*
Старечі	легкий	26,09±0,05*	20,42±0,07*	13,86±0,07*	12,51±0,21	11,4±0,21*	15,72±0,05*
	середній	24,75±0,09*	21,75±0,13*	13,36±0,12*	12,6±0,17	11,61±0,08*	15,93±0,17*
	тяжкий	22,48±0,12*	23,15±0,18*	12,54±0,19*	13,12±0,08	12,5±0,11*	16,21±0,13*

Примітка. Для цієї таблиці і всіх наступних: * — $p \leq 0,05$.

Таблиця А.9

Дані варіаційно-статистичної обробки морфометричних показників регенерату ВГК щурів молодого віку за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу

Ступінь	Строк (доба)	Грануляційна тканина, %	Фіброретикулярна тканина, %	Грубоволокниста тканина, %	Пластинчаста тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
Легкий	15	-	26,71±0,17*	34,21±0,11*	10,28±0,07*	9,02±0,04*	22,68±0,09*	7,91±0,04*	442,16±2,15*
	24	-	-	14,61±0,07*	40,45±0,15*	18,23±0,21*	45,89±0,07*	9,31±0,03*	202,71±1,36*
Середній	15	-	26,30±0,23	33,2±0,23*	9,89±0,04*	8,61±0,07*	21,59±0,15*	7,61±0,08*	421,47±1,54*
	24	-	-	14,79±0,09*	38,15±0,09*	17,94±0,13*	44,56±0,18*	9,59±0,09*	196,25±1,56*
Важкий	15	4,97±0,04	25,92±0,15	31,41±0,17*	9,28±0,06*	8,04±0,05*	20,28±0,09*	6,94±0,06*	402,63±2,67*
	24	-	4,37±0,06	15,15±0,06*	35,18±0,17*	17,32±0,15*	42,59±0,11*	9,18±0,04*	188,11±1,87*

Таблиця А.10

Дані варіаційно-статистичної обробки морфометричних показників регенерату ВГК щурів зрілого віку за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу

Ступінь	Строк (доба)	Грануляційна тканина, %	Фіброретикулярна тканина, %	Грубоволокниста тканина, %	Пластинчаста тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
Легкий	15	-	28,29±0,18*	36,36±0,08*	9,05±0,13	8,62±0,18	20,64±0,13*	8,15±0,13	387,41±2,57*
	24	-	-	17,49±0,08*	33,96±0,11*	18,56±0,11*	46,46±0,21*	10,28±0,11*	193,34±1,37*
Середній	15	4,96±0,05	28,67±0,17	34,27±0,17*	8,64±0,05*	8,16±0,05*	19,51±0,05*	8,06±0,04*	376,39±1,78*
	24	-	-	17,81±0,04*	34,82±0,04*	18,12±0,17*	44,69±0,11*	10,16±0,04*	186,27±0,97*
Важкий	15	7,27±0,08	27,83±0,11*	31,87±0,08*	8,02±0,09*	7,83±0,09*	18,14±0,07*	8,01±0,07*	371,16±2,34*
	24	-	5,12±0,03	18,49±0,11*	31,42±0,15*	17,16±0,06*	42,07±0,05*	9,72±0,07*	183,77±1,23*

Таблиця А.11

Дані варіаційно-статистичної обробки гістоморфометричних показників регенерату ВГК щурів старечого віку за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу

Ступінь	Строк (доба)	Гранулярна тканина, %	Фіброретикулярна тканина, %	Грубоволокниста тканина, %	Пластинчаста тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
Легкий	15	-	30,94±0,12*	36,01±0,07*	7,14±0,05*	7,18±0,04*	17,91±0,12*	7,43±0,05*	334,19±1,43*
	24	-	-	21,68±0,16*	27,61±0,17*	15,86±0,12*	39,63±0,21*	9,46±0,09*	159,66±1,31*
Середній	15	5,78±0,03	31,51±0,09*	34,63±0,04*	6,41±0,07*	6,57±0,08*	17,22±0,06*	7,19±0,11*	322,47±0,78*
	24	-	5,18±0,04	22,16±0,05*	25,74±0,10*	14,92±0,06*	37,21±0,17*	9,29±0,16*	157,09±0,89*
Важкий	15	5,95±0,09	32,39±0,05*	32,57±0,11*	6,16±0,03*	5,78±0,03*	15,39±0,09*	6,79±0,03*	308,79±1,14*
	24	-	6,28±0,03	23,23±0,09*	22,95±0,09	13,98±0,19*	32,64±0,04*	8,96±0,05*	151,18±0,98*

Таблиця А.12

**Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів молодого віку
за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу**

Ступінь	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са на віддаленні від дефект- ту, ваг%	Р на віддаленні від дефект- ту, ваг%	Са/Р коефіцієнт
Легкий	3	-	0,25±0,02	0	19,43±0,15	9,8±0,05	1,98±0,08	21,12±0,07*	10,67±0,07	1,97±0,06
	15	8,46±0,08*	4,31±0,17	1,96±0,06	15,71±0,05*	7,97±0,12*	1,97±0,05	16,58±0,07*	8,50±0,05	1,95±0,04
	24	11,84±0,04*	6,06±0,07*	1,95±0,04	14,57±0,07*	7,41±0,12	1,96±0,06	16,43±0,07*	8,38±0,08	1,96±0,03
Середній	3	-	0,25±0,03	0	19,46±0,09	9,94±0,07	1,95±0,03	21,29±0,11*	10,74±0,21	1,98±0,09
	15	8,03±0,11*	4,11±0,09*	1,95±0,03	15,79±0,15*	8,08±0,07*	1,95±0,05	16,86±0,04*	8,69±0,13*	1,98±0,06
	24	11,45±0,19*	5,92±0,04*	1,93±0,05	14,84±0,11*	7,58±0,05	1,95±0,07	16,77±0,04*	8,46±0,11*	1,98±0,04
Важкий	3	-	0,25±0,02	0	19,58±0,18	10,02±0,12	1,95±0,09	21,41±0,21*	10,97±0,16*	1,96±0,11
	15	7,45±0,07*	3,78±0,12*	1,94±0,03	16,26±0,07*	8,38±0,05*	1,94±0,04	17,34±0,05*	8,89±0,08*	1,99±0,03
	24	10,69±0,05*	5,45±0,06*	1,96±0,06	15,34±0,04*	7,94±0,07*	1,93±0,03	17,02±0,17*	8,63±0,04*	1,97±0,05

Таблиця А.13

Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів зрілого віку за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу

Ступінь	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са на віддаленні від дефекту, ваг%	Р на віддаленні від дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт
Легкий	3	-	0,23±0,02	0	20,04±0,18	10,16±0,07	1,97±0,11	20,61±0,15*	10,51±0,18	1,96±0,13
	15	7,94±0,09*	4,13±0,04	1,92±0,05	16,52±0,09*	8,38±0,09	1,97±0,07	17,36±0,13	8,72±0,08	1,99±0,07
	24	10,71±0,14*	5,52±0,05	1,94±0,05	15,98±0,15*	8,16±0,06	1,95±0,08	18,02±0,08*	9,13±0,18	1,97±0,09
Середній	3	-	0,27±0,03	0	20,36±0,18	10,44±0,05*	1,95±0,12	20,77±0,10*	10,65±0,11*	1,95±0,07
	15	7,58±0,08*	3,87±0,10*	1,95±0,07	16,86±0,04*	8,66±0,12*	1,94±0,09	17,69±0,06*	9,07±0,11*	1,95±0,05
	24	10,11±0,06*	5,1±0,06*	1,98±0,04	16,07±0,05*	8,24±0,04*	1,95±0,04	18,51±0,04*	9,49±0,08*	1,95±0,06
Важкий	3	-	0,25±0,02	0	20,57±0,09*	10,60±0,11*	1,94±0,06	20,92±0,08*	10,72±0,08*	1,95±0,09
	15	7,49±0,11*	3,78±0,05*	1,98±0,08	17,38±0,05*	8,77±0,05*	1,98±0,04	17,85±0,08*	9,20±0,04*	1,94±0,07
	24	9,92±0,04*	5,01±0,11*	1,98±0,09	16,61±0,11*	8,56±0,04*	1,94±0,07	18,79±0,12*	9,68±0,06*	1,94±0,11

Таблиця А.14

**Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів старечого віку
за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу**

Ступінь	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са на віддаленні від дефект- ту, ваг%	Р на віддаленні від дефект- ту, ваг%	Са/Р коефіцієнт
Легкий	3	-	0,24±0,02	0	20,12±0,11	10,11±0,09	1,99±0,08	21,61±0,11	11,13±0,06	1,94±0,08
	15	6,09±0,07*	3,12±0,07*	1,95±0,06	18,92±0,11*	9,80±0,19*	1,93±0,13	20,91±0,08*	10,66±0,07	1,96±0,06
	24	6,98±0,04*	3,61±0,05*	1,93±0,04	18,49±0,15*	9,38±0,12*	1,97±0,11	20,62±0,21	10,68±0,04	1,93±0,07
Середній	3	-	0,27±0,03	0	20,18±0,07	10,21±0,11	1,97±0,06	21,78±0,09*	11,28±0,17	1,93±0,11
	15	5,42±0,11*	2,76±0,03*	1,96±0,07	19,21±0,21*	9,90±0,14*	1,94±0,15	21,46±0,09*	10,93±0,04	1,96±0,07
	24	6,58±0,06*	3,39±0,11*	1,94±0,08	19,51±0,08*	10,0±0,05*	1,97±0,06	21,09±0,11*	10,76±0,11*	1,96±0,09
Важкий	3	-	0,25±0,02	0	20,35±0,17	10,28±0,14	1,97±0,09	22,09±0,05*	11,22±0,07*	1,96±0,05
	15	5,01±0,12*	2,55±0,04*	1,96±0,09	19,98±0,06*	10,35±0,23*	1,93±0,15	22,13±0,04*	11,52±0,08*	1,92±0,04
	24	5,79±0,04*	2,95±0,09*	1,96±0,06	20,22±0,19*	10,31±0,06*	1,97±0,08	21,57±0,13*	11,11±0,04*	1,96±0,06

Таблиця А.15

**Дані варіаційно-статистичної обробки хімічного складу регенерату ВГК щурів молодого віку за умов дії
загального зневоднення організму**

Таблиця А.16

Ступінь зневоднення	Термін, доба	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Легкий	3	64,76± 0,09*	9,01± 0,05*	2,95± 0,07*	9,91± 0,04*	22,81± 0,15*	13,90± 0,07	11,80± 0,03*	31,82± 0,08	295,82± 2,34	238,54± 2,78
	15	38,78± 0,07*	20,62± 0,09*	17,01± 0,15*	5,01± 0,05	11,79± 0,12	11,32± 0,03	9,08± 0,06	9,62± 0,04	8,37± 0,07	489,79± 3,37
	24	19,59± 0,05*	30,27± 0,08*	25,56± 0,21	1,92± 0,07	3,81± 0,05	14,75± 0,05	10,75± 0,04	27,51± 0,05*	6,73± 0,11	384,62± 2,37
Середній	3	63,37± 0,15*	8,72± 0,03*	2,82± 0,05*	9,66± 0,07*	21,98± 0,07*	13,93± 0,05	11,33± 0,05*	31,01± 0,15*	296,91± 2,37	236,43± 1,97
	15	38,12± 0,05*	20,43± 0,12*	16,61± 0,09*	4,82± 0,04*	11,55± 0,05*	11,34± 0,08	8,78± 0,09*	9,11± 0,03*	8,44± 0,04	486,58± 3,01
	24	19,06± 0,11*	28,59± 0,05*	24,95± 0,11*	1,88± 0,05	3,65± 0,05*	14,78± 0,03	10,32± 0,07*	26,21± 0,04*	6,55± 0,04	382,63± 2,71
Важкий	3	59,12± 0,06*	8,12± 0,06*	2,73± 0,04*	9,21± 0,03*	20,48± 0,09*	13,98± 0,04	10,54± 0,09*	30,28± 0,11*	299,87± 1,78	232,45± 2,23
	15	36,48± 0,07*	19,63± 0,06*	15,64± 0,06*	4,53± 0,05*	11,05± 0,03*	11,38± 0,04	7,98± 0,05*	8,21± 0,06*	8,61± 0,05*	480,37± 2,86*
	24	18,38± 0,03*	28,47± 0,04*	23,52± 0,14*	1,75± 0,06*	3,33± 0,04*	14,83± 0,06*	9,37± 0,06*	24,08± 0,07*	6,48± 0,08*	377,84± 2,23

**Дані варіаційно-статистичної обробки хімічного складу регенерату ВГК щурів зрілого віку за умов дії
загального зневоднення організму**

Таблиця А.17

Ступінь зневоднення	Термін, доба	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Легкий	3	64,56± 0,12*	9,32± 0,06*	3,59± 0,03	8,47± 0,07*	20,97± 0,13*	12,83± 0,09	11,15± 0,05	29,51± 0,11*	300,98± 1,89	229,59± 1,93
	15	35,53± 0,04*	22,55± 0,11	15,26± 0,07	4,18± 0,03*	5,77± 0,09*	12,35± 0,09	8,11± 0,08	9,06± 0,10	9,07±	476,02± 3,25
	24	18,05± 0,05*	31,02± 0,09*	24,32± 0,05*	1,41± 0,05	3,06± 0,11	14,31± 0,06	9,94± 0,07	27,88± 0,06*	7,38± 0,08	364,29± 2,32
Середній	3	62,47± 0,09*	8,87± 0,09*	3,29± 0,05*	7,83± 0,09*	19,26± 0,09*	12,85± 0,05	10,18± 0,04*	26,97± 0,13*	308,82± 2,34*	226,76± 2,45
	15	34,47± 0,06*	21,82± 0,06*	14,14± 0,06*	3,87± 0,06*	5,26± 0,11*	12,38± 0,07	7,62± 0,03*	8,18± 0,09*	9,19± 0,08*	471,19± 3,15
	24	17,64± 0,04*	30,82± 0,11*	22,41± 0,07*	1,31± 0,06*	2,85± 0,04*	14,38± 0,09	9,61± 0,07*	26,77± 0,04*	6,19± 0,05*	361,07± 2,17
Важкий	3	58,82± 0,11*	7,71± 0,04*	2,86± 0,08*	6,57± 0,04*	16,41± 0,11*	12,89± 0,11	8,12± 0,03*	22,68± 0,09*	307,17± 2,07*	220,84± 2,19*
	15	30,71± 0,03*	19,33± 0,03*	12,03± 0,04*	3,26± 0,02*	4,31± 0,05*	12,41± 0,05	6,12± 0,04*	7,06± 0,05*	9,45± 0,06*	461,37± 2,87*
	24	14,93± 0,05*	27,37± 0,06*	19,08± 0,06*	1,06± 0,07*	2,28± 0,04*	14,49± 0,05*	7,72± 0,06*	23,23± 0,05*	5,92± 0,07*	354,44± 3,01*

**Дані варіаційно-статистичної обробки хімічного складу регенерату ВГК щурів старечого віку за умов дії
загального зневоднення організму**

Ступінь зневоднення	Термін, доба	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Легкий	3	60,17± 0,22*	9,02± 0,07	2,64± 0,07	7,67± 0,07*	17,78± 0,11*	13,67± 0,08	11,47± 0,11	30,06±0, 09*	311,94± 2,51	261,75± 2,68
	15	32,38± 0,07*	20,31± 0,08	13,42± 0,08	3,73± 0,05*	4,72± 0,13*	10,15± 0,05*	7,88± 0,09	8,67±0,0 7*	10,03± 0,08*	430,89± 3,71
	24	15,02± 0,11*	28,88± 0,13	21,38± 0,11*	0,93± 0,05	2,59± 0,05*	13,17± 0,08*	8,22± 0,14	24,07±0, 12*	8,19± 0,05	348,37± 2,31
Середній	3	57,68± 0,16*	8,55± 0,06*	2,47± 0,06*	6,98± 0,11*	15,91± 0,13*	13,61± 0,11	10,11± 0,07*	28,19±0, 11*	315,57± 3,01	257,06± 1,98*
	15	30,47± 0,11*	19,09± 0,05*	12,51± 0,07*	3,29± 0,06*	4,21± 0,06*	10,02± 0,07*	7,19± 0,04*	8,44±0,0 5*	10,25± 0,06*	423,02± 3,07*
	24	14,29± 0,13*	27,84± 0,11*	20,59± 0,13*	0,88± 0,07	2,29± 0,02*	12,92± 0,03*	7,79± 0,11*	22,85±0, 06*	8,04± 0,04*	342,62± 1,96*
Важкий	3	43,02± 0,11*	6,93± 0,08*	2,06± 0,03*	6,17± 0,04*	12,97± 0,08*	13,45± 0,05*	8,06± 0,06*	24,87±0, 07*	321,94± 2,76*	249,84± 2,21*
	15	23,02± 0,04*	14,67± 0,06*	10,77± 0,06*	2,49± 0,04*	3,43± 0,04*	9,67± 0,08*	5,49± 0,03*	8,01±0,0 4*	10,43± 0,09*	408,09± 2,98*
	24	11,29± 0,09*	22,15± 0,05*	18,02± 0,09*	0,79± 0,04*	1,73± 0,05*	12,66± 0,05*	5,79± 0,07*	21,09±0, 08*	7,83± 0,05*	331,758± 2,68*

Таблиця А.18

Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікротвердості кісткової тканини ВГК щурів різного віку за умов дії загальної дегідратації організму в різні терміни репаративного остеогенезу

Вік тварин	Ступінь дегідратації	Термін спостереження	Число твердості в дефекті, кгс/мм ²	Число твердості на відстані від регенерату, кгс/мм ²
Молоді	легкий	15 доба	21,18±0,24*	122,37±0,36*
		24 доба	30,05±0,25*	98,41±0,26*
	середній	15 доба	20,02±0,23*	116,14±0,25*
		24 доба	28,81±0,33*	94,57±0,28*
	важкий	15 доба	19,41±0,17*	112,76±0,27*
		24 доба	28,23±0,31*	92,21±0,36*
Зрілі	легкий	15 доба	25,39±0,38	157,96±0,49*
		24 доба	33,79±0,33	109,62±0,42*
	середній	15 доба	22,76±0,29*	153,61±0,27*
		24 доба	31,41±0,26*	106,31±0,35*
	важкий	15 доба	21,88±0,36*	150,87±0,39*
		24 доба	30,15±0,37*	104,39±0,31*
Старечі	легкий	15 доба	18,86±0,23*	117,01±0,41*
		24 доба	35,63±0,33*	121,41±0,37*
	середній	15 доба	18,17±0,29*	114,12±0,26*
		24 доба	33,61±0,29*	119,29±0,37*
	важкий	15 доба	17,26±0,19*	110,21±0,33*
		24 доба	31,27±0,35*	115,64±0,26*

Таблиця А.19

Дані варіаційно-статистичної обробки показників тривкості ВГК шурів різного віку за умов впливу загальної дегідратації організму через 24 доби після травми

Вік	Ступінь дегідратації	Межа міцності на розтягнення, Н/мм ²	Межа міцності на стискання, Н/мм ²	Модуль Юнга, Н/мм ²	Жорсткість поперечного перетину, кН
Молоді	легкий	21,62±0,24*	39,25±0,27*	10,40±0,21*	32,47±0,21*
	середній	20,01±0,19*	37,72±0,31*	9,44±0,24*	29,81±0,26*
	важкий	18,43±0,33*	36,24±0,29*	8,44±0,31*	28,95±0,33*
Зрілі	легкий	26,69±0,41*	41,45±0,37*	18,46±0,26*	65,73±0,24*
	середній	25,61±0,22*	39,73±0,19*	17,30±0,19*	61,59±0,37*
	важкий	23,83±0,17*	37,06±0,24*	15,61±0,25*	59,71±0,21*
Старечі	легкий	18,43±0,33*	32,54±0,31*	26,37±0,31*	96,84±0,42*
	середній	16,65±0,27*	30,49±0,24*	23,16±0,34*	88,37±0,23*
	важкий	14,52±0,16*	28,17±0,21*	19,29±0,21*	82,54±0,33*

Таблиця А.20

Дані варіаційно-статистичної обробки показників остеометрії ВГК щурів різного віку за умов впливу загальної дегідратації організму через 24 доби після травми

Вік	Ступінь дегідратації	Довжина кістки, мм	Ширина проксимального епіфізу, мм	Ширина дистального епіфізу, мм	Ширина діафізу, мм	Передньо-задній розмір діафізу, мм
молоді	легкий	24,06±0,07*	4,67±0,11	2,90±0,03	2,26±0,05	2,22±0,04
	середній	23,61±0,11*	4,64±0,09	2,86±0,02*	2,28±0,03	2,23±0,03*
	важкий	22,92±0,04*	4,60±0,04*	2,82±0,05	2,27±0,04	2,22±0,02*
зрілі	легкий	27,68±0,07*	4,93±0,04	2,97±0,04	2,23±0,05	2,22±0,04
	середній	27,03±0,13*	4,89±0,02*	2,94±0,03*	2,26±0,03	2,23±0,05
	важкий	26,21±0,19*	4,79±0,05*	2,88±0,06*	2,29±0,06	2,25±0,03
старечі	легкий	28,62±0,21*	4,98±0,06	3,09±0,06	2,31±0,03	2,36±0,05
	середній	27,83±0,09*	4,93±0,02*	3,05±0,03*	2,33±0,04	2,37±0,03
	важкий	26,57±0,04*	4,69±0,06*	2,95±0,07*	2,32±0,05	2,36±0,03

Таблиця А.21

Дані варіаційно-статистичної обробки клітинного складу регенерату ВГК щурів різного віку за умов важкого ступеня загальної дегідратації організму та застосуванні Солкосерилу на 3-тю добу репаративного остеогенезу

Вид зневоднення	Достовірність	Фібробласти, %	Лімфоцити, %	Макрофаги, %	Плазмоцити, %	Нейтрофіли, %	Малодиференційовані клітини, %
молоді		33,03±0,11	24,97±0,11	12,23±0,13	8,38±0,07	12,64±0,18	8,21±0,07
	P ₁	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
	P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
зрілі		29,07±0,16	23,62±0,08	13,71±0,08	10,39±0,11	10,79±0,11	12,29±0,09
	P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
	P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
старечі		25,02±0,09	21,42±0,14	13,21±0,07	12,72±0,08	11,72±0,06	15,87±0,19
	P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка: P₁- порівняно з тяжким ступенем зневоднення; P₂ – порівняно з контролем

Таблиця А.22

Дані варіаційно-статистичної обробки показників гістоморфометрії регенерату ВГК щурів за умов важкого ступеня дегідратації організму та застосуванні Солкосерилу порівняно з контролем

Вид зневоднення	Строк (доба)	Грануляційна тканина, %	Фіброретикулярна тканина, %	Грубоволокниста тканина, %	Пластинчаста тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
молоді	15	-	25,79± 0,17	34,01± 0,16*	10,14± 0,07*	8,81± 0,04*	22,12± 0,07*	7,77± 0,03*	432,06± 2,15*
	24	-	-	14,67± 0,07*	39,47± 0,26*	18,12± 0,23*	45,43± 0,17*	9,71± 0,05*	199,12± 1,16*
зрілі	15	-	27,47± 0,23	35,02± 0,24*	8,89± 0,09*	8,38± 0,11*	19,92± 0,11*	8,11± 0,08*	381,34± 1,85*
	24	-	-	17,97± 0,21*	36,71± 0,11*	18,31± 0,14*	45,71± 0,19*	10,22± 0,13*	191,31± 1,32*
старечі	15	-	31,35± 0,22*	34,98± 0,18*	6,69± 0,05*	6,81± 0,09*	17,47± 0,07*	7,25± 0,06*	326,91± 1,87*
	24	-	-	21,62± 0,13*	26,69± 0,21*	15,38± 0,08*	38,53± 0,26*	9,37± 0,12*	158,22± 0,96*

Таблиця А.23

Дані варіаційно-статистичної обробки показників гістоморфометрії регенерату ВГК щурів за умов важкого ступеня дегідратації організму та застосуванні Солкосерилу порівняно з важким ступенем загальної дегідратації

Вид зневоднення	Строк (доба)	Грануляційна тканина, %	Фіброретикулярна тканина, %	Грубоволокниста тканина, %	Пластинчаста тканина, %	Товщина трабекул по периферії, мкм	Товщина трабекул в центрі, мкм	Середній діаметр судини, мкм	Площа судин, мкм ²
молоді	15	-	25,79± 0,17	36,47± 0,16*	10,61± 0,07*	9,27± 0,04*	23,67± 0,07*	8,07± 0,03*	456,12± 2,15*
	24	-	-	14,29± 0,07	43,87± 0,26*	18,96± 0,23*	48,21± 0,17*	9,91± 0,05*	210,47± 1,16*
зрілі	15	-	28,76± 0,23	36,52± 0,24*	9,07± 0,09*	8,65± 0,11*	20,61± 0,11*	8,17± 0,08*	389,71± 1,85*
	24	-	-	17,74± 0,21*	37,71± 0,11*	18,47± 0,14*	46,74± 0,19*	10,18± 0,13*	195,17± 1,32*
старечі	15	-	31,44± 0,22*	36,21± 0,18*	6,89± 0,05*	6,71± 0,09*	17,34± 0,07*	7,23± 0,06*	326,17± 1,87*
	24	-	-	21,77± 0,13*	26,99± 0,21*	15,02± 0,08*	37,02± 0,26*	9,31± 0,12*	157,31± 0,96*

Таблиця А.24

Дані варіаційно-статистичної обробки показників хімічного складу регенерату ВГК щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня і застосуванні Солкосерилу порівняно з контролем

Ступінь зневоднення	Термін, доба	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Легкий	3	66,47± 0,12*	9,17± 0,05*	3,04± 0,02*	9,97± 0,06*	22,98± 0,16*	13,89± 0,09	11,73± 0,08*	31,96± 0,17	295,47± 1,57	238,97± 1,79
	15	39,16± 0,06*	20,67± 0,11	17,25± 0,07*	4,96± 0,05	11,83± 0,11	11,39± 0,13	9,11± 0,06	9,67± 0,07	8,39± 0,07	491,17± 2,96
	24	19,51± 0,07*	29,78± 0,07*	25,47± 0,11	1,93± 0,02	3,83± 0,03*	14,74± 0,08	10,79± 0,08	27,61± 0,13	6,65± 0,08	385,31± 3,41
Середній	3	63,75± 0,21*	9,19± 0,04*	3,47± 0,05*	8,23± 0,09*	20,68± 0,15	12,84± 0,07	10,93± 0,11*	28,78± 0,15*	302,05± 2,28	228,81± 1,53
	15	34,97± 0,09*	22,37± 0,07	15,08± 0,12*	4,08± 0,04*	5,69± 0,05*	12,37± 0,14	7,91± 0,06	8,89± 0,05*	9,09± 0,04	474,91± 3,02
	24	17,89± 0,06*	30,97± 0,12*	23,91± 0,07*	1,38± 0,04	2,99± 0,03*	14,36± 0,07	9,79± 0,05*	27,52± 0,16*	6,89± 0,08*	363,67± 2,15
Важкий	3	57,42± 0,13*	8,69± 0,06*	2,41± 0,05*	6,93± 0,08*	15,83± 0,12*	13,58± 0,14	10,01± 0,14*	27,87± 0,09*	314,92± 2,77	256,32± 1,97*
	15	29,98± 0,06*	18,97± 0,15*	12,43± 0,09*	3,19± 0,05*	4,09± 0,05*	9,96± 0,08*	7,03± 0,07*	8,37± 0,04*	10,28± 0,14*	422,17± 3,03*
	24	14,19± 0,17*	27,47± 0,08*	20,37± 0,14*	0,87± 0,02*	2,19± 0,04*	12,95± 0,07*	7,38± 0,04*	22,69± 0,11*	7,99± 0,05*	341,23± 1,87*

Таблиця А.25

Дані варіаційно-статистичної обробки показників хімічного складу регенерату ВГК щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня і застосуванні Солкосерилу порівняно з важким ступенем зневоднення

Ступінь зневоднення	Термін , доба	H ₂ O, %	Загальна кількість мінеральних речовин, %	Ca, %	K, мг %	Na, мг %	Mg, мкг	Mn, мкг	Cu, мкг	Fe, мкг	Zn, мкг
Легкий	3	66,47± 0,12*	9,17± 0,05*	3,04± 0,02*	9,97± 0,06*	22,98± 0,16*	13,89± 0,09	11,73± 0,08*	31,96± 0,17*	295,47± 1,57	238,97± 1,79*
	15	39,16± 0,06*	20,67± 0,11*	17,25± 0,07*	4,96± 0,05*	11,83± 0,11*	11,39± 0,13	9,11± 0,06*	9,67± 0,07*	8,39± 0,07*	491,17± 2,96*
	24	19,51± 0,07*	29,78± 0,07*	25,47± 0,11*	1,93± 0,02*	3,83± 0,03*	14,74± 0,08	10,79± 0,08*	27,61± 0,13*	6,65± 0,08	385,31± 3,41*
Середній	3	63,75± 0,21*	9,19± 0,04*	3,47± 0,05*	8,23± 0,09*	20,68± 0,15*	12,84± 0,07	10,93± 0,11*	28,78± 0,15*	302,05± 2,28	228,81± 1,53*
	15	34,97± 0,09*	22,37± 0,07*	15,08± 0,12*	4,08± 0,04*	5,69± 0,05*	12,37± 0,14	7,91± 0,06*	8,89± 0,05*	9,09± 0,04*	474,91± 3,02*
	24	17,89± 0,06*	30,97± 0,12*	23,91± 0,07*	1,38± 0,04*	2,99± 0,03*	14,36± 0,07	9,79± 0,05*	27,52± 0,16*	6,89± 0,08*	363,67± 2,15*
Важкий	3	57,42± 0,13*	8,69± 0,06*	2,41± 0,05*	6,93± 0,08*	15,83± 0,12*	13,58± 0,14	10,01± 0,14*	27,87± 0,09*	314,92± 2,77	256,32± 1,97*
	15	29,98± 0,06*	18,97± 0,15*	12,43± 0,09*	3,19± 0,05*	4,09± 0,05*	9,96± 0,08*	7,03± 0,07*	8,37± 0,04*	10,28± 0,14	422,17± 3,03*
	24	14,19± 0,17*	27,47± 0,08*	20,37± 0,14*	0,87± 0,02	2,19± 0,04*	12,95± 0,07	7,38± 0,04*	22,69± 0,11*	7,99± 0,05*	341,23± 1,87*

Таблиця А.26

Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня і застосуванні Солкосерилу порівняно з контролем

Вид зневоднення	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са на віддаленні від дефекту, ваг%	Р на віддаленні від дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт
Молоді	3	0	0,23± 0,02	0	19,41± 0,11	9,90± 0,07	1,96± 0,08	20,93± 0,19	10,62± 0,06	1,97± 0,14
	15	8,04± 0,06*	4,14± 0,12*	1,94± 0,05	15,55± 0,09*	7,89± 0,11	1,97± 0,09	16,30± 0,21	8,69± 0,11	1,87± 0,17
	24	12,47± 0,05*	6,32± 0,05*	1,97± 0,04	14,29± 0,15*	7,36± 0,04*	1,94± 0,11	16,63± 0,09*	8,3± 0,05	2,00± 0,08
Зрілі	3	0	0,25± 0,03	0	20,12± 0,13	10,16± 0,06*	1,98± 0,09	20,66± 0,07*	10,38± 0,09	1,99± 0,06
	15	8,16± 0,07*	4,14± 0,04*	1,97± 0,05	16,61± 0,07*	8,51± 0,08*	1,95± 0,06	17,43± 0,15*	8,98± 0,05*	1,94± 0,09
	24	11,62± 0,11*	5,95± 0,09*	1,95± 0,07	16,03± 0,04*	8,17± 0,05*	1,96± 0,04	18,18± 0,04*	9,27± 0,12*	1,96± 0,07
Старечі	3	0	0,21± 0,02	0	20,22± 0,09	10,26± 0,09	1,97± 0,08	21,64± 0,08*	10,96± 0,14	1,97± 0,12
	15	5,38± 0,04*	2,73± 0,04*	1,97± 0,03	18,86± 0,13*	9,82± 0,14*	1,92± 0,12	21,57± 0,24*	10,96± 0,11*	1,96± 0,16
	24	6,46± 0,09*	3,31± 0,03*	1,95± 0,08	19,11± 0,21*	9,70± 0,07*	1,97± 0,15	20,89± 0,17*	10,79± 0,12*	1,93± 0,11

Таблиця А.27

Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікроаналізу поверхні дефекту ВГК щурів різного віку за умов загальної дегідратації організму важкого ступеня і застосуванні Солкосерилу порівняно з важким ступенем зневоднення

Вид зневоднення	Строк (доба)	Са в дефекті, ваг%	Р в дефекті, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са біля дефекту, ваг%	Р біля дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт	Са на віддаленні від дефекту, ваг%	Р на віддаленні від дефекту, ваг%	Са/Р коефіцієнт
Молоді	3	0	0,24± 0,02	0	19,41± 0,11	9,90± 0,07	1,96± 0,08	20,93± 0,19	10,62± 0,06	1,97± 0,13
	15	8,04± 0,06*	4,14± 0,12*	1,94± 0,08	15,55± 0,09*	7,89± 0,11*	1,97± 0,07	16,30± 0,21*	8,69± 0,11	1,87± 0,15
	24	12,47± 0,05*	6,32± 0,05*	1,97± 0,04	14,29± 0,15*	7,36± 0,04*	1,94± 0,11	16,63± 0,09*	8,30± 0,05*	2,00± 0,06
Зрілі	3	0	0,25± 0,02	0	20,12± 0,13*	10,16± 0,06*	1,98± 0,09	20,66± 0,07*	10,38± 0,09	1,99± 0,07
	15	8,16± 0,07*	4,14± 0,04*	1,97± 0,05	16,61± 0,07*	8,51± 0,08*	1,95± 0,07	17,43± 0,15*	8,98± 0,05*	1,94± 0,09
	24	11,62± 0,11*	5,95± 0,09*	1,95± 0,09	16,03± 0,04*	8,17± 0,05*	1,96± 0,05	18,18± 0,04*	9,27± 0,12*	1,96± 0,07
Старечі	3	0	0,24± 0,03	0	20,22± 0,09	10,26± 0,09	1,97± 0,06	21,64± 0,08*	10,96± 0,14	1,97± 0,09
	15	5,38± 0,04*	2,73± 0,04*	1,97± 0,03	18,86± 0,13*	9,82± 0,14*	1,92± 0,11	21,57± 0,24*	10,96± 0,11*	1,96± 0,16
	24	6,46± 0,09*	3,31± 0,03*	1,95± 0,05	19,11± 0,21*	9,70± 0,07*	1,97± 0,15	20,89± 0,17*	10,79± 0,12*	1,93± 0,13

**Дані варіаційно-статистичної обробки показників мікротвердості
кісткової тканини ВГК щурів різного віку за умов дії загальної
дегідратації організму та застосуванні Солкосерилу**

Вік тварин	Термін спостереження	Число твердості в дефекті, кгс/мм ²	Достовірність	Число твердості на відстані від регенерату, кгс/мм ²	Достовірність
Молоді	15 доба	21,34±0,19	P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	127,71±0,32	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
	24 доба	30,69±0,21	P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	99,75±0,19	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Зрілі	15 доба	24,97±0,17	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	157,02±0,41	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
	24 доба	33,07±0,23	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	108,97±0,19	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Старечі	15 доба	17,94±0,11	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	113,51±0,33	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
	24 доба	32,94±0,26	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	118,43±0,31	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05

Таблиця А.29

Дані варіаційно-статистичної обробки показників тривкості ВГК щурів різного віку через 24 доби після травми за умови дії загальної дегідратації організму і застосуванні Солкосерилу

Показник	Вікова група тварин/достовірність					
	Молоді	Достовірність	Зрілі	Достовірність	Старечі	Достовірність
Межа тривкості на розтягнення, Н/мм ²	22,07± 0,21	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	26,72± 0,31	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	16,78± 0,21	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Межа тривкості на стиск, Н/мм ²	39,88± 0,27	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	41,26± 0,28	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	30,67± 0,25	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Модуль Юнга, Н/мм ²	11,18± 0,13	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	19,45± 0,17	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	27,62± 0,18	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Жорсткість поперечного перетину, кН	33,31± 0,22	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	65,39± 0,36	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	89,42± 0,31	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05

Таблиця А.30

Дані варіаційно-статистичної обробки показників остеометрії ВГК щурів різного віку через 24 доби після травми за умови дії загальної дегідратації організму і застосуванні Солкосерилу

Вік тварин	Достовірність	Довжина кістки, мм	Ширина діафіза, мм	Передньо-задній розмір діафіза, мм	Ширина проксимального епіфізу, мм	Ширина дистального епіфізу, мм
Молоді		24,71±0,11	4,78±0,03	2,92±0,02	2,26±0,04	2,18±0,03
	P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Зрілі		27,58±0,23	4,86±0,05	2,96±0,05	2,24±0,02	2,23±0,03
	P ₁	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Старечі		27,82±0,15	4,88±0,04	3,02±0,03	2,32±0,05	2,36±0,04
	P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	P ₂	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ДОДАТОК Б

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково - педагогічної
роботи ДЗ "Дніпропетровська
медична академія"
д.мед.н., професор

Науменко Л.Ю.



2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** ДЗ "Дніпропетровська медична академія", кафедра анатомії.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії
ДЗ "Дніпропетровська медична академія",
д.мед.н., професор

Г.В. Довгаль

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи,
інноваційних та
комп'ютерних технологій
Тернопільського державного
медичного університету ім.
І.Я. Горбачевського
д.тех.н., професор
Марценюк В.П.



2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра нормальної анатомії людини.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри нормальної анатомії людини
Тернопільського державного медичного
університету,
д.мед.н., професор

І.Є. Герасимюк

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Буковинського державного
 медичного університету
 К.м.н., доцент
 Геруш Г.В.
 02010971
 " _____ 2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
 Буковинського державного медичного
 університету,
 д.мед.н., професор



Б.Г. Макар

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»

д.мед.н., професор

Пустовий Ю.Г.




_____ 2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра нормальної анатомії.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри нормальної анатомії
ДЗ «Луганський державний медичний
університет»,
д.мед.н., професор

В.І. Лузін


 “ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з навчальної роботи
 Вінницького національного медичного
 університету імені М.І. Пирогова
 проф. Гумінський Ю.Й.
 «___» _____ 2014 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини
 Вінницького національного
 медичного університету
 д.м.н, професор



Гумінський Ю.Й.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Ужгородського національного університету

д.ф-м.н., професор _____ Височанський Ю.М.

“_____” _____ 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Вікові особливості репаративного остеогенезу в умовах позаклітинного зневоднення організму».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
та гістології медичного факультету
Ужгородського національного університету,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений працівник освіти України,

А.С. Головацький.

23 червня 2014 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
д.біол.н., професор
Магльований А.В.,

" " 2014р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
Університету імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

 Ю.Я. Кривко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор
Туманський В.О.



2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
Запорізького державного медичного
університету,
д.мед.н., професор

М.А. Волошин

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор
Івано - Франківського
національного медичного
університету

д. біол. н., професор
Ерстенюк А. М.



2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті».
- 2. Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
- 3. Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
- 4. Базова установа, що проводить впровадження:** Івано - Франківський національний медичний університет, кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії.
- 5. Термін впровадження:** квітень - червень 2014р.
- 6. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини,
оперативної хірургії
та топографічної анатомії
Івано - Франківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ю. І. Попович

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково -
педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор
Бажора Ю.І.



2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Морфологія репаративної регенерації довгої кістки скелету під впливом загальної дегідратації організму у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини, аспірант Огієнко Максим Миколайович.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист за матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2014р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини,
Одеського національного медичного
університету,
д.мед.н., професор

О.Л. Холодкова