

37. Barlow J. Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle / J. Barlow // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia., 2011. – Vol. 16(4). – P. 383 – 407.

**Современные вызовы при антибиотикотерапии маститов у коров**

**Козий Н.В., Шаганенко В. Г., Плахотнюк И.Н., Козий В.И.**

Инфекционные агенты являются основными этиологическими факторами мастита у молочных коров. Тем не менее, борьба с маститами на молочных фермах должна основываться на ряде мероприятий, включая выбор препарата и режим применения, совершенствование методов содержания и кормления, соблюдение правил гигиены на ферме, состояние здоровья коров, их возраст и тому подобное. Основная цель этого обзора состоит в освещении современных проблем антибиотикотерапии молочных коров с маститом.

Было установлено, что исследования по применению антибиотиков при маститах у молочных коров являются достаточно многочисленными. Доминирующими изолированными возбудителями мастита являются стафилококки и стрептококки, *Escherichia coli* и другие грамотрицательные энтеральные бактерии. Антибиотики являются наиболее распространенной группой препаратов, используемых при маститах в молочных коров. Резистентность и жизненная способность возбудителей мастита изменяются и этот факт следует учитывать. Эффективность лечения мастита зависит от группы факторов. Эти факторы включают наработку надлежащей схемы лечения (продолжительность, способ введения лекарственного средства, выбор лекарственного средства) и учета факторов риска для коров (возраст животного, задние или передние доли вымени, характер инфекции) и на ферме (алгоритм гигиены).

Дальнейшее исследование необходимо направлять на оценку отдаленного влияния лечения (короткое или длительное, дозировка, частота использования) на устойчивость патогенов и количество рецидивов.

**Ключевые слова:** корова, мастит, лечение, антибиотик, режим, резистентность.

**Modern challenges in antibiotic treatment of mastitis in dairy cows**

**Kozii N., Shaganenko V., Plachotniuk I., Kozii V.**

The infection agents are the major ethiological factors of mastitis in dairy cows. Yet, the control of mastitis on dairy farms has to be grounded in a number of measures including drug choice and application regime, keeping and feeding systems, farm hygiene procedures, cows' health status and parity etc. The main purpose of this review was to evaluate the modern challenges of antibiotic treatment of dairy cows with mastitis.

It was found that the research on antibiotic use in mastitis cases in dairy cows is numerous. The dominant isolated mastitis pathogens are *Staphylococcus* and *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* and some other gram negative enteric bacteria. Antibiotics are the most common medicines used in mastitis cases in dairy cows. Resistance and survival properties of mastitis causative pathogens are changing and the fact has to be taken into account. The treatment of mastitis depends on a group of factors. These factors include treatment regimen (duration, method of drug input, drug choice) and risk factors on cow (parity, rare or front quarters involvement, infection recurrences) and on farm (hygiene algorithm) level.

The further study needed to evaluate the distant influence of treatment regimen (short or prolonged duration, dosage, frequency of use) on pathogen resistant properties and mastitis reoccurrence rate.

**Key words:** cow, mastitis, treatment, antibiotic, regimen, resistance

*Надійшла 24.10.2017 р.*

**УДК 619:611-018.4:616-001.5:636**

**РУБЛЕНКО М.В.**, академік НААН

**СЕМЕНЯК С.А.**, здобувач

**АНДРІСЬ В.Г.**, канд. вет. наук

*Білоцерківський національний аграрний університет*

**МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ  
РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ**

Кісткова репарація є складним біологічним процесом відновлення пошкодженої тканини, яка супроводжується тривалими гіперкоагуляційними зрушеннями в системі гемостазу у вигляді різного ступеня розвитку коагулопатій, ендотеліальної дисфункції та зниженням синтезу оксиду азоту, що негативно впливає на ангиогенез і репаративні процеси. Це супроводжується надмірним проявом реакції гострої фази із значним підвищенням рівня білків гострої фази (гаптоглобіну, церулоплазміну, фібриногену, С-реактивного білка та маркерів сполучної тканини), що уповільнює консолідацію уламків кісток. При цьому регуляція репаративного остеогенезу відбувається на системному та локальному рівнях, що здійснюється із залученням ряду різних систем організму та численних біологічних речовин на рівні рецепторного апарату.

**Ключові слова:** репаративний остеогенез, кісткова регенерація, загоєння переломів, регуляція остеогенезу, тварини.

Консолідація перелому – це складний біологічний процес, який проходить низку послідовних стадій і завершується формуванням в зоні фрактури кісткової тканини ідентичної тій, що існувала до перелому завдяки притаманному лише для кісткової тканини клітинному типу регенерації. При цьому різні дослідники [1–3] виділяють від трьох до п'яти стадій (фаз) консолідації фрактур.

Перебіг репаративного остеогенезу залежить від загальних (вік, стать, гіповітаміноз, анемії тощо) і місцевих (порушення кровообігу в місці перелому, стабільність фіксації кісткових уламків та наявність кісткових дефектів) факторів та має складну регуляцію. Консолідація переломів кісток відбувається шляхом первинного або вторинного зрощення [4, 5].

Первинне (без утворення фіброзно-хрящового мозоля), можливе за стабільної фіксації кісткових уламків з відстанню між ними менше 0,1 мм. У цьому випадку остеокласти перетинають лінію перелому та формують заглиблення (лакуни), які остеобласти заповнюють кістковою тканиною, за рахунок чого відбувається одночасно зрощення перелому та утворення гаверсових каналів [6].

Вторинне зрощення характерне для складних осколкових переломів, за наявності діастазу та навіть незначних мікрорухів між кістковими уламками. В цих випадках репаративний остеогенез проходить у ряд послідовних стадій (фаз) і супроводжується формуванням фіброзно-хрящового регенерату. Об'єм утвореного мозоля залежить від стабільності перелому та збільшується за зменшення її рівня [7].

Нестабільність кісткових уламків під час консолідації фрактур є найбільш поширеною причиною розвитку ускладнень (незрощень, формування псевдосуглобів) репаративного остеогенезу [5, 6].

Репаративний остеогенез за фрактур трубчастих кісток супроводжується тривалими, до двох тижнів після травми, гіперкоагуляційними зрушеннями в системі гемостазу, які характеризуються як коагулопатія споживання. При цьому розвивається ендотеліальна дисфункція із зниженням синтезу оксиду азоту, що негативно впливає на ангиогенез і репаративні процеси. Також перша стадія репаративного остеогенезу за переломів трубчастих кісток у собак супроводжується надмірною запальною реакцією із значним підвищенням рівня білків гострої фази (гаптоглобіну, церулоплазміну, фібриногену, С-реактивного білка та маркерів сполучної тканини). Надмірний прояв реакції гострої фази уповільнює консолідацію перелому [8–10].

Регуляція репаративного остеогенезу відбувається на системному та локальному рівнях. Біологічні речовини, які беруть участь у локальній регуляції кісткової репарації, поділяють на три групи: прозапальні цитокіни, фактори росту, ангиогенні фактори [11].

Прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6) і фактор некрозу пухлин-альфа, які продукуються макрофагами і нейтрофілами, стимулюють хемотаксис мезенхімальних та клітин вогнища запалення. Цитокіни TNF- $\alpha$  та IL-1 індують IL-6, який стимулює формування хрящової мозолі, ангиогенез та диференціювання остеобластів і остеокластів [12–13].

Нами встановлено [14], що за інтрамедулярного остеосинтезу в собак спостерігається тривале підвищення рівня у крові прозапальних цитокінів, починаючи з 1-ої доби, з піком для TNF- $\alpha$  – на 10-ту, а IL-1 $\beta$  – на 30-ту добу після травми. При цьому максимальна концентрація протизапального цитокіну – IL-10, спостерігалася лише на 30-ту добу, що свідчить про дисбаланс антагоністичних систем цитокінів на етапі остеоіндукції за класичного інтрамедулярного остеосинтезу. В свою чергу неконтрольована цитокінова реакція зумовлює ендотеліальну дисфункцію [9] та призводить до гіперактивації судинно-тромбоцитарного та макроциркуляторного гемостазу [15, 16], що ускладнює перебіг репаративного остеогенезу.

Фактори росту – як специфічні біологічно активні речовини, стимулюють остеогенез на різних стадіях консолідації перелому. До них належать: кісткові морфогенетичні білки (bonemorphogenetic proteins – BMPs), трансформуючі фактори росту (transforming growth factor-beta – TGF-b1, -b2, -b3), тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor – PDGF), фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGFs), інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factors – IGFs), диференціюючий фактор росту (growth and differentiation factors – GDF-1, -5, -8, -10). При цьому найбільш потужними остеоіндукторами,

які стимулюють диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти є кісткові морфогенетичні білки. Так, у мишей з інактивованою мутацією BMP-2 кісткова мозоль не утворюється [11, 17, 18].

Ангіогенні фактори відіграють провідну роль у процесі васкуляризації кісткового регенерату, який регулюється ангіопоетинами та судинно-ендотеліальним фактором росту (vascular-endothelial growth factor – VEGF). Ангіопоетини, у першу чергу 1 і 2, є судинними морфогенетичними білками, їх експресія індукує васкуляризацію регенерату від судин окістя. Однак ключовим регулятором цього процесу є фактор росту ендотелію, оскільки він безпосередньо стимулює ангіогенез, накопичення і проліферацію мезенхімальних стовбурових клітин у судинні сплетіння [19–21].

Важливе значення у процесі репаративного остеогенезу відіграють мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells – MSCs), які потрапляють у ділянку травми з кісткового мозку, оточуючих м'яких тканин, системного кровообігу та диференціюються за хондрогенним і остеогенним шляхами. Їх надходження у зону пошкодження регулюють кісткові морфогенетичні білки (BMP-7 та BMP-2). При цьому стромальний клітинний фактор (SDF-1) з подвійним G-білковим рецептором CXCR-4 є ключовим регулятором надходження специфічних мезенхімальних стовбурових клітин до ділянки травмованої кістки [22–24].

Фрактури кісток супроводжуються пошкодженням кісткових балок, кісткового мозку, окістя, судин, м'яких тканин та інших морфологічних структур, які знаходяться в зоні перелому. Травма судин супроводжується крововиливом, активацією коагуляційного каскаду та формуванням кров'яного згустку в зоні перелому, який повністю або частково заповнює навколівідламковий простір. Унаслідок цього порушується кровообіг, розвиваються різного ступеня деструктивні процеси, некроз клітин і тканин у ділянці перелому та на деякій відстані від нього, що є пусковим механізмом для розвитку запалення і першою стадією репаративного остеогенезу, яка триває близько 5-ти діб [25, 26].

Найбільше розбіжностей у дослідників [5, 7, 27] виникає саме за тлумачення першої стадії (фази). Відтак її називають по-різному – репаративна реакція, ранні посттравматичні зміни, запалення, формування фібрин-кров'яного згустку. Неускладнений перебіг цієї стадії є надзвичайно важливим, оскільки більшість порушень кісткової репарації закладаються саме в цей період. За різних варіантів дисрегенерації відмічається подібність гістологічної картини, яка характеризується наявністю в регенератах значних ділянок волокнистої сполучної тканини, що свідчить про порушення диференціювання остеогенних клітин в остеобласти.

Гематома, яка утворилась в зоні перелому, має важливе значення для подальшого перебігу репаративного остеогенезу, оскільки вона є джерелом остеогенних клітин та факторів росту (PDGF, VEGF, TGF- $\beta$ ), які стимулюють формування кісткової тканини. Це підтверджується дослідженнями з трансплантації гематоми з ділянки перелому – в ектопічних місцях вона зумовлює ендохондральний остеогенез [28].

Першими клітинними елементами, які виявляються в місці травми є нейтрофіли, вони секретують численні цитокіни, що регулюють запальний процес, проліферацію та диференціювання клітин. Дещо пізніше з'являються макрофаги, поступово по ходу судин приєднуються поодинокі малодиференційовані стовбурові клітини, які мають високу проліферативну активність [29, 30].

Регулюється цей процес IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , які виділяються макрофагами, запальними клітинами та стимулюють хемотаксис інших запальних і мезенхімальних клітин. Фактори росту PDGF та TGF- $\beta$  виділяються дегранульованими тромбоцитами на ранніх стадіях репаративного остеогенезу і стимулюють мітогенез мезенхімальних клітин та остеобластів, а також хемотаксис запальних і мезенхімальних клітин. BMP-2 – перший із кісткових морфогенетичних білків, який з'являється в місці перелому і запускає процес консолідації, стимулює хондрогенез, регулює експресію інших BMP (-2, -6, -9), які є найбільш вагомими індукторами диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти [24, 31].

У подальшому в гематомі відбувається деградація формених елементів крові та формується багата фібрином грануляційна тканина, в межах якої утворюється м'який кістковий мозоль. На моделях тварин (кролі, щури) пік її формування припадає на 7–9 добу. Це друга стадія репаративного остеогенезу, яку дослідники називають – міграція і проліферація мезенхімальних клітин або диференціювання клітин та формування тканиннотипових структур у зоні перелому. За різними даними вона триває 4–10, 2–30 діб [27, 32].

У цей період навколо кісткових уламків починає формуватись манжетка з кісткового регенерату, яка виконує функцію стабілізації перелому. Це відбувається завдяки проліферації клітин камбіального шару кісткової тканини в складі строми кісткового мозку, остеогенних клітин періосту, остеонів і ендосту. Найбільша швидкість проліферації спостерігається в глибокому шарі окістя, яке розташоване біля місця перелому. Внаслідок активного розмноження камбіальних клітин окістя поступово формується періостальна частина кісткової мозолі [11, 33].

Ріст остеогенних клітин, розташованих у поверхневих шарах кісткового регенерату відбувається швидше, ніж капілярів із окістя, тому ці клітини опиняються в умовах недостатньої оксигенації та мають тенденцію перетворюватись у хондроцити, що призводить до формування хряща в зовнішній частині кісткового мозоля. Натомість остеогенні клітини, розташовані ближче до кровоносних судин періосту в умовах оптимальної оксигенації диференціюються в остеобласти [34].

На утворення тканини кісткового мозоля впливає кількість мезенхімальних стовбурових клітин. При цьому важливе значення відіграють трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ ) та члени цієї суперродини –  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ , GDF-5, які регулюють хондрогенез та ендохондральну осифікацію. В цей період знижуються рівні інтерлейкінів (IL-1, IL-6), натомість підвищується активність кісткових морфогенетичних білків (BMP-5 і -6), які індують клітинну проліферацію за інтрамембранної осифікації. Ангіогенез у цю стадію регулюється ангіопоетином-1 [5, 35].

Манжети кісткових уламків продовжують рости завдяки проліферації остеогенних клітин у зовнішніх шарах і, меншою мірою, інтерстиціальному росту хряща в середніх шарах кісткової мозолі. Завдяки цьому манжети обох уламків потовщуються і вип'ячуються назустріч одна одній, що приводить до їх з'єднання. Клітини ендосту також проліферують, але вираженість цього процесу дещо менша, ніж у періості. Крім того, остеогенні клітини і капіляри гаверсових каналів проростають у проміжок між кістковими уламками і також формують внутрішню частину кісткового мозоля [36].

Хрящ кісткового мозоля існує тимчасово і в подальшому, в міру росту судин усередину регенерату та покращення оксигенації його внутрішніх шарів, хрящові клітини, які розташовані найближче до новоутвореної кістки, гіпертрофуються, а міжклітинна речовина мінералізується, що призводить до їх апоптозу. В результаті весь хрящ заміщується ретикулофіброзною кістковою тканиною [37, 38].

Механізм кальцифікації хряща забезпечують мітохондрії, які накопичують кальцієвімісні гранули в гіпоксичному середовищі перелому. Після резорбції хрящового мозоля, гранули кальцію транспортуються в екстрацелюлярний матрикс, преципітуються із фосфатом та стають ядром для формування кристалів гідроксиапатиту. Ці процеси об'єднують у третю стадію репаративного остеогенезу – утворення кістково-хрящового регенерату або реорганізація тканинних структур та їх мінералізація, яка триває від 9–25 діб до 16 тижнів після травми [27, 30]. Однак інші дослідники [38, 39] об'єднують другу та третю стадії у фазу репарації.

Регулюється третя стадія репаративного остеогенезу макрофаг-колієстимулюючим фактором (M-CSF), TNF- $\alpha$ , RANKL і OPG, які ініціюють резорбцію мінералізованого хряща. При цьому вони стимулюють активність кісткових клітин, прискорюючи формування кісткової тканини. Так, фактор некрозу пухлин – TNF- $\alpha$  стимулює диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеогенні та ініціює апоптоз хондроцитів. У цей період знижується активність факторів росту TGF- $\beta$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  та GDF-5, натомість підвищується активність кісткових морфогенетичних білків (BMP-3, -4, -7, -8), які регулюють процеси резорбції хряща та мінералізації кісткового мозоля. Ріст та розвиток судин у кістковому регенераті в цей період регулюється за рахунок активації судинно-ендотеліального фактора росту. За найбільш активного остеогенезу повторно підвищується активність IL-1 та TNF- $\alpha$ , рівень яких залишається досить високим і під час ремоделювання кісткового регенерату [7, 40, 41].

Для завершення репаративного остеогенезу необхідно, щоб у пошкодженій ділянці кістки була відновлена її органоспецифічна структура. При цьому зменшується об'єм періостального мозоля, а губчаста кісткова тканина заміщується на компактну. В результаті кістка стає більш міцніша і трабекули, які знаходяться по периферії кісткових уламків, більше не укріплюють їх, а тому поступово резорбуються. Також відновлюється сполучення остеонів кісткових уламків,

ендоостальна частина кісткового регенерату резорбується і відновлюється прохідність каналу кісткового мозку [4, 7, 42].

У результаті цього процесу конфігурація кістки повністю відновлюється, а місце перелому рентгенологічно не виглядає як потовщення. Це четверта стадія, або третя фаза консолідації перелому, яку більшість дослідників називають – ремоделювання або функціональною адаптацією. Вона займає близько 70 % усього терміну консолідації перелому та може значно варіювати – від кількох місяців до 6–9 років [4, 27, 32, 43].

За даними [32] виділяють ще й п'яту стадію – розрешення, яка характеризується наявністю істинного остеогенезу і формуванням кісткової тканини, що не відрізняється від оточуючої непошкодженої кістки з відновленням її форми і функції.

Процес ремоделювання супроводжується зниженням активності факторів росту – TGF- $\beta$ 1- $\beta$ 3, GDF-10 та більшості кісткових морфогенетичних білків. При цьому спостерігається підвищення активності IL-1, TNF- $\alpha$  та BMP-2, які локально регулюють перебіг репаративного остеогенезу в цей період [10, 44, 45].

Хоча репаративний остеогенез переважно регулюється локально, на його перебіг також впливають системні фактори – паратгормон, соматотропін, естрогени, кортикотропні гормони. Так, відразу після травми в 14 разів підвищується концентрація АКТГ та втричі рівень альдостерону. Активність кальцитоніну поступово підвищується в 4 рази з піком на 42–49-у добу після травми. Основна його дія – активація біосинтезу лужної фосфатази і стимуляція проліферації остеобластів. Естрогени, в свою чергу, індукують фазу регенерації та ендохондральну осифікацію, прискорюючи консолідацію фрактур [46]. Паратгормон опосередковано стимулює активність остеокластів, які резорбують на початкових етапах некротизовані фрагменти кісткових уламків, а у фазу ремоделювання – надмірний періостальний та ендоостальний регенерати. Активність паратгормону збільшується в 3,5 рази протягом першого тижня після травми з максимальною активністю на 14 добу [47].

Зазвичай для контролю перебігу репаративного остеогенезу використовують результати клініко-рентгенологічних, значно рідше томографічних і гістологічних досліджень [48]. Проте, його об'єктивна оцінка неможлива без визначення патохімічних критеріїв запально-репаративного процесу та кісткового метаболізму. В зв'язку з цим, дослідниками встановлено діагностично-прогностичне значення маркерів сполучної тканини [49], показників системи гемостазу [15] та функціонального стану ендотелію [50].

Однак, лише нещодавно для оцінки метаболізму кісткової тканини у тварин запропоновано ряд специфічних до кісткової тканини біохімічних маркерів: лужна фосфатаза та її кістковий ізофермент, остеокальцин, с-термінальний телопептид колагену I типу [51], тартрат-резистентна кисла фосфатаза [52], а нами [48] проведена первинна їх комплексна оцінка в динаміці використання гідроксиапатитних матеріалів для заміщення кісткових дефектів у собак.

Таким чином, репаративний остеогенез проходить ряд послідовних стадій та має надзвичайно складну молекулярно-біологічну регуляцію. Різноманітні місцеві і загальні фактори можуть негативно впливати на його перебіг та провокувати розвиток ускладнень. Однак молекулярно-біологічні механізми репаративного остеогенезу в різних видів тварин та їх патохімічні маркери на початковому етапі вивчення.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Einhorn T.A. Enhancement of fracture healing / T.A. Einhorn // *J. Bone Joint Surg.* – 1995. – Vol. 77–A. – P. 940–956.
2. Ирьянов Ю.М. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани. 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.
3. Умаров Ф.Х. Регенерация кости и кровоснабжение / Умаров Ф.Х. // *Український медичний альманах.* – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 199–203.
4. Бруско А.Т. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах / А.Т. Бруско, Г.В. Гайко // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* – 2014. – №2. – С. 5–8.
5. Бумейстер В.І. Сучасний погляд на репаративний остеогенез / В.І. Бумейстер, М.В. Погорелов // *Світ медицини та біології.* – 2008. – № 4. – С. 104–110.
6. Stürmer K.M. Pathophysiology of disrupted bone healing / K.M. Stürmer // *Orthopade.*–1996. – Vol.25. – №5. – P.386–393.

7. Marsell R. The biology of fracture healing / R. Marsell, T.A. Einhorn // *Injury*. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 551–555.
8. Пустовіт Р.В. Метаболізм фібриногену при переломах трубчастих кісток у собак / Р.В. Пустовіт, М.В. Рубленко // *Матеріали конференції ветеринарних хірургів України*. – Харків, 2004. – С. 50-52.
9. Рубленко М.В. Патогенетична роль оксиду азоту в умовах запально-репаративного процесу при переломах трубчастих кісток у собак та його корекція Імуно-депо / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // *Біологія тварин*. – 2011. – Т. 13, № 1-2. – С. 340-346.
10. Рубленко М.В. Реакція гострої фази у собак із переломами стегнової кістки / М.В. Рубленко, О.В. Срошенко // *Науковий вісник вет. медицини: зб. наук. праць*. – Біла Церква, 2011. – Вип. 8(87). – С. 138–143.
11. Dimitriou R. Current concepts of molecular aspects of bone healing / Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P. V. // *Injury, Int. J. Care Injured*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1392–1404.
12. Rahn B.A. Bone healing: histologic and physiologic concepts / B.A. Rahn // In editor Fackelman G.E. *Bone in clinical orthopedics*. – 2002. – P. 287–326.
13. Lee S.K. Cytokines regulating osteoclast formation and function / S.K. Lee, J. Lorenzo // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2006. – Vol. 18(4). – P. 411–418.
14. Андрієць В.Г. Клініко-рентгенологічна характеристика та цитокинова регуляція репаративного остеогенезу у випадку інтрамедулярного остеосинтезу кісток у собак / В.Г. Андрієць // *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*. – Львів, 2014. – Т. 16, №3 (60), Ч.1. – С. 27–37.
15. Пустовіт Р.В. Стан коагуляційного гемостазу та фібринолізу залежно від нозологічної форми патології кісток / Р.В. Пустовіт, М.В. Рубленко // *Сільський господар*. – Львів, 2007. – № 11–12. – С. 17–21.
16. Андрієць В.Г. Судинно-тромбоцитарний гемостаз у собак з патологією кісток / В.Г. Андрієць, Н.М. Рубленко // *Вісник Житомирського НАУ*. – Житомир, 2012. – №1 (32), Т. 3, Ч.2. – С. 3–8.
17. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing / K.Tsuji, A. Bandyopadhyay, B.D. Harfe, et al. // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38(12). – P. 1424–1429.
18. Marsell R. The role of endogenous bone morphogenetic proteins in normal skeletal repair / Marsell R., Einhorn T.A. // *Injury*. – 2009. – Vol. 40(3) – P. 4–7.
19. Kanczler J.M. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone / J.M. Kanczler, R.O. Oreffo // *European Cells & Materials*. – 2008. – Vol. 15. – P. 100–114.
20. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis / Z.S. Ai-Aql, A.S. Alagl, D.T. Graves et al. // *Journal of Dental Research*. – 2008. – Vol. 87(2). – P. 107–118.
21. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. / N.C. Keramaris, G.M. Calori, V.S. Nikolaou et al. // *Injury*. – 2008. – Vol. 39(2). – P. 45–57.
22. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing / K. Tsuji, A. Bandyopadhyay, B.D. Harfe, et al. // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38(12). – P. 1424–1429.
23. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing / F. Granero-Molto, J.A. Weis, M.I. Miga et al. // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27(8). – P. 1887–1898.
24. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model / Kitaori T., Ito H., Schwarz E.M., et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol. 60(3). – P. 813–823.
25. Lieberman J.R. Bone regeneration and repair: biology and clinical applications / J.R. Lieberman, G.E. Friedlander – New Jersey: Humana Press Inc. – 2005. – 398 p.
26. Bastian O. Systemic inflammation and fracture healing / O. Bastian, J. Pillay, J. Alblas // *J. of Leukocyte Biology*. – 2011. – Vol. 89. – P. 669–673.
27. Попсуйшапка О.К. Клініко-морфологічні стадії процесу зрощення відламків кістки / О.К. Попсуйшапка, В.О. Літвішко, Н.О. Ашукіна // *Ортопедія, травматологія і протезування*. – 2015. – № 1. – С. 12–19.
28. Is human fracture hematoma inherently angiogenic / J. Street, D. Winter, J.H. Wang et al. // *Clin. Orthop. Rel Res*. – 2000. – Vol. 378. – P. 224–237.
29. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation / L.C. Gerstenfeld, D.M. Cullinane, G.L. Barnes et al. // *J. of Cellular Biochemistry*. – 2003. – Vol. 88(5). – P. 873–884.
30. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing / F. Granero-Moltó, J.A. Weis, M.I. Miga et al. // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27(8). – P. 1887–1898.
31. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing / T. Kon, T.J. Cho, T. Aizawa et al. // *J. of Bone & Mineral Research*. – 2001. – Vol. 16(6). – P. 1004–1014.
32. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (Сообщение 1) / Н.А. Корж, М.В. Дедух // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2006. – № 1. – С. 77–84.
33. Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis / L.C. Gerstenfeld, Y.M. Alkhiary, E.A. Krall et al. // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 2006. – Vol. 54(11). – P. 1215–1228.
34. Oryan A. Bone injury and fracture healing biology / A. Oryan, S. Monazzah, A. Bigham-Sadegh // *Biomed. Environ Sci*. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 57-71.
35. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A / M.M. Deckers, R.L. van Bezooijen, G. van der Horst et al. // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 1545–1553.
36. Bone regeneration and repair / J. Panetta, M.D. Gupta, T. L. Michael et al. // *Current stem cell research & therapy*. – 2010. – Vol. 5(2). – P.122–128.
37. Marsh D.R. The biology of fracture healing: optimising outcome / D.R. Marsh, G. Li // *Br. Med. Bull*. – 1999. – Vol. 55(4). – P. 856–869.

38. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани / В.Г. Гололобов, А.К. Дулаев, Р.В. Деев и др. Под ред. проф. Р.К. Данилова, проф. В.М. Шаповалова. – СПб.: ВМедА, 2006. – 47 с.
39. Johnson A.L. AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat / A.L. Johnson, E.F. John, H.R. Vannini. – Switzerland: AO Publishing. – 2005. – 530 p.
40. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model / L. Geris Gerisch Sloten A., Weiner J.V. [et al.] // *J. Theor. Biol.* – 2008. – Vol. 251. – P. 137–158.
41. Beamer B. Vascular endothelial growth factor: an essential component of angiogenesis and fracture healing / B. Beamer, C. Hettrich, J. Lane // *J. HSS.* – 2010. – Vol. 6. – P. 85–94.
42. LaStayo P.C. Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand / P.C. LaStayo, K.M. Winters, M. Hardy // *J. Hand Ther.* – 2003. – Vol. 16(2). – P. 81-93.
43. Pilitsis J.G. Bone healing and spinal fusion / J.G. Pilitsis, D.R. Lucas, S.S. Rengachary // *Neurosurg Focus.* – 2002. – Vol. 13(6). – P. 1–6.
44. Cho T.J. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing / T.J. Cho, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // *J. of Bone & Mineral Research.* – 2002. – Vol. 17(3) – P.513–520.
45. Mountziaris P.M. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration / P.M. Mountziaris, A.G. Mikos // *Tissue Engineering Part B: Reviews.* – 2008. – Vol. 14. – P. 179–186.
46. de Almeida J.M. Effects of oestrogen deficiency and 17 $\beta$ -estradiol therapy on bone healing in calvarial critical size defects treated with bovine bone graft / J.M. de Almeida, A.F. Bosco, P.L. Faleiros // *Arch Oral Biol.* – 2015. – Vol 60(4). – P. 631-641.
47. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1–34). / A. Nakajima, N. Shimoji, K. Shiomi et al. // *J Bone Miner Res.* – 2002. – Vol. 17. – P. 2038–2047.
48. Використання композитних матеріалів за переломів трубчастих кісток у тварин: науково-методичний посібник / М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, С.А. Семеняк та ін. – Біла Церква, 2015. – 86 с.
49. Рубленко М.В. Маркери метаболізму сполучної тканини за переломів трубчастих кісток у собак / М.В. Рубленко, О.В. Єрошенко // *Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб.* – Харків, 2012. – Вип. 96. – С. 321–324.
50. Шаганенко В.С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2012. – 23 с.
51. Paskalev M. Changes in some serum bone markers after experimental fracture and intramedullary osteosynthesis in dogs / M. Paskalev, S. Krastev, J. Filipov // *Trakia journal of sciences.* – 2005. – Vol. 3. – P. 46–50.
52. Sousa C. Serum total and bone alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities for the assessment of bone fracture healing in dogs/ C. Sousa, H. Abreu, C. Viegas // *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* – 2011. – Vol 63. – P.1007–1011.

## REFERENCES

1. Einhorn, T.A. (1995). Enhancement of fracture healing. *J. Bone Joint Surg*, Vol. 77–A, pp. 940-956.
2. Iryanov, Yu.M., Silanteva, T.A. (2007). Sovremennye predstavleniya o gistologicheskikh aspektakh reparativnoy regeneratsii kostnoy tkani. Kletochnye istochniki reparativnogo osteogeneza. Geterogennost kletochnoy populyatsii v oblasti travmaticheskogo povrezhdeniya kosti. [Modern ideas about the histological aspects of reparative bone tissue regeneration. Cell sources of reparative osteogenesis. Heterogeneity of the cell population in the field of traumatic bone injury] *Geniy ortopedii*, № 2, pp. 111-116.
3. Umarov, F.Kh. (2010). Regeneratsiya kosti i krovosnabzhenie [Regeneration of bone and blood supply]. *Ukrainskiy medichniy almanakh [Ukrainian medical almanac]*, Vol. 13, № 1, pp. 199-203.
4. Brusko, A.T., Gayko, G.V. (2014). Sovremennye predstavleniya o stadiyakh reparativnoy regeneratsii kostnoy tkani pri perelomakh. [Modern ideas about the stages of reparative bone regeneration in fractures]. *Visnik ortopedii, travmatologii ta protezuvannya [Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics]*, №2, pp. 5-8.
5. Bumeyster, V.I. Pogorelov, M.V. (2008). Suchasniy poglyad na reparativniy osteogenez [A modern look at reparative osteogenesis]. *Svit meditsini ta biologii [World of Medicine and Biology]*, № 4, pp. 104-110.
6. Stürmer, K.M. (1996). Pathophysiology of disrupted bone healing. *Orthopade*, Vol.25, №5, pp. 386-393.
7. Marsell, R., Einhorn, T.A. (2011). The biology of fracture healing. *Injury*, Vol. 42 (6), pp. 551-555.
8. Pustovit, R.V., Rublenko, M.V. (2004). Metabolizm fibrinogenu pri perelomakh trubchastikh kistok u sobak [Metabolism of fibrinogen in fractures of tubular bones in dogs]. *Materiali konferentsii veterinarnikh khirurgiv Ukraini [Materials of the conference of veterinary surgeons of Ukraine]*, pp. 50-52.
9. Rublenko, M.V. Shaganenko, V.S. (2011). Patogenetichna rol oksidu azotu v umovakh zapalno-reparativnogo protsesu pri perelomakh trubchastikh kistok u sobak ta yogo korektsiya Imunom-depo [Pathogenetic role of nitric oxide in conditions of inflammatory-reparative process in fractures of tubular bones in dogs and its correction by Immune-depot]. *Biologiya tvarin*, Vol. 13, № 1-2, pp. 340-346.
10. Rublenko, M.V., Yeroshenko, O.V. (2011). Reaktsiya gostroi fazi u sobak iz perelomami stegnovoi kistki [Acute phase reaction in dogs with fractures of the femur]. *Naukoviy visnik vet.meditsini: zb.nauk.prats*, Vol. 8(87), pp. 138-143.
11. Dimitriou, R., Tsiridis, E., Giannoudis, P.V. (2005). Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*, *Int. J. Care Injured*, Vol. 36, pp. 1392-1404.
12. Rahn, B.A. (2002). Bone healing: histologic and physiologic concepts. *Bone in clinical orthopedics*, pp. 287-326.
13. Lee, S.K., Lorenzo, J. (2006). Cytokines regulating osteoclast formation and function. *Current Opinion in Rheumatology*, Vol. 18(4), pp. 411-418.

14. Andriets, V.(2014). Kliniko-rentgenologichna kharakteristika ta tsitokinova regulyatsiya reparativnogo osteogenezu u vipadku intramedulyarnogo osteosintezu kistok u sobak [Clinical and X-ray characteristics and cytokine regulation of reparative osteogenesis in the case of intramedullary osteosynthesis of bones in dogs]. *Nauk. visnik LNUVMBT im. S.Z. Gzhitskogo*, Vol. 16, №3 (60), Ch.1, pp. 27-37.
15. Pustovit, R.V., Rublenko, M.V. (2007). Stan koagulyatsiynogo gemostazu ta fibrinolizu zalezno vid nozologichnoi formi patologii kistok [The state of coagulation hemostasis and fibrinolysis depending on the nosological form of bone pathology]. *Silskiy gospodar*, № 11–12, pp. 17-21.
16. Andriets, V., Rublenko, N. (2012). Sudinno-trombotsitarniy gemostaz u sobak z patologiyu kistok [Vascular thrombocytopenic hemostasis in dogs with bone pathology]. *Visnik Zhitomirskogo NAYeU*, №1 (32), Vol. 3, Ch.2, pp. 3-8.
17. Tsuji K. Bandyopadhyay, A., Harfe, B.D. et al. (2006). BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nature Genetics*, Vol. 38(12), pp. 1424-1429.
18. Marsell, R.,Einhorn, T.A. (2009). The role of endogenous bone morphogenetic proteins in normal skeletal repair. *Injury*, Vol. 40(3), pp. 4-7.
19. Kanczler, J.M., Oreffo, R.O. (2008). Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *European Cells &Materials*, Vol. 15, pp. 100–114.
20. Ai-Aql, Z.S., Alagl, A.S., Graves, D.T. et al. (2008). Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *Journal of Dental Research*, Vol. 87(2), pp. 107-118.
21. Keramaris, N.C., Calori, V.S., Nikolaou et al. (2008). Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury*, Vol. 39(2), pp. 45-57.
22. Tsuji, K.A., Bandyopadhyay, B.D., Harfe, et al. (2006). BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nature Genetics*, Vol. 38(12), pp. 1424-1429.
23. Granero-Molto, F. J.A., Weis, M.L., Miga, et al. (2009). Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*, Vol. 27(8), pp. 1887-1898.
24. Kitaori, T. Ito H, Schwarz, E.M. et al. (2009). Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 60(3), pp. 813-823.
25. Lieberman, J.R.,Friedlander, G.E. (2005). Bone regeneration and repair: biology and clinical applications. New Jersey, Humana Press Inc, 398 p.
26. Bastian, O., Pillay, J., Alblas, J. (2011). Systemic inflammation and fracture healing. *J. of Leukocyte Biology*, Vol. 89, pp. 669-673.
27. Popsuyshapka, O.K., Litvishko, V.O., Ashukina, N.O. (2015). Kliniko-morfologichni stadii protsesu zroshchennya vidlamkiv kistki [Clinical and morphological stages of the process of brushing bone fragments]. *Ortopediya, travmatologiya i protezuvannya* [Orthopedics, traumatology and prosthetics], № 1, pp. 12-19.
28. Street, J., Winter, D., Wang, J.H. et al. (2000). Is human fracture hematoma inherently angiogenic. *Clin. Orthop. Rel Res*, Vol. 378, pp. 224-237.
29. Gerstenfeld, L.C., Cullinane, D.M., Barnes, G.L. et al. (2003). Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J. of Cellular Biochemistry*, Vol. 88(5), pp. 873-884.
30. Granero-Moltó, F.,Weis, J.A., Miga, M.I. et al. (2009). Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*, Vol. 27(8), pp. 1887-1898.
31. Kon, T.,Cho, T.J. Aizawa, T. et al. (2001). Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J. of Bone & Mineral Research*, Vol. 16(6), pp. 1004-1014.
32. Korzh, N.A., Dedukh, M.V. (2006). Reparativnaya regeneratsiya kosti: sovremennyy vzglyad na problemu. Stadii regeneratsii (Soobshchenie 1). *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie* [Reparative bone regeneration: a modern look at the problem. Regeneration Stages (Message 1). Orthopedics, traumatology and prosthetics], № 1, pp. 77-84.
33. Gerstenfeld, L.C., Alkhiary, Y.M., Krall, E.A. et al. (2006). Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, Vol. 54(11), pp. 1215-1228.
34. Oryan, A. Monazzah, S., Bigham-Sadegh, A. (2015). Bone injury and fracture healing biology. *Biomed. Environ Sci*, Vol. 28(1), pp. 57-71.
35. Deckers, M.M. van Bezooijen, R.L., van der Horst, G. et al. (2002). Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology*, Vol. 143, pp. 1545-1553.
36. Panetta, J., Gupta, M.D., Michael,T.L. et al. (2010). Bone regeneration and repair.Current stem cell research & therapy, Vol. 5(2), pp. 122-128.
37. Marsh, D.R., Li, G. (1999). The biology of fracture healing: optimising outcome. *Br. Med. Bull.*, Vol. 55(4), pp. 856-869.
38. Gololobov, V.G. Dulaev, A.K. Deev, R.V. i dr. (2006). Morfofunktsionalnaya organizatsiya, reaktivnost i regeneratsiya kostnoy tkani [Morphofunctional organization, reactivity and regeneration of bone tissue]. Pod red. prof. R.K. Danilova, prof. V.M. Shapovalova. – SPb.: VMedA, 47 p.
39. Johnson, A.L.,John, E.F. Vannini, H.R. (2005). *AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat*, A.L. Johnson, Switzerland: AO Publishing, 530 p.
40. Geris, L.,Gerisch Sloten, A., Weiner, J.V. et al. (2008). Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. *J. Theor. Biol.*, Vol. 251, pp. 137-158.
41. Beamer, B., Hettrich, C., Lane, J. (2010). Vascular endothelial growth factor: an essential component of angiogenesis and fracture healing. *J. HSS*, Vol. 6, pp. 85-94.
42. LaStayo, P.C.,Winters, K.M., Hardy, M. (2003). Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand. *J. Hand Ther.*, Vol. 16(2), pp. 81-93.



43. Pilitsis, J.G., Lucas, D.R., Rengachary, S.S. (2002). Bone healing and spinal fusion. *Neurosurg Focus*, Vol. 13(6), pp. 1-6.
44. Cho, T.J., Gerstenfeld, L.C., Einhorn, T.A. (2002). Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J. of Bone & Mineral Research*, Vol. 17(3), pp. 513-520.
45. Mountziaris, P.M., Mikos, A.G. (2008). Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, Vol 14, pp. 179-186.
46. de Almeida, J.M., Bosco, A.F., Faleiros, P.L. (2015). Effects of oestrogen deficiency and 17 $\beta$ -estradiol therapy on bone healing in calvarial critical size defects treated with bovine bone graft. *Arch Oral Biol.*, Vol 60(4), pp. 631-641.
47. Nakajima, A., Shimoji, N., Shiomi, K. et al. (2002). Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.*, Vol. 17., pp. 2038-2047.
48. Rublenko, M.V., Andriets, V.G., Semenyak, S.A. et al. (2015). *Vikoristannya kompozitnykh materialiv za perelomiv trubchastikh kistok u tvarin: naukovo-metodichnyi posibnik [Use of composite materials for fractures of tubular bones in animals: scientific and methodical manual]. Bila Tserkva, 86 p.*
49. Rublenko, M.V., Eroshenko, O.V. (2012). Markeri metabolizmu spoluchnoi tkanini za perelomiv trubchastikh kistok u sobak [Markers of connective tissue metabolism due to fractures of tubular bones in dogs]. *Veterinarna meditsina: Mizhvid. temat. nauk. zb.*, V. 96, pp. 321-324.
50. Shaganenko, V.S. (2012). *Kliniko-patogenetichna rol oksidu azotu ta korektsiya yogo rivnya za khirurgichnoi patologii zapalnogo renezu v tvarin riznikh vidiv : avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. vet. nauk: spets. 16.00.05 „Veterinarna khirurgiya” [Clinico - pathogenetic role of nitric oxide and correction of its level in the surgical pathology of inflammatory genesis in animals of different species: author's abstract. dis for obtaining sciences. Degree Candidate vet Sciences: special 16.00.05 "Veterinary surgery"]*, 23 p.
51. Paskalev, M. Krastev, S., Filipov, J. (2005). Changes in some serum bone markers after experimental fracture and intramedullary osteosynthesis in dogs. *Trakia journal of sciences*, Vol. 3, pp. 46-50.
52. Sousa, C. Abreu, H., Viegas C. (2011). Serum total and bone alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities for the assessment of bone fracture healing in dogs. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, Vol. 63, pp. 1007-1011.

#### **Молекулярно-биологические механизмы репаративного остеогенеза**

**Рубленко М.В., Семеняк С.А., Андриец В.Г.**

Костное заживление является сложным биологическим процессом восстановления поврежденной ткани, которая сопровождается длительными гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза в виде различной степени развития коагулопатий, эндотелиальной дисфункции и снижением синтеза оксида азота, что отрицательно влияет на ангиогенез и репаративные процессы. Это сопровождается чрезмерным проявлением реакции острой фазы со значительным повышением уровня белков острой фазы (гаптоглобина, церулоплазмينا, фибриногена, С-реактивного белка и маркеров соединительной ткани), замедляет консолидацию отломков костей. При этом регуляция репаративного остеогенеза происходит на системном и локальном уровнях, осуществляется с привлечением ряда различных систем организма и многочисленных биологических веществ на уровне рецепторного аппарата.

**Ключевые слова:** репаративный остеогенез, костная регенерация, заживление переломов, регуляция остеогенеза, животные.

#### **Molecular and biological mechanisms of reparative osteogenesis**

**Rublenko M., Semeniak S., Andriets V.**

Fracture consolidation is a complex of biological process that passes through a series of successive stages and ends by a bone formation in the zone of fractures. At this time, various researchers distinguish between three to five stages (phases) of fractures consolidation. Reparative osteogenesis depends on the general factors (age, sex, hypovitaminosis, anemia, etc.) and local factors (disturbances of blood circulation at the place of fracture, the stability of fixation of bone fragments and presence of bone defects) and has a complex regulation. Consolidation of bone fractures occurs by primary or secondary repair. The regulation of reparative osteogenesis occurs at the systemic and local levels. Biological substances that are involved in local regulation of bone repair are divided into three groups: proinflammatory cytokines, growth factors and angiogenic factors.

Previously we have established the prolonged increasing of proinflammatory cytokines in the blood at intramedullary osteosynthesis in dogs. It began from the first day after surgery and taking of peak on the 10th day – for TNF- $\alpha$ , and taking of peak on the 30th day – for IL-1 $\beta$ . At the same time, the maximum concentration of anti-inflammatory cytokine, IL-10, was observed only at the 30th day, that indicated an imbalance of antagonistic cytokine systems at the stage of osteoinduction in case of classical intramedullary osteosynthesis methodology. In turn, uncontrolled cytokine reaction causes endothelial dysfunction and leads to hyperactivation primary and secondary hemostasis, which can complicate of reparative osteogenesis. In this case, the most powerful osteoinductors are bone morphogenetic proteins (BMP) that stimulate a mesenchymal stem cells differentiation into osteoblasts. Thus, in mice with inactivated mutation of BMP-2 bone callus are not formed.

Angiogenic factors play a leading role in vascularization of bone callus/ This process regulated by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF). Angiopoietin, especially 1 and 2, is a vascular morphogenetic protein, their expression induces vessel grows in the callus from the vessels of the periosteum.

Mesenchymal stem cells (MSCs) play an important role in the process of reparative osteogenesis. They fall into the area of trauma from the bone marrow and systemic circulation and differentiate thru chondrogenic osteogenic ways. The first cellular elements that are detected at the site of the injury are neutrophils. They secrete a numerous of cytokines that regulate the inflammation, proliferation and cell differentiation. This process regulates by IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  which secreted by macrophages and inflammatory cells and stimulates a chemotaxis.

Subsequently, the blood cells are degrade making new fibrin-rich tissue in a hematoma, which converts into a soft callus. On animals models (rabbits, rats) the peak of callus formation occurred on 7-9 days. During this period, a bone cuff be-

gins to form around the broken bone and performs stabilization of the fracture zone. This is due regarding cells proliferation of the bone cambial layer of bone marrow, osteogenic cells of the periosteum, osteons, and endosteum.

A new bone tissue formation depends on number of mesenchymal stem cells. In this case, the transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) and the members of this superfamily  $\beta$ 2, - $\beta$ 3, and GDF-5 plays an important role and regulate chondrogenesis and endochondral ossification.

The third stage of reparative osteogenesis regulated by macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), TNF- $\alpha$ , RANKL and ORG, which initiate resorption of mineralized cartilage. At the same time, they stimulate the activity of bone cells, accelerating the formation of bone tissue. The process of remodeling is accompanied by a decrease in the activity of growth factors – TGF- $\beta$ 1 - $\beta$ 3, GDF-10 and most of bone morphogenetic proteins. In this case, there is an increase in the activity of IL-1, TNF- $\alpha$ , and BMP-2, which locally regulate reparative osteogenesis during this period.

However, only recently, the specific biochemical markers of bone metabolism: alkaline phosphatase and its bone isoenzymes, osteocalcin, c-terminal telopeptide of type I collagen, tartrate-resistant acid phosphatase have been proposed for evaluation of bone tissue metabolism. We conducted the initial comprehensive assessment of specific biochemical markers in the dynamics of the use of hydroxyapatite materials in case of bone defects replacing in dogs.

**Key words:** reparative osteogenesis, bone regeneration, fracture healing, regulation of osteogenesis, animals.

*Надійшла 24.10.2017 р.*