

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА  
НА ОСНОВЕ ЭТИДРОНАТОВ ЛАНТАНОИДОВ И КАЛЬЦИЯ  
В ДЕФЕКТ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ****THE CHANGE OF HEMATOLOGICAL INDICES IN EXPERIMENTAL ANIMALS  
AFTER THE INJECTION OF THE DRUG BASED ON LANTHANIDE ETIDRONATES  
AND CALCIUM INTO A TIBIAL DEFECT**

**Ключевые слова:** кролик, костный дефект, репаративная регенерация, гематологические показатели, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты.

Препараты, направленные на стимулирование местного костеобразования, находят широкое применение в современной медицине, что говорит об актуальности разработки и внедрения подобных средств в травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии. Цель – изучить влияние препарата «Инрок» на гематологические показатели крови экспериментальных животных. Экспериментальные исследования проводились на кроликах. Животные были разделены на две группы: группа сравнения и опытная. Костную травму вызывали путем рассверливания одной кортикальной пластинки в проксимальном отделе большеберцовой кости с медиальной поверхности. В послеоперационном периоде на 3-и и 5-е сут. после инициирования травмы в сформированный дефект животным опытной группы вводили препарат «Инрок» двукратно в дозе 0,2 мл. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при локальном введении в дырчатое отверстие кости препарата «Инрок» не происходило значительных изменений гематологических показателей крови. Имеющиеся изменения характерны для воспалительного процесса, сопровождающего репаративную регенерацию мягких и костных тканей. Повреждение костной ткани и введение препарата, содержащего ионы лантаноидов и кальция в указанной дозе, вызывают идентичные изменения морфологического состава крови у животных обеих исследуемых групп. К концу эксперимента показатели скорости оседания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, гранулоцитов восстанавливались до уровня исходных величин. Это свидетельствует о том, что препарат «Инрок» при локальном его введении не оказывает влияние на гематологические показатели и лейкограмму крови подопытных кроликов.

**Keywords:** rabbit, bone defect, reparative regeneration, hematological indices, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes.

The drugs that locally stimulate bone formation are widely used in modern medicine and this demonstrates the relevance of the development and introduction of these drugs in traumatology, orthopedics and maxillofacial surgery. The research goal was to study the effect of the drug "Inrok" on blood hematological indices of experimental animals. The experimental studies were carried out on rabbits. The animals were divided into two groups: the control and experimental group. The bone injury was experimentally made by perforating a hole (bone defect) in one of the two cortical plates in the proximal section and medial plan of the tibia. On the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> postoperative days after the injury had been induced, the drug "Inrok" in a dose of 0.2 mL was injected twice into the formed defect of the animals of the experimental group. The obtained results indicate that the local application of the preparation "Inrok" into the hole obtained after experimental perforation did not cause any significant changes in the hematological indices. The observed changes were characteristic of the inflammatory process occurring in case of a reparative regeneration of soft and bone tissues. It may be concluded that after bone injury, the introduction of the drug containing lanthanide and calcium ions in the indicated dose caused identical changes in the morphological composition of the blood in the animals of both groups. By the end of the experiment the values of such indices as erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, white blood cells count and granulocytes returned to the level of the initial values. This fact indicates that the drug "Inrok", when administrated locally, does not significantly affect the hematological indices and differential blood cell count of laboratory rabbits.

**Шакирова Фаина Владимировна**, д.в.н., доцент, зав. каф. ветеринарной хирургии, Казанская государственная академия ветеринарной медицины. E-mail: largo-kazan@mail.ru.

**Житлова Елена Анатольевна**, аспирант, Казанская государственная академия ветеринарной медицины, E-mail: largo-kazan@mail.ru.

**Shakirova Faina Vladimirovna**, Dr. Vet. Sci., Assoc. Prof., Head, Chair of Veterinary Surgery, Kazan State Academy of Veterinary Medicine. E-mail: largo-kazan@mail.ru.

**Zhitlova Yelena Anatolyevna**, post-graduate student, Kazan State Academy of Veterinary Medicine. E-mail: largo-kazan@mail.ru.

**Введение**

Лечение переломов является актуальной проблемой медицины и требует комплексного подхода. Важное место в этом процессе занимает задача восстановления и замены поврежденных минерализованных тканей костей [1]. Известны многочисленные примеры использования в качестве материалов различных металлов и сплавов, полимеров и керамики. Но при их применении возникает ряд неблагоприятных побочных эффектов, появляющихся вследствие реакции отторжения. Организм вступает в реакцию с любым вторгшимся в него инородным телом, в результате чего металлы подвергаются коррозии, а пластмассы разрушаются. В свою очередь, продукты распада отравляют организм, а сами имплантаты вызывают воспаление окружающих тканей и отторгаются [2].

Перспективными средствами активации костной репарации являются комплексы соединения, содержащие ряд минеральных компонентов, органических стимуляторов функции остеобластов. Авторами патента RU 2248210 [3] предложен новый препарат для лечения переломов костей разной степени сложности, в состав которого входят лантанид-ионы и ионы кальция.

**Цель** исследований – оценка системного воздействия препарата «Инрок», содержащего ионы лантаноидов и кальция, при введении его в зону индуцированной травмы большеберцовой кости кроликов.

**Задачи** исследований – установить и выявить динамику морфологических показателей крови экспериментальных животных при локальном введении препарата «Инрок».

**Материалы и методы исследований**

Исследования выполнены согласно ГОСТ ИСО 10993 (Р) и одобрены Локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол заседания № 9 от 25 ноября 2014). Экспериментальной моделью явились кролики в возрасте 6-10 мес. в количестве 16 животных с массой тела 2500-2800 г. Животные были подобраны по принципу аналогов и разделены на 2 группы.

Всем экспериментальным животным проводили частичное повреждение одного кортикального слоя в виде дырчатого дефекта в проксимальном отделе большеберцовой кости с медиальной поверхности [4]. Оперативное вмешательство проводили под нейролептаналгезией (Rometar 2% 0,15-0,2 мл/кг, золетил 100 10-15 мг/кг) с соблюдением правил асептики и антисептики, оперативный доступ к кости осуществляя через разрез кожи и подкожной клетчатки на 2 см ниже бедроберцового сочленения. Высверливали отверстие в одном кортикальном слое диаметром

3 мм. Заключительный этап операции включал ушивание раны прерывисто-узловатыми швами. Животным в первой группе (группе сравнения) препарат в зону травмы не вводился; во второй группе (опытной) вводился препарат «Инрок» в дефект кортикальной пластинки на 3-и и 5-е сут. после операции в дозе 0,2 мл.

Для исследования были использованы серии препарата, содержащие в составе активное вещество – этидроновую кислоту моногидрат, кальций хлорид дигидрат и вспомогательные вещества: гадолиния (III) нитрата гексагидрат, диспрозия (III) хлорида гексагидрат, воду для инъекций.

При исследовании морфологического состава крови забор осуществляли венепункцией v. Saphenalateralis: до операции, на 2-, 7-, 14-, 21-, 28-, 42- и 49-е сут. после оперативного вмешательства. В крови определяли: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов; морфологический состав лейкоцитов устанавливали по общепринятой методике [5-7].

Полученные цифровые результаты были обработаны с помощью пакетов прикладных программ SPSS v.13.0 с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Bonferroni. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований**

При анализе морфологических показателей крови установлено, что показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в опытной и группе сравнения повышался на 2-, 7-, 28-е сут. после оперативного вмешательства (табл. 1). Однако на протяжении всего опыта достоверного отличия между группами не наблюдалось.

**Таблица 1**  
**Динамика скорости оседания эритроцитов в крови, мм/ч**

Сроки эксперимента, сут.	Уровень показателей	
	группа сравнения	опытная группа
До опыта	1,1±0,2	0,8±0,1
2-е	2,1±0,3	1,4±0,2
7-е	2,6±0,6*	1,5±0,3
1-е	1,1±0,2	1,2±0,2
21-е	1,1±0,2	0,9±0,1
28-е	1,8±0,3	1,8±0,5
42-е	1,1±0,1	1,3±0,2
49-е	1,2±0,2	1,2±0,2

\* Достоверные различия с дооперационными значениями группы сравнения  $p < 0,05$ .

Достоверное понижение концентрации гемоглобина наблюдалось в крови кроликов опытной группы по сравнению с группой сравнения на 2-е сут. эксперимента ( $p=0,023$ ). Но данные значения этого показателя

теля оставались в пределах референтных значений (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Динамика концентрации гемоглобина в крови, г/дл**

Сроки эксперимента, сут.	Уровень показателей	
	группа сравнения	опытная группа
До опыта	14,0±0,7	12,7±0,6
2-е	12,3±0,2*	13,2±0,3
7-е	13,1±0,4	12,1±0,5
14-е	13,2±0,4	13,0±1,0
21-е	13,7±0,3	14,3±0,4
28-е	11,9±1,0	13,2±0,5
42-е	12±1,3	12,9±1,8
49-е	12,4±1,3	12,5±1,2

\* Достоверные различия значений опытной и группы сравнения  $p < 0,05$ .

Наблюдался лейкоцитоз в обеих группах на всем протяжении эксперимента. На 14-е сут. эксперимента отмечалось достоверное увеличение данного показателя в опытной группе по сравнению с группой сравнения ( $p=0,042$ ). Данное увеличение находилось в пределах нормы (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Динамика содержания лейкоцитов в крови ( $\times 10^9/л$ )**

Сроки эксперимента, сут.	Уровень показателей	
	Группа сравнения	опытная группа
До опыта	4,6±0,52	5,17±0,24
2-е	5,56±0,4	6,03±0,75
7-е	5,53±0,53	5,79±0,69
14-е	4,59±0,26*	5,59±0,36
21-е	6,74±0,84	6,8±0,61
28-е	4,6±0,59	5,72±0,21
42-е	6,62±0,41	6,8±0,72
49-е	5,89±0,8	6,64±0,63

\* Достоверные различия значений опытной и группы сравнения  $p < 0,05$ .

**Таблица 5**  
**Динамика содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, базофилов, эозинофилов в крови, %**

Сроки эксперимента, сут.	Уровень показателей							
	С/я нейтрофилы		П/я нейтрофилы		базофилы		эозинофилы	
	группа сравнения	опытная группа	группа сравнения	опытная группа	группа сравнения	опытная группа	группа сравнения	опытная группа
До опыта	21,4±3,4	15,0±2,1	5,6±1	3,9±1,5	1,4±0,5	0,6±0,2	2,4±0,3	2,5±0,7
2-е	19,6±3,5	24,9±3,6	4,5±1	3,4±0,8	0,8±0,4	0,4±0,2	1,4±0,3	3±0,8
7-е	23,4±3,9	19,5±1,9	3,3±1	4,6±1,2	0,5±0,3	0,4±0,2	2,9±1,1	1,1±0,3
14-е	16,4±2,0*	23,6±2,4**	3,8±0,9	3,8±1,4	0,8±0,4	1,4±0,6	2,9±0,8	3,5±1,1
21-е	24,6±3,9	27±1,9	2,6±0,8	3,3±0,8	0,9±0,4	0,6±0,4	2,3±0,9	2,9±0,9
28-е	25,5±2,6	25,4±3,2	3,5±0,8	3±0,7	0,5±0,3	0,4±0,3	1,4±0,3	2,6±0,6
42-е	24,9±1,6*	27,3±2	3,3±0,5	4,1±0,7	2,3±1,2	0,5±0,2	2,9±0,5	3,3±0,8
49-е	34,9±5	25,5±2,9	6,1±1,7	4,3±1,1	2,5±1,7	3±2,0	3,1±0,9	2,1±0,5

\* Достоверные различия с дооперационными значениями в группе сравнения  $p < 0,01$ .

\*\* Достоверные различия между значениями опытной и группой сравнения  $p < 0,05$ .

Характер и динамика изменений количества эритроцитов в крови кроликов в группе сравнения и опытной группах были подобны. На 49-е сут. определено достоверное повышение количества эритроцитов в группе сравнения ( $p=0,027$ ) по сравнению с опытной группой, оставаясь при этом в пределах физиологической нормы (табл. 4).

**Таблица 4**  
**Динамика содержания эритроцитов в крови ( $\times 10^{12}/л$ )**

Сроки эксперимента, сут.	Уровень показателей	
	группа сравнения	опытная группа
До опыта	5,01±0,31	4,61±0,34
2-е	4,34±0,19	4,96±0,27
7-е	4,62±0,31	5,10±0,56
14-е	5,04±0,26	4,29±0,34
21-е	4,91±0,39	4,82±0,33
28-е	4,15±0,38	4,96±0,27
42-е	5,52±0,57	5,13±0,17
49-е	4,52±0,21*	5,12±0,12

\* Достоверные различия значений опытной и группы сравнения  $p < 0,05$ .

Данные, полученные при изучении показателей форменных элементов белой крови (гранулоциты) в динамике после частичного повреждения одного кортикального слоя большеберцовой кости в виде дырчатого дефекта, представлены в таблице 5.

Достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов в крови отмечалось в группе сравнения ( $p=0,036$ ) на 14-е сут. после оперативного вмешательства. При этом происходило стабильное снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на протяжении 21 сут. после операции с последующим восстановлением в более поздние сроки исследований.

Количество базофилов в крови кроликов опытной группы и группы сравнения значительно не менялось на протяжении сроков от 2 до 42 сут. после операции. Однако данный показатель повышался более чем 1,2 раза на 49-е сут. после оперативного вмешательства по отношению к таковому группы сравнения.

Эозинопения регистрировалась на 7-е сут. у кроликов опытной группы и на 2- и 28-е сут. у животных группы сравнения. Однако достоверных изменений данного показателя между группами не обнаруживалось.

### Выводы

Анализируя результаты полученных гематологических исследований, можно сделать вывод, что значения СОЭ, концентрация гемоглобина, количественные показатели лейкоцитов, эритроцитов, форменных элементов белой крови в обеих опытной и группе сравнения изменялись идентично: полученные изменения в гематологических показателях наблюдались в основном в первую половину эксперимента, что можно связать с воспалительными процессами в костной и пароссальных тканях.

Принимая во внимание тот факт, что данные сдвиги не выходили за пределы физиологической нормы, можно предположить об отсутствии реакции основных показателей системы крови на введение препарата «Инрок» в смоделированный костный дефект. То есть при локальном введении препарата на основе ионов лантаноида и кальция не возникает негативной реакции организма экспериментальных животных.

Таким образом, проведенные исследования крови дают основания для утверждения об отсутствии значимых изменений гематологических показателей. Следовательно, данный препарат имеет достаточно высокую степень биосовместимости.

### Библиографический список

1. Талашова И.А. Гематологические показатели экспериментальных животных при имплантации композиционных кальцийфосфатных материалов // Гений ортопедии. – 2008. – № 2. – С. 54-56.

2. Талашова И.А., Гребнева О.Л. Кальцийфосфатные материалы в реконструктивно-восстановительной хирургии // Гений ортопедии. – 2002. – № 4. – С. 129-134.

3. Патент RU22482101.

4. Талашова И.А., Осипова Н.А., Кононович Н.А. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса при имплантации биокomпозитных материалов в костные дефекты // Гений ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 68-71.

5. Методики клинических лабораторных исследований: справ. пособие / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лаборатория, 2009. – Т. 2. – 304 с.

6. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М., 2005.

7. Хиттинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов: пер. с англ. / под ред. В.Н. Эмануэля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 456 с.

### References

1. Talashova I.A. Gematologicheskie pokazateli eksperimental'nykh zhyvotnykh pri implantatsii kompozitsionnykh kal'tsiifosfatnykh materialov // Genii ortopedii. – 2008. – № 2. – S. 54-56.

2. Talashova I.A., Grebneva O.L. Kal'tsiifosfatnye materialy v rekonstruktivno-vosstanovitel'noi khirurgii // Genii ortopedii. – 2002. – № 4. – S. 129-134.

3. Patent RU22482101.

4. Talashova I.A., Osipova N.A., Kononovich N.A. Sravnitel'naya kolichestvennaya otsenka reparativnogo protsesssa pri implantatsii biokompozitnykh materialov v kostnye defekty // Genii ortopedii. – 2012. – № 2. – S. 68-71.

5. Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy: spravochnoe posobie / pod red. V.V. Men'shikova. – M.: Labora, 2009. – T. 2. – 304 s.

6. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy. – M., 2005.

7. Khittins K. Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov: per. s angl. / pod red. V.N. Emanuelya. – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2008. – 456 s.

