

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГОРКАВА ІРИНА МИКОЛАЇВНА

УДК 636.09:611.018.52/.54:616.72-002

**ДИСЕРТАЦІЯ
ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНОЇ ПЛАЗМИ КРОВІ, ЗБАГАЧЕНОЇ
ТРОМБОЦИТАМИ, НА ТКАНИНИ КОЛІННОГО СУГЛОБА ЗА
ОСТЕОАРТРОЗУ В КРОЛІВ**

Спеціальність : 211 – «Ветеринарна медицина»
Галузь знань : 21 – «Ветеринарія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання
на відповідне джерело І. М. Горкава

Науковий керівник
МАЛЮК Микола Олексійович,
доктор ветеринарних наук,
доцент

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Горкава І. М. Вплив аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, на тканини колінного суглоба за остеоартрозу в кролів.
Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» (21 – Ветеринарія). Національний університет біоресурсів і природокористування України. Київ, 2024.

У науковій праці представлені результати рентгенологічних і гістологічних досліджень тканин колінного суглоба кролів за остеоартрозу та його корекції за допомогою аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами. Також репрезентовано результати цитологічних досліджень синовіальної рідини уражених суглобів та досліджень вмісту в крові досліджуваних тварин субпопуляцій лейкоцитів, С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів.

Результати проведених досліджень засвідчили, що за моделювання остеоартрозу колінного суглоба з використанням внутрішньосуглобового введення препарату Yellow peel (виробник – Medicare, Німеччина), активними компонентами якого є ретинол 4% та коєва кислота, на 7 добу у крові тварин дослідної групи виявлено різке підвищення маркерів запального процесу, а саме: достовірне підвищення абсолютної кількості лейкоцитів (14.6 ± 0.2 г/л) та зміни кількості їх субпопуляцій (збільшення кількості: нейтрофілів 52.2 ± 0.6 , еозинофілів 8.8 ± 0.5 , базофілів 0.33 ± 0.2 , моноцитів 15.2 ± 0.5 та зменшення кількості лімфоцитів 23.2 ± 1.1), вмісту показника С-реактивного білка (СРБ) 40.75 мкг/мл, що у 40 разів та підвищення рівня показника швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) 10.7 мм/год, що у 2,5 раза порівняно з тваринами контрольної групи ($4,8$ мм/год), якій було введено ізотонічний розчин натрію хлориду. При цьому, на 7 добу після введення препарату Yellow peel, рентгенологічно змін структур колінного суглоба не виявлено. Разом з тим, за гістологічного дослідження відмічено мікроскопічні зміни не лише в

суглобовому хрящі та в глибше розташованих тканинах епіфізів обох кісток колінного суглоба, а також і в синовіальній оболонці, що проявлялись її набряком і дезорганізацією. Крім того, відмічали утворення тріщин в різних ділянках суглобового хряща.

На 14 добу експерименту вміст лейкоцитів (14.2 ± 0.2 г/л) та їх субпопуляцій в крові дослідних тварин зменшився (нейтрофілів 49.8 ± 0.6 , еозинофілів 2.5 ± 0.2 , моноцитів 7.1 ± 0.3), окрім показника кількості лімфоцитів (42.1 ± 1.5) і базофілів (0.6 ± 0.2). Вміст С-реактивного білка (23.5 мкг/мл) знизився у 2 рази порівняно з показниками 7 доби (40.75 мкг/мл). При цьому швидкість осідання еритроцитів не зазнала значних змін (10.5 мм/год). За рентгенологічного дослідження змін структур колінного суглоба та видимої кісткової патології не відмічено, висота суглобової щілини збережена білатерально. За гістологічного дослідження спостерігали мікроскопічні зміни в епіфізах обох кісток посилювались на 14 добу. Кількість та глибина поверхневих тріщин суглобового хряща помітно збільшувалась. На ділянках, де не було тріщин, відмічали потоншення хряща.

На 21 та 28 доби експерименту у тварин дослідної групи всі досліджувані показники були нижчими порівняно з 7 (14.6 ± 0.2 г/л) та 14 добами. При цьому кількість лейкоцитів (12.6 ± 0.2 та 10.8 ± 0.1 г/л відповідно) та їх субпопуляцій була в межах референтних значень, але показники швидкості осідання еритроцитів (7.8 та 7.3 мм/год відповідно) і вмісту С-реактивного білка (20.33 та 19.25 мкг/мл відповідно) залишились збільшеними порівняно з показниками референтних значень і показниками тварин контрольної групи.

На 21 добу в ділянці правого колінного суглоба (в якому формували патологічний процес) при проведенні рентгенографії відмічали помірне зниження висоти суглобової щілини в медіальному відділі. У порожнині колінного суглоба, під час мікроскопічного обстеження хрящ був зі значними ділянками змін структури у вигляді некрозу.

На 21 добу після моделювання остеоартрозу при проведенні гістологічних досліджень було встановлено заміщення кісткової тканини, розташованої під суглобовим хрящем, волокнистою сполучною тканиною, яка також заміщувала червоний кістковий мозок у кісткових вічках. Відмічали значне порушення енхондрального остеогенезу з боку суглобового хряща, яке морфологічно проявлялось відсутністю хондроцитів на його ділянках і утворенням ізогенних груп хондроцитів без формування стовпчиків хондроцитів, типових для енхондрального остеогенезу. У вічках губчастої кісткової тканини, реєстрували розростання волокнистої сполучної тканини розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою.

На 28 добу дослідження в ділянці правого колінного суглоба, під час проведення рентгенографії, відмічали рівномірне зниження висоти суглобової щілини. Дані зміни вказують на прогресуючі дегенеративні зміни в колінному суглобі дослідних тварин з втратою хряща. Гістологічні зміни тканин колінного суглоба відповідали змінам, які були відмічені на 21 добу. З огляду на це було проведено додаткове гістологічне дослідження колінного суглоба на 35 добу, результатами якого виявили більш значне руйнування суглобового хряща. При цьому в хрящовій тканині виявлялись порожнини різних розмірів і форм.

Таким чином, введення препарату Yellow peel спричиняє значні зміни структури епіфізів як стегнової, так і великогомілкової кісток, що характеризувались значним руйнуванням тканин суглобового хряща з частковим некрозом і руйнуванням синовіальної оболонки суглоба.

За корекції гомеостазу колінного суглоба (класична схема лікування) у тварин першої дослідної групи на 7 добу після початку лікування відмічали зменшення кількості нейтрофілів (52.4 ± 0.6) на 31%, еозинофілів (8.8 ± 0.5) на 12,5%, кількість лімфоцитів (21.2 ± 1.2) збільшилась на 31,3%, а моноцити (13.3 ± 0.5) зменшилась 7%. Показник кількості лімфоцитів збільшився (21.2 ± 1.2) на 7,3% порівняно з вихідним станом (20.2 ± 1.1). При проведенні рентгенографії відмічається помірне зниження висоти суглобової щілини в

медіальному відділі. При гістологічному дослідженні виявляли частково відокремлені фрагменти суглобового хряща та незначні дефекти його поверхні. Розростання волокнистої сполучної тканини під суглобовим хрящем не виявлялося, та було виявлено помітне посилення енхондрального остеогенезу, що свідчить про початок відновлення червоного кісткового мозку.

На 14 добу після початку лікування за класичною схемою кількість нейтрофілів знизилась (49.2 ± 0.5) на 61,5%, еозинофілів (3.4 ± 0.2) на 45%, моноцитів (4.2 ± 0.6) на 37,9%, а кількість лімфоцитів (42.2 ± 0.8) збільшились на 4,5% порівняно із 7 добою (21.2 ± 1.2). За гістологічного дослідження тканин колінного суглоба спостерігали подальше відновлення структури епіфізів обох кісток. Частково відокремлені фрагменти суглобового хряща не візуалізувались. Суглобовий хрящ мав нерівномірну товщину і був майже весь вкритий охрястям.

У ділянках, де спостерігався потоншений суглобовий хрящ відмічалась надзвичайно інтенсивна проліферація хондробластів, хондроцити у хрящовому матриксі були розташовані неупорядковано.

У червоному кістковому мозку губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом, візуалізувалась виражена гіперемія та невеликі ділянки – острівці кровотворної тканини.

На 21 добу після початку лікування за класичною схемою кількість нейтрофілів, в крові дослідних тварин, зменшилась (39.2 ± 0.3) на 46,7%, еозинофілів (2.3 ± 0.4) на 39,4%, моноцитів (3.1 ± 0.4) на 51%, показник кількості лімфоцитів збільшився (52.2 ± 0.3) на 10,9% відносно 14 доби. При мікроскопії гістопрепаратів тканин колінного суглоба виявляли регенерацію тканин суглобового хряща та розташованої під цим хрящем губчастої кістки і червоного кісткового мозку в ній. Дані ознаки свідчили про не повне заміщення дефекту суглобового хряща.

Матрикс суглобового хряща містив мікропорожнини, реєструвалась його інтенсивна проліферація хондробластів і хондроцитів, при якій обидва типи клітин розташовувались в хрящовому матриксі неупорядковано.

Було виявлено інтенсивний енхондральний остеогенез кісткової тканини, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом.

На 28 добу після застосування класичної схеми лікування кролів при цитологічному дослідженні зразків синовіальної рідини виявляли поодинокі нейтрофіли, еозинофіли та моноцити, що характерно для фізіологічної норми. Кількість лімфоцитів збільшилась (38.5 ± 1.2) на 14,9%, порівняно з 21 добою (33.5 ± 1.1). Гістологічно відмічали завершення регенерації суглобового хряща обох кісток.

У губчатій кістковій тканині, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, продовжувались процеси регенерації: спостерігався інтенсивний остеогенез, який морфологічно характеризувався наявністю незрілої кісткової тканини та великої кількості щільно розташованих остеобластів на межі кісткової тканини.

Поряд з цим у червоному кістковому мозку, розташованому у вічках цієї кісткової тканини, реєструвалось гіперергічне кровотворення.

Відмічено, що епіфізи стегнової і великогомілкової кісток були досить добре відновлені, проте процеси регенерації ще не досягли свого завершення.

У крові дослідних тварин, яким використовували аутологічну плазму, збагачену тромбоцитами, на 7 добу після внутрішньосуглобового введення відмічали зменшення кількості нейтрофілів (50.7 ± 0.4) на 54,7%, еозинофілів (7.2 ± 0.6) на 33,7%, моноцитів (10.7 ± 0.6) на 34% порівняно з вихідним станом, а показник кількості лімфоцитів збільшилось (25.3 ± 0.9) на 34% відносно вихідного стану. За гістологічного дослідження тканин колінного суглоба реєструвались інтенсивна проліферація хондробластів і хондроцитів, а також інтенсивний енхондральний остеогенез. Хондроцити були розташовані неупорядковано, а в суглобовому хрящі виявлялись мікроцілини.

У кістковій тканині трабекул губчастої кістки з боку суглобового хряща виявляли залишки хрящової тканини, що свідчить про інтенсивність остеогенезу. У кістковому мозку губчастої кістки, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, реєстрували виражену гіперемію.

В багатьох вічках реєстрували досить інтенсивне кровотворення, про що свідчила наявність досить великих скупчень кровотворних клітин.

На 14 добу після внутрішньосуглобового введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами кількість нейтрофілів в крові дослідних тварин зменшилась (47.4 ± 0.3) на 60,5%, еозинофілів (2.8 ± 0.2) на 37%, моноцитів (3.2 ± 0.3) на 44,6%, а кількість лімфоцитів збільшилась (45.8 ± 0.6) на 10,5% відносно 7 доби. При гістологічному дослідженні тканин суглоба було відмічено, що суглобовий хрящ стегнової і великогомілкової кісток мав мікроскопічну будову, характерну для неповного відновлення.

У суглобовому хрящі було встановлено інтенсивну проліферацію хондробластів і хондроцитів, а також інтенсивний енхондральний остеогенез.

Кісткова тканина губчастої кістки між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою набула типової для неї мікроскопічної будови, а в червоному кістковому мозку, розташованому в її вічках, реєструвалось інтенсивне кровотворення.

На 21 добу після внутрішньосуглобового введення плазми, збагаченої тромбоцитами, у тварин другої дослідної групи в зразках синовіальної рідини відмічали поодинокі нейтрофіли, еозинофіли та макрофаги. При цьому кількість лімфоцитів збільшилась (55.2 ± 0.3) на 9,8% порівняно з показниками 14 доби (45.8 ± 0.6).

За гістологічного дослідження тканин колінного суглоба було виявлено активну проліферацію фібробластів, що вказує на триваючу регенерацію суглобового хряща.

Епіфізарна пластинка мала характерну мікроскопічну будову: досить тісно розташовані стовпчики хондроцитів та однорідно зафарбований, дещо базофільний матрикс.

Червоний кістковий мозок у вічках губчастої кістки, розташованої як між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, так і між епіфізарною пластинкою і діафізом, набув характерної мікроскопічної будови.

Нормалізація мікроскопічної будови червоного кісткового мозку в усіх відділах діафізу свідчила про припинення гіперергічного кровотворення та повернення цього кісткового мозку до нормального функціонування.

На 28 добу експерименту з використанням схеми лікування тварин плазмою, збагаченою тромбоцитами, у синовіальній рідині відмічали поодинокі нейтрофіли і еозинофіли. При цьому кількість лімфоцитів збільшилась на 19,5%, порівняно з 21 добою, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. При гістологічному дослідженні виявили, що суглобовий хрящ і епіфізарна пластинка набули характерної мікроскопічної будови.

У клінічних випадках лікування собак з остеоартрозом, яким було застосовано у якості протоколу лікування плазму, збагачену тромбоцитами, відмічали поступове зменшення інтенсивності кульгання, підвищення активності та покращення загального стану. Гематологічні показники дослідження на 14 добу від початку лікування тварин аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами, характеризувались нормалізацією показників кількості лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, ШОЕ та рівня СРБ в їх крові й відповідали проміжку референтних значень фізіологічної норми. Після проведеного лікування з використанням плазми, збагаченої тромбоцитами відмічали відсутність прогресування за рентгенологічного дослідження змін остеоартрозу колінних суглобів в бік розвитку патології.

Одночасно із застосуванням собакам аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, для подальшого відновлення було призначено курс реабілітації та підбір раціону годівлі.

Науковий матеріал експериментальних досліджень становить практичну цінність у виборі стратегії лікування тварин з остеоартрозом.

Ключові слова: тромбоцити, збагачена тромбоцитами плазма крові, фактори росту, білки гострої фази, С – реактивний білок, остеогенез, суглобова щільність, швидкість осідання еритроцитів, еритроцити, лейкоцити, регенеративна медицина, кролі, компоненти крові, гістоструктура.

ANNOTATION

Gorkava I. M. Influence of autologous platelet-rich plasma on knee joint tissues in rabbits with osteoarthritis - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 211 «Veterinary Medicine» (21 - Veterinary Science). National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. Kyiv, 2024.

The scientific work presents the results of radiological and histological studies of rabbit knee joint tissues in osteoarthritis and its correction with autologous platelet-rich plasma. The results of cytological studies of the synovial fluid of the affected joints and studies of the content of leukocyte subpopulations, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in the blood of the animals under study are also presented.

The results of the studies showed that in the modeling of knee osteoarthritis using intra-articular administration of Yellow peel (manufacturer - Medicare, Germany), the active components of which are retinol 4% and kojic acid, on day 7 in the blood of animals of the experimental group a sharp increase in markers of the inflammatory process was detected, namely: a significant increase in the absolute number of leukocytes (14.6 ± 0.2 g/l) and changes in the number of their subpopulations (increase in the number of: neutrophils 52.2 ± 0.6 , eosinophils 8.8 ± 0.5 , basophils 0.33 ± 0.2 , monocytes 15.2 ± 0.5 and decrease in the number of lymphocytes 23.2 ± 1.1), the content of C-reactive protein (CRP) $40.75 \mu\text{g/ml}$, which is 40 times

higher, and an increase in the erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 10.7 mm/h, which is 2.5 times higher than in the animals of the control group (4.8 mm/h), which was injected with an isotonic solution of sodium chloride. At the same time, on day 7 after administration of Yellow peel, no radiological changes in the structures of the knee joint were detected. At the same time, histological examination revealed microscopic changes not only in articular cartilage and in the deeper tissues of the epiphysis of both bones of the knee joint, but also in the synovial membrane, which was manifested by its edema and disorganization. In addition, the formation of cracks in various parts of the articular cartilage was noted.

On the 14th day of the experiment, the content of leukocytes (14.2 ± 0.2 g/l) and their subpopulations in the blood of experimental animals decreased (neutrophils 49.8 ± 0.6 , eosinophils 2.5 ± 0.2 , monocytes 7.1 ± 0.3), except for the number of lymphocytes (42.1 ± 1.5) and basophils (0.6 ± 0.2). The content of C-reactive protein (23.5 μ g/ml) decreased by 2 times compared to the values of day 7 (40.75 μ g/ml). At the same time, the erythrocyte sedimentation rate did not change significantly (10.5 mm/h). The X-ray examination revealed no changes in the structures of the knee joint and no visible bone pathology, the height of the joint gap was preserved bilaterally. The histological examination showed microscopic changes in the epiphyses of both bones, which increased on day 14. The number and depth of superficial articular cartilage cracks increased markedly. In areas without cracks, cartilage thinning was noted.

On days 21 and 28 of the experiment in animals of the experimental group, all studied parameters were lower compared to days 7 (14.6 ± 0.2 g/l) and 14. At the same time, the number of leukocytes (12.6 ± 0.2 and 10.8 ± 0.1 g/l, respectively) and their subpopulations was within the reference values, but the erythrocyte sedimentation rate (7.8 and 7.3 mm/h, respectively) and the content of C-reactive protein (20.33 and 19.25 μ g/ml, respectively) remained increased compared to the reference values and the animals of the control group.

On day 21, a moderate decrease in the height of the joint gap in the medial part of the right knee joint (where the pathological process was formed) was noted during radiography. Microscopic examination of the knee joint cavity showed isolated fragments of articular cartilage, and the cartilage itself had significant areas of structural changes in the form of necrosis.

On day 21 after osteoarthritis modelling, histological studies revealed the replacement of bone tissue located under articular cartilage with fibrous connective tissue, which also replaced red bone marrow in the bone cells. There was a significant impairment of articular cartilage endogenous osteogenesis, which was morphologically manifested by the absence of chondrocytes in its areas and the formation of isogenic groups of chondrocytes without the formation of columns of chondrocytes typical of endogenous osteogenesis. In the cells of spongy bone tissue, the growth of fibrous connective tissue located between the articular cartilage and the epiphyseal plate was recorded.

On the 28th day of the experiment, a uniform decrease in the height of the joint gap was observed in the right knee joint during radiography. These changes indicate progressive degenerative changes in the knee joint of the experimental animals with cartilage loss. The histological changes in the knee joint tissues corresponded to the changes observed on day 21. In view of this, an additional histological examination of the knee joint was performed on day 35, which revealed more significant destruction of articular cartilage. At the same time, cavities of various sizes and shapes were found in the cartilage tissue.

So the injection of Yellow peel causes significant changes in the structure of the epiphysis of both the femur and tibia, characterised by significant destruction of articular cartilage tissue with partial necrosis and destruction of the synovial membrane of the joint.

With the correction of knee joint homeostasis (classical treatment regimen), the number of neutrophils (52.4 ± 0.6) decreased by 31%, eosinophils (8.8 ± 0.5) by 12.5%, the number of lymphocytes (21.2 ± 1.2) increased by 31.3%, and monocytes

(13.3 ± 0.5) decreased by 7% in animals of the first experimental group on day 7 after the start of treatment. The number of lymphocytes increased (21.2 ± 1.2) by 7.3% compared to the baseline (20.2 ± 1.1). X-ray radiography showed a moderate decrease in the height of the joint gap in the medial part. Histological examination revealed partially separated fragments of articular cartilage and minor defects in its surface. There was no fibrous connective tissue proliferation under the articular cartilage, and a marked increase in endochondral osteogenesis was detected, indicating the beginning of red bone marrow recovery.

On day 14 after the start of treatment according to the classical regimen, the number of neutrophils (49.2 ± 0.5) decreased by 61.5%, eosinophils (3.4 ± 0.2) by 45%, monocytes (4.2 ± 0.6) by 37.9%, and the number of lymphocytes (42.2 ± 0.8) increased by 4.5% compared to day 7 (21.2 ± 1.2). The histological examination of the knee joint tissues showed further restoration of the structure of the epiphyses of both bones. Partially detached fragments of articular cartilage were not visualised. The articular cartilage was uneven in thickness and was almost entirely covered with cartilage.

In the areas with thinned articular cartilage, there was an extremely intense proliferation of chondroblasts, and chondrocytes in the cartilage matrix were disordered.

In the red bone marrow of the cancellous bone, located between the epiphyseal plate and the diaphysis, there was marked hyperaemia and small areas of haematopoietic tissue.

On day 21 after the start of treatment according to the classical scheme, the number of neutrophils in the blood of experimental animals decreased (39.2 ± 0.3) by 46.7%, eosinophils (2.3 ± 0.4) by 39.4%, monocytes (3.1 ± 0.4) by 51%, the number of lymphocytes increased (52.2 ± 0.3) by 10.9% compared to day 14. Microscopy of histological preparations of knee joint tissues revealed regeneration of articular cartilage tissues and the cancellous bone located under this cartilage and red bone marrow in it. These signs indicated incomplete replacement of the articular cartilage defect.

The articular cartilage matrix contained microcavities, its intensive proliferation of chondroblasts and chondrocytes was recorded, in which both types of cells were located in the cartilage matrix in a disorderly manner.

Intensive enchondral osteogenesis of bone tissue located between the epiphyseal plate and the diaphysis was detected.

On the 28th day after the use of the classical treatment regimen in rabbits, cytological examination of synovial fluid samples revealed single neutrophils, eosinophils and monocytes, which is typical of the physiological norm. The number of lymphocytes increased (38.5 ± 1.2) by 14.9% compared to day 21 (33.5 ± 1.1). Histologically, the completion of articular cartilage regeneration of both bones was noted.

In the cancellous bone tissue located between the articular cartilage and the epiphyseal plate, regeneration processes continued: intensive osteogenesis was observed, which was morphologically characterised by the presence of immature bone tissue and a large number of densely located osteoblasts at the bone tissue border.

At the same time, hyperergic haematopoiesis was recorded in the red bone marrow located in the cells of this bone tissue.

It was noted that the epiphyses of the femur and tibia were well restored, but the regeneration processes had not yet reached their completion.

In the blood of experimental animals treated with autologous platelet-rich plasma, on day 7 after intra-articular injection, a decrease in the number of neutrophils (50.7 ± 0.4) by 54.7%, eosinophils (7.2 ± 0.6) by 33.7%, monocytes (10.7 ± 0.6) by 34% compared to the baseline, and the number of lymphocytes increased (25.3 ± 0.9) by 34% compared to the baseline. Histological examination of knee joint tissues revealed intensive proliferation of chondroblasts and chondrocytes, as well as intensive endochondral osteogenesis. Chondrocytes were disordered, and microcracks were found in the articular cartilage.

In the bone tissue of the trabeculae of the spongy bone, the articular cartilage showed remnants of cartilage tissue, indicating the intensity of osteogenesis. In the bone marrow of the cancellous bone, located between the articular cartilage and the epiphyseal plate, a distinct hyperaemia was recorded.

In many cells, quite intense haemopoiesis was recorded, as evidenced by the presence of rather large clusters of haematopoietic cells.

On day 14 after intra-articular injection of autologous platelet-rich plasma, the number of neutrophils in the blood of experimental animals decreased (47.4 ± 0.3) by 60.5%, eosinophils (2.8 ± 0.2) by 37%, monocytes (3.2 ± 0.3) by 44.6%, and the number of lymphocytes increased (45.8 ± 0.6) by 10.5% compared to day 7. The histological examination of the joint tissues showed that the articular cartilage of the femur and tibia had a microscopic structure characteristic of incomplete recovery.

Intensive proliferation of chondroblasts and chondrocytes, as well as intensive endochondral osteogenesis, was found in articular cartilage.

The bone tissue of the cancellous bone between the articular cartilage and the epiphyseal plate acquired a typical microscopic structure, and intensive haemopoiesis was recorded in the red bone marrow located in its cells.

At 21 days after intra-articular injection of platelet-rich plasma, single neutrophils, eosinophils and macrophages were observed in the synovial fluid samples of animals of the second experimental group. At the same time, the number of lymphocytes increased (55.2 ± 0.3) by 9.8% compared to the values of day 14 (45.8 ± 0.6).

Histological examination of the knee joint tissues revealed active fibroblast proliferation, indicating ongoing articular cartilage regeneration.

The epiphyseal plate had a characteristic microscopic structure: rather closely spaced columns of chondrocytes and a homogeneously stained, somewhat basophilic matrix.

The red bone marrow in the cells of the cancellous bone located both between the articular cartilage and the epiphyseal plate and between the epiphyseal plate and the diaphysis acquired a characteristic microscopic structure.

The normalisation of the microscopic structure of red bone marrow in all parts of the diaphysis indicated the cessation of hyperergic haemopoiesis and the return of this bone marrow to normal functioning.

On the 28th day of the experiment, using the platelet-rich plasma treatment regimen, single neutrophils and eosinophils were observed in the synovial fluid. At the same time, the number of lymphocytes increased by 19.5% compared to day 21, which corresponds to the physiological norm of synovial fluid composition. Histological examination revealed that the articular cartilage and epiphyseal plate had acquired a characteristic microscopic structure.

In clinical cases of dogs with osteoarthritis treated with platelet-rich plasma as a treatment protocol, a gradual decrease in the intensity of lameness, increased activity and improvement of the general condition were noted. The haematological parameters of rabbits studied on the 14th day of treatment with autologous platelet-rich plasma were characterised by normalisation of leukocytes, neutrophils, eosinophils, lymphocytes, ESR and CRP levels in their blood and corresponded to the range of reference values of the physiological norm. After the treatment with platelet-rich plasma, there was no progression of knee osteoarthritis changes towards pathology development in the X-ray examination.

Simultaneously with the use of platelet-rich plasma, physiotherapy was prescribed for further recovery under the guidance of a rehabilitation therapist and nutritionist to maintain normal weight.

The scientific material of experimental studies is of practical value in choosing a treatment strategy for animals with osteoarthritis.

Key words: platelets, platelet-rich plasma, growth factors, acute phase proteins, C-reactive protein, osteogenesis, joint gap, erythrocyte sedimentation rate,

red blood cells, white blood cells, regenerative medicine, rabbits, components of blood, histostructure.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. **Gorkava I., Maliuk M.** Changes in the number of white blood cells and non-specific markers of inflammation in the body of rabbits in experimental osteoarthritis of the knee joint. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*. 2022. Vol. 13 (3). P. 9–16. (*Gorkava I. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження для визначення маркерів остеоартрозу в крові кролів. Maliuk M. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності*).

2. **Горкава І. М., Малюк М. О.** Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментального остеоартрозу колінного суглобу в кролів. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 3 (103). URL: <https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/41385/15095> (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни клітинного складу синовіальної рідини. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності*).

3. **Горкава І. М., Малюк М. О.** Вплив різних методів лікування на показники синовіальної рідини за експериментального остеоартрозу в кролів. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 5 (105). URL: <https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/47128/15263> (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження*

щодо впливу аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами на зміни клітинного складу синовіальної рідини. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

4. Горкава І. М., Малюк М. О. Рентгенологічні зміни колінного суглобу кроля за експериментального остеоартрозу. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 6 (106). URL:<https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/48592/15420> (Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни при рентгенологічних дослідженнях. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

Тези наукових доповідей

5. Горкава І. М., Малюк М. О. Використання плазми збагаченої тромбоцитами за лікування апарату руху у дрібних тварин. Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття: Міжнародна наукова конференція, м. Київ, 11 листопада 2021 року: тези доповіді. Київ, 2021. С. 47–48. (Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел та досліджено використання аутологічної плазми крові при остеоартрозах у дрібних тварин. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

6. Горкава І. М., Малюк М. О. Вивчення змін С-реактивного булка в сироватці крові кролів за експериментального остеоартрозу. Єдине здоров'я – 2022: Міжнародна наукова конференція, м. Київ, 22–24 вересня 2022 року: тези доповіді. Київ, 2021. С. 50–51. (Горкавою І. М. проведено аналіз літературних

джерел, виконано гематологічні дослідження для С-реактивного білка в сироватці крові тварин, як біомаркеру запального процесу. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

7. Горкава І. М., Малюк М. О. Вивчення змін лейкоцитів та їх субпопуляцій в крові кролів за експериментального остеоартрозу колінного суглобу. Актуальні питання науки, освіти і суспільства: теорія і практика»: Міжнародна науково-практична конференція, м. Умань, 28 жовтня 2022 року: тези доповіді. Умань, 2022. С. 59–60. *(Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження для визначення маркерів остеоартрозу в крові кролів. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

8. Горкава І. М., Малюк М. О. Зміни показника швидкості осідання еритроцитів у периферичній крові кролів за експериментального остеоартрозу. Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: II Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса, 8–9 грудня 2022 року: тези доповіді. Одеса, 2022. С. 43–45. *(Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження швидкості осідання еритроцитів крові тварин, як біомаркеру запального процесу. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

9. Горкава І. М., Малюк М. О. Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментально остеоартрозу колінного суглобу в кролів. Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції: Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса, 14–15 вересня 2023 року: тези доповіді. Одеса,

2023. С. 171–173. (Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни клітинного складу синовіальної рідини. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

Науково-методичні рекомендації

10. Малюк М. О., Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О., Климчук В. В., Савчук Т. Л., Тарнавський Д. В., Ткаченко В. В., **Горкава І. М.**, Коваленко Д. О. Технологічний регламент. Алогенна трансфузія крові та її компонентів у ветеринарній медицині: науково-практичне видання. Київ, 2023. 50 с. (Малюком М. О. проведено дослідження впливу алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів, дослідження клітинної і гуморальної ланок імунітету в тварин-реципієнтів за переливання крові. Мазуркевичем А. Й. проведено дослідження змін вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові кролів-реципієнтів. Харкевичем Ю. О. проведено аналіз впливу алогенної трансфузії крові на показники функціональної активності нейтрофілів і цитотоксичності лімфоцитів у організмі кролів-реципієнтів. Климчуком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у різних порід собак та котів. Савчуком Т. Л. проведено аналіз протоколів відбору крові та визначення груп крові у тварин Києва та Київській області. Тарнавським Д. В. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності. Ткаченком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у котів і собак у Києві і Київській області. Горкавою І. М. проведено дослідження впливу тромбоцитарної маси за патології апарату руху в тварин, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за тенодопатій у коней, використання

плазми, збагаченої тромбоцитами за експериментального остеоартрозу у кролів. Коваленком Д. О. проведено дослідження перспектив застосування тромбоцитарної аутологічної плазми крові, з метою репаративної регенерації за патології травного каналу у тварин).

11. Малюк М. О., Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О., Климчук В. В., Бокотько Р. Р., Савчук Т. Л., Тарнавський Д. В., Єгоров О. В., Горкава І. М., Коваленко Д. О. Науково-методичні рекомендації «Протокол відбору крові у тварин-донорів (кріль, кіт, собака, свиня, кінь)»: науково-практичне видання. Київ, 2022. 13 с. (Малюком М. О. проведено дослідження впливу алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів, дослідження клітинної і гуморальної ланок імунітету в тварин-реципієнтів за переливання крові. Мазуркевичем А. Й. проведено дослідження змін вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові кролів-реципієнтів. Харкевичем Ю. О. проведено аналіз впливу алогенної трансфузії крові на показники функціональної активності нейтрофілів і цитотоксичності лімфоцитів у організмі кролів-реципієнтів. Климчуком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у різних порід собак та котів. Бокотьком Р. Р. проведено аналіз алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів. Савчуком Т. Л. проведено аналіз протоколів відбору крові та визначення груп крові у тварин Києва та Київській області. Тарнавським Д. В. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності. Ткаченком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у котів і собак у Києві і Київській області. Єгоровим О. В. проведено аналіз імунологічних змін в організмі кролів-реципієнтів за трансфузії еритроцитарної маси. Горкавою І. М. проведено дослідження впливу тромбоцитарної маси за патології апарату руху в тварин, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за тенодопатій у коней,

використання плазми, збагаченої тромбоцитами за експериментального остеоартрозу к кролів. Коваленком Д. О. проведено дослідження перспектив застосування тромбоцитарної аутологічної плазми крові, з метою репаративної регенерації за патології травного каналу у тварин).

ЗМІСТ

ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	30
1.1.Остеоартроз у тварин	30
1.2. Остеоартроз у собак і котів	36
1.3. Остеоартроз у кролів	39
1.4. Остеоартроз у коней	40
1.5. Класичні методи лікування остеоартрозу	43
1.6. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, за остеоартрозу в тварин	45
1.7. Висновок з огляду літератури	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	49
РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
3.1. Визначення кількості лейкоцитів і їх субпопуляцій у крові кролів за остеоартрозу	57
3.2. Дослідження вмісту С-реактивного білка у крові кролів за остеоартрозу	60
3.3. Дослідження клітинного складу синовіальної рідини за остеоартрозу у кролів	61
3.4 Ренгенологічні дослідження колінного суглоба за остеоартрозу у кролів	65
3.5 Гістологічні дослідження тканин колінного суглоба кролів за остеоартрозу	68
3.5.1. Гістологічні дослідження будови епіфізів стегнової і великогомілкової кісток за введення подразнюючої речовини внутрішньосуглобово	82
3.6 Лікування кролів з остеоартрозом	99
3.6.1 Вплив класичного методу лікування і плазми, збагаченої	

тромбоцитами, на клітинний склад синовіальної рідини колінного суглоба кролів за остеоартрозу	99
3.6.2 Вплив класичного методу лікування і плазми, збагаченої тромбоцитами на зміни кількості лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів з остеоартрозом	100
3.6.3 Вміст С-реактивного білка у крові кролів за остеоартрозу під час їх лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами	106
3.6.4 Клітинний склад синовіальної рідини у тварин за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами	107
3.6.5 Рентгенологічні дослідження колінного суглоба кролів за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами	113
3.6.6 Гістологічні дослідження колінного суглоба кролів за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами	119
3.6.6.1. Гістологічна характеристика епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, при застосуванні класичної схеми лікування	119
3.6.6.2. Гістологічна характеристика епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, при застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами	133
3.6.7 Клінічні випадки лікування собак з остеоартрозом колінного суглоба з використанням плазми, збагаченої тромбоцитами	145
РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	154
ВИСНОВКИ	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	174
ДОДАТКИ	224

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

OA – остеоартроз

SF (synovial fluid) – синовіальна рідина

TNF (tumor necrosis factor) – фактор некрозу пухлин

DJD (degenerative joint disease) – дегенеративні хвороби суглобів

BVA (british Veterinary Association) – Британська ветеринарна асоціація

PRP (platelet-rich plasma) – плазма, збагачена тромбоцитами

PDGF – фактор росту тромбоцитів

PDAF – тромбоцитарний фактор ангиогенезу

TGF- β (transforming growth factor-beta) – трансформуючий фактор росту-бета

FGF – фактор росту фібробластів

PF-4 – тромбоцитарний фактор

EGF – епідермальний фактор росту

IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

IGF-2 – інсуліноподібний фактор росту-2

VEGF (vascular endothelial growth factor) – судинно-ендотеліальний фактор росту

EGF – епідермальний фактор росту

IL – інтерлейкін

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

СРБ – С-реактивний білок

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Остеоартроз суглоба (ОА) – це дегенеративне захворювання суглобів, яке виникає внаслідок порушення взаємовідношення між механічними навантаженнями на суглобову поверхню хряща та можливістю компенсації цього навантаження [1]. Основною патологічною ознакою за ОА є дегенерація суглобового хряща, що прогресує. При цьому синовіт є провокуючим фактором розвитку ОА. Деякі дослідники [2, 3] вважають синовіт основною причиною болю та набряку у пацієнтів з встановленим діагнозом - остеоартроз. За ОА об'єм синовіальної рідини в суглобовій капсулі збільшується, синовіальна оболонка запалюється, продукують синовіальну рідину (SF) та її компоненти, такі як фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни (IL). Зменшення ступеня синовіту є важливою метою терапії ОА [1].

Патологія поширена серед пацієнтів, як гуманної, так і ветеринарної медицини. Інформація, щодо поширення остеоартрозу серед пацієнтів ветеринарних клінік України та інших країн світу досить суперечлива, так показник підтвердженого діагнозу в різних містах Великобританії коливається від 7 до 20% [4], а в Україні коливається від 10 до 18% відповідно до досліджень проведених серед ветеринарних клінік в місті Дніпро [5]. Складність в дослідженні поширеності остеоартрозу серед тварин полягає в діагностиці серед пацієнтів ветеринарних кабінетів, особливо в невеликих містах та селищах, що пояснюється відсутністю обладнання.

У кролів, як і в інших видів домашніх тварин остеоартроз характеризується певними змінами в морфологічних та біохімічних показниках крові. Біомаркери можна застосовувати як на доклінічній основі, так і в клінічних дослідженнях. Основними цілями є встановлення діагнозу, визначення стадії захворювання та моніторинг, підтвердження фармакологічного механізму дії [1,7].

За даними Innes J. F. [10] вважається, що у більшості випадків у хворих на остеоартроз тварин відсутні зміни в аналізах крові та сечі, за винятком випадків синовіиту зі значним випотом синовії в суглобову сумку, коли можуть виникнути підвищення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія, підвищення рівня білка гострої фази (С-реактивного білка) [1,7, 8].

Синовіальна рідина здорового суглоба – це ультрафільтрат плазми, модифікований секрецією гіалуронової кислоти, глікопротеїнів та інших макромолекул. Глюкоза та електроліти також можуть міститися в синовіальній рідині в концентраціях, еквівалентних концентраціям у плазмі. Однак протеїни з плазми включені в цей синовіальний діалізат можуть бути лише в незначній кількості. Синовіальна рідина виконує дві основні функції: по-перше, це джерело живлення та видалення метаболітів із суглобових хондроцитів; по-друге, суглобова рідина змащує протилежні поверхні суглобового хряща, обмежуючи тертя та зношування їх під час контакту. Хоча гіалуронова кислота має деякі змащувальні властивості, глікопротеїни є основним джерелом зменшення тертя під час руху суглобів [33, 37].

В нормі синовіальна рідина тонким шаром покриває суглобову порожнину. Її компоненти частково проникають в суглоб із плазми через „гемато-синовіальний бар'єр”, а деякі (гіалуронова кислота і любрицин) синтезуються синовіоцитами. Клітини, що містяться в синовіальній рідині - це в основному моноцити та лімфоцити, та меншою мірою гранулоцити які проникають туди з кровотоку, а також поодинокі синовіоцити [33, 37].

При патологічних процесах кількість синовіальної рідини збільшується, також змінюються її фізико-хімічні властивості та клітинний склад, може відбуватись кристалізація деяких сполук та інфікування [37].

Є багато причин підвищення кількості синовіальної рідини та зміни її фізико-хімічних властивостей, вмісту окремих компонентів та клітин у суглобі, але найбільш часто це є запалення суглоба – артрит [32, 33, 37].

Серед методів лікування ОА існує класична схема, яку найчастіше використовують. Дана схема полягає в використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПВС) в монорежимі, або комбінуючи з хондроїтином та глюкозаміном, або з додаванням омега жирних кислот. Особливу увагу при використанні класичної схеми приділяють шлунково-кишковому тракту (ШКТ), адже використання НПВС може провокувати ерозії та виразки шлунку, тому призначають гастропротектори. Цей метод є досить поширеним серед призначень ветеринарними лікарями, але через наявність ряду протипоказань не може бути застосований тваринам з хворобами ШКТ, нирок, печінки та деяких хвороб серцево-судинної системи.

Побічні реакції при застосуванні терапевтичних класичних методів лікування ОА призвела до зосередження уваги наукової спільноти на потенціалі плазми, збагаченої тромбоцитами, як нової стратегії відновлення хряща. У цьому дослідженні була використана аутогенна плазма, збагачена тромбоцитами (PRP) на експериментальній тваринній моделі ОА шляхом прямої внутрішньосуглобової ін'єкції. При цьому науковці відмічали активацію хондрогенезу, зменшення проявів запального процесу [41].

Слід відмітити, що розробляються нові методи та засоби лікування, які є досить ефективними та мають мінімальну кількість побічних явищ. До таких методик відносяться внутрішньосуглобове введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, використання стовбурових клітин, ендопротезування суглоба або артропластика. При цьому, важливим компонентом також є економічна ефективність використання методик, наведених вище.

PRP-технології включають застосування тромбоцитів, що містяться у певному об'ємі плазми крові. Це кров'яні пластинки, діаметром 2 – 4 мкм. У кровоносному руслі вони циркулюють близько 9 – 11 діб, здатні до миттєвої адгезії, агрегації та секреції вмісту своїх гранул, першими накопичуються у великій кількості в ділянках пошкоджених стінок судини і оточуючих тканин. Тромбоцити містять практично всі можливі джерела активних форм кисню, такі

як ксантинооксидаза, цитоплазматична НАД(Ф), мітохондрії і ферменти, що каталізують перетворення арахідонової кислоти. Активні форми кисню виконують безліч функцій в організмі: участь у реакціях окисного фосфорилування, біосинтезу простагландинів і нуклеїнових кислот, у процесах мітозу та розпаду фагоцитованих клітин бактерій [41, 42].

У тромбоцитах є гранули, які виконують функцію основних резервуарів різноманітних біологічно активних речовин. Перші з них представлені органелами, зв'язаними із лізосомами, та містять кальцій, магній, серотонін, гістамін, а також пурини – аденозиндифосфорна кислота (аденозиндифосфат – АДФ) і аденозинтрифосфорна кислота (аденозинтрифосфат – АТФ), тоді як α -гранули містять фактори росту в неактивній формі [41, 42].

Активация тромбоцитів відбувається низкою стимуляторів (тромбін, хлорид кальцію, колаген тощо) внаслідок контакту зі специфічними рецепторами, розташованими на їх поверхні, або ж унаслідок взаємодії з колагеном, фактором Віллебранда та іншими адгезивними білками. При цьому підвищується внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію, внаслідок чого білки клітинної мембрани тромбоцитів опосередковують адгезію і агрегацію. Загалом, завдяки складній і багаторівневій організації, тромбоцити здійснюють і контролюють адгезію, агрегацію і первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз, ангіотрофічну та репаративну функції, що стало підставою до використання їх концентратів чи комбінації із фібрином і лейкоцитами за різноманітної патології. Відомо, що тромбоцитам належить суттєва роль у репаративному остеогенезі завдяки дії їх паракринних біомолекул – факторів росту та цитокінів, які виконують певну роль у процесах відновлення пошкоджених структур: запаленні, синтезі колагену та ініціації ангіогенезу. Фактори росту, що зосереджені в α -гранулах тромбоцитів, здатні індукувати регенерацію тканин шляхом інфільтрації, росту, диференціювання, міграції та апоптозу клітин [42].

Вирішальна роль у регенерації різновидів сполучної тканини належить PDGF і TGF- β . PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарний фактор росту, який секретується, головним чином, тромбоцитами, але також і моноцитами, макрофагами та ендотеліоцитами. Для його транспортування необхідний α 2 макроглобулін. Мітогенний ефект цього фактору поширюється на пул клітин кісткової тканини та на фібробласти пухкої сполучної тканини. Також він здатний посилювати синтез колагену 1 го типу – основного органічного компоненту кісткової тканини, стимулює її резорбцію внаслідок збільшення кількості остеокластів. Трансформуючий фактор росту (TGF β – transforming growth factor-beta) – секретується остеобластами та остеокластами, займає одне з ключових місць у метаболізмі кісткової тканини, індукуючи проліферацію остеогенних клітин та основної речовини кісткової тканини. Також у гранулах тромбоцитів містяться такі речовини, як VEGF (vascular endothelial growth factor) – судинний ендотеліальний фактор росту, який надзвичайно важливий для ендохондральної осифікації, оскільки забезпечує процес васкуляризації кісткової мозолі. Він зберігає активність впродовж усього періоду зрощення і ремоделювання кісткової тканини. Поряд з цим IGF I і II (insulin-like growth factor) – інсуліноподібні фактори росту, що стимулюють синтез колагену, забезпечують активацію і проліферацію остеобластів та беруть участь в утворенні хрящової тканини. Водночас, фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGF) одним із перших розпочинає діяти за консолідації переломів, беручи участь у хондрогенезі, тобто у формуванні первинної кісткової мозолі [41, 42].

Активація тромбоцитів PRP призводить до вивільнення різних факторів росту, включаючи тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF), тромбоцитарний фактор ангиогенезу (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсулін, подібний фактор росту (IGF)-I, тромбоцитарний фактор (PF-4) і епідермальний фактор росту (EGF) [41, 42].

Враховуючи вищевикладене, актуальним залишається вивчення питання щодо безпечного і ефективного використання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами для активації репаративних процесів у тканинах суглобів тварин за остеоартрозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконувалась впродовж 2020–2024 рр. у науково-дослідній лабораторії «Банк крові тварин» кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України як частина державної наукової тематики: «Науково-експериментальне дослідження механізму дії компонентів донорської крові у ветеринарній медицині за патологій різного генезу» (номер державної реєстрації – 0122U001642, 2022–2023 рр.)

Мета і завдання дослідження. Дослідити вплив аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, на відновлення тканин колінного суглоба у тварин за остеоартрозу.

Реалізація поставленої мети зумовила вирішення таких завдань:

– дослідити гематологічні показники, цитоморфологічні показники синовіальної рідини, гістологічні та рентгенологічні зміни тканин колінного суглоба у кролів за остеоартрозу;

– дослідити динаміку змін гематологічних показників, цитоморфологічних показників синовіальної рідини, гістологічних та рентгенологічних змін тканин колінного суглоба у кролів за використання класичної схеми лікування остеоартрозу;

– дослідити динаміку змін гематологічних показників, цитоморфологічних показників синовіальної рідини, гістологічних та рентгенологічних змін тканин колінного суглоба за використання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами у кролів за остеоартрозу;

– провести порівняльний аналіз ефективності лікування кролів за остеоартрозу з використанням аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами та класичної схеми лікування;

– провести апробацію використання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами за остеоартрозу колінного суглоба у собак.

Об'єкт дослідження – тканини колінного суглоба тварин за остеоартрозу.

Предмет дослідження – репаративні процеси в тканинах колінного суглоба кролів із остеоартрозом за використання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами.

Методи дослідження. Клінічні, рентгенологічні, гістологічні (гістоструктури тканин суглоба), цитологічні (дослідження клітинного складу синовіальної рідини), морфологічні дослідження крові (дослідження кількості лейкоцитів і їх субпопуляцій), біохімічні дослідження крові (дослідження С-реактивного білку), фізико-хімічні показники (швидкість осідання еритроцитів), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Результати проведеного нами дослідження вказують на високу ефективність застосування аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами для стимуляції регенеративного процесу в тканинах колінного суглоба за остеоартрозу шляхом внутрішньосуглобового введення. Внаслідок введення аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами тваринам з гонартрозом (остеоартроз колінного суглоба) вдалось значно покращити функціональні показники стану колінних суглобів у тварин, покращити показники біомаркерів запального процесу, а також нормалізацію клітинного складу синовіальної рідини.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження дозволяють зрозуміти вплив тромбоцитарних факторів росту на тканини суглоба за остеоартрозу та розширити можливості попередження прогресування дегенеративно-дистрофічних змін тканин суглоба, знизити

необхідність застосування хірургічних методів лікування та дозволить проведення лікування для тварин з протипоказаннями до інших методів.

Результати досліджень використовуються в практичній та науково-дослідній роботі кафедри хірургії і патофізіології імені академіка І. О. Поваженка, в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Хвороби екзотичних та хутрових тварин» та «Хвороби собак і котів» студентам Національного університету біоресурсів і природокористування України; на кафедрі хірургії і репродуктології, в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» та «Хірургічні хвороби собак і котів» Дніпровського державного аграрно-економічного університету; на кафедрі хірургії, в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» та «Хірургічні хвороби дрібних домашніх тварин» Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. на кафедрі хірургії та хвороб дрібних тварин, в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія великих тварин» та «Травматологія і ортопедія дрібних домашніх тварин» Білоцерківського національного аграрного університету. Також впроваджено у клінічну практику ветеринарної клініки «SHANTI» ФОП Панько О. М. (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно виконано весь обсяг клініко-експериментальних досліджень, проведено статистичне оброблення одержаних результатів, аналіз та узагальнення їх. Клінічні, цитологічні та біохімічні дослідження виконані в лабораторії кафедри хірургії та патофізіології ім. І. О. Поваженка, рентгенологічні дослідження виконані на базі кафедри терапії і клінічної діагностики, гістологічні дослідження проведені на базі кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Апробація основних результатів дослідження. Результати проведених досліджень було апробовано та одержали позитивні відгуки на: Міжнародній науковій конференції «Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття 2021» (м. Київ, 11 листопада 2021 р.); Міжнародній науковій конференції «Єдине здоров'я – 2022» (м. Київ, 22 – 24 вересня 2022 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання науки, освіти і суспільства» (м. Умань, 28 жовтня 2022 р.); II-й Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку науки і освіти» (м. Одеса, 8 – 9 грудня 2022 р.); Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» (м. Одеса, 14 – 15 вересня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, зокрема 4 статті у виданнях, що належать до переліку фахових наукових видань України, 5 тез доповідей на наукових конференціях, 2 науково-практичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг дисертації становить 242 сторінок, що містить 15 таблиць, 10 діаграм і 99 рисунків. Список використаних джерел налічує 347 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Osteoartrоз у тварин

Osteoartrоз (OA) – дистрофічне ураження суглобів, що характеризується дегенерацією суглобового хряща. При цьому запальний процес відбувається з ураженням не лише хряща, а й усіх складових суглоба. Основною патологічною зміною за OA є прогресуюча дегенерація суглобового хряща, однак синовіт є також основною причиною розвитку OA. При OA синовіальний об'єм збільшується, оскільки синовіальна оболонка запалюється і виділяє синовіальну рідину (SF) та її компоненти, такі як фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни (IL). Зменшення ступеня синовіту є важливою метою терапії OA.

Суглобовий хрящ представляє собою вузькоспеціалізовану сполучну тканину суглобів, являється гіаліновим хрящем. Основна функція якого полягає в забезпеченні гладкої, змащеної поверхні для артикуляції та сприяти передачі навантажень з низьким коефіцієнтом тертя, виконує так звану роль „амортизатора „. В суглобовому хрящі відсутні кровоносні судини, лімфатичні судини та нерви. Найголовнішою проблемою являється обмежена здатність до регенерації.

Відомо, що хрящова тканина побудована із хондроцитів, протеогліканів і глікозаміногліканів; вона здатна до ремоделювання, самооновлення (проліферація та диференціація хондроцитів, синтез протеогліканів, колагену тощо) та катаболізму хряща з участю металопротеїнази (стромелізину, колагенази тощо). Баланс цих процесів забезпечує її нормальне функціонування. При остеопорозі руйнівна дія агресивних ферментів домінує над процесами оновлення, і матрикс хряща поступово втрачає чітку волокнисту структуру. У місцях найбільш вираженої деструкції виникає запалення з

розвитком реактивного синовіту, що призводить до появи клінічних симптомів захворювання [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**].

Хондроцити – високоспеціалізовані і метаболічні клітини, що відіграють важливу роль у розвитку, підтримці та відновленні позаклітинного матриксу. Проте хондроцити мають обмежений потенціал реплікації, що обмежує здатність хряща до відновлення у відповідь на травматичне пошкодження.

Синовіальні суглоби оточені фіброзною оболонкою, яка називається синовіальною оболонкою, на внутрішній поверхневі якої знаходяться синовіоцити.

Синовіальна рідина – жовта прозора рідина, яку виділяє синовіальна оболонка і яка зволожує суглобові поверхні кісток, зменшуючи цим їх тертя при рухах. В утворенні суглобової рідини велику роль відіграють лімфатичні і кровоносні судини синовіальної оболонки [13, 14]. Через їх тонкі напівпроникні стінки відбувається ультрафільтрація лімфи і крові, їх компоненти частково проникають в суглоб із плазми через „гемато-синовіальний бар'єр”. З відфільтрованої рідини в подальшому і формується синовіальна. Цим можна пояснити схожість складу синовіальної рідини зі складом плазми крові [13, 14].

Синовіальна рідина зі здорового суглоба – це ультрафільтрат плазми, модифікований секрецією гіалуронової кислоти, глікопротеїнів та інших макромолекул. Менші молекули, такі як глюкоза та електроліти, можуть міститися у синовіальній рідині в концентраціях, еквівалентних концентраціям у плазмі. Однак протеїни з плазми включені в цей синовіальний діалізат лише в обмеженій мірі. Синовіальна рідина виконує дві основні функції: по-перше, це джерело живлення та видалення продуктів життєдіяльності суглобових хондроцитів; по-друге, суглобова рідина змащує протилежні поверхні суглобового хряща, обмежуючи тертя та зношування під час контакту. Хоча гіалуронова кислота має деякі змащувальні властивості, глікопротеїни є

основним джерелом зменшення тертя під час руху суглобів [Помилка! Джерело посилання не знайдено., 14].

В нормі синовіальна рідина тонким шаром покриває суглобову порожнину. Її компоненти частково проникають в суглоб із плазми через „гемато-синовіальний бар'єр”, а деякі (гіалуронова кислота) синтезуються синовіоцитами. Клітини, що містяться в синовіальній рідині - це в основному моноцити і лімфоцити, та в меншій мірі гранулоцити, які проникають у суглоб з кровотоку, а також поодинокі синовіоцити [13, 14, 15, 16].

Синовіальна рідина забезпечує функціонування синовіальної оболонки та суглобового хряща шляхом транспортування поживних речовин та забезпечення метаболічного обміну. Окрім цього рідина забезпечує ковзання суглобових поверхонь хрящів та виконує роль амортизатора [14, 15, 16]

При патологічних процесах кількість синовіальної рідини збільшується, також змінюються її фізико-хімічні властивості та клітинний склад, може відбуватись кристалізація деяких сполук та інфікування [14, 16].

Є багато причин підвищення кількості синовіальної рідини та зміни її фізико-хімічних властивостей, вмісту окремих компонентів та клітин, але найчастішою є артрит. Підвищення кількості рідини також може відбуватись внаслідок травми та системної затримки рідини. До суглобових змін асоційованих із утворенням ексудату можуть призводити злоякісні захворювання кровотворної системи. Гемартроз може супроводжувати перебіг гемофілії та інших геморагічних діатезів, а також може бути наслідком руйнування суглобових поверхонь при нейродистрофічних синдромах [13, 14, 16].

Остеоартроз, також відомий як дегенеративне захворювання суглобів (DJD) частіше розвивається з віком. Зміни при остеоартрозі зазвичай відбуваються повільно впродовж багатьох років, хоча бувають винятки. Запалення та пошкодження суглоба викликають зміни кісток, руйнування сухожилків і

зв'язок, а також руйнування хряща, що призводить до болю, набряку та деформації суглоба [1, 3, 18].

Суглобовий хрящ, як основний компонент синовіальних суглобів, забезпечує гладку поверхню ковзання для артикуляції кісткових компонентів суглоба. Нормальне функціонування всіх синовіальних суглобів для підтримки рухливості залежить від синовіальної рідини суглобової щілини, а також від цілісності суглобового хряща. Хрящ характеризується як м'яка тканина, що містить колагенові волокна для міцності на розтягування і протеоглікани для внутрішнього тиску через гідратацію. Суглобовий хрящ схильний до дегенерації, яка посилюється з віком. На жаль, хрящ не здатний самостійно відновлюватися, оскільки катаболічні процеси випереджають анаболічні процеси. Остеоартроз – це дегенеративне захворювання суглобів, при якому руйнування хряща починається з невеликих змін у біохімії та морфології цілісності матриксу. Це руйнування може перерости в руйнування суглобової поверхні з супутніми змінами в пов'язаних кісткових структурах, болем і втратою рухливості в ураженому суглобі [1, 13, 18].

Через високий вміст води хрящ не можна візуалізувати за допомогою звичайної рентгенографії. Тому руйнування хряща можна ідентифікувати під час рентгенографії лише за зміною простору який зазвичай займає здоровий суглобовий хрящ між двома кістковими поверхнями суглоба та його формою (наявність узурації чи екзостозів). Очевидно, що на цьому етапі дегенерація хряща матиме значний вплив на функціональність [19, 20].

Точні та високо відтворювані вимірювання швидкості прогресування остеоартрозу мають вирішальне значення для оцінки структурних змін і вимагають дотримання строгих стандартів позиціонування, які включають специфікації щодо згинання та обертання суглоба, а також кут рентгенівського променя. Традиційно за допомогою рентгенографії вимірювали прогресування остеоартриту враховуючи висоту суглобової щілини (joint space width, JSW). За останні два десятиліття було розроблено численні протоколи рентгенографії

колінного суглоба з різними рівнями складності та ефективності, оскільки вони стосуються виявлення втрати JSW (тобто звуження суглобової щілини). Було розроблено напівавтоматичне програмне забезпечення для підвищення точності вимірювання JSW порівняно зі ручними методами. Вимірювання JSW включає мінімальну JSW, середню JSW або площу суглобової щілини та JSW у фіксованих місцях [21, 22].

Будь-яке помірне збільшення капсульного або інтракапсулярного об'єму м'яких тканин суглоба можна виявити на якісних рентгенограмах. Суглобовий хрящ, синовіальну рідину, синовіальну оболонку та суглобову капсулу неможливо диференціювати, оскільки всі вони є непрозорими м'якими тканинами і, отже, мають силует один щодо одного (рис 1.1.). У більшості

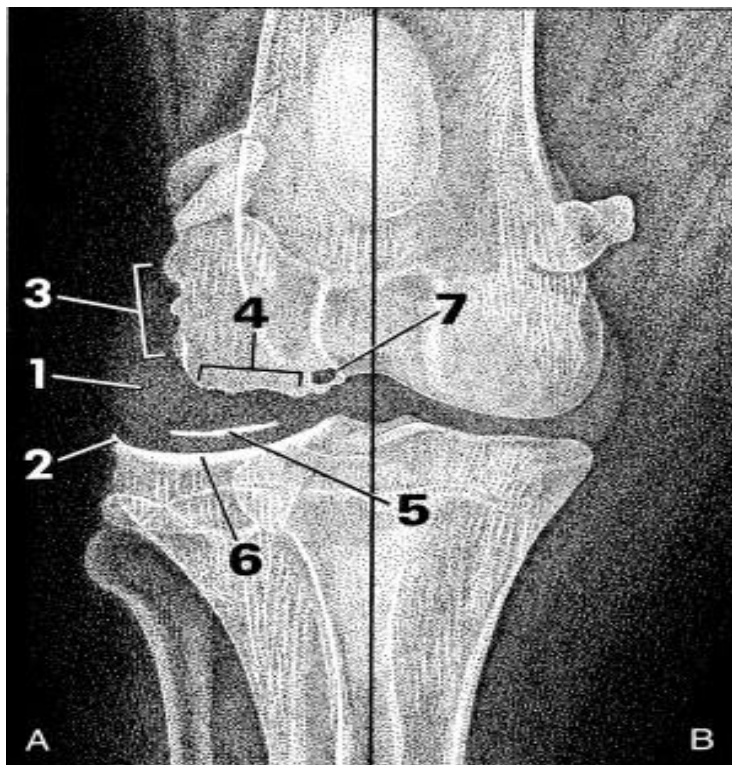


Рис. 1.1 Рентгенологічні ознаки захворювання суглобів (А) порівняно з нормальним суглобом (В). Збільшення синовіальної маси (1), перихондральний остеофіт (2) і утворення ентезофітів (3) є загальними рентгенографічними змінами. Ерозія субхондральної поверхні кістки (4) і суглобів мишей (5) зустрічаються рідше, тоді як збільшення субхондральної кісткової прозорості (6) і утворення субхондральної кісткової кісти (7) є ознаками хронічного захворювання суглобів [21, 58].

суглобів збільшення синовіальної маси проявляється у вигляді навколо суглобового набряку м'яких тканин, що визначається рентгенологічно за збільшенням помутніння уражених м'яких тканин [22, 23].

Для оцінки синовіального об'єму в колінному суглобі можна використовувати ознаку інфрапателлярної жирової подушечки. Нормальна під надколінна жирова подушечка легко ідентифікується на латеральних рентгенограмах коліна як відносно прозора

трикутна ділянка безпосередньо каудально від зв'язки надколінка. Коли здушена синовіальна маса збільшується через збільшення синовіальної рідини або м'яких тканин, комбінація запальної реакції та випоту спричиняє зміну форми жирової подушечки, і вона стає менш помітною [22, 23].

Суглобова щілина — це область непрозорості м'яких тканин між поверхнями субхондральної кістки протилежних поверхонь суглоба, що несуть вагу. Цей простір складається з двох шарів суглобового хряща, розділених мікроплівкою синовіальної рідини. На ранніх стадіях захворювання суглобів синовіальний випіт може викликати розширення суглобової щілини. У міру прогресування захворювання суглобів стирання суглобового хряща призводить до зменшення ширини суглобової щілини [22, 23].

Субхондральна кістка відокремлена від синовіальної рідини непошкодженим шаром суглобового хряща. Будь-яке захворювання, яке змінює характер синовіальної рідини, викликаючи ерозію суглобового хряща, потенційно загрожує цілісності субхондральної кістки. При запальних захворюваннях суглобів запальний ексудат може спричинити виражену субхондральну втрату кісткової тканини. Втрата субхондральної кістки спочатку проявляється у вигляді нерівного краю субхондральної кістки, але вона може поширюватися і викликати помітне руйнування кістки [22, 23].

Підвищене помутніння субхондральної кістки зазвичай проявляється у вигляді субхондральної зони підвищеної прозорості шириною від 1 до 2 мм [22, 23].

Суглобовий хрящ зливається з синовіальною оболонкою в місці хондро-синовіального з'єднання. Ця високосудинна мембрана чутлива до запалення. Синовіальне запалення або гіпертрофія може призвести до ерозії кістки, що прилягає до синовіальної оболонки. Запалення на ранній стадії призводить до того, що прилегла кістка виглядає нерівною та гострою. Тривале або важке синовіальне запалення або гіпертрофія може спричинити виражену ерозію кістки [22, 23].

Класифікація стадій остеоартрозу згідно рентгенологічних змін за **Ж.Н.****Kellgren, J.S. Lawrence (1957)***

Стадія	Зміни при рентгенологічному дослідженні
I	Сумнівне зниження висоти суглобової щілини
II	Незначне зниження висоти та нерівномірність суглобової щілини
III	Звуження суглобової щілини більш ніж наполовину порівняно зі здоровим суглобом та її нерівномірність в найбільш навантажуваних ділянках. Склероз підхрящової суглобової пластинки під ділянками деструкції хряща і появу осередків остеосклерозу та остеопорозу в субхондральній кістковій тканині. Значні остеофіти в ділянці суглобової впадини і суглобової головки. Змінюється форма суміжних поверхонь.
IV	Значне звуження суглобової щілини за рахунок вираженого і повного руйнування суглобового хряща, менісків і внутрішньосуглобових зв'язок. Суглобові поверхні та остеофіти навколо них щільно контактують між собою в найбільш навантажуваних ділянках. Різко змінюється форма зчленування кісток, остеофіти оточують суглобові поверхні та, нашаровуються на суміжні відділи кісток. Часто виявляють кісткові утворення, які виникають шляхом осифікації окремих ділянок суглобової капсули та параартикулярних м'яких тканин. Виявляють ділянки вираженого склерозу кісток у найбільш навантажуваних ділянках, часто – кістоподібні порожнини, а на прилеглих ділянках кісткової тканини – остеопороз

Примітка. *Данні взято з American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. [24, 25].

C-реактивний білок (CRP) є одним із поширених тестових параметрів, які використовуються в клінічній практиці для діагностичної оцінки та прогнозування запалення. Однак роль CRP у фізіологічних процесах чітко не з'ясована. C-реактивний білок (CRP) – найбільш високочутливий показник пошкодження тканин при запаленні, некрозі, травмі. C-реактивний білок є класичним гострофазним білком, який значною мірою регулюється циркулюючим інтерлейкіном-6 і виробляється гепатоцитами після дії патогенних чинників. CRP належить до сімейства білків пентраксину, демонструє 1000-кратне або більше збільшення концентрації під час виникнення травми, запалення або некротичних змін тканин [1, 7, 21].

Період напіввиведення сироваткового CRP, як у клінічно здорових кролів, так і у кролів, які отримали запальні подразники, становить 4 – 6 годин. Дослідниками встановлено, що у кролів за експериментальних патологічних процесів відбувалося підвищення рівня CRP у сироватці крові, а піковий рівень був досягнутий впродовж 3 діб після інокуляції (дії патологічного чинника). Таким чином, вважається, що сироватковий CRP є інформативним маркером запальних процесів у тварини.

Підвищення вмісту CRP у сироватці крові вище 100 мг/л пов'язані з сильним впливом, етіологічних чинників - механічна травма і важка інфекція (сепсис). Відповідь CRP може бути менш виражений у пацієнтів, які страждають захворюваннями печінки.

1.2. Остеоартроз у котів і собак

У багатьох видів тварин в світі реєструють остеоартроз, включно з котами, але, звичайно, є багато порід собак, які більш схильні до артрозу через порушення норм і правил розведення. Британська ветеринарна асоціація (BVA) і кінологічний клуб мають програму скринінгу, щоб допомогти заводчикам вибрати здорових собак для розведення та покращити загальну генетику порід з групи ризику.

Породи, які більш схильні до артрозу:

- Лабрадори
- Спрінгер-спанієлі
- Німецькі вівчарки
- Золотисті ретривери
- Ротвейлери
- Ньюфаундленд
- Угорська вижла
- Бернські зенненхунд [24, 25, 26].

У будь-якої собаки може розвинутися остеоартроз, особливо з віком. Але є деякі фактори, які можуть провокувати розвиток даної патології, наприклад:

- великі породи (німецька вівчарка, лабрадор, золотистий ретривер);
- ожиріння;
- вік, особливо собаки середнього та старшого віку;
- довготривала дія стрес-факторів за спортивних занять (флайбол, стрибки у воду);
- травми, такі, як переломи кісток або розриви зв'язок;
- дисплазії кульшового або ліктьового суглобів;
- інфекції, що вражають суглоби (хвороба Лайма);
- незбалансоване харчування;
- генетика [1, 2, 26, 27, 28].

Остеоартроз у собак призводить до функціонального порушення апарату руху, викликаючи кульгавість і хронічний біль [60]. Поширеність ОА вища серед старих собак, проте, існують відомості, що близько 21% собак старше 1 року хворіють на ОА [69]. Власники собак часто не помічають ранніх ознак ОА. Причиною є невчасна діагностика і зверненням власників тварин до ветеринара на пізніх стадіях захворювання [65]. Власники тварин можуть не пов'язувати ранні фізичні та поведінкові ознаки з болем при ОА, наприклад, апатичність під час прогулянок, зниження активності та небажання стрибати або підійматися

сходами [66, 67]. Однак привертання уваги власника на незначні зміни, що вказують на дискомфорт собаки, включаючи зміни в ході, рухливості, енергійності в поведінці, є ключовим компонентом раннього виявлення ОА [65, 66].

Рання діагностика ОА має важливе значення для контролю клінічного прогресування, і власникам потрібен точний, простий інструмент опитування, щоб своєчасно та точно ідентифікувати випадки ОА під час планового огляду. Тому існує багато анкет для власників тварин щодо виявлення перших симптомів хвороби і ранньої діагностики. Однак клінічне питання щодо користі від додаткового лікування або тривалості лікування НПЗП і способів моніторингу в щоденній ветеринарній практиці визначено не так чітко [67, 68].

У кішок ОА часто є вторинним по відношенню до основної причини, такої як травма. Кішки з ОА колінного суглоба можуть проявляти знижену активність, небажання стрибати та навіть агресію. Непомітними симптомами, які можуть спостерігати власники, є небажання рухатися і апатія. Кішки з проблемою остеоартрозу колінного суглоба можуть не виявляти типових клінічних симптомів таких, як кульгавість. Після виключення інших причин тривожних симптомів передбачається подальша діагностика та візуалізація типових рентгенологічних ознак ОА. Таким чином, візуалізація остеофітів, звуження суглобової щілини, пошкодження м'яких тканин, субхондрального склерозу та внутрішньосуглобової мінералізації може бути використана для оцінки ступеня ОА [69, 70, 71, 72]. Однак у котів рентгенологічні зміни при остеоартрозі відмічаються на пізній стадії, а інколи встановлення діагнозу можливе лише при проведенні магнітно-резонансної томографії або комп'ютерній томографії.

Пізнні стадії ОА колінного суглоба з'являються з однаковою частотою у кішок із надмірною, недостатньою та нормальною вагою. Однак посилення клінічних симптомів і рентгенологічних ознак у кастрованих кішок із надмірною вагою відмічається частіше [69, 70, 71, 72].

Важливою проблемою відмічають чутливість до використання НПВС у котів, що значно зменшує кількість можливих варіантів препаратів для класичних схем лікування.

1.3. Остеоартроз у кролів

В Україні все більше з'являється власників гризунів, зокрема лєвова частка припадає на власників кролів. Не зважаючи, що зазвичай тривалість життя у кролів становить 3-5 років, серед кролів існують і тварини тривалість життя яких сягає 10-12 років. Найстаріший кріль, вік якого зареєстрований в Книзі рекордів Гіннеса є кріль Флопсі, якому було 18 років і 10 місяців [28]. Саме тому, в світі вже існують багато фахівців – ратологів, які також стикаються з проблемою остеоартрозу серед кролів.

Відмічено, що є групи ризику серед кролів, до яких відносять :

- тварини з зайвою вагою;
- кролі „гігантських порід„: рїзен або нїмецький гігант, фландр або бельгїйський велетень, гігантський метелик, континентальний гігант, гігантська шиншила, вїденський блакитний, французький баран та інші;
- тварини на не збалансованому харчуванні;
- тварини з травмами кінцівок;
- вікові тварини.

До характерних ознак патологїй апарату руху в кролів можна віднести наступні :

- задня частина тіла постійно забруднена, через скутість рухів і не спроможність самогїєни;
- кульгавість;
- скутість рухів;
- важкість рухатись після сну;
- погїршення апетиту;

- в ділянці суглобів може візуалізуватись набряк та підвищення місцевої температури.

Складність діагностики остеоартрозу серед кролів пов'язана, з меншою кількістю звернень власників до ветеринарних лікарів з відсутністю профільних лікарів – ратологів у ветеринарних клініках, а також через погану обізнаність про хвороби кролів.

У кролів, як і в інших видів домашніх тварин, остеоартроз характеризується змінами в морфологічних та біохімічних показниках крові, клітинного складу синовіальної рідини та структур колінного суглоба.

При лікуванні використовують класичні схеми лікування та фізіотерапію. Складність лікування пов'язана з дією нестероїдних протизапальних препаратів. Більшість НПВС у кролів викликають порушення в роботі печінки і нирок, а також роботі шлунково-кишковому тракті при тривалому використанні. Контроль дозування ліків та періоду їх використання здійснюється за допомогою гематологічних досліджень показників загального аналізу крові, печінкових та ниркових профілів.

1.4. Остеоартрози у коней

Як і у людей, у коней може розвинути OA внаслідок старіння або інтенсивної фізичної активності, що повністю впливає на здоров'я та добробут коней, а також знижує результативність у спортивних і скакових конях. Таким чином OA призводить до значних економічних втрат у коней і особливо спортивних. Кінь також є чудовою доклінічною моделлю остеоартриту. Суглобовий хрящ людини та коня має подібності з точкою зору анатомії, механічного функціонування та клітинного і молекулярного складу [73, 74, 75].

На території України діагностика даного захворювання на ранніх етапах розвитку серед коней має проблеми, адже наразі досить мало ветеринарних клінік які можуть провести обстеження тварин за даної патології.

Шейла Лаверті доктор ветеринарних наук, дипломант Європейського коледжу ветеринарних хірургів (ECVS), дипломант Американського коледжу ветеринарних хірургів (DACVS) , професор хірургії коней і керівник служби хірургії коней Школи ветеринарної медицини Монреальського університету в Сент-Гіасінті, Квебек у своїй статті «What You Need to Know About Equine Osteoarthritis» звернула увагу на проблему кульгавості у коней, як перший і найяскравіший симптом остеоартриту. Найпоширенішим методом оцінки кульгавості є шкала «American Association of Equine Practitioners' lameness scale» (AAEP lameness scale). Оскільки кожен кінь має унікальні особливості ходи, оцінка кульгавості може бути складною. Досвідчені вершники можуть помітити незначні зміни в ході, перш ніж вони стануть очевидними для спостерігача. Кульгавість може проявлятися в різних ступенях, а за ОА може бути настільки важким ураженням, що кінь не зможе спиратися на уражену кінцівку [30].

Ветеринарні лікарі мають певний алгоритм для проведення обстежень. Основні етапи обстеження включають:

- Історія хвороби. Ветеринар задає власнику питання про минулі та теперішні травми коня, про фізичні вправи чи вимоги до роботи та будь-яку іншу відповідну інформацію.
- Клінічний огляд коня в стані спокою. Ветеринар вивчає конформацію, баланс і вагу, а також виявить будь-які ознаки травми або стресу. Проводиться пальпація коня, перевіряючи м'язи, суглоби, кістки та сухожилля на наявність ознак болю, жару, набряку чи будь-яких інших фізичних відхилень.
- Огляд копит. Це дозволяє ветеринару перевірити, чи немає надмірної чутливості до болю.
- Оцінка коня під час руху. Ветеринар спостерігає за спокійною ходою та риссю коня. Оцінка ходи на плоскій твердій (бетонній) поверхні зазвичай найбільш інформативна. Спостерігаючи за конем спереду, ззаду та з обох боків, ветеринар відмічає будь-які відхилення в алюрі (наприклад, махання

чи веслування), нездатність приземлитися прямо на всі чотири кінцівки та неприродне перенесення ваги з однієї кінцівки на іншу.

- Тести на дослідження згинання (flexio) і розгинання (extensio) суглобів . Ветеринар тримає кінцівку коня в зігнутому положенні, а потім відпускає кінцівку. Коли кінь біжить риссю, ветеринар спостерігає за ознаками болю або нерегулярними рухами. Згинання суглобів таким чином може виявити проблеми, які інакше не помітні.

Американська асоціація ветеринарних лікарів – спеціалістів з коней (American Association of Equine Practitioners, AAEP) розробила систему класифікації кульгавості, щоб допомогти комунікації та веденню записів. Шкала (таб.1.2) коливається від нуля до п'яти, де нуль означає відсутність помітної кульгавості, а п'ять – найбільшу ступінь [30].

Таблиця 1.2.

Система оцінювання кульгавості за рекомендаціями AAEP *

Стадія	Ознаки
0	Кульгавість не помітна ні за яких обставин
1	Кульгавість важко помітити, і вона не завжди очевидна, незалежно від обставин (наприклад, під сідлом, кружляння, нахили, тверда поверхня тощо)
2	Кульгавість важко помітити під час ходьби або під час руху риссю по прямій, але вона постійно проявляється за певних обставин (наприклад, носіння ваги, кружляння, нахили, тверда поверхня тощо)
3	Кульгавість постійно спостерігається на рисі за будь-яких обставин
4	Кульгавість очевидна на прогулянці
5	Кульгавість створює мінімальну вагу під час руху та/або у спокої або повну нездатність рухатися

Примітка. * Данні отримано з American Association of Equine Practitioners, AAEP

Рентген діагностика дає можливість виявляти типові ураження характерні для ОА, але вони можуть бути очевидними на ранніх стадіях, оскільки хрящ не видно на рентгенографічних знімках. Коні з легким ступенем ОА часто здаються дуже скутими, коли виходять зі стійла або починають роботу, перш ніж розігрітися і розходитись. Більш серйозні ознаки включають набряк, підвищення місцевої температури і постійну кульгавість, що може перешкоджати комфорту та фізичним навантаженням [30].

«Є багато захворювань, що проявляються кульгавістю. Важливо визначити, яке саме захворювання у тварини», – попереджає Лаверті. «Список хвороб довгий і може включати різноманітні патологічні стани, що викликають пошкодження опорно-рухового апарату у коней» [30].

Після встановлення діагнозу, зазвичай, існує кілька варіантів лікування. Для випадків легкого остеоартриту існує багато нутрицевтиків, доступних у вигляді харчових добавок або системних препаратів. Найчастіше використовують внутрішньосуглобові ін'єкції з використанням кортикостероїдів, гіалуронової кислоти, стовбурових клітин, полісульфатованих глікозаміногліканів та плазми, збагаченої тромбоцитами курсами з частотою 2-3 рази на рік [30, 73, 74, 75].

1.5. Класичні методи лікування

На жаль, остеоартроз є прогресуючою хворобою, ліків від якої не існує. Стабілізація стану зазвичай зосереджена на контролі болю, зменшенні запального процесу, покращенні якості життя та уповільненні розвитку захворювання. Лікування остеоартрозу, як правило, мультимодальне, тобто для досягнення найкращого результату використовується кілька різних методів лікування одночасно [31, 33]. Класична схема лікування складається з медикаментозної частини, дієти та альтернативних методів (тейпування, гідротерапевтичні ванни, водні доріжки, акупунктура, електрогідротерапія тощо) [33, 34]. Найбільш часто використовують за ОА такі препарати:

нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), габапентин (як заспокійливий засіб з протибольовим ефектом), антибіотики при септичному перебігу патологічного процесу [35, 36]. За ОА особливу увагу звертають на раціон. Калорійність кормів має важливе значення для контролю ваги тварини. Також додають кормові добавки у вигляді хондроїтину, глюкозаміну та вітамінні комплекси з омега 3 і омега 6 жирними кислотами [37].

Харчові добавки призначають тваринам для покращення функції, зменшення запалення та уповільнення прогресування пошкодження суглобів. Глюкозамін хондроїтин є двома поширеними інгредієнтами добавки для суглобів, які використовуються як людьми, так і тваринам. Ці добавки зменшують запалення, сприяють загоєнню та збільшують утримання води в хрящі, що забезпечує більшу амортизацію для суглоба. Зеленогуба мідія (GLM) є ще одним перевіреним інгредієнтом добавки для суглобів як для людей, так і для собак, і містить такі корисні поживні речовини, як омега-3 жирні кислоти, глікозаміноглікани та антиоксиданти. GLM є потужним протизапальним засобом, який може допомогти зменшити біль і зберегти функцію суглобів. Харчові добавки тваринам часто використовують під час прогресування остеоартрозу, оскільки вони безпечні за тривалого використання у більшості тварин [37, 38, 40, 41].

Найпоширенішими препаратами для зняття болю при більш тяжкому остеоартрозі є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ). НПЗЗ можуть не тільки зменшити біль, але й зменшити запалення в суглобах. Однак НПЗЗ мають значні побічні ефекти при тривалому застосуванні, особливо у пацієнтів із поганою функцією печінки або нирок. Саме тому необхідно враховувати ризики та переваги терапії НПЗЗ тварин за остеоартрозу. При цьому, слід проводити регулярні морфологічний і біохімічний аналізи крові [37, 38, 40, 41].

Слід відмітити, що підтримання оптимальної ваги тварин та активний спосіб життя відображається на стані суглобів. У тварин із надмірною вагою за

остеоартрозу спостерігається підвищення больового синдрому, а також прискорюються процеси руйнування хряща [37, 38, 40, 41].

Саме тому, що стандартні протоколи лікування за остеоартрозу не дають позитивних результатів, а ще й призводить до ускладнень в роботі травного каналу і печінки на сьогоднішній день розглядають альтернативні методи лікування: використанням плазми збагаченої тромбоцитами; використанням стовбурових клітин; введення гіалуронової кислоти; введення полісульфатованих глікозаміногліканів. [36, 38, 40, 41].

1.6. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами за остеоартрозу в тварин

Неефективність терапевтичних класичних методів лікування ОА призвела до зосередження уваги наукової спільноти на потенціалі плазми, збагаченої тромбоцитами, як нової стратегії відновлення хряща. У дослідженнях була використана аутологічна плазма, збагачена тромбоцитами (PRP) на експериментальній тваринній моделі ОА шляхом прямої внутрішньосуглобової ін'єкції. При цьому науковці відмічали активацію хондрогенезу, зменшення проявів запального процесу [41, 42].

PRP-технології включають застосування тромбоцитів, що містяться у певному об'ємі плазми крові. Це кров'яні пластинки, діаметром 2–4 мкм. У кровоносному руслі вони циркулюють близько 9 – 11 діб, здатні до миттєвої адгезії, агрегації та секреції вмісту своїх гранул, першими накопичуються у великій кількості в ділянках пошкоджених стінок судини і оточуючих тканин. Тромбоцити містять практично всі можливі джерела активних форм кисню, такі як ксантиноксидаза, цитоплазматична НАД(Ф), мітохондрії і ферменти, що каталізують перетворення арахідонової кислоти. Активні форми кисню виконують безліч функцій в організмі: участь у реакціях окисного фосфорилування, біосинтезу простагландинів і нуклеїнових кислот, у процесах мітозу та розпаду фагоцитованих клітин бактерій [44, 45, 46, 47]

У тромбоцитах є гранули, які виконують функцію основних резервуарів різноманітних біологічно активних речовин. Перші з них представлені органелами, зв'язаними із лізосомами, та містять кальцій, магній, серотонін, гістамін, а також пурини – аденозиндифосфорна кислота (аденозиндифосфат – АДФ) і аденозинтрифосфорна кислота (аденозинтрифосфат – АТФ), тоді як α -гранули містять фактори росту в неактивній формі [41, 43, 44].

Активация тромбоцитів відбувається низкою стимуляторів (тромбін, хлорид кальцію, колаген тощо) внаслідок контакту зі специфічними рецепторами, розташованими на їх поверхні, або ж унаслідок взаємодії з колагеном, фактором Віллебранда та іншими адгезивними білками. При цьому підвищується внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію, внаслідок чого білки клітинної мембрани тромбоцитів опосередковують адгезію і агрегацію. Загалом, завдяки складній і багаторівневій організації, тромбоцити здійснюють і контролюють адгезію, агрегацію і первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз, ангіотрофічну та репаративну функції, що стало підставою до використання їх концентратів чи комбінації із фібрином і лейкоцитами за різноманітної патології. Відомо, що тромбоцитам належить суттєва роль у репаративному остеогенезі завдяки дії їх паракринних біомолекул – факторів росту та цитокінів, які виконують певну роль у процесах відновлення пошкоджених структур: запаленні, синтезі колагену та ініціації ангіогенезу. Фактори росту, що зосереджені в α -гранулах тромбоцитів, здатні індукувати регенерацію тканин шляхом інфільтрації, росту, диференціювання, міграції та апоптозу клітин [43, 44].

Серед них вирішальна роль у регенерації різновидів сполучної тканини належить PDGF і TGF- β . PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарний фактор росту, який секретується, головним чином, тромбоцитами, але також і моноцитами, макрофагами та ендотеліоцитами. Для його транспортування необхідний α 2 макроглобулін. Мітогенний ефект цього фактору поширюється на пул клітин кісткової тканини та на фібробласти пухкої

сполучної тканини. Також він здатний посилювати синтез колагену першого типу – основного органічного компоненту кісткової тканини, стимулює її резорбцію внаслідок збільшення кількості остеокластів. Трансформуючий фактор росту (TGF β – transforming growth factor-beta) – секретується остеобластами та остеокластами, займає одне з ключових місць у метаболізмі кісткової тканини, індукуючи проліферацію остеогенних клітин та основної речовини кісткової тканини. Також у гранулах тромбоцитів містяться такі речовини, як VEGF (vascular endothelial growth factor) – судинний ендотеліальний фактор росту, який надзвичайно важливий для ендохондральної осифікації, оскільки забезпечує процес васкуляризації кісткового мозоля. Він зберігає активність впродовж усього періоду зрощення і ремоделювання кісткової тканини. Поряд з цим IGF I і II (insulin-like growth factor) – інсуліноподібні фактори росту, що стимулюють синтез колагену, забезпечують активацію і проліферацію остеобластів та беруть участь в утворенні хрящової тканини. Водночас, фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGF) одним із перших розпочинає діяти за консолідації переломів, беручи участь у хондрогенезі, тобто у формуванні первинного кісткового мозоля [41, 43, 44].

Активація тромбоцитів PRP призводить до вивільнення різних факторів росту, включаючи тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF), тромбоцитарний фактор ангиогенезу (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF)-I, тромбоцитарний фактор (PF-4) і епідермальний фактор росту (EGF) [44, 46].

PRP є чудовим аутологічним джерелом концентрованих біологічно активних молекул з потенціалом для прискорення загоєння [31].

Клінічні дослідження проведені лікарем ветеринарної медицини Наомі Бойд на базі ветеринарного госпіталю дрібних тварин SASH (Small Animal Specialist Hospital) в Австралії показують, що одноразове застосування PRP-терапії було ефективним у зменшенні кульгавості (55%) і болю (53%), пов'язаного з остеоартритом кінцівок у собак, протягом 12 тижнів порівняно з собаками, які

не отримували лікування. Це чудове покращення кульгавості та болю насправді можна порівняти з покращеннями, які спостерігаються при застосуванні НПЗП. Це вказує на те, що PRP є життєздатною та безпечнішою альтернативою НПЗП, особливо для літніх пацієнтів та тих, хто має супутні захворювання [44].

1.7. Висновок з огляду літератури

Остеоартроз у різних видів тварин діагностують за певним симптомокомплексом та застосовують різні діагностичні дослідження. Найчастішою скаргою власників тварин є кульгавість тварин та скутість їх рухів.

Найбільш доступними методами діагностики є клінічний огляд та діагностичні тести проведені ветеринарним лікарем – ортопедом та рентгенологічні дослідження. Недоліком цих методів є виявлення патології лише на пізніх стадіях, що значно погіршує прогноз лікування.

Вибір стратегії лікування тварин за остеоартрозу залишається великою проблемою в ветеринарній медицині. Існує декілька варіацій лікування, зокрема класична схема лікування, використання клітинних технологій, використання плазми, збагаченої тромбоцитами та фізіологічно – реабілітаційні методи.

Лікування остеоартрозу – це постійне або довготривале використання препаратів, яке зосереджено на зменшенні запального процесу та зниженні прогресування захворювання і покращення якості життя.

Класична схема лікування включає використання нестероїдних протизапальних препаратів, знеболюючих препаратів, харчових добавок, контролю ваги та фізіологічні методи. Найчастіше використовують НПВС в поєднанні з харчовими добавками, так званими нутрицевтиками у вигляді хондроїтину і глюкозаміну. Інколи додають анальгетики у вигляді габапентину. Ця методика дає не погані результати, але має дуже багато побічних реакцій з боку шлунково – кишкового тракту, нирок і печінки.

За кордоном для лікування тварин активно використовується методика з використанням плазми, збагаченої тромбоцитами [41, 42, 44, 46]. При використанні внутрішньосуглобових ін'єкцій завдяки факторам росту запальний процес зменшується. Використання аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами суттєво зменшує побічні реакції організму. Найчастіші ускладнення виникають у разі порушення правил асептики і антисептики при виконанні ін'єкцій.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Дисертаційна робота виконувалась впродовж 2020–2024 рр. на базі кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І. О. Поваженка, факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України. Гематологічні та цитологічні дослідження проводили на базі лабораторії ННЛ «Банк крові тварин» кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка, рентгенологічні дослідження виконані на базі кафедри терапії і клінічної діагностики, гістологічні дослідження проведені на базі кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В. Г. Касьяненко, факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Експерименти з використанням лабораторних тварин проведені з дотриманням вимог «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики (20.09.2004р., Київ, Україна) [76,80] та положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [78, 82], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Відомості ВР, 2010) [78].

Етапи проведення досліджень представлені на рисунку 2.1.

Об'єктом першого етапу дисертаційного дослідження служили клінічно здорові 24 самці кролів вагою від 2,5 до 2,8 кг, які були розділені на дві групи по 12 тварин в кожній.

Тваринам контрольної групи– вводили внутрішньосуглобово ізотонічний 0,9% розчин NaCl в дозі 0,7 мл на одну тварину.

Тваринам дослідної групи моделювали експериментальний ОА шляхом внутрішньосуглобового введення 0,7 мл на одну тварину препарату Yellow peel (Medicare, Німеччина), який являє собою 4% розчину ретинолу ацетату і коєвої

кислоти. Внутрішньосуглобове ввєння проводили за допомогою голки розміром 23G дворазово з інтервалом 7 діб.

Синовіальну рідину з уражених суглобів з метою її макро- та мікроскопічної оцінки відбирали на 7, 14, 21, 28 доби шляхом виконання артроцентезу за загальноприйнятою методикою (рис. 2.2 та рис. 2.3) [49, 50].

Відбір синовії здійснювали під загальним наркозом відповідно до безпечних анестезіологічних протоколів «Standard operating procedure #114 rabbit anesthesia» [50] та принципів проведення анестезії відповідно до настанов «Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses» [51, 53, 54, 55]. Використовували для седації препарат «Дексмедетомедин» в дозуванні 0,2 мг/кг ваги тварини та для індукції використовували 1% «Пропофол» в дозуванні 2 мг/кг ваги тварини [53, 54, 55].



Рис. 2.2. і 2.3 Обробка місця оперативного доступу та проведення артроцентезу.

Пункцію суглоба проводили наступним чином. У більшості випадків артроцентез виконується у боковому положенні. Пальпація суглоба під час ручного згинання та розгинання допомагає визначити простір, у який потрібно увійти. При латеральному доступі немає необхідності обходження м'язів. При цьому, голку (22 G) вводили латерально на межі середньої і верхньої 1/3 частини надколінника, на половині відстані між надколінником та надвиростком стегнової кістки. Поршень шприца відпускали перед тим, як голку витягнути із суглобової щілини [38]. Після артроцентезу з аспірацією синовіальної рідини, накладали стерильну компресійну пов'язку [6].

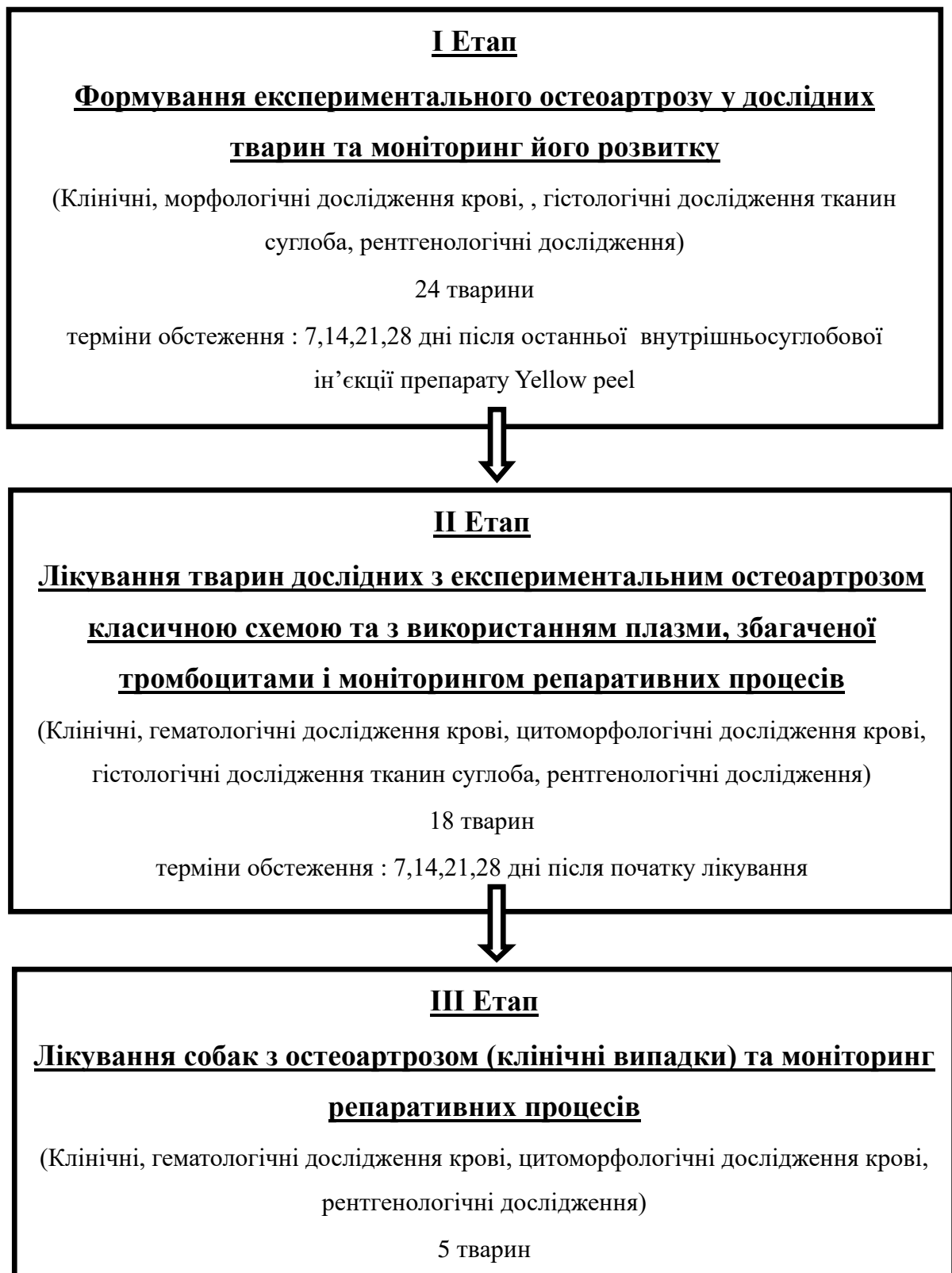


Рис. 2.1. Етапи проведених досліджень

Примітка. * Побудовано автором

При проведенні цитологічних досліджень синовіальну рідину наносили на предметне скло та готували мазок, який висушували, фарбували за допомогою набору забарвлюючих розчинів та фіксатора «Лейкодиф 200».

Другий етап дослідження проводили на клінічно здорових самцях кролів (18 голів) породи «Англійський плямистий Метелик» віком 4 місяці, вагою від 2,5 до 2,8 кг, які були розділені на три групи по 6 тварин. Кролям всіх груп змодельовали експериментальний ОА шляхом внутрішньосуглобового введення 0,7 мл на одну тварину препарату Yellow peel (Medicare, Німеччина), який являє собою 4% розчину ретинолу ацетату і коєвої кислоти. Внутрішньосуглобове введення проводили за допомогою голки розміром 23G дворазово з інтервалом 7 діб в правий колінний суглоб.

Тваринам контрольної групи лікування не проводили. Перша дослідна група тварин – отримувала лікування згідно з класичною схемою з використанням нестероїдного протизапального препарату Рікарфа та додавання комплексу хондроїтину і глюкозаміну у вигляді препарату Канвіт хондро. Друга дослідна група тварин – отримувала лікування шляхом внутрішньосуглобового введення плазми, збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) триразово з інтервалом 7 діб в об'ємі 0,7 мл на одну тварину.

Тварини дослідних груп були забезпечені збалансованим харчування і щоденним вигулом за межами клітки.

Класична схема лікування кролів з остеоартрозом включала нестероїдний протизапальний препарат Рікарфа (KRKA d.d.) у дозі 4 мг діючої речовини карпрофену на 1 кг ваги тварини 1 раз у 24 години перорально протягом 7 діб [1, 13, 35, 37]. Додатково тварини отримували збалансоване харчування з додаванням в раціон комплексу з хондроїтином та глюкозаміном у дозі 1 таблетка 1 раз у 24 години впродовж 30 діб (Chondro for cats, Canvit) [37].

Забір крові для отримання аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, виконували з яремної вени. В якості антикоагулянту використовувався цитрат натрію з розрахунку 1 мл на 9 мл венозної крові. При цьому відібраний об'єм

крові, для виготовлення плазми, збагаченої тромбоцитами, становив 9 мл на одну тварину (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Відбору крові із яремної вени у кроля

Для отримання PRP використовували двоступеневий метод центрифугування з використанням центрифуги Hettich EBA 200 (ANDREAS NETTICH GmbH, Німеччина). Перше центрифугування здійснювали відцентровою силою 160 g впродовж 7 хв. Відбирали плазму, збагачену тромбоцитами. Суспензію збагаченої тромбоцитами, плазми знову центрифугували з відцентровою силою 500 g продовж 10 хв. Супернатант видаляли, залишаючи на дні пробірки 0,5 мл плазми та осад тромбоцитів. Концентрація тромбоцитів в отриманій плазмі знаходилась в межах $1150\text{--}1250 \cdot 10^3$ в 0,5 мл отриманої плазми.

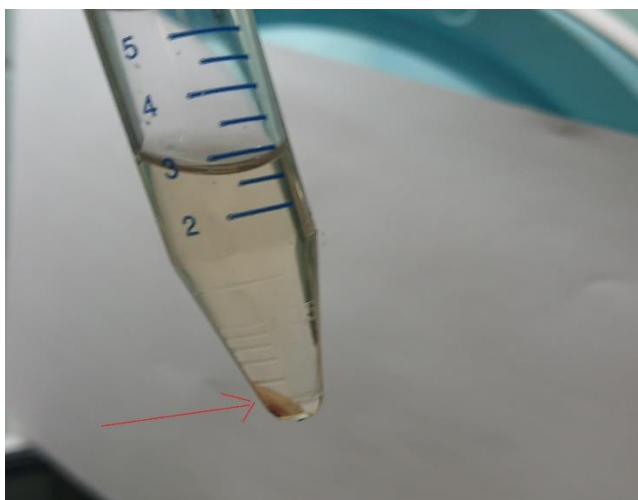


Рис. 2.5. Осад тромбоцитів в плазмі крові після проведеного центрифугування.

Кількість тромбоцитів підраховували в камері Горяєва (рис. 2.6) у 25 великих квадратах ($25 \cdot 16 = 400$ малих квадратів). Кількість тромбоцитів в 1 л крові визначали за формулою : $x = \frac{a \cdot 4000 \cdot 200}{400} * 10^6$,

де x - кількість тромбоцитів в 1 л,

a - кількість тромбоцитів у 400 малих квадратах;

200 - розведення крові;

1/4000 - об'єм малого квадрата;

400 - малі квадрати [336].

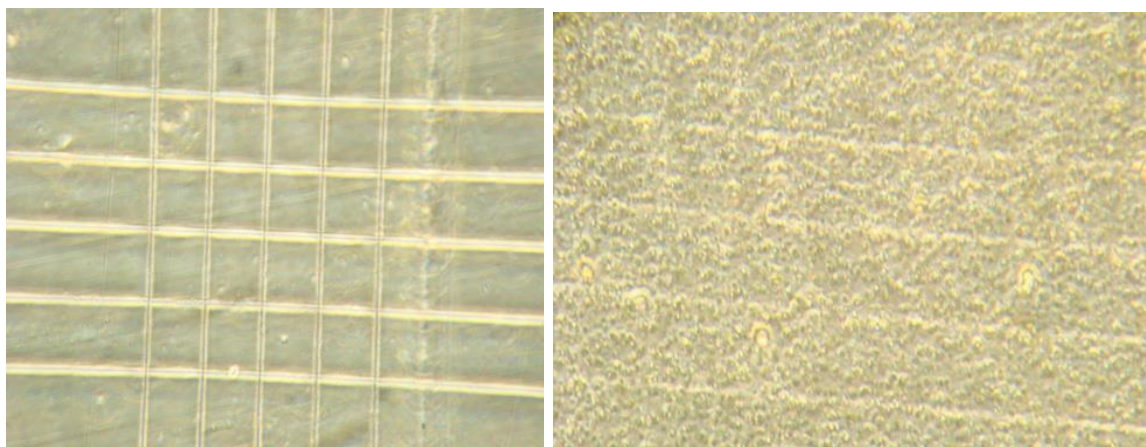


Рис. 2.6. Проведення підрахунку тромбоцитів в камері Горяєва.

Плазму, збагачену тромбоцитами, відбирали у шприц об'ємом 1 см^3 та за допомогою внутрішньосуглобової ін'єкції вводили дослідним тваринам в уражений колінний суглоб, дотримуючись правил асептики і антисептики. Дану процедуру проводили під загальним наркозом, використовуючи ті ж препарати, що і для проведення артроцентезу.

Пункцію суглоба проводили у лежачому боковому положенні пацієнта. Пальпація суглоба під час ручного згинання та розгинання допомагала визначити місце введення, у яке потрібно увійти. При латеральному доступі немає необхідності обходження м'яза. При цьому, голку (22 G) вводили латерально на межі середньої та верхньої 1/3 частини надколінника, на половині відстані між надколінником та надвиростком стегнової кістки (рис.2.7).



Рис. 2.7. Проведення пункції колінного суглоба з подальшим введенням плазми, збагаченої тромбоцитами.

Із суглобової порожнини аспірували синовіальну рідину та вводили плазму, збагачену тромбоцитами, після чого накладали стерильну компресійну пов'язку.

Цитологічні дослідження клітин синовіальної рідини (після фарбування за методикою Романовського-Гімзе) та їх фотографування проводили за допомогою мікроскопу – Sigeta Biogenic LED (Китай) із вмонтованою камерою для мікроскопа Sigeta MDC- 560 CCD (Китай).

Рентгенографію проводили на базі навчальної лабораторії «Ветеринарної рентгенології та рентгенодіагностики» кафедри терапії і клінічної діагностики факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України з використанням рентгенологічного приладу ВАТЕЛ – 1 (2010 р., Україна), максимально прискорювальною напругою 90кВ (рис.2.8).

Рентгенологічні дослідження тварин проводили в двох проекціях :вентро-дорсальній та медіо-латеральній проекціях.

Статистичну обробку одержаних цифрових даних проводили за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Exel. Статистично



Рис. 2.8 Рентгенологічний прилад ВАТЕЛ – 1

достовірним результатом вважали різницю між величинами, при якій коефіцієнт (Р) був не більше 0,05, що є загальноприйнятим у біологічних дослідженнях (рис.2.8).

РОЗДІЛ 3.

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Визначення кількості лейкоцитів і їх субпопуляцій у крові кролів за остеоартрозу

При визначенні у крові дослідних тварин кількості лейкоцитів і їх субпопуляцій на 7 добу дослідження встановили достовірне підвищення кількості лейкоцитів (14.6 ± 0.2 г/л) у 2,3 рази, порівняно з вихідним станом (5.4 ± 0.1 г/л) що свідчить про гострий запальний процес в організмі тварин дослідної групи. Відсоткове підвищення еозинофілів (8.8 ± 0.5) у 8 разів, відсоткове підвищення моноцитів (15.2 ± 0.5) у 15 разів, відсоткове лімфоцитів (23.2 ± 1.1) у 2,2 рази. Ці зміни свідчать про розвиток в організмі дослідних тварин запального процесу, викликаного у відповідь на введення препарату Yellow reel та активацією ланок неспецифічного імунітету. У контрольній групі показники відповідають межах референтних значень. Показники відмічені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів за експериментального остеоартрозу на 7 добу експерименту, ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група
Лейкоцити (Г/л)	5 – 13	5.4 ± 0.1	$14.6 \pm 0.2^{***}$
Нейтрофіли (%)	34 - 70	48.1 ± 0.9	$52.2 \pm 0.6^{***}$
Еозинофіли (%)	0 – 2	0.9 ± 0.2	$8.8 \pm 0.5^{***}$
Базофіли (%)	0 – 0.84	0.0 ± 0.0	$0.33 \pm 0.2^*$
Лімфоцити (%)	43 – 80	50.2 ± 1.1	$23.2 \pm 1.1^{***}$
Моноцити (%)	0 – 4	0.8 ± 0.3	$15.2 \pm 0.5^{***}$

Примітка: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

На 14 добу дослідження відмічали наступні зміни кількості лейкоцитів та їх субпопуляція в крові тварин дослідної групи: підвищення кількості лейкоцитів (14.2 ± 0.2) у 2,2 рази, зниження до верхньої границі фізіологічної норми рівня еозинофілів (2.5 ± 0.2) у 1,1 раза відносно показників сьомої доби (8.8 ± 0.5), підвищення рівня моноцитів (7.1 ± 0.3) залишається досить високою, рівень лімфоцитів (40.1 ± 1.5) збільшився та наблизився до фізіологічних норм (43-80).

Таблиця 3.2.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів за експериментального остеоартрозу на 14 добу експерименту, ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група
Лейкоцити (Г/л)	5 – 13	6.0 ± 0.1	$14.2 \pm 0.2^{***}$
Нейтрофіли (%)	34 - 70	47.6 ± 1.0	49.7 ± 0.6
Еозинофіли (%)	0 – 2	0.8 ± 0.2	$2.5 \pm 0.2^{***}$
Базофіли (%)	0 – 0.84	0.0 ± 0.0	$0.6 \pm 0.2^{**}$
Лімфоцити (%)	43 – 80	50.9 ± 1.2	$40.1 \pm 1.5^{***}$
Моноцити (%)	0 – 4	0.7 ± 0.2	$7.1 \pm 0.3^{***}$

Примітка: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою

На 21 добу дослідження відмічали такі зміни морфологічних показників крові в дослідній групі: достовірне підвищення кількості лейкоцитів (12.8 ± 0.2) у 2 рази, відсоток еозинофілів (2.4 ± 0.3) в межах фізіологічної норми, відсоток моноцитів (1.9 ± 0.2) також знаходився в межах референтних значень, відсоток лімфоцитів (45.9 ± 0.9) знизився.

Таблиця 3.3.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів за експериментального остеоартрозу на 21 добу експерименту, ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Референтні	Контрольна група	Дослідна група
-----------	------------	------------------	----------------

	значення		
Лейкоцити (Г/л)	5 – 13	5.4±0.1	12.8±0.2***
Нейтрофіли (%)	34 - 70	43.3±1.1	48.1±0.9
Еозинофіли (%)	0 – 2	0.5±0.2	2.4±0.3***
Базофіли (%)	0 – 0.84	0.0±0.0	1.5±0.2***
Лімфоцити (%)	43 – 80	51.9±1.0	45.9±0.9***
Моноцити (%)	0 – 4	0.4±0.2	1.9±0.2***

Примітка: *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001 порівняно з контрольною групою

На 28 добу дослідження відмічали такі зміни морфологічних показників крові в дослідній групі: кількість лейкоцитів відносно контрольної групи достовірно збільшилась (10.8±0.1) у 2,1 рази.

Таблиця 3.4.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів за експериментального остеоартрозу на 28 добу експерименту, (M±m, n=12)

Показники	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група
Лейкоцити (Г/л)	5 – 13	5.3±0.1	10.8±0.1***
Нейтрофіли (%)	34 - 70	42.9±0.9	46.5±0.9**
Еозинофіли (%)	0 – 2	0.5±0.2	1.3±0.2*
Базофіли (%)	0 – 0.84	0.0±0.0	0.7±0.2***
Лімфоцити (%)	43 – 80	56.2±0.9	49.3±0.9***
Моноцити (%)	0 – 4	0.4±0.2	2.4±0.3***

Примітка: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 порівняно з контрольною групою

Нами були проведені дослідження щодо вивчення швидкості осідання еритроцитів у кролів за експериментального остеоартрозу (рис.3.1.) Як видно із рис. 8 на 7 добу експерименту ми відмічали у тварин дослідної групи підвищення рівня ШОЕ в 2,5 рази порівняно з тваринами контрольної групи.

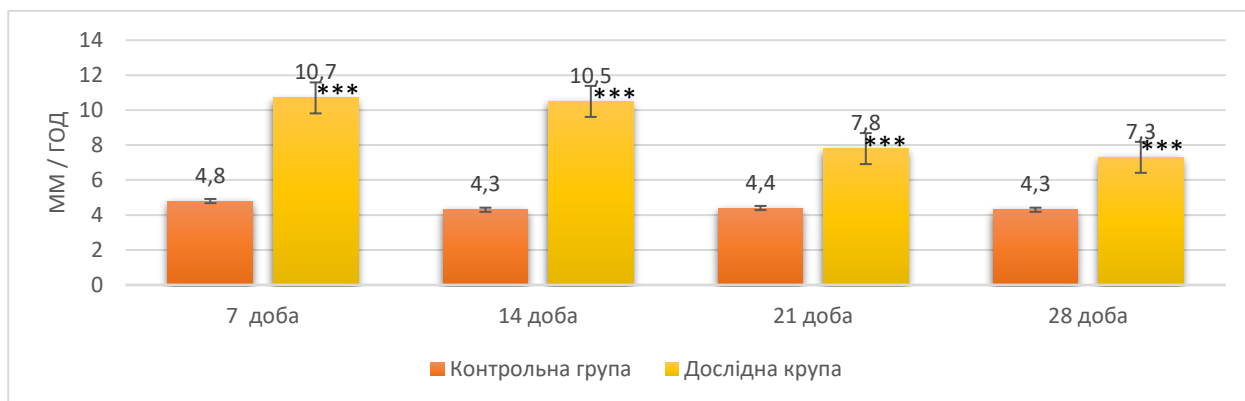


Рис. 3.1. Зміни рівня швидкості осідання еритроцитів у крові кролів першої і другої дослідних груп

На 14 добу дослідження відмічали достовірно високий рівень ШОЕ у дослідної групи тварин який вище в 2,4 рази відносно цього показника у контрольної групи тварин. На 21 добу дослідження у тварин дослідної групи відмічали зниження рівня ШОЕ відносно 7 і 14 доби, але все ще вище в 1,7 разів порівняно з тваринами контрольної групи. На 28 добу дослідження відмічали зниження рівня ШОЕ відносно 21 доби, показник був вище 1,7 разів відносно тварин контрольної групи.

3.2. Дослідження вмісту С-реактивного білка у крові кролів за остеоартрозу

У тварин другої дослідної групи за остеоартрозу С – реактивний білок корелює з активністю розвитку експериментального остеоартрозу. Як видно з рисунку 1 вміст СРБ у тварин дослідної і контрольної груп суттєво різнився.

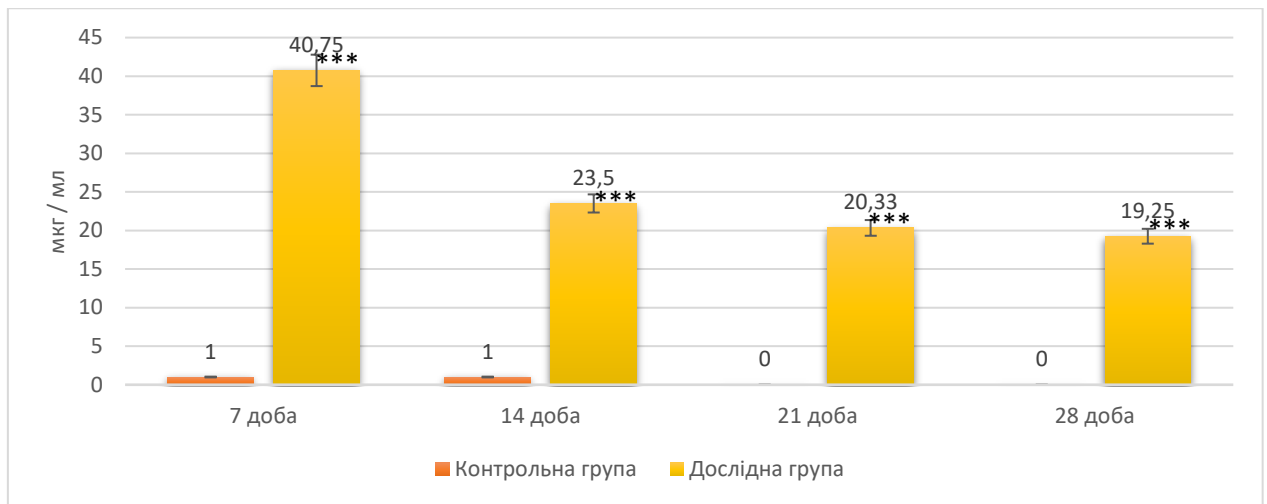


Рис. 3.2. Оцінка рівня С- реактивного білка в сироватці крові кролів першої і другої дослідних груп

Так, на 7 добу дослідження рівень С – реактивного білка в сироватці крові у контрольній групі не виходив за межі референтних значень. В дослідній групі тварин показники рівня СРБ достовірно збільшились у 40 разів відносно тварин першої – контрольної групи.

На 14 добу дослідження було відмічено, що в сироватці крові контрольної групи показники СРБ не виходили за межі референтних значень. В дослідній групі показники значно збільшені у 23,5 рази відносно контрольної групи тварин, але їх рівень знизився у 17 разів порівняно з показниками отриманими на 7 добу дослідження. Це вказує на зниження концентрації в організмі тварин подразнюючої речовини, яку використовували для моделювання експериментального остеоартрозу.

На 21 добу дослідження встановлено, що рівень С – реактивного білка в сироватці крові контрольної групи не виходив за межі референтних значень. В дослідній групі показники вмісту цього білка достовірно збільшені у 20 разів, але їх рівень достовірно знизився у 3,1 рази порівняно з показниками отриманими на 14 добу дослідження, а також у 20 разів порівняно з результатами 7 доби.

На 28 добу дослідження рівня С – реактивного білка в сироватці крові було відмічено, що в контрольній групі показники не виходили за межі референтних значень. В дослідній групі показники збільшились у 19 разів. Слід відмітити, що вміст С – реактивного білка знизився у 1,1 рази порівняно з показниками отриманими на 21 добу дослідження. Це вказує на гострий запальний процес.

Отже, дослідження рівня С-реактивного білка в сироватці крові дуже корисне для швидкої діагностики запальних захворювань. Цей маркер у дослідній групі тварин показав, що після моделювання запального процесу в колінному суглобі впродовж першого тижня відбувався гострий запальний процес, як реакція на подразнюючу речовину. В період до четвертого тижня рівень білка гострої фази запалення знизився, але порівняно з показниками контрольної групи все ж залишався підвищений. Результати цих досліджень узгоджуються із даними ряду авторів.

3.3 Дослідження клітинного складу синовіальної рідини за остеоартрозу в кролів

Із суглобової порожнини аспірували синовіальну рідину, після чого накладали стерильну компресійну пов'язку на правий колінний суглоб, з якого відбирали зразок для дослідження.

Після відбору синовіальної рідини проводили цитологічні дослідження (визначали кількість нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів, синовіальних клітин, наявність бактерій).

У тварин контрольної групи (табл. 5) впродовж всього періоду досліджень за експериментального остеоартрозу цитологічні показники синовіальної рідини залишались в межах референтних значень.

Таблиця 3.5.

Зміни клітинного складу синовіальної рідини у кролів за експериментального остеоартрозу, ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Контрольна група	Дослідна група			
		7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	безбарвний	рожевий	рожевий	солом'яний	безбарвний
Вязкість	+++	+	++	++	++
Прозорість	прозора	мутна	мутна	мутна	мутна
Нейтрофіли, %	поодинокі	50± 0,7**	50±0,4**	49± 0,5***	49±0,5***
Еозинофіли, %	поодинокі	11±0,6***	9±0,4***	9±0,3***	8±0,5***
Лімфоцити, %	49 ± 16,9	8±2,1***	19±1,7*	25 ± 2,5**	26±1,4***
Макрофаги, %	поодинокі	21±0,4***	22±0,2***	17±0,6***	17±0,5***
Синовіальні клітини, %	5,2 ± 0,4	6,3±0,4**	7,6 ± 1,3**	9±1,7**	7±0,6**
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка:* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Встановили, що у тварин дослідної групи (табл. 5) на 7 добу дослідження відмічалось помутніння синовіальної рідини, поява рожевого відтінку та більш рідкий характер рідини. Встановлено (табл.5) підвищення кількості еозинофілів (рис. 3.5) в 11 разів, макрофагів в 21 разів, нейтрофілів (рис. 3.5.) в 50 разів порівняно з контрольною групою тварин. Кількість синовіальних клітин (рис. 3.3) знизилась в 1,2 раза порівняно з контрольною групою. Дані зміни пов'язані з виникненням гострого запального процесу в колінному суглобі тварин дослідної групи.

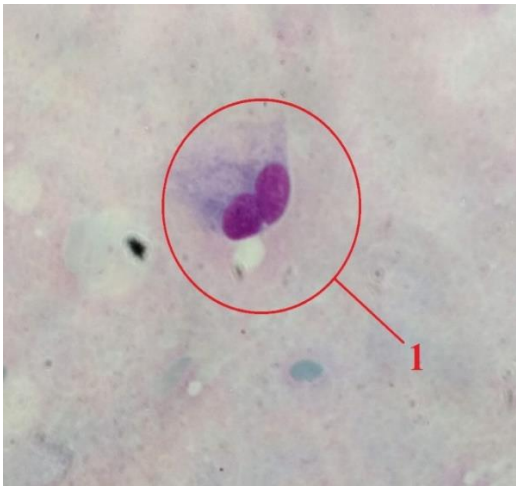


Рис. 3.3. Зображення синовіоцита (1) в аспірованій рідині колінного суглоба за цитологічного дослідження. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

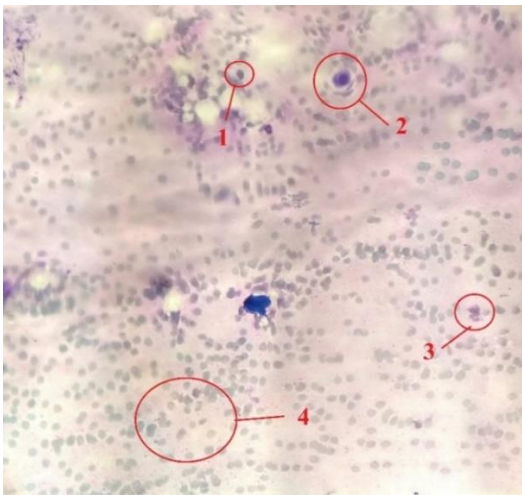


Рис. 3.4. Зображення цитологічного складу синовіальної рідини: 1- синовіоцит, 2- моноцит, 3- псевдо еозинофіли, 4 – еритроцити, які потрапили при введенні 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

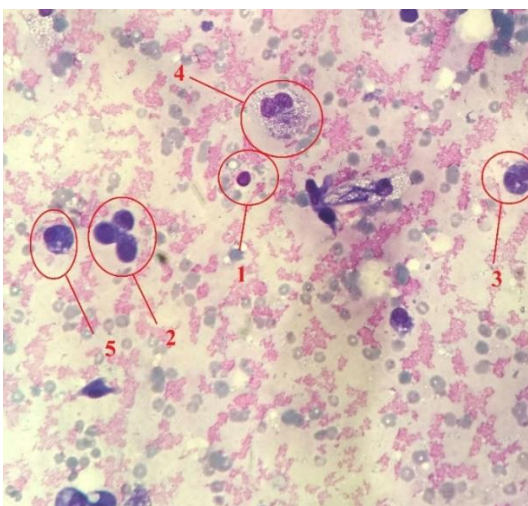


Рис. 3.5. Зображення цитологічного складу синовіальної рідини: 1- синовіоцит, 2- лімфоцит, 3- нейтрофіл, 4 – еозинофіл, 5 – моноцит. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

У тварин дослідної групи на 14 – ту добу дослідження кількість лімфоцитів в 1,05 раза і макрофагів (рис.3.3.) в 1,04 раза збільшується, а кількість нейтрофілів залишається сталим, разом з тим, кількість еозинофілів знизився в 1,2 раза (табл. 5). Це пов'язано з припиненням дії препарату, який викликав запальний процес в середині суглоба.

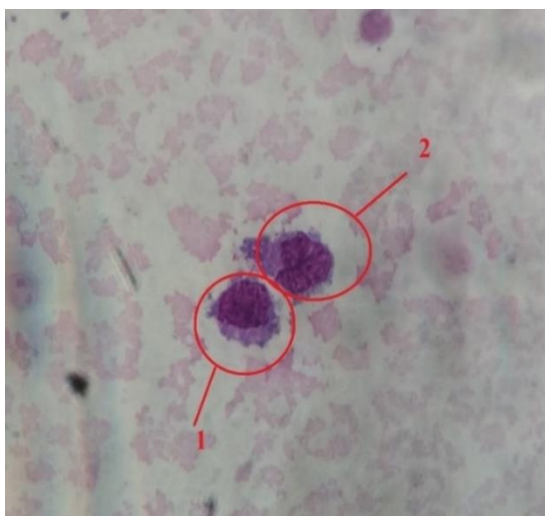


Рис. 3.6. Цитологічний склад синовіальної рідини : 1- моноцит, 2- нейтрофіл. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

Як видно із табл. 3.5., у тварин дослідної групи на 21 добу експериментального дослідження рожевий відтінок з аспірованої синовіальної рідини зникає, колір стає солом'яний, рідина стає більш в'язкою, залишається мутною. Рівень макрофагів в 1,3 раза і нейтрофілів (рис. 3.6) в 1,02 раза знижується. Разом з тим залишаються вище рівня показників контрольної групи тварин в 17 разів і в 49 разів відповідно (таблиця 3.7). Також ми відмічали появу в цитологічних зразках клітин Тутона (рис. 14), що вказує на дегенеративні зміни в суглобі.

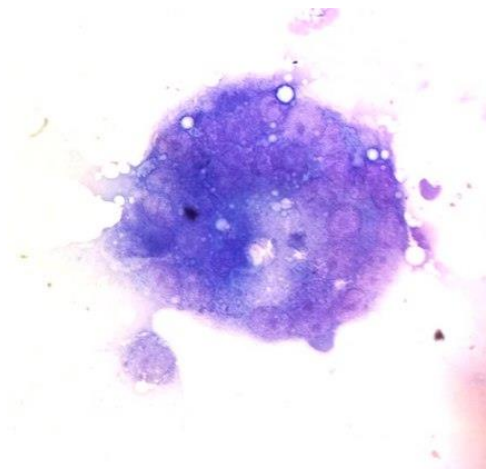


Рис. 3.7. Багатоядерна клітина Тутона у синовіальній рідині. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

У тварин дослідної групи на 28 добу дослідження забарвлення синовіальної рідини зникає, проте вона залишається мутною. Кількість нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів та макрофагів залишаються майже без змін (табл. 5).

3.4 Рентгенологічні дослідження колінного суглоба за остеоартрозу в кролів

Проведення рентгенологічного дослідження ушкодженого суглоба мало не лише важливу діагностичну мету, а й дозволяло проводити моніторинг та оцінку якості проведеного лікування патологічного процесу правого колінного суглоба.

Слід відмітити, що у дослідних тварин на 7 добу експерименту видимих рентгенологічних зміни у колінному суглобі не виявлено.

На 14 добу (рис. 3.8.) експерименту, після формування патологічного процесу в колінних суглобах при проведенні рентгенографії також видимої кісткової патології не відмічено, висота суглобової щілини збережена білатерально. Відсутність змін на рентгенівському знімку вказує на не високу чутливість даного методу досліджень. При цьому на рентгенівському знімку не виражений запальний процес. Через високий вміст води хрящ не можна

візуалізувати за допомогою звичайної рентгенографії. Тому руйнування хряща можна ідентифікувати при проведенні рентгенографії лише за звуженням простору (який зазвичай займає здоровий суглобовий хрящ між двома кістковими поверхнями суглоба).

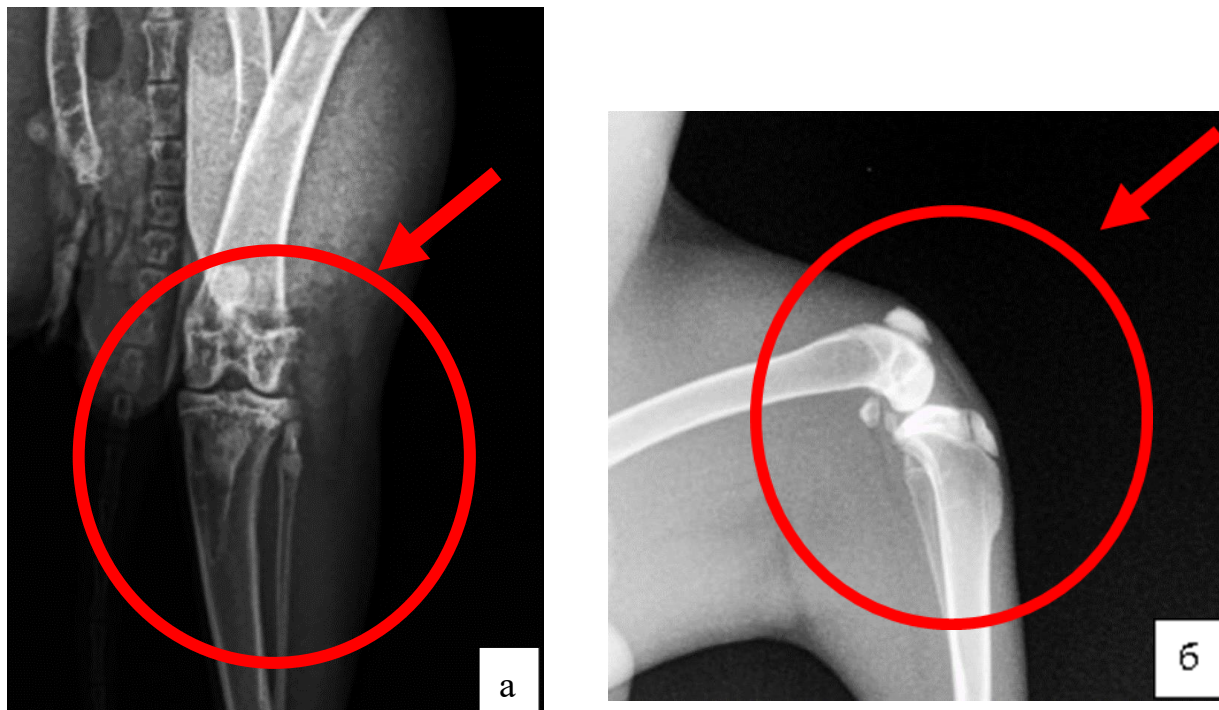


Рис. 3.8. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за експериментального остеоартрозу на 14 добу експерименту: а – вентро-дорсальна проекція; б – медіо-латеральна проекція

Як видно із рис. 3.9., на 21 добу в ділянці правого колінного суглоба (в якому формували патологічний процес) під час проведення рентгенографії відмічається помірне зниження висоти суглобової щілини з перевагою в медіальному відділі. Лівий колінний суглоб без видимої кісткової патології. Це пов'язано з дегенеративними змінами та втратою хрящової тканини в колінному суглобі в який було введено подразнюючу речовину, що викликає звуження суглобової щілини починаючи з сторони де було більше накопичення подразнюючої речовини.

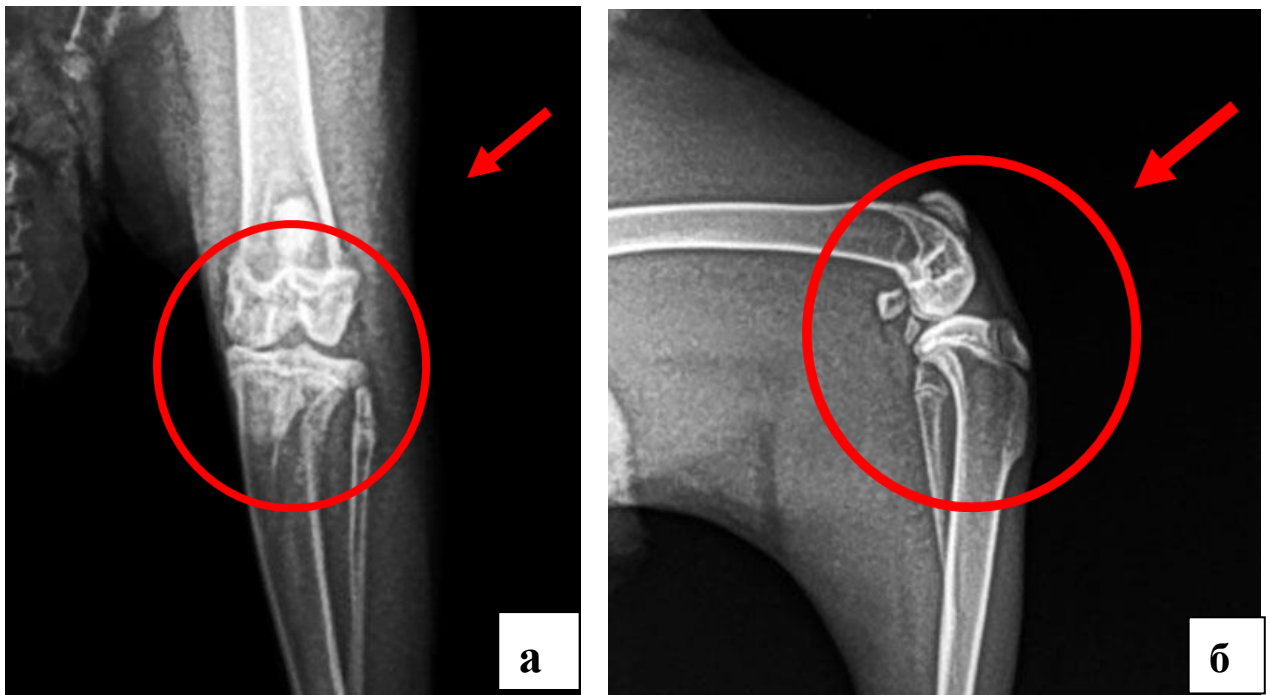


Рис. 3.9. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля на 21 добу експерименту: а – вентро-дорсальна проекція; б – медіо-латеральна проекція

У тварин дослідної групи на 28 добу експерименту в ділянці правого колінного суглоба (в якому формували патологічний процес) під час проведення рентгенографії відмічається рівномірне зниження висоти суглобової щілини. Лівий колінний суглоб без видимої кісткової патології. Дані зміни вказують на прогресуючі дегенеративні зміни з втратою хряща в колінному суглобі.

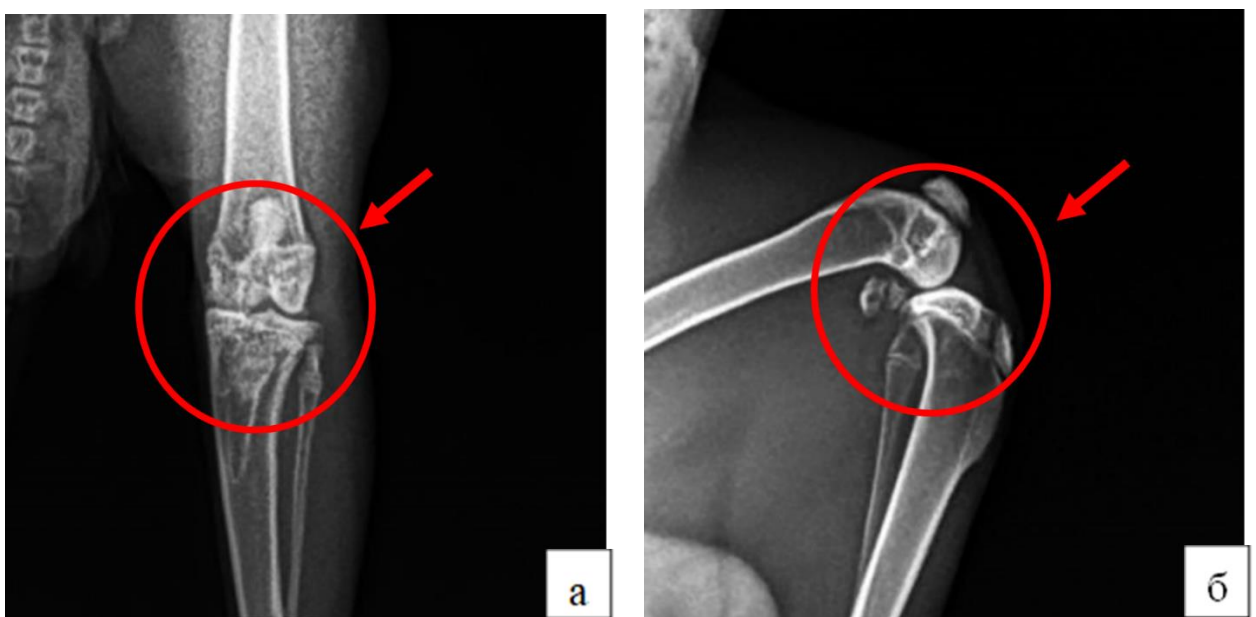


Рис. 3.10. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля на 28 добу експерименту: а – вентро-дорсальна проекція; б – медіо-латеральна проекція

3.5 Гістологічні дослідження тканин колінного суглоба кролів за остеоартрозу

Проведені нами гістологічні дослідження дозволили встановити, що мікроскопічна будова епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, (рис. 3.11.) у кролів була подібною. Різниця полягала лише в розмірах окремих структурних зон епіфізів цих кісток, але вона була незначною, а тому нами не враховувалась.

Було з'ясовано, що мікроскопічна будова епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, які утворювали колінний суглоб, була подібна до аналогічних тканин тварин інших видів. Поряд з цим проведені нами дослідження також дозволили встановити деякі особливості процесів остеогенезу в епіфізах трубчастих кісток на прикладі стегнової і великогомілкової кісток кролів.

Шар гіалінового хряща на поверхні епіфізів стегнової і великогомілкової кісток колінного суглоба досить тонкий, а під ним розташована досить широка зона енхондрального остеогенезу, товщина якої в 3 – 5 разів перевищує товщину гіалінового хряща (рис. 3.11.). На нашу думку це забезпечує більшу міцність епіфізів кісток, що утворюють колінний суглоб, на який у тварин припадає суттєве навантаження, особливо під час руху, в першу чергу стрибків.

Суглобовий хрящ епіфізів обох кісток являв собою гіаліновий хрящ типової мікроскопічної будови. З боку порожнини суглоба він вкритий охрястям, під яким знаходяться молоді хондроцити (рис. 3.11., 3.12.). Трохи глибше локалізуються зрілі хондроцити, які формують ізогенні групи. Ці зрілі клітини характеризуються досить базофільною цитоплазмою, що свідчить про активний синтез білкових речовин.

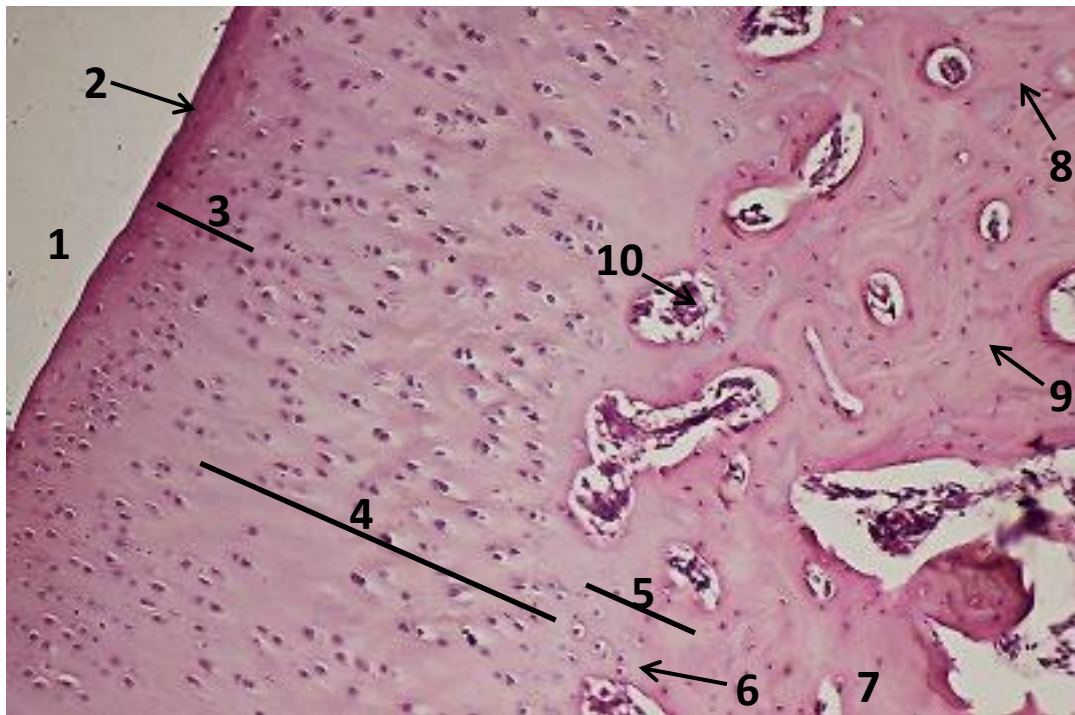


Рис. 3.11. Епіфіз великогомілкової кістки кролів контрольної групи: 1 – порожнина суглоба; 2 – охрястя; 3 – гіаліновий хрящ; 4 – зона енхондрального остеогенезу; 5 – незріла кісткова тканина; 6 – остецити, що походять від зрілих хондроцитів; 7 – зріла кісткова тканина; 8 – вічко кісткової тканини; 9 – остеон; 10 – остеобласти. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

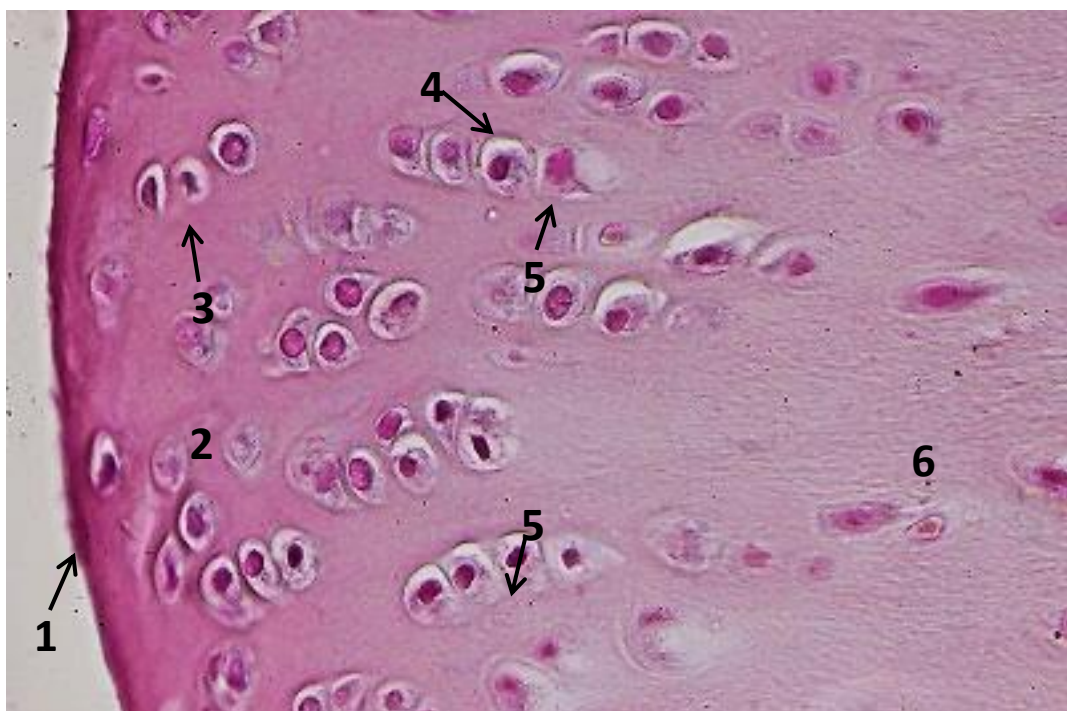


Рис. 3.12. Суглобова поверхня епіфізу стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – охрястя; 2 – гіаліновий хрящ; 3 – молоді хондроцити; 4 – ізогенна група зрілих хондроцитів; 5 – базофільна цитоплазма зрілих хондроцитів; 6 – зона енхондрального остеогенезу (ділянка формування кісткової тканини). Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Зона енхондрального остеогенезу зафарбовувалась більш блідо, ніж гіаліновий хрящ (рис. 3.12), оскільки кісткова тканина, яка тут формується, характеризувалась не дуже щільним розташування пучків колагенових волокон кісткового матриксу (рис. 3.13.). Тут же виявлялись молоді остецити, які походили від хондроцитів гіалінового хряща, але, на відміну від зрілих хондроцитів, мали виразно оксифільну цитоплазму.

Нижче (відносно порожнини суглоба) зони енхондрального остеогенезу знаходилась вузька смужка незрілої кісткової тканини, матрикс якої був трохи базофільним (рис. 3.12.). В цій тканині знаходились остецити, які походили від зрілих хондроцитів.

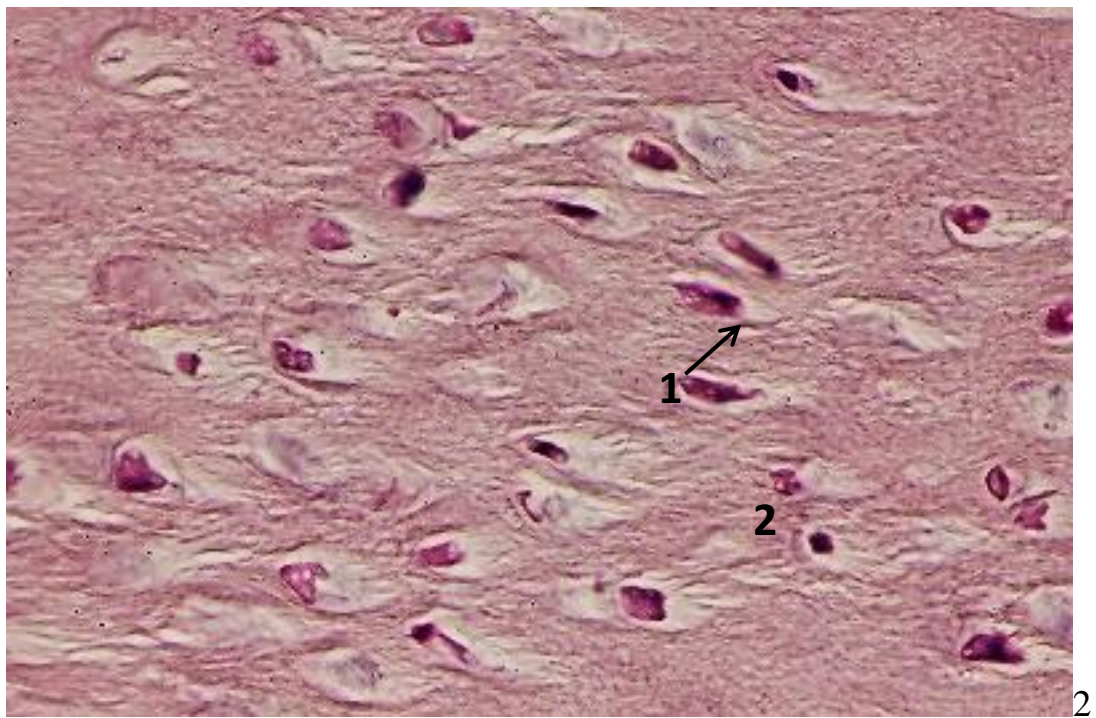


Рис. 3.13. Зона енхондрального остеогенезу епіфізу стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – молодий остецит із оксифільною цитоплазмою; 2 –

колагеновий матрикс кісткової тканини, що формується. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Тут же локалізувались і заповнені кістковим мозком вічка. У цих вічках на межі з кістковою тканиною виявлялись остеобласти. Це свідчило, що в даній ділянці епіфізів кісток, які утворюють колінний суглоб, відбуваються як процеси енхондрального остеогенезу, так і процеси інтрамембранозного остеогенезу, який забезпечується остеобластами, що утворюються в вічках кісткової тканини зі стовбурових клітин.

Нижче розташовувалась вже зріла кісткова тканина, в якій виявлялась невелика кількість остеонів типової мікроскопічної будови (рис. 3.11.). Але основна частина кісткової тканини в цій ділянці представлена губчастою кістковою тканиною, побудованою з трабекул (кісткових пластинок) різної товщини, простори між якими (вічка губчастої кісткової тканини) заповнені червоним кістковим мозком типової будови (рис. 3.14). Поверхня трабекул вкрита ендоостом, а самі трабекули у свої вузьких ділянках побудовані з паралельно розташованих кісткових пластинок, орієнтованих паралельно їх зовнішній поверхні, а в ділянках розширення трабекул була відсутня чітка пластинчаста будова кісткової тканини (рис. 3.15).

Під шаром губчастої кісткової тканини в епіфізах як стегнової, так і великогомілкової кістки, локалізується не товста епіфізарна пластинка, яка розташована перпендикулярно до поздовжньої осі кожної з цих кісток. Вона являє собою смужку гіалінового хряща, в якій хондроцити розташовуються в вигляді стовпчиків, орієнтованих паралельно поздовжній осі кістки (Рис. 3.16).

При цьому проліферація хондроцитів і незрілі хрящові клітини локалізувались в центральній частині цих стовпчиків (рис. 3.17). Дозрівання хондроцитів відбувалось в обидві сторони від центру епіфізарної пластинки (як по напрямку суглобового хряща, так і по напрямку діафізу).

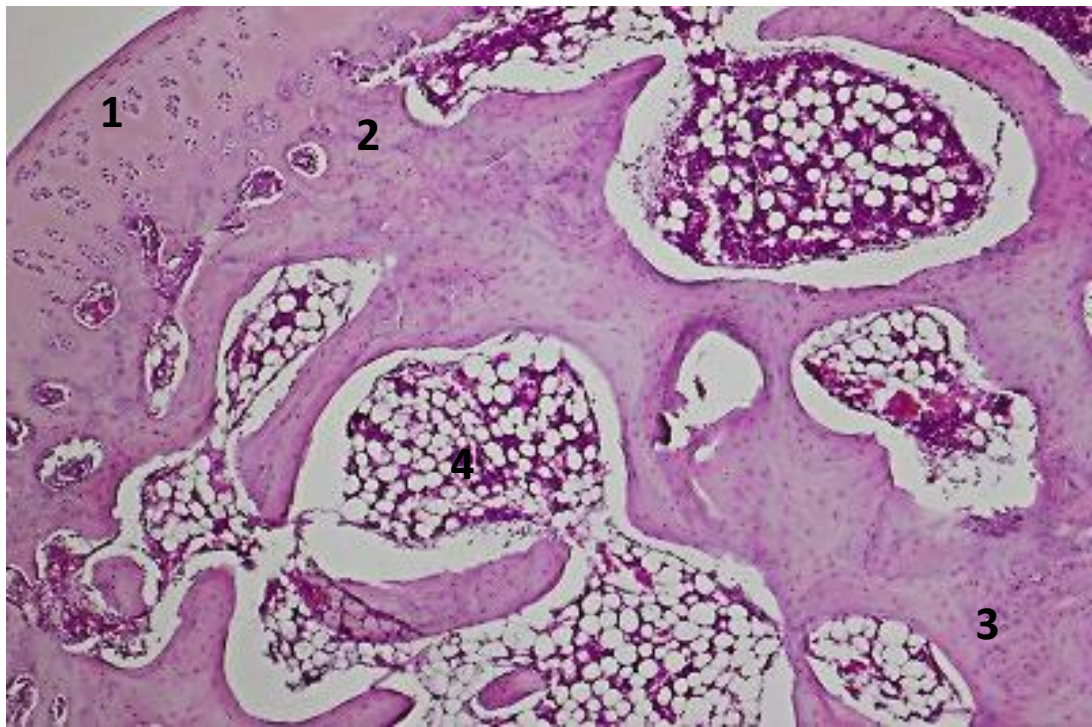


Рис. 3.14. Епіфіз стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – гіаліновий хрящ; 2 – субхондральна кісткова тканина; 3 – трабекула губчастої кісткової тканини; 4 – червоний кістковий мозок. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.



Рис. 3.15. Трабекули субхондральної губчастої кісткової тканини епіфізу великогомілкової кістки кролів контрольної групи: 1 – кісткові пластинки; 2 –

розширена частина трабекули без чітких кісткових пластинок; 3 – ендост; 4 – кістковий мозок. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

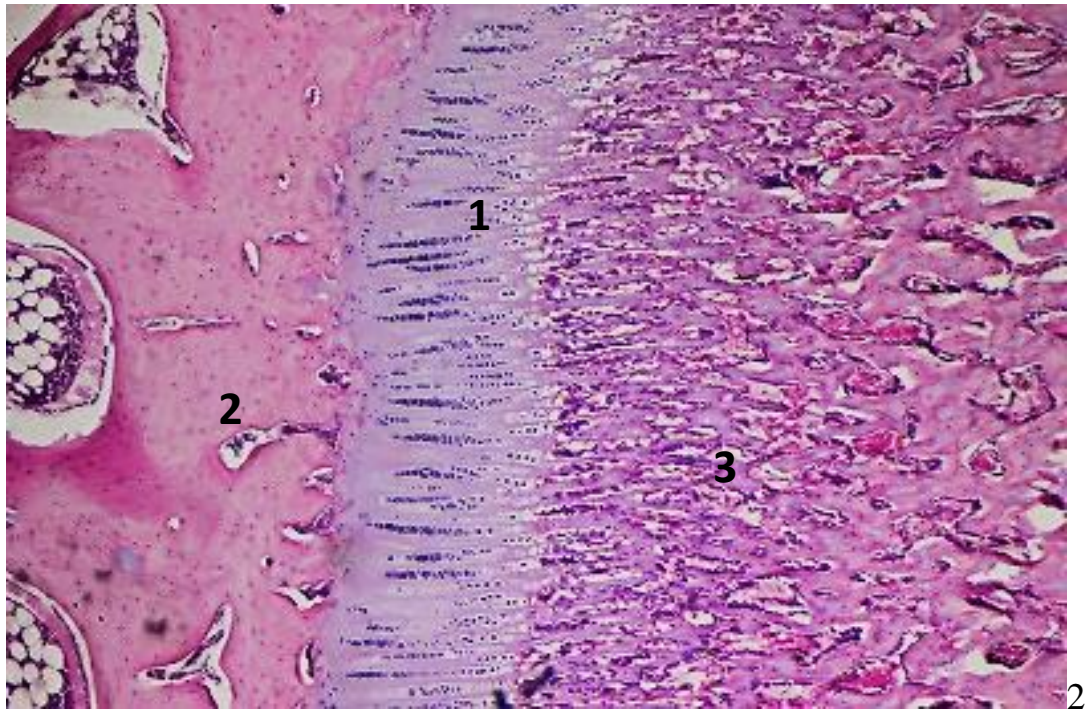


Рис. 3.16. Епіфізарна пластинка епіфіза стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – хрящова тканина; 2 – губчаста кісткова тканина епіфізу, розташована нижче суглобового хряща; 3 – фрагмент хрящової тканини в молодій губчастій кістковій тканині; 4 – ділянка формування трубчастої кістки діяфіза. Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

Зі сторони суглобового хряща реєструвалось виразне накопичення матриксу хрящової тканини і утворення невеликих ізогенних груп хондроцитів (рис. 3.18). На периферії епіфізарної пластинки хондроцити починали продукувати матрикс кісткової тканини, замурувались у нього і перетворювались на молоді остецити, які за морфологією ще були досить подібними до хондроцитів.

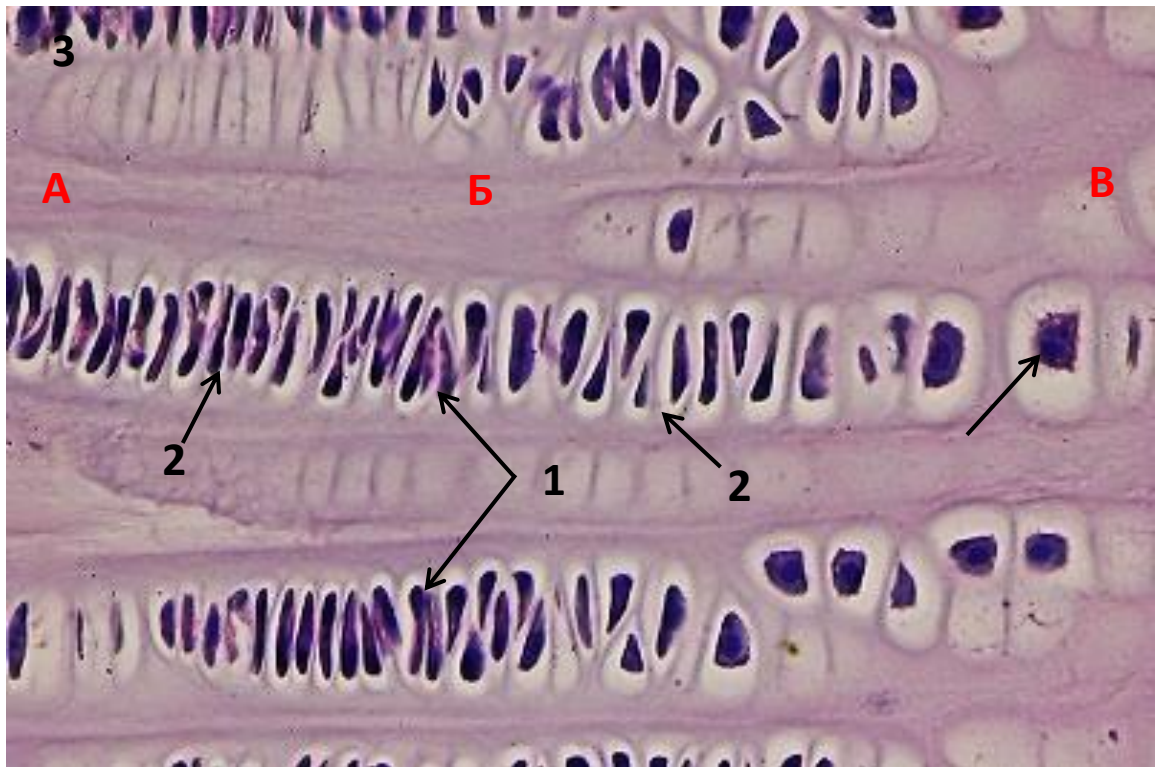


Рис. 3.17. Епіфізарна пластинка епіфіза стегнової кістки кролів контрольної групи (А – частина епіфізарної пластинки зі сторони суглобового хряща; Б – центральна частина епіфізарної пластинки; В – частина епіфізарної пластинки зі сторони діафіза): 1 – проліферація хондроцитів; 2 – молоді хондроцити; 3 – зрілі хондроцити. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

Поряд з цим, у вічках губчастої кісткової тканини, що були розташовані біля епіфізарної пластинки, реєструвався інтенсивний інтрамембранозний остеогенез, морфологічним проявом якого була велика кількість щільно розташованих, місцями в 2 ряди, остеобластів (рис. 3.19). В новоутвореній у цій ділянці молодій кістковій тканині ще виявлялись окремі, невеликі за розмірами вогнища матриксу хрящової тканини, що свідчило про ще незавершений у цій ділянці остеогенез.

Зі сторони діафізу на периферії епіфізарної пластинки гіпертрофія хрящового матриксу не відбувалась, а зрілі хондроцити зазнавали апоптозу (рис. 3.20).

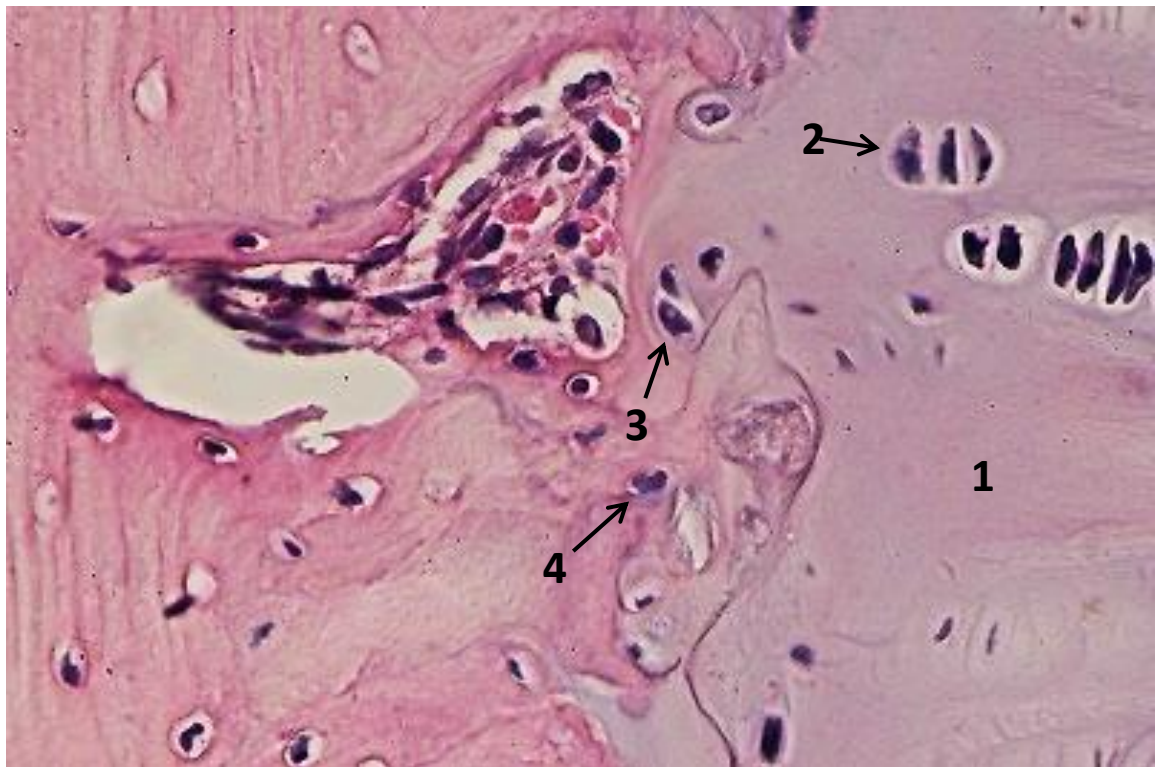


Рис. 3.18. Ділянка губчастої кістки епіфіза стегнової кістки кролів контрольної групи, що прилягає до епіфізарної пластинки: 1 – матрикс епіфізарної пластинки; 2 – ізогенна група хондроцитів; 3 – хондроцит, який замурується в молоду губчасту кісткову тканину, розташовану під суглобовим хрящем; 4 – хондроцит у молодій губчастій кістковій тканині. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Внаслідок цього під епіфізарною пластинкою утворювались досить тонкі смужки матриксу хрящової тканини, відділені одна від одної невеликими проміжками, які відповідали колонкам хондроцитів у епіфізарній пластинці. На поверхні смужок хрящової тканини з'являлись преостеобласти, які диференціювались у остеобласти. Преостеобласти являли собою витягнуті вздовж поверхні хрящової тканини клітини з великими, інтенсивно зафарбованими гематоксиліном ядрами і невеликим об'ємом цитоплазми, у той час як остеобласти являли собою клітини більших розмірів з великими круглими чи дещо овальними ядрами та досить великою, базофільною цитоплазмою (рис. 3.20, 3.21).

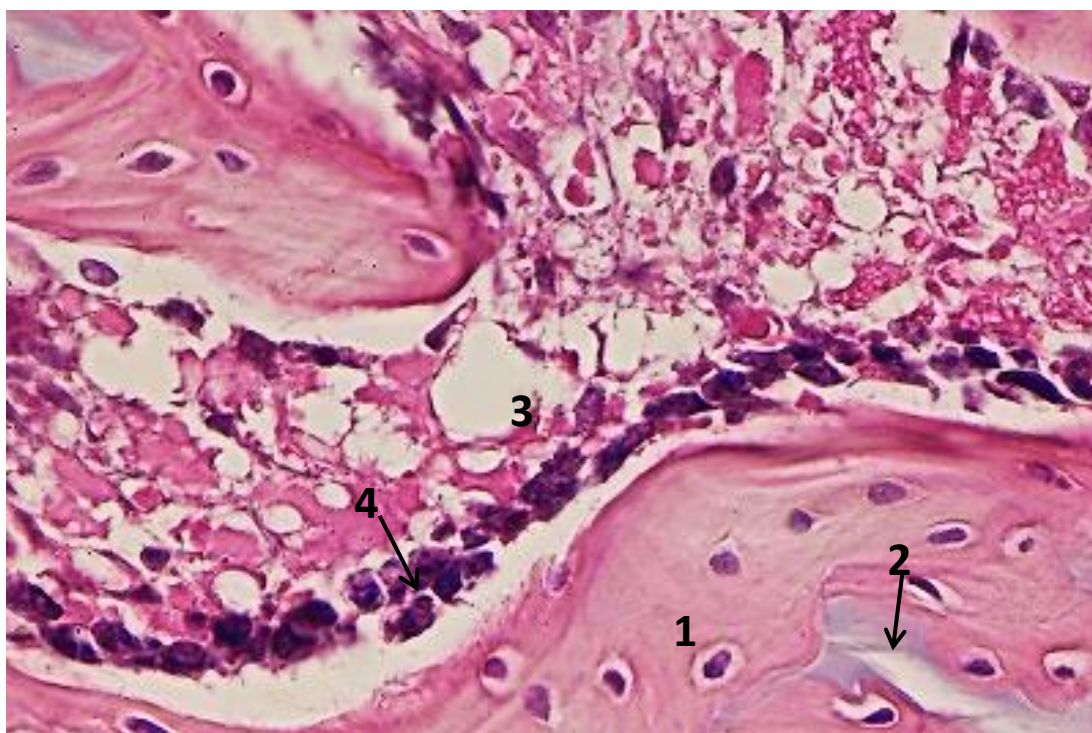


Рис. 3.19. Губчаста кісткова тканина, розташована безпосередньо над епіфізарною пластинкою епіфіза великогомілкової кістки кролів контрольної групи: 1 – молода кісткова тканинна; 2 – вогнище матриксу хрящової тканини в молодій кістковій тканині; 3 – вічко губчастої кісткової тканини; 4 – остеобласти. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

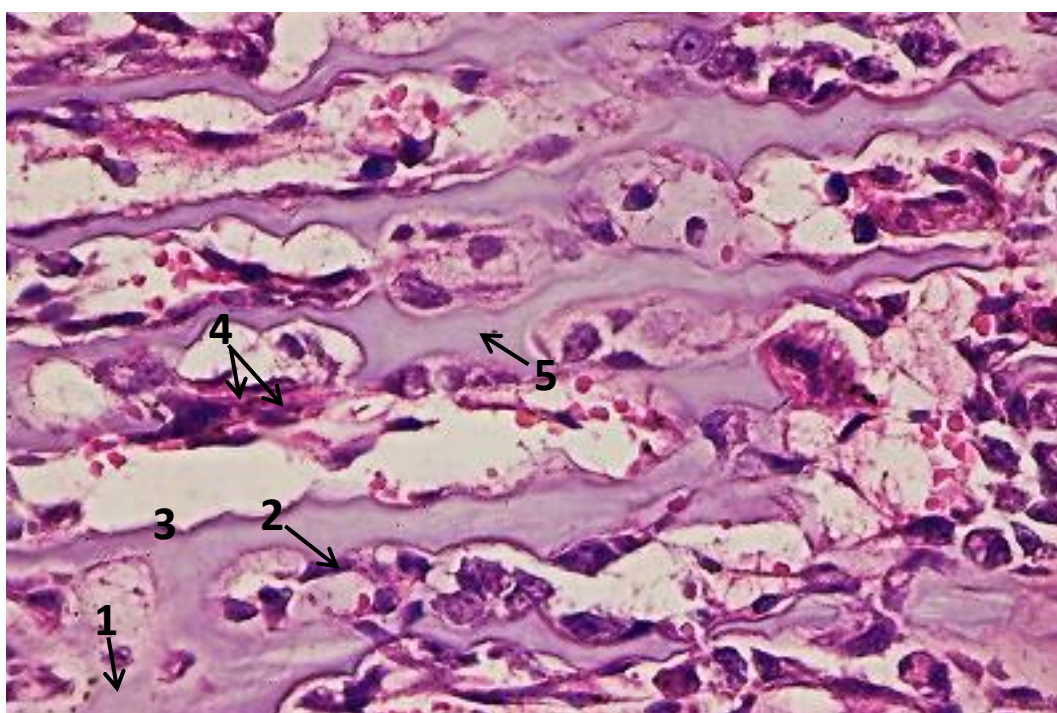


Рис. 3.20. Ділянка формування кісткової тканини у напрямку діафізу, розташована безпосередньо під епіфізарною пластинкою великогомілкової кістки кролів контрольної групи: 1 – апоптоз хондроциту; 2 – тонка смужка матриксу хрящової тканини; 3 – проміжок між смужками матриксу хрящової тканини; 4 – молоді остеобласти. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Останнє свідчило про інтенсивний синтез цими клітинами білкових речовин, а саме компонентів матриксу кісткової тканини, що підтверджується відкладанням новоутвореного незрілого кісткового матриксу на поверхні смужок хрящової тканини в ділянках розташування остеобластів (рис. 3.21).

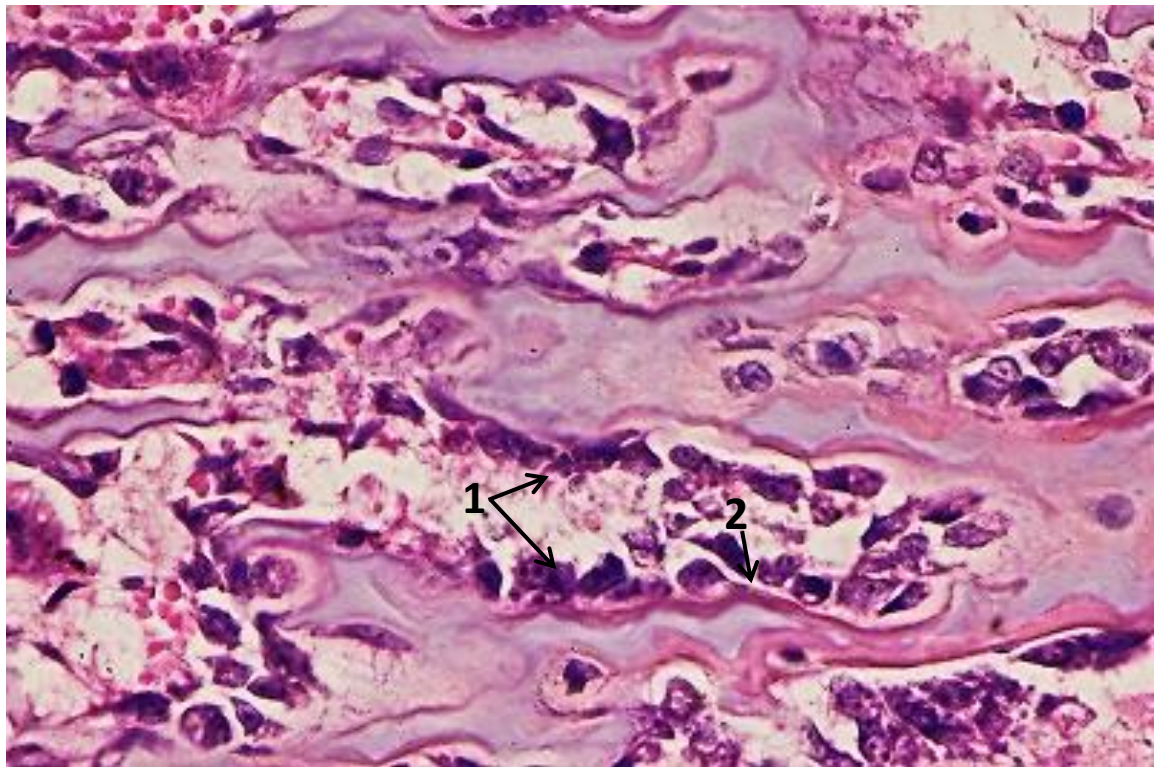


Рис. 3.21. Ділянка формування кісткової тканини у напрямку діафізу, (трохи віддалено від епіфізарної пластинки стегнової кістки кролів контрольної групи): 1 – остеобласти; 2 – новоутворена молода кісткова тканинна на поверхні смужки матриксу хрящової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Таким чином, центральна частина епіфізарної пластинки являє собою незрілий хрящ, а його периферичні частини по обидва боки від центральної частини – зрілий хрящ, який переходить у зону інтенсивного остеогенезу, який продовжується у кістковій тканині, розташованій з боку діафізу (рис. 3.22, 3.23).

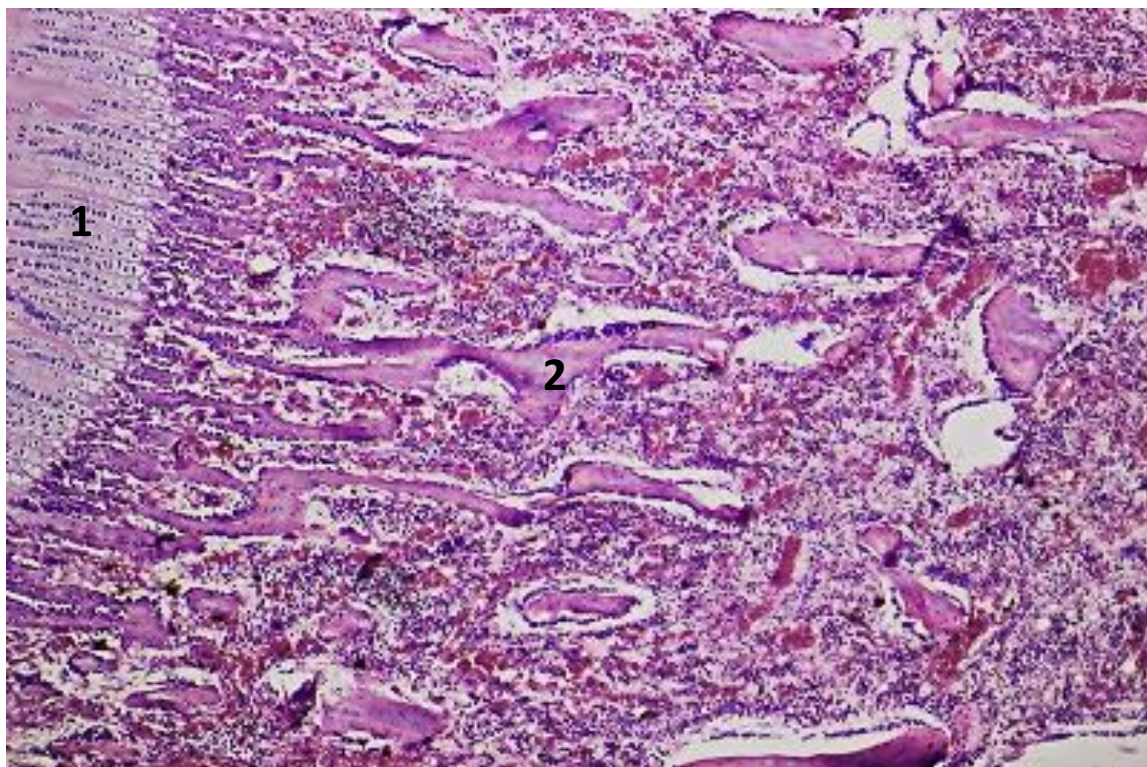


Рис. 3.22. Ділянка формування кісткової тканини у напрямку діафізу стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – епіфізарна пластинка; 2 – губчаста кісткова тканина. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

Остеогенез у цій ділянці вирізняється надзвичайною інтенсивністю, про що свідчить щільне розташування остеобластів, нерідко в декілька рядів, на поверхні кісткової тканини, що формується (рис. 3.23). На нашу думку це зумовлено поступовим формуванням компактної кістки діафізу, остеони якої характеризуються значною кількістю кісткової тканини, що оточує канали остеонів невеликого діаметру.

У вічках губчастої кісткової тканини, розташованою під епіфізарною пластинкою з боку діяфізу, виявляється типовий червоний кістковий мозок з виразно розширеними, переповненими кров'ю кровоносними судинами (рис. 3.23).

Результати проведених нами гістологічних досліджень свідчать, що в ділянці епіфізів стегнової і великогомілкової кісток колінного суглоба відбувається як енхондральний, так і інтрамембранозний остеогенез. У цілому, цей остеогенез можна підсумувати наступним чином.

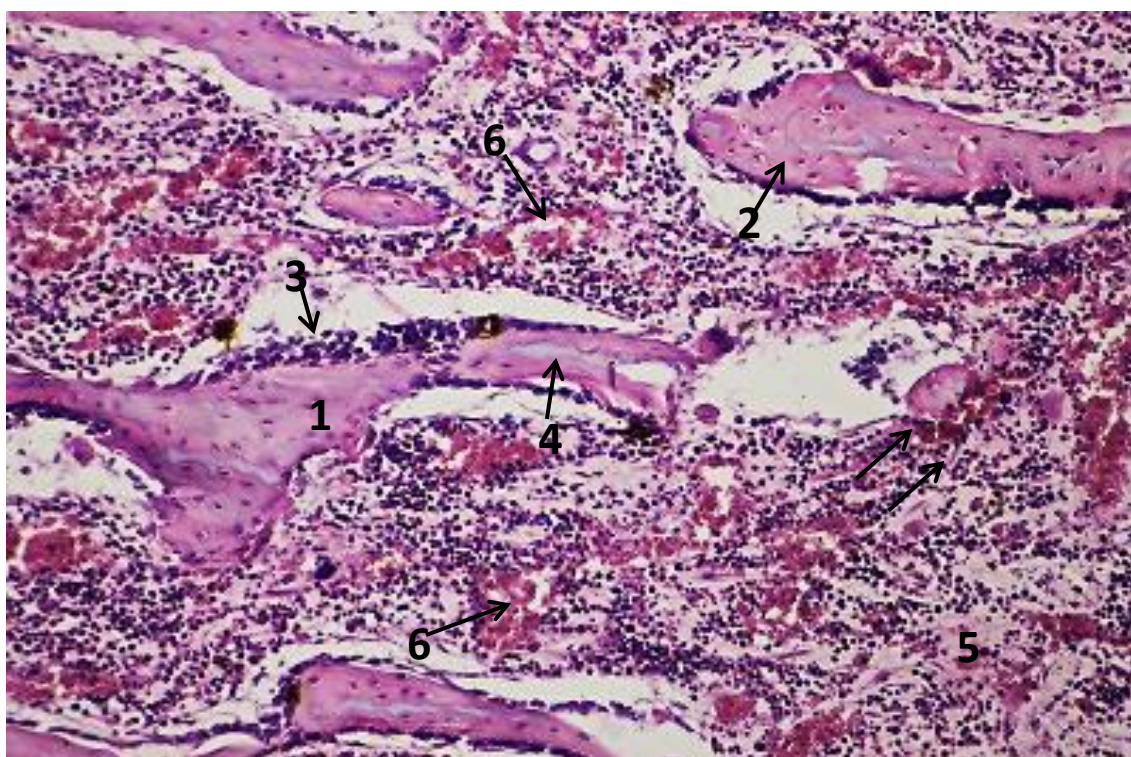


Рис. 3.23. Ділянка формування кісткової тканини у напрямку діяфізу стегнової кістки кролів контрольної групи: 1 – кісткова трабекула губчастої кісткової тканини; 2 – молода кісткова тканина; 3 – остеобласти; 4 – залишок хрящової тканини; 5 – заповнене червоним кістковим мозком вічко губчастої кісткової тканини; 6 – розширені, переповнені кров'ю кровоносні судини. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Енхондральний остеогенез відбувається з двох сайтів: з боку суглобового хряща і з боку нижче розташованої епіфізарної пластинки (рис. 3.24). З боку суглобового хряща він спрямований на утворення губчастої кісткової тканини, розташованої під суглобовим хрящем. Одночасно кісткова тканина під суглобовим хрящем утворюється і шляхом інтрамембранозного остеогенезу.

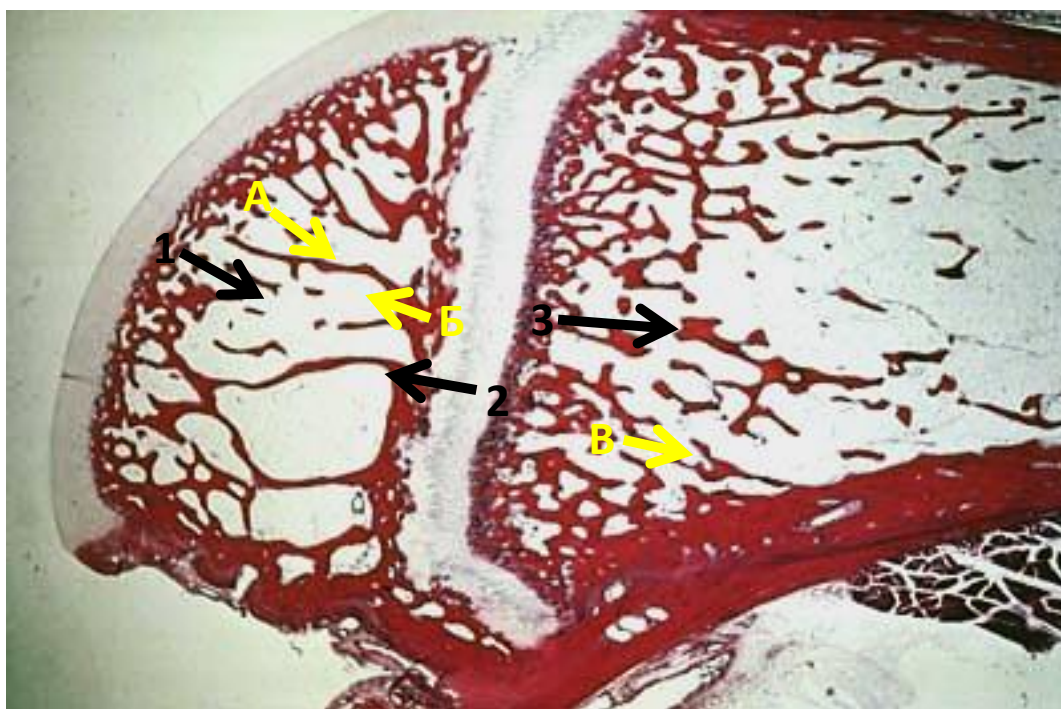


Рис. 3.24. Напрямки остеогенезу в епіфізах стегнової і великогомілкової кісток, які утворюють колінний суглоб: 1 – напрямок енхондрального остеогенезу з боку суглобового хряща; 2 і 3 – напрямки енхондрального остеогенезу з боку епіфізарної пластинки; А – інтрамембранозний остеогенез під суглобовим хрящем; Б і В – інтрамембранозний остеогенез по обидва боки від епіфізарної лінії

З боку епіфізарної пластинки остеогенез спрямований у двох напрямках: як на утворення кісткової тканини, розташованої під суглобовим хрящем, так і на утворення губчастої кісткової тканини, розташованої з боку діафізів цих трубчастих кісток. Остання в подальшому поступово перетворюється на компактну кісткову тканину. Одночасно в цих двох напрямках кісткова тканина

безпосередньо над і під епіфізарною пластинкою утворюється і шляхом інтрамембранозного остеогенезу (рис. 3.24).

3.5.1. Гістологічні дослідження будови епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, за введення препарату Yellow peel.

Було проведено вивчення мікроскопічних змін за введення ретинолу ацетату в динаміці їх розвитку. З'ясовано, що мікроскопічні зміни при введенні препарату Yellow peel в усі терміни спостережень були подібними, як в епіфізі стегнової кістки, так і в епіфізі великогомілкової кістки. На 7 добу найбільш виразні мікроскопічні зміни реєструвались у суглобових хрящах епіфізів обох кісток та в синовіальній оболонці колінного суглоба.

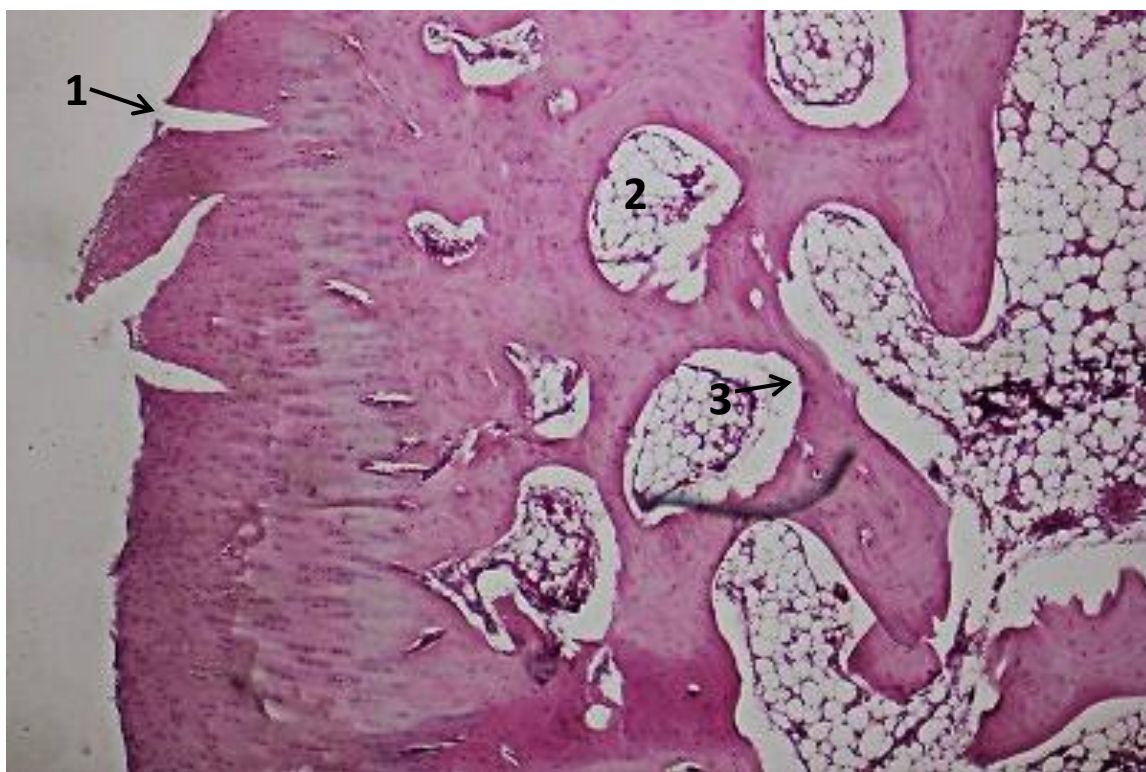


Рис. 3.25. Епіфіз стегнової кістки кроля на 7 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – поверхнева тріщина суглобового хряща; 2 – відсутність кровотворних клітин у кістковому мозку; 3 – відсутність остеобластів на межі кісткової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

У суглобовому хрящі виявлялись поверхневі тріщини (рис. 3.25). На більшості ділянок суглобового хряща охрястя було відсутнє та реєструвалось руйнування хондробластів (рис. 3.26). Між стовпчиками хондроцитів суглобового хряща утворювались щілини (рис. 3.27). Такі щілини утворювались внаслідок виразних змін міжклітинної речовини суглобового хряща. Вона була представлена переважно волокнистим компонентом, а кількість основної речовини була помітно зменшена (рис. 3.28).

Встановлені нами зміни міжклітинної речовини в цей термін спостережень свідчили про значні порушення синтетичної функції хондроцитів, які продукували помітно меншу кількість основної речовини міжклітинної речовини гіалінового хряща.



Рис. 3.26. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки кроля на 7 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – охрястя; 2 – відсутність охрястя; 3 – руйнування хондробласту. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

Про значне зменшення синтезу білкових речовин хондроцитами свідчила відсутність базофілії їх цитоплазми (рис. 3.28).

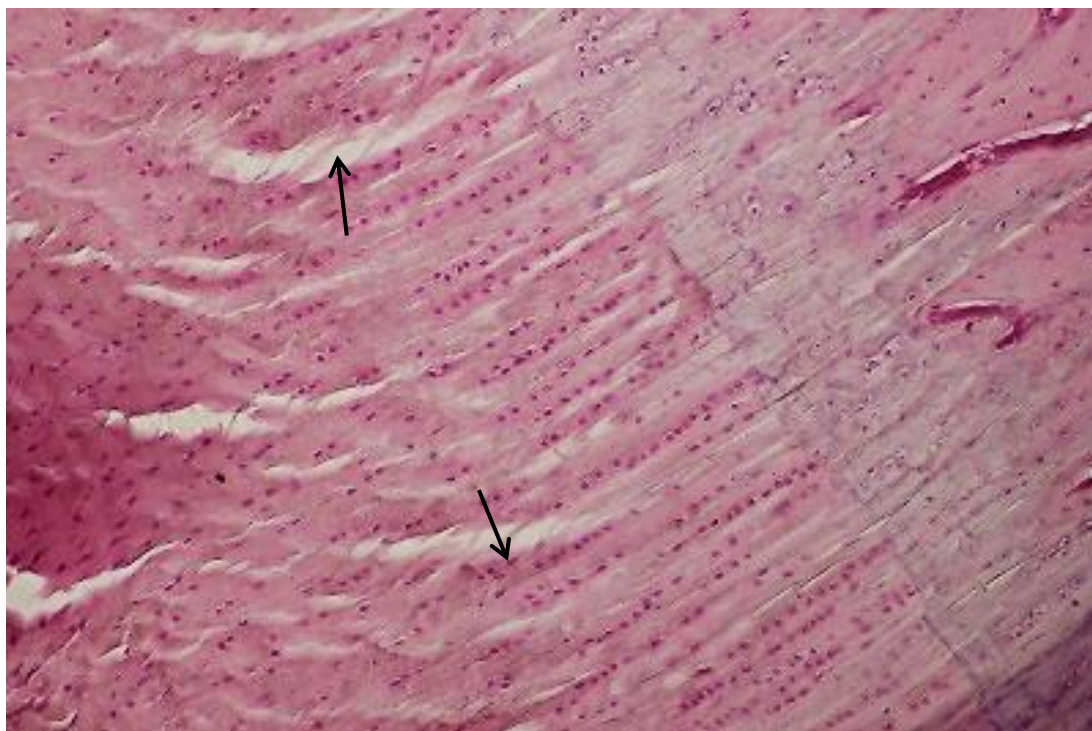


Рис. 3.27. Хрящ епіфізу стегнової кістки кроля на 7 добу після введення препарату Yellow peel: щілини між стовпчиками хондроцитів (показано стрілками). Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

На 7 добу після введення препарату Yellow peel мікроскопічні зміни виявлялися не тільки в суглобовому хрящі, але і в інших, глибше розташованих структурних компонентах епіфізів обох кісток, що утворюють колінний суглоб. У червоному кістковому мозку губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, майже повністю припинялось кровотворення (рис. 3.25). Тут же зареєстровано й повне припинення інтрамембранозного остеогенезу, про що свідчила повна відсутність остеобластів на меж кісткової тканини вічок губчастої кістки (рис. 3.26, 3.29).

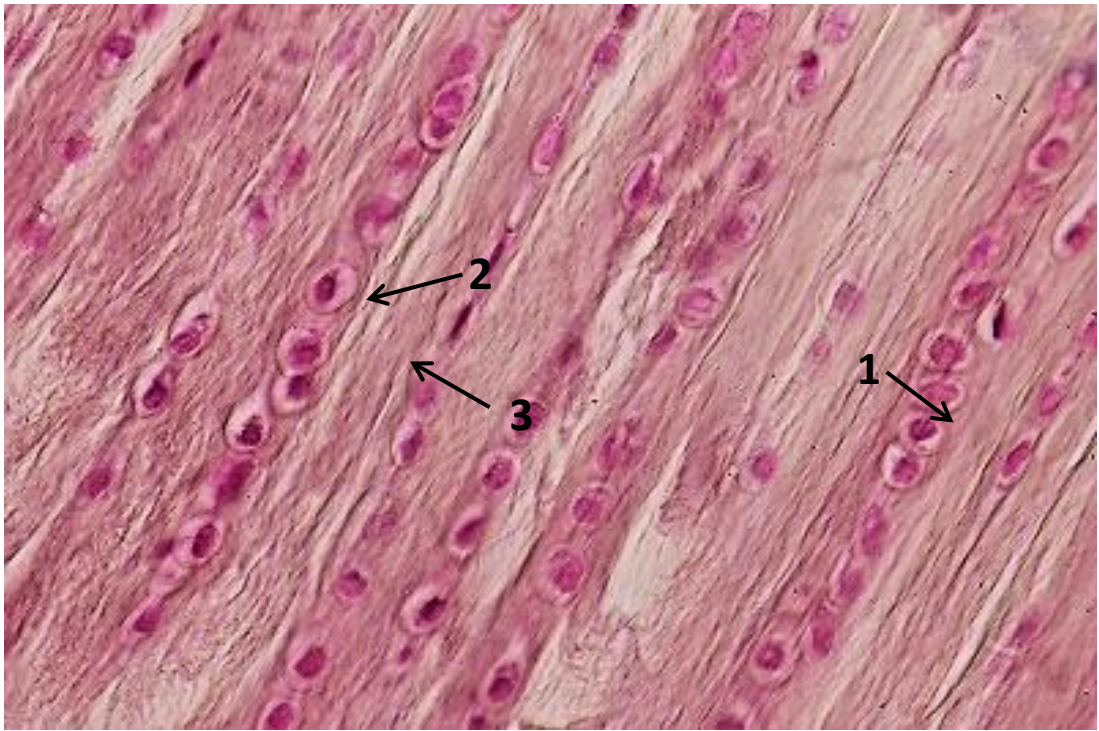


Рис. 3.28. Хрящ епіфізу великогомілкової кістки кроля на 7 добу після введення препарату Yellow reel: 1 – стовпчик хондроцитів; 2 – оксифільна цитоплазма хондроцита; 3 – волокна міжклітинної речовини хрящової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

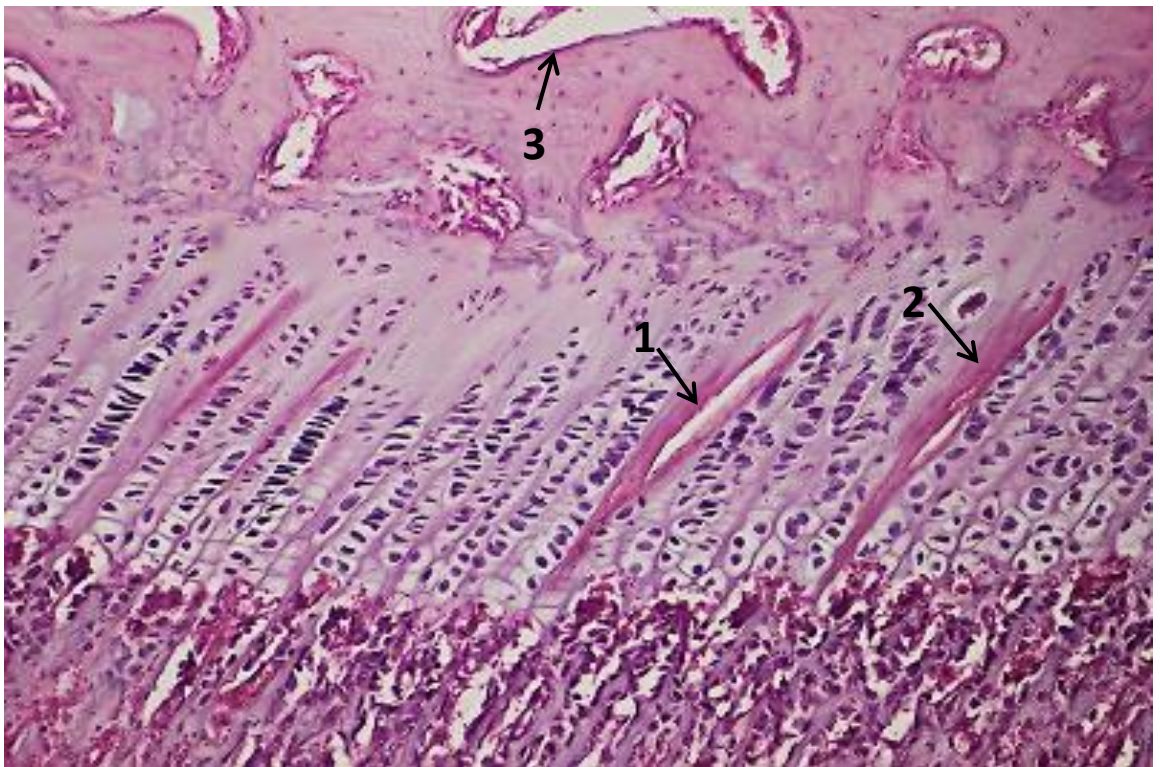


Рис. 3.29. Епіфізарна пластинка великогомілкової кістки кроля на 7 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – щілина між стовпчиками хондроцитів; 2 – оксифільна міжклітинна речовина хрящової тканини; 3 – відсутність остеобластів на межі кісткової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

Незначні мікроскопічні зміни також були нами встановлені й у епіфізарній пластинці. Тут, як і в суглобовому хрящі, з'являлись щілини між стовпчиками хондроцитів, проте кількість таких щілин порівняно з суглобовим хрящем була помітно менша. Крім того, основна речовина хрящової тканини поблизу цих щілин ставала оксифільною (рис. 3.29). Такі зміни свідчили про порушення процесів синтезу в цитоплазмі хондроцитів, проте таке порушення було значно меншим, порівняно з суглобовим хрящем.

Крім цього, в цей термін спостережень нами було зареєстровано і мікроскопічні зміни синовіальної оболонки колінного суглоба, що характеризувались її набряком і дезорганізацією (рис. 3.30).

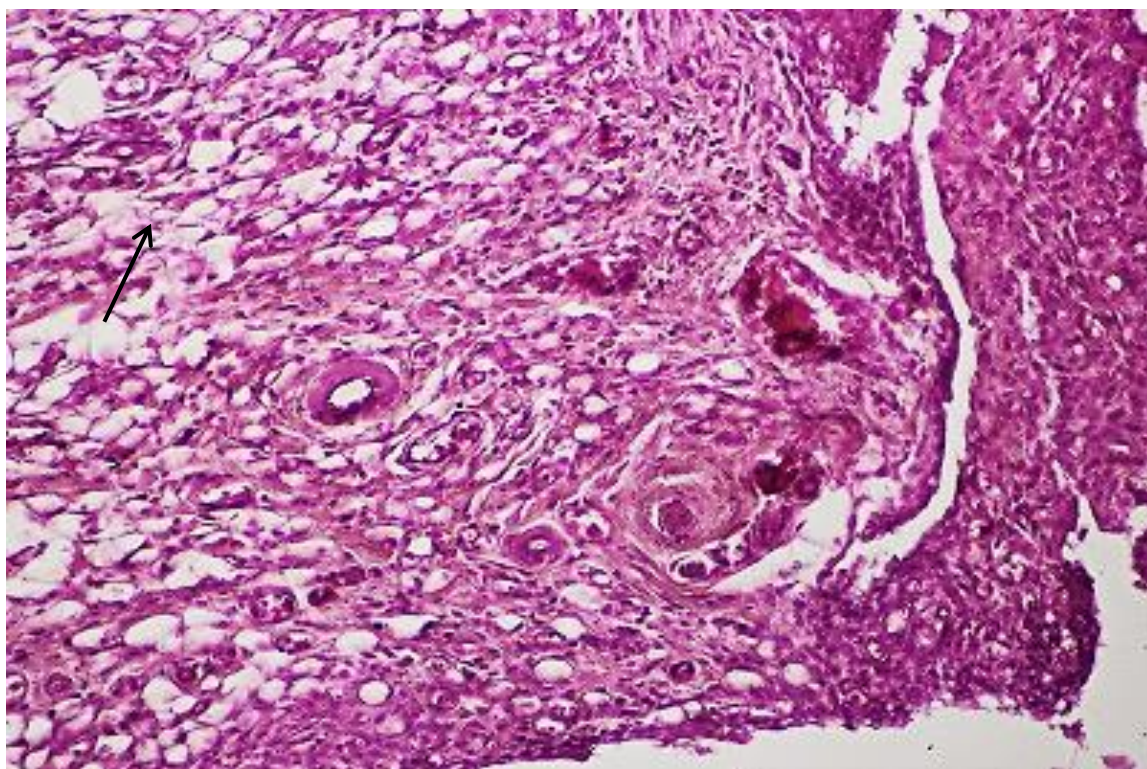


Рис. 3.30. Синовіальна оболонка колінного суглоба кроля на 7 добу після введення препарату Yellow peel: набряк і дезорганізація (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

На 14 добу після введення препарату Yellow peel мікроскопічні зміни в епіфізах обох кісток посилювались. Кількість поверхневих тріщин суглобового хряща помітно збільшувалась. Вони ставали більш глибокими (рис. 3.31). Суглобова щілина помітно звужувалась (рис. 3.32).

На ділянках суглобового хряща, де тріщини були відсутні, реєструвалось виразне потоншення цього хряща (рис. 3.33). На нашу думку потоншення суглобового хряща було наслідком відсутності охрястя і руйнування хондробластів, встановлені нами на 7 добу, що спричинило порушення процесів формування і відновлення суглобового хряща.

На більшості ділянок потоншеного суглобового хряща реєструвались відсутність охрястя чи відшарування від нижче розташованої хрящової тканини значних його ділянок (рис. 3.33).

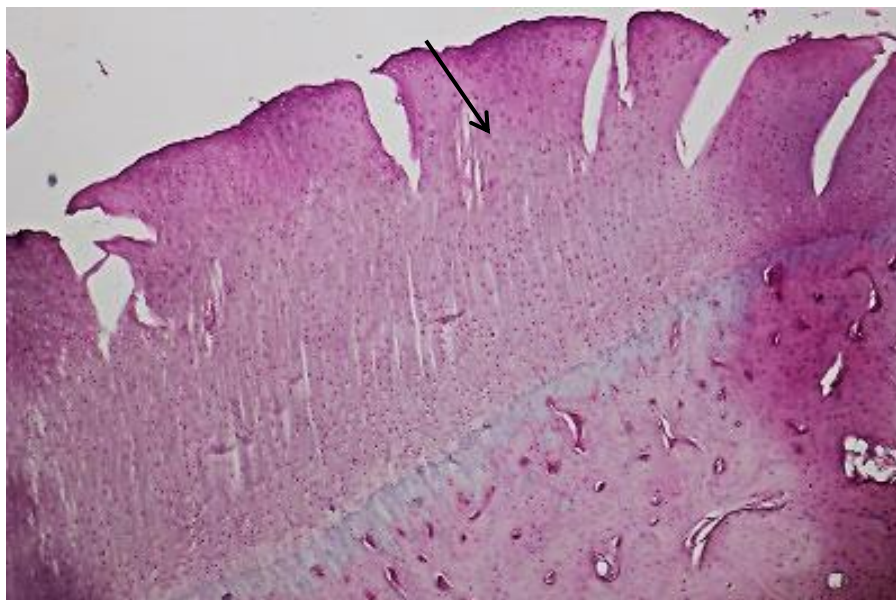


Рис. 3.31. Суглобовий хрящ епіфізу стегнової кістки кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: поверхнева тріщина суглобового хряща (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

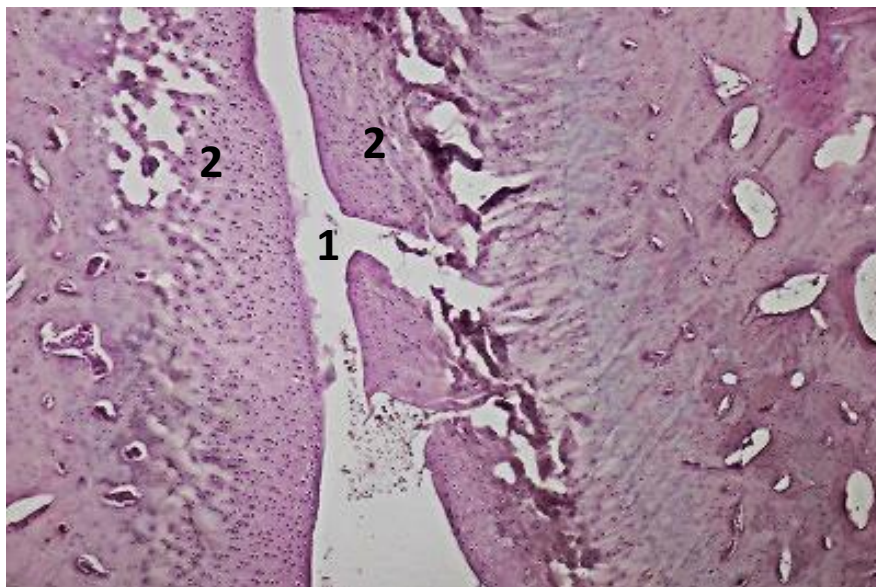


Рис. 3.32. Суглобовий хрящ епіфізів стегнової та великогомілкової кісток кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – виразно звужена суглобова щілина; 2 – вогнище лізису суглобового хряща. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

У потоншених ділянках суглобового хряща було встановлено некротичні частини хондроцитів і значні порушення утворення матриксу хрящової тканини, що проявлялось його нерівномірним зафарбовуванням (рис. 3.34). Хондроцити не утворювали типових стовпчиків, а морфологічні ознаки енхондрального остеогенезу були відсутні.

Поряд з цим на деяких ділянках епіфізів обох кісток реєструвались досить великі вогнища лізису суглобового хряща в його нижній частині, що прилягала до субхондральної губчастої кістки (рис. 3.32).

Зміни губчастої кісткової тканини, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, були аналогічні таким на 7 добу після введення ретинолу ацетату.

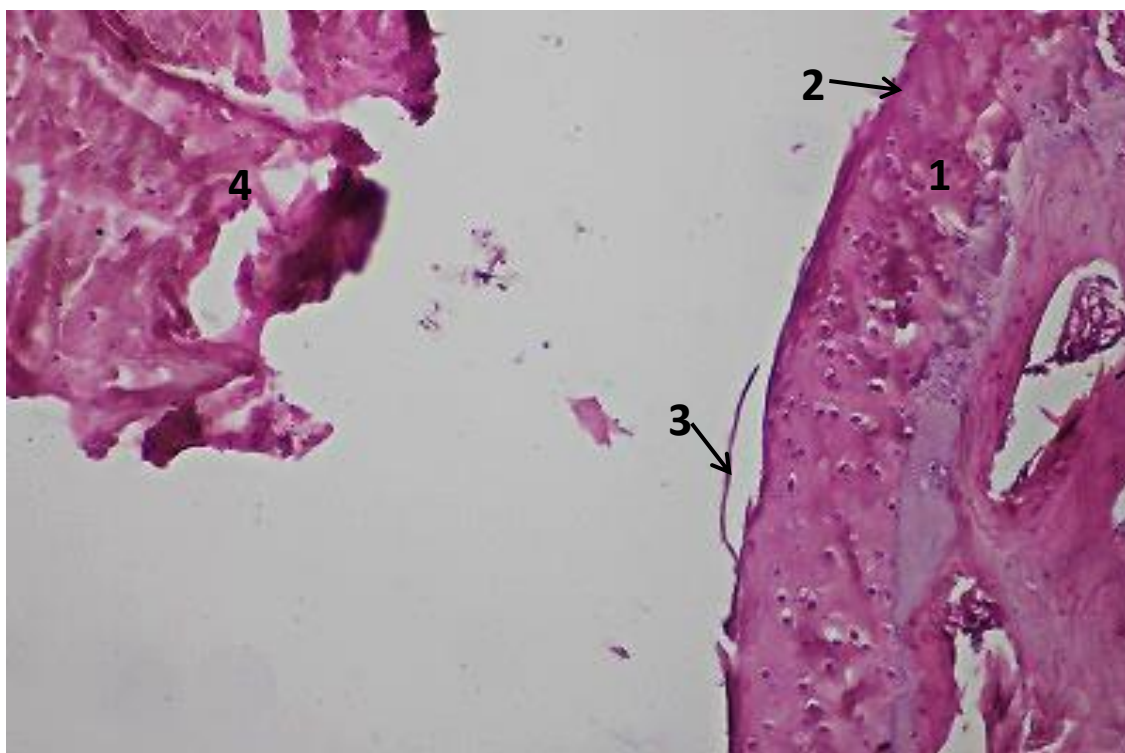


Рис. 3.33. Суглобовий хрящ епіфізу стегнової кістки кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – потоншений суглобовий хрящ; 2 – відсутність охрястя; 3 – відшарування ділянки охрястя від поверхні суглобового хряща; 4 – некроз і руйнування синовіальної оболонки. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

Епіфізарна пластинка в цей термін спостережень ставала нерівною (рис. 3.35). Матрикс хрящової тканини на більшості ділянок був нерівномірно зафарбований, а хондроцити на багатьох ділянках були розташовані неупорядковано – вони не утворювали типових для епіфізарної пластинки стовпчиків, а були безладно розсіяні серед матриксу. Останній містив дуже невелику кількість основної речовини (рис. 3.36).

У хрящовій тканині місцями також виявлялись досить великі порожнини неправильної форми, а сама хрящова тканина подекуди впиалася в кісткову тканину губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою (рис. 3.35).

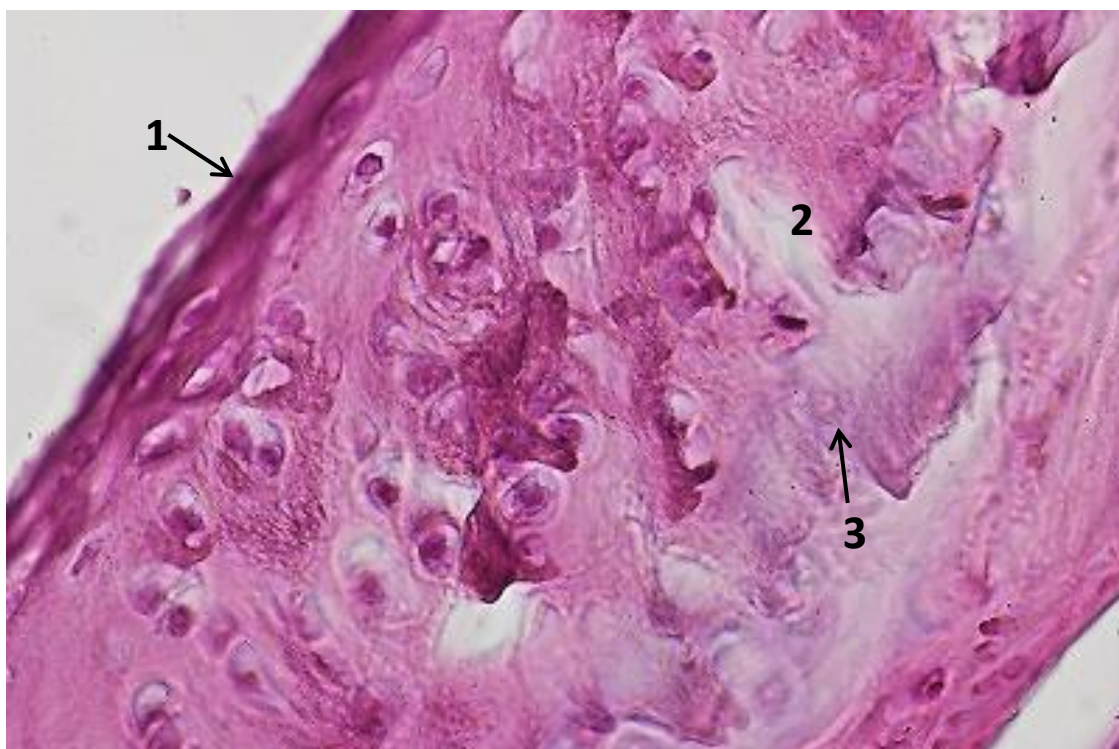


Рис. 3.34. Суглобовий хрящ епіфізу великогомілкової кістки кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – охрястя; 2 – нерівномірно зафарбований матрикс хрящової тканини; 3 – некроз хондроциту. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

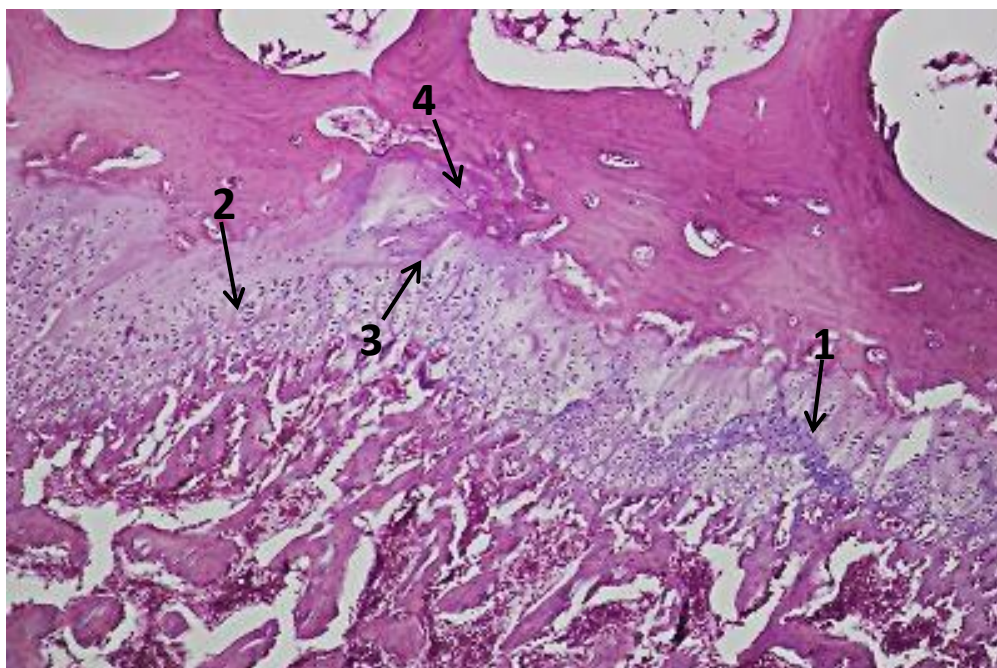


Рис. 3.35. Епіфізарна пластинка стегнової кістки кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – слабке зафарбовування матриксу хрящової

тканини; 2 – невпорядковане розташування хондроцитів; 3 – порожнина в хрящовій тканині; 4 – випинання хрящової тканини в губчасту кісткову тканину між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.



Рис. 3.36. Епіфізарна пластинка великогомілкової кістки кроля на 14 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – некроз хондроциту в ділянці проліферації хрящових клітин; 2 – руйнування хондроцитів біля губчастої кісткової тканини між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 3 – волокна міжклітинної речовини хрящової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

Останнє свідчило про порушення енхондрального остеогенезу кістки цієї частини кісткової тканини діафізу. Таким чином, у цей термін спостережень у губчастій кістці, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, порушувався як енхондральний, так і інтрамембранозний остеогенез.

На 21 добу після введення препарату Yellow peel реєструвалось значне руйнування структури суглобового хряща епіфізів обох кісток. У порожнині колінного суглоба виявлялись відокремлені фрагменти суглобового хряща (рис. 3.37). Також реєструвались досить великі ділянки частково відокремленої хрящової тканини, яка ще зберігала незначний зв'язок із суглобовим хрящем.

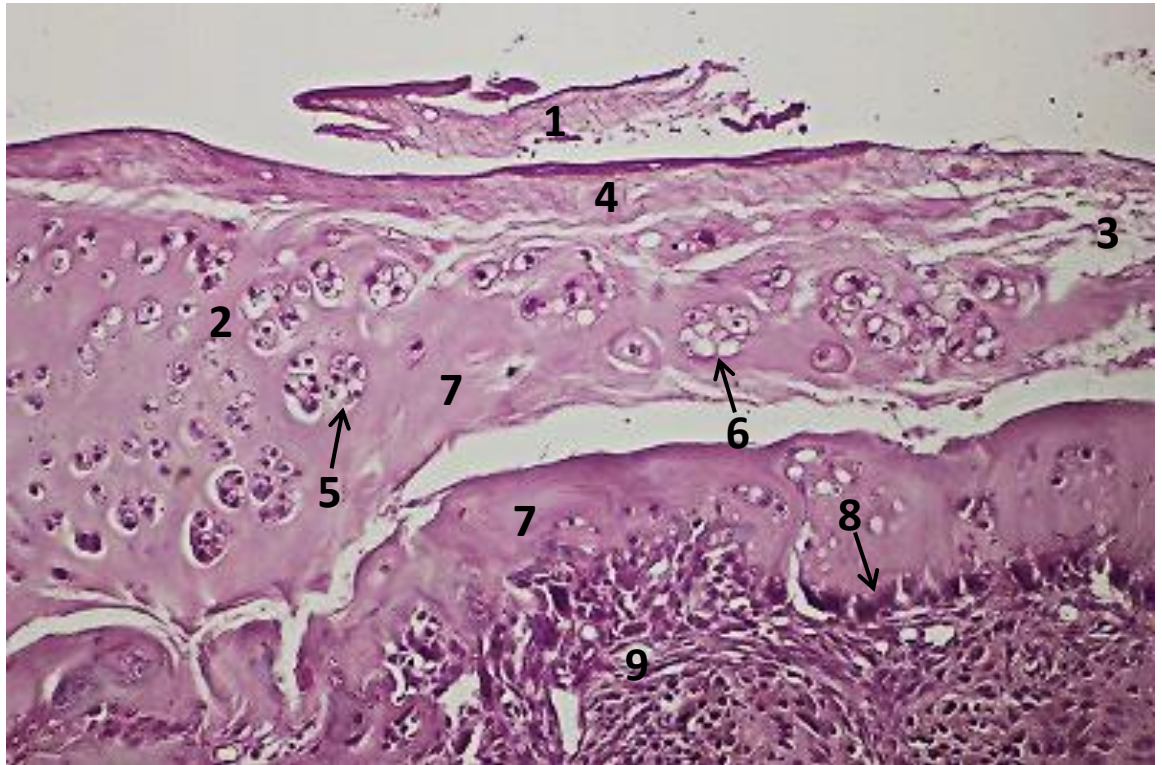


Рис. 3.37. Епіфіз стегнової кістки кроля на 21 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – відокремлений фрагмент суглобового хряща в порожнині суглоба; 2 – частково відокремлений фрагмент суглобового хряща; 3 – руйнування суглобового хряща; 4 – некроз суглобового хряща; 5 – ізогенна група хондроцитів; 6 – порожні камери хондроцитів ізогенної групи; 7 – відсутність хондроцитів у суглобовому хрящі; 8 – хондрокласти; 9 – волокниста сполучна тканина. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

Сам суглобовий хрящ на багатьох ділянках був зруйнований чи некротизований (рис. 3.37). Тут же реєструвалось руйнування хондробластів і хондроцитів та порожні камери цих клітин (рис. 3.27).

Також нами було встановлено значне порушення енхондрального остеогенезу з боку суглобового хряща. Це морфологічно проявлялось відсутністю хондроцитів на одних його ділянках та утворенням ізогенних груп хондроцитів без формування типових для енхондрального остеогенезу

стовпчиків хондроцитів. Крім того, частина камер в ізогенних групах хондроцитів була порожня внаслідок руйнування цих клітин (рис. 3.37).

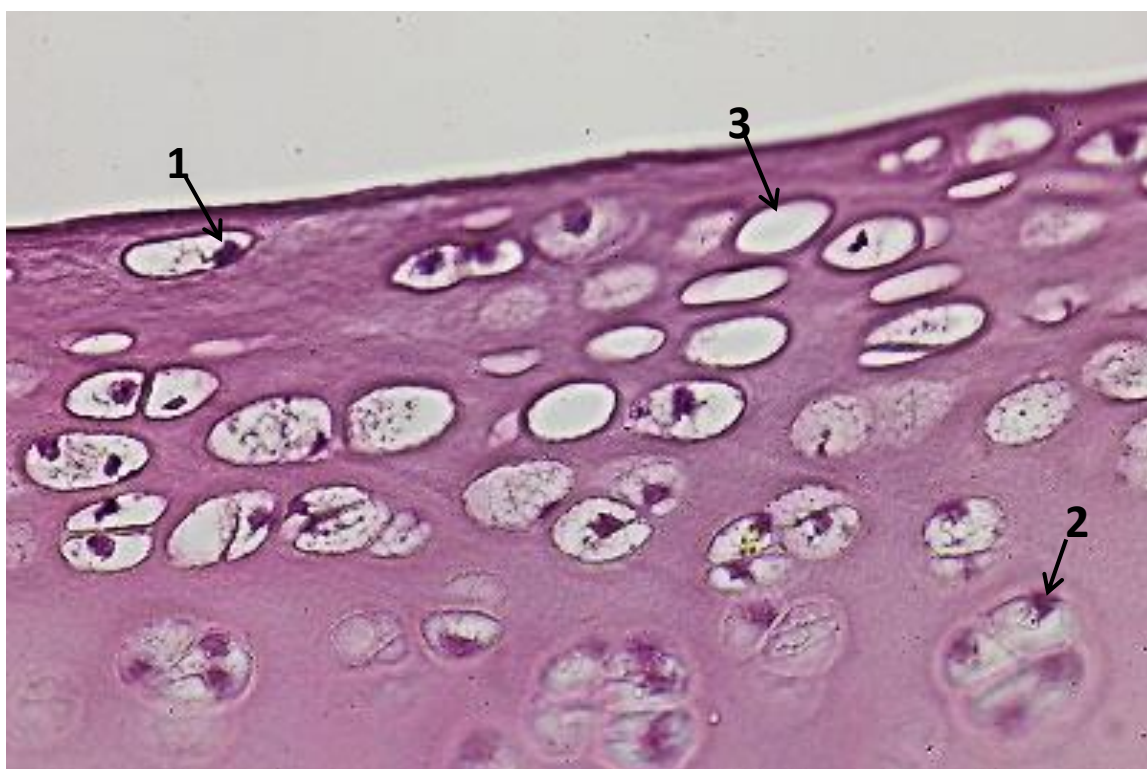


Рис. 3.38. Суглобовий хрящ епіфізу великогомілкової кістки кроля на 21 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – руйнування хондробласту; 2 – руйнування хондроциту; 3 – порожня камера хондробласту. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

У цей термін спостережень під суглобовим хрящем на великих ділянках виявлялась не кісткова, а волокниста сполучна тканина. Аналогічна тканина також заміщувала червоний кістковий мозок у кісткових вічках (рис. 3.38). На нашу думку розростання волокнистої сполучної тканини між суглобовим хрящем і нижче розташованою губчастою кістковою тканиною було зумовлено двома факторами. В першу чергу тим, що ця тканина заміщувала дефекти, які утворилися внаслідок лізису хрящової тканини, який був нами зареєстрований на 14 добу після введення препарату Yellow peel.

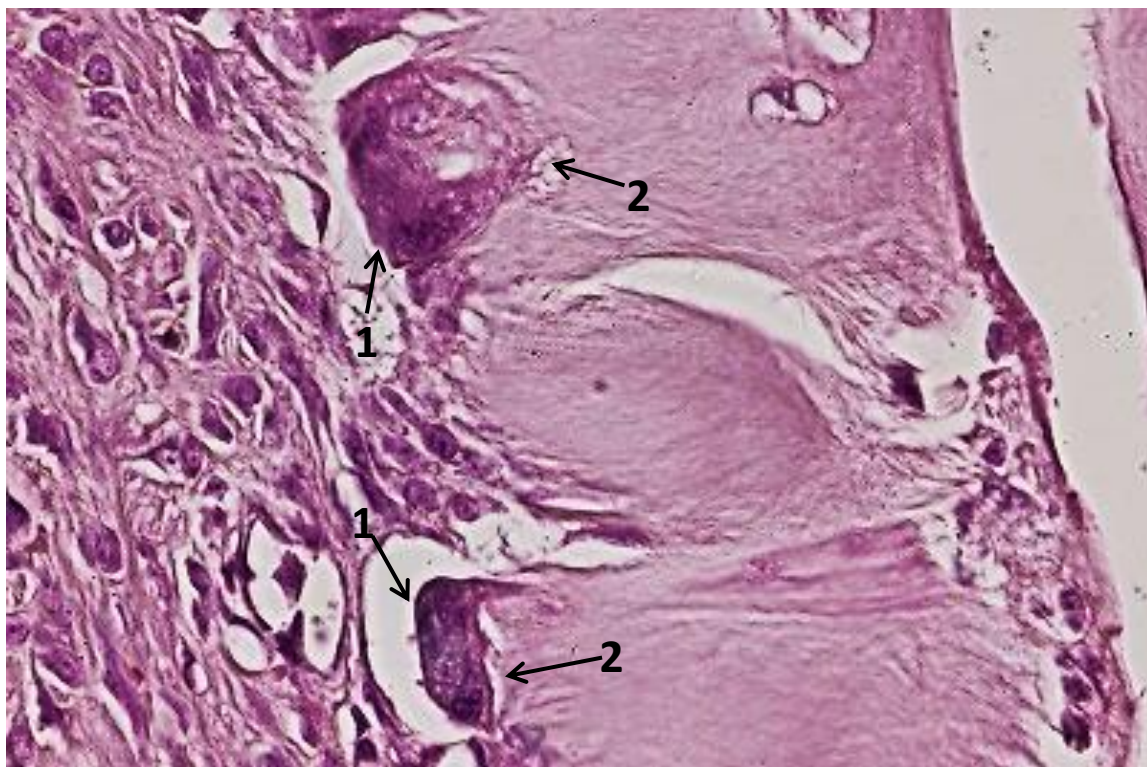


Рис. 3.40. Суглобовий хрящ епіфізу стегнової кістки кроля на 21 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – хондрокласт; 2 – лізис хрящової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Крім того, субхондральному розростанню волокнистої сполучної тканини на нашу думку також сприяло порушення енхондрального остеогенезу, яке також було нами встановлене на 14 добу після введення препарату Yellow peel.

Розростання волокнистої сполучної тканини у вічках губчастої кісткової тканини, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, на нашу думку могло бути зумовлено припиненням кровотворення в цій ділянці. Оскільки волокниста сполучна тканина заміщує в організмі тварин найрізноманітніші дефекти, зникнення червоного кісткового мозку в цій ділянці кісткової тканини епіфізу могло спровокувати розростання на місці цього кісткового мозку волокнистої сполучної тканини.

Іншим поясненням розростання волокнистої сполучної тканини у вічках розташованої під суглобовим хрящем кісткової тканини може бути намагання організму кролів підвищити міцність тканин у цій ділянці і таким чином

компенсувати зменшення загальної міцності колінного суглоба, яке виникло внаслідок руйнування суглобового хряща.

Особливо слід підкреслити, що на межі сполучної і хрящової тканини виявлялись численні хондрокласти – клітини, що резорбують хрящову тканину (рис. 3.37). Вони являли собою великі поліморфні багатоядерні клітини, а біля їх цитоплазми з боку хрящової тканини реєструвався лізис цієї тканини (рис. 3.39).

Мікроскопічні зміни в інших ділянках епіфізів стегнової і великогомілкової кісток на 21 добу після введення препарату Yellow peel були аналогічні таким у попередній термін спостережень. На нашу думку це було зумовлено тим, що введений нами у суглобову порожнину препарат в першу чергу діяв у місці введення – тобто на суглобовий хрящ.

На 28 добу після введення препарату Yellow peel мікроскопічні зміни в усіх ділянках епіфізів стегнової і великогомілкової кісток були аналогічні таким у попередній термін спостережень (рис. 3.40).

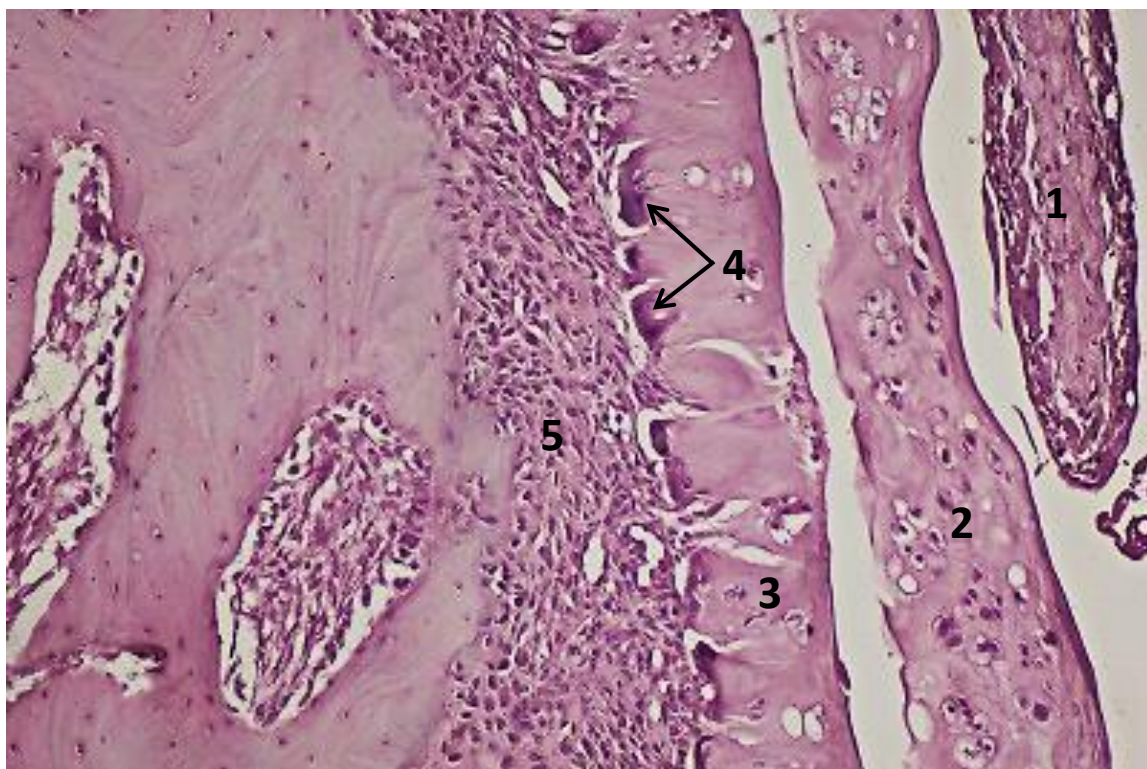


Рис. 3.40. Епіфіз великогомілкової кістки кроля на 28 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – відокремлений фрагмент суглобового хряща в порожнині суглоба; 2 – частково відокремлений фрагмент суглобового хряща; 3 – суглобовий хрящ; 4 – хондрокласти; 5 – волокниста сполучна тканина. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

На 35 добу після введення препарату Yellow peel порівняно з попереднім терміном спостережень реєструвалось більш значне руйнування суглобового хряща, а в його хрящовій тканині виявлялись порожнини різних розмірів і форми (рис. 3.41).

Мікроскопічні зміни губчастої кісткової тканини між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою були подібні таким у попередні терміни спостережень.

У епіфізарній пластинці крім змін у попередні терміни спостережень реєструвались некроз і руйнування хондроцитів зі сторони діафізу (рис. 3.42), а у вічках губчастої кісткової тканини зі сторони діафізу кровотворення не реєструвалось (рис. 3.43).

Таким чином, введення ретинолу ацетату спричиняло значні зміни структури епіфізів як стегнової, так і великогомілкової кісток. При цьому такі зміни були подібними в епіфізах обох кісток, що утворювали колінний суглоб, і в першу чергу характеризувались значним руйнуванням суглобового хряща, і, крім того, частковим некрозом і руйнуванням синовіальної оболонки суглоба. Проте патологічний процес з часом також поширювався і на усі нижче розташовані тканини епіфізів обох кісток. При цьому зі збільшенням відстані від суглобового хряща ступінь пошкодження наставав пізніше і був меншим.

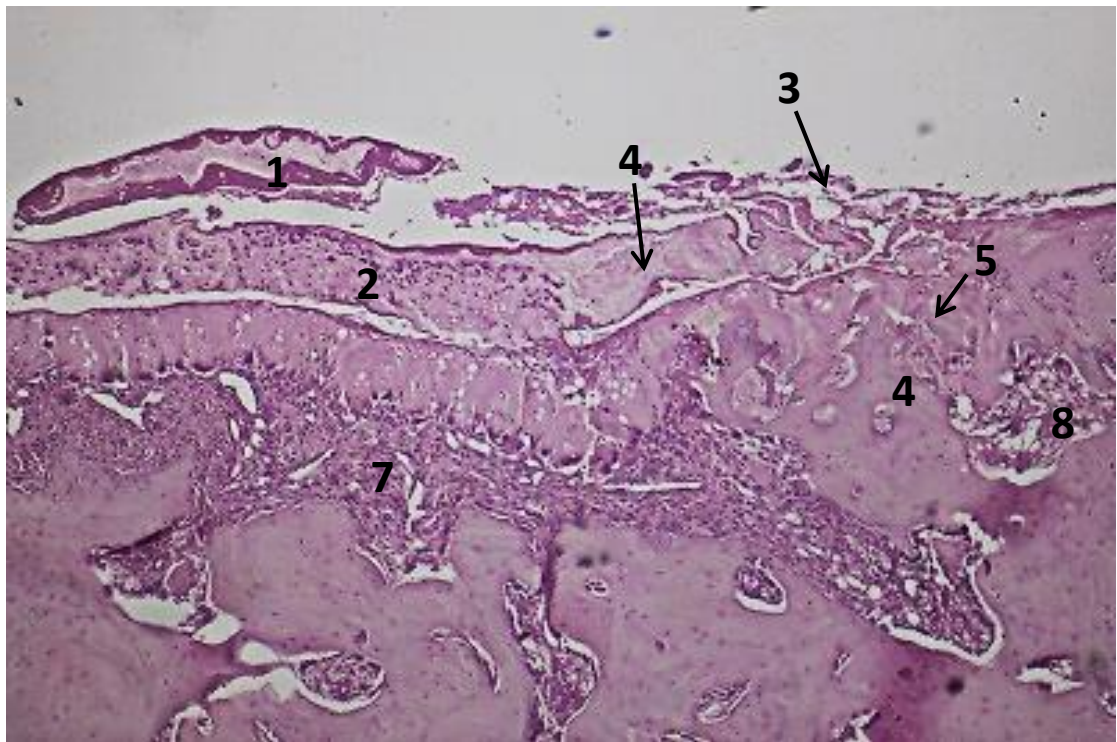


Рис. 3.41. Епіфіз великогомілкової кістки кроля на 35 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – відокремлений фрагмент суглобового хряща в порожнині суглоба; 2 – частково відокремлений фрагмент суглобового хряща; 3 – руйнування суглобового хряща; 4 – некроз суглобового хряща; 5 – порожнини в суглобовому хрящі; 6 – ділянка порушеного остеогенезу; 7 – субхондральна волокниста сполучна тканина; 8 – волокниста сполучна тканина у кістковому вічку. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

У губчастій кістковій тканині, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, виявлялись порушення, а потім і припинення як енхондрального, так і інтрамембранозного остеогенезу. Поряд з цим тут зникав червоний кістковий мозок з відповідним припиненням кровотворення в цій ділянці кістки.

У епіфізарній пластинці значно порушувався енхондральний остеогенез кісткової тканини, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою. У той же час порушення остеогенезу в напрямку діяфізу стегнової і великогомілкової кісток було незначним. Проте в кінці дослідження нами було встановлено зникнення червоного кісткового мозку з відповідним припиненням

кровотворення і в губчастій кістковій тканині між епіфізарною пластинкою і діафізом.

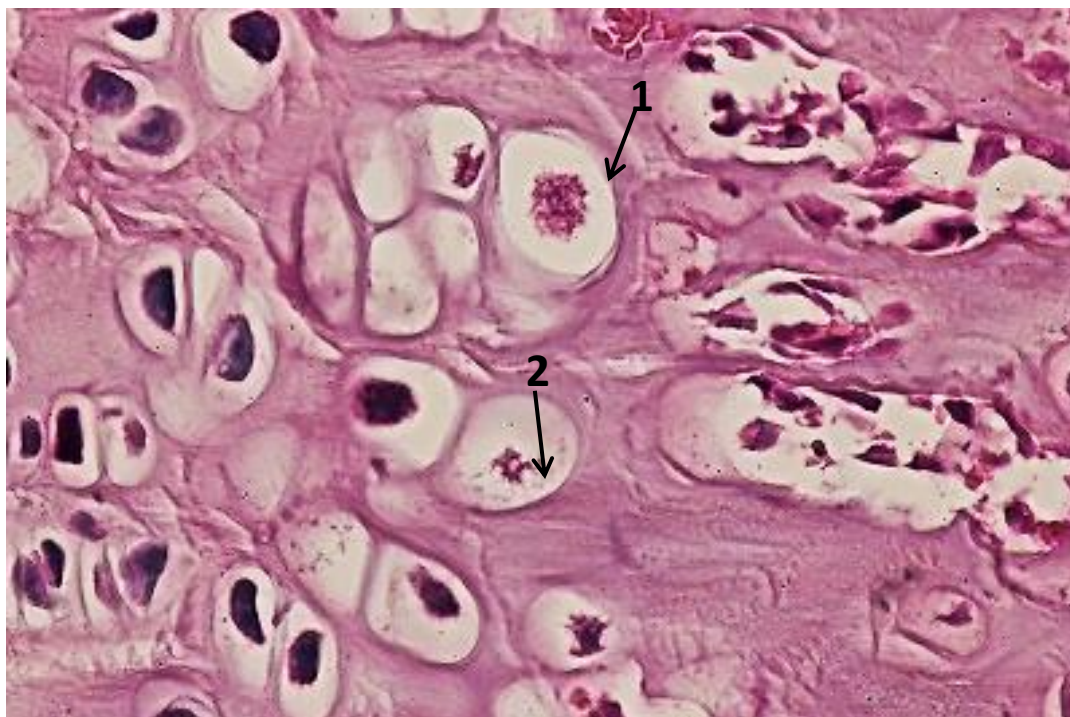


Рис. 3.42. Ділянка епіфізарної пластинки стегнової кістки кроля зі сторони діафізу на 35 добу після введення препарату Yellow peel: 1 – некроз хондроциту; 2 – руйнування хондроциту. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

У губчастій кістковій тканині, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, виявлялись порушення, а потім і припинення як енхондрального, так і інтрамембранозного остеогенезу. Поряд з цим тут зникав червоний кістковий мозок з відповідним припиненням кровотворення в цій ділянці кістки.

У епіфізарній пластинці значно порушувався енхондральний остеогенез кісткової тканини, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою. У той же час порушення остеогенезу в напрямку діафізу стегнової і великогомілкової кісток було незначним. Проте в кінці дослідження нами було встановлено зникнення червоного кісткового мозку з відповідним припиненням

кровотворення і в губчастій кістковій тканині між епіфізарною пластинкою і діафізом.

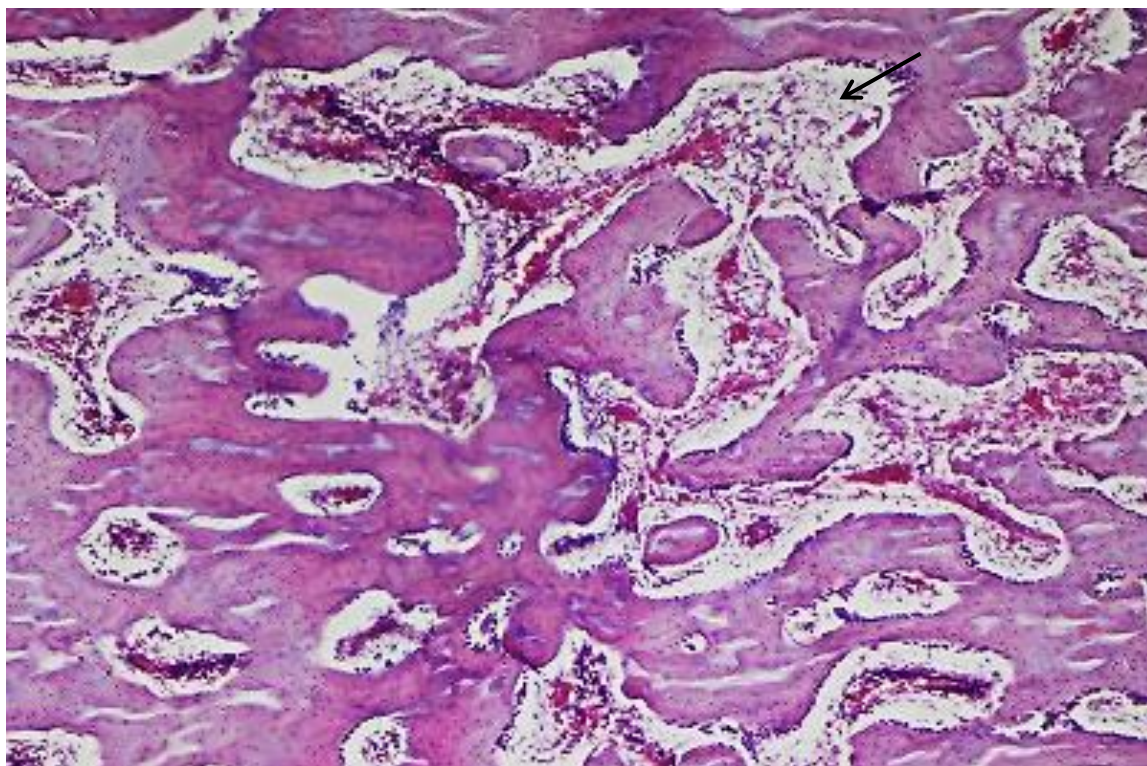


Рис. 3.43. Губчаста кісткова тканина епіфізу великогомілкової кістки кроля зі сторони її діафізу на 35 добу після введення препарату Yellow peel: відсутність кровотворних клітин у кістковому вічку (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

3.6 Лікування тварин з остеоартрозом

Лікування тварин з остеоартрозом є складною проблемою сучасної ветеринарної медицини і базується на особливостях патогенезу захворювання. Метою лікування є зменшення інтенсивності больового синдрому і обмеження прогресування дегенеративних змін в суглобі. Такого ефекту можна досягти традиційним або класичним методом лікування (нестероїдні протизапальні препарати та харчові добавки хондроїтину з глюкозаміном) [58, 59].

В багатьох ветеринарних клініках Європи і Сполучених Штатів Америки, які спеціалізуються на ортопедичних патологіях тварин активно використовують клітинні технології для лікування остеоартрозу. В дослідженнях клінік відмічено лікування з використанням плазми, збагаченої тромбоцитами та використання стовбурових клітин. Найчастіше використовують внутрішньосуглобові введення плазми, збагаченої тромбоцитами.

При виборі препаратів для традиційного лікування особливу увагу приділяли особливостям діючої речовини та побічним ефектам, які були описані в наукових статтях про використання цих препаратів. Препаратом вибору став карпрофен (препарат Рікарфа , KRKA d.d.) так, як згідно з статистичними даними має найменше побічних реакцій серед кролів. Другою складовою стала харчова добавка з хондроїтином сульфатом, глюкозаміну сульфат та колаген, які необхідні, як будівельний матеріал суглобового хряща, препаратом вибору став Chondro for cats, Canvit.

3.6.1 Вплив класичного методу лікування і плазми, збагаченої тромбоцитами, на клітинний склад синовіальної рідини колінного суглобів кролів за експериментального остеоартрозу

У тварин, яким було обрано класичну схему лікування, відмічалось покращення стану на 14 добу після початку лікування, а саме припинення кульгавості та збільшення активності. Недоліком цього методу є високий ризик порушення в роботі травного каналу, що проявляється розладами харчової поведінки і розладами в роботі кишківника у вигляді діареї.

У групи дослідних тварин, яким було використано внутрішньосуглобове введення плазми, збагаченої тромбоцитами покращення стану відмічалось на 3 – 7 добу після останнього введення. Тварини вже на 3 добу переставати помітно кульгати і ставали більш активними, а на 7 добу вели себе активно, відсутність

скутих рухів в суглобі, загальних ознак локалізованого запалення не спостерігалось.

3.6.2 Вплив класичного методу лікування і плазми, збагаченої тромбоцитами на зміни кількості лейкоцитів і їх субпопуляцій у крові кролів за експериментального остеоартрозу

Проведення дослідження зміни показників розгорнутого аналізу крові дозволяє відстежувати інтенсивність запального процесу, що відбувається в організмі. Хоч ці показники не є специфічними для остеоартрозу, але їх зміна характеризує динаміку змін інтенсивності запального процесу під час лікування.

Таблиця 3.б.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів на 7 добу досліду під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами ($M \pm m$, $n = 18$)

Показник	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2
Лейкоцити (Г/л)	5–13	14.8 ± 0.2	13.8 ± 0.3***	12,4±0,1***
Нейтрофіли (%)	34–70	53.4 ± 0.7	52.4 ± 0.6***	50,7±0,4***
Еозинофіли (%)	0–2	8.8 ± 0.7	8.8 ± 0.5***	7,2±0,6***
Базофіли (%)	0–0.8	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1*	0,2±0,1*
Лімфоцити (%)	43–80	20.2 ± 1.1	21.2 ± 1.2***	25,3±0,9***
Моноцити (%)	0–4	15.2 ± 0.5	13.3 ± 0.5***	10,7±0,6**

Примітка: * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ порівняно з контрольною групою кролів.

За результатами дослідження наведеними в таблиці 6, слід відмітити, що на 7 добу лікування в крові відмічається підвищення кількості лейкоцитів у всіх групах тварин, що вказує на запальний процес в організмі дослідних тварин. Зокрема, відмічено, що в контрольній групі тварин, які не отримували лікування

показники лейкоцитів у 0,9 разів вище від верхньої границі референтних значень, що вказує на запальний процес в організмі. У першій дослідній групі тварин, які отримували класичну схему лікування відмічено незначне підвищення кількості лейкоцитів, що вказує на ефективність препаратів вже на 7 добу експерименту. У тварин другої дослідної група, яким було внутрішньосуглобово введено плазму, збагачену тромбоцитами, відмічено, що кількість лейкоцитів знаходиться в межах референтних значень, що вказує на зниження інтенсивності запального процесу вже на 7 добу лікування. Відсоток еозинофілів значно перевищує показники референтних значень. Показник лімфоцитів у 2 рази знижений в усіх групах тварин. Рівень нейтрофілів, базофілів в усіх групах відповідає референтним значенням

Отже, слід відмітити, що вже на 7 добу є зміни інтенсивності запального процесу в групах, які отримують лікування.

Таблиця 3.7.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів на 14 добу досліді під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами (M ± m, n = 18)

Показник	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2
Лейкоцити (Г/л)	5–13	12.6 ± 0.2	11.5 ± 0.2***	10,4±0,1***
Нейтрофіли (%)	34–70	50.4 ± 0.7	49.2 ± 0.5***	47,4±0,3***
Еозинофіли (%)	0–2	7.8 ± 0.7	3.4 ± 0.2***	2,8±0,2***
Базофіли (%)	0–0.8	0.6 ± 0.2	0.0 ± 0.0*	0,0±0,0*
Лімфоцити (%)	43–80	28.2 ± 1.1	42.2 ± 0.8***	45,8±0,6***
Моноцити (%)	0–4	12.3 ± 0.5	4.2 ± 0.6***	3,2±0,3**

Примітка: *P < 0.05; ***P < 0.001 порівняно з контрольною групою кролів.

В таблиці 7 наведено результати дослідження розгорнутого аналізу крові кролів на 14 добу лікування. У контрольній групі тварин слід відмітити, що

відповідно до незначних змін показників гострий процес запалення перейшов в хронічний.

У дослідній групі тварин з класичною схемою відмічено, що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів відповідають референтним значенням. Рівень еозинофілів і рівень моноцитів незначно підвищені, але в порівнянні з показниками на 7 добу мають тенденцію до зниження. Показник лімфоцитів незначно нижче від мінімально допустимого рівня референтних значень. Зміни у порівнянні з показниками 7 доби мають позитивну тенденцію до відповідності показників референтних значень, що вказує на ефективність класичної схеми лікування і стале зниження інтенсивності запального процесу в організмі.

У другій дослідній групі тварин рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів та моноцитів відповідають референтним значенням, а також в порівнянні з першою дослідною групою показники набули фізіологічної норми за менший термін. Показник еозинофілів незначно вище рівня референтних значень. Отже, при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами відмічається стале покращення показників розгорнутого аналізу крові, що вказує на високу ефективність використання даної схеми для лікування.

Таблиця 3.8.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів на 21 добу досліді під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами (M ± m, n = 18)

Показник	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2
Лейкоцити (Г/л)	5–13	11.8 ± 0.1	10.3 ± 0.2***	7,2±0,1***
Нейтрофіли (%)	34–70	45.4 ± 0.5	39.2 ± 0.3***	37,4±0,3***
Еозинофіли (%)	0–2	5.5 ± 0.3	2.3 ± 0.4***	1,2±0,2***
Базофіли (%)	0–0.8	0.3 ± 0.2	0.0 ± 0.0*	0,0±0,0*

Лімфоцити (%)	43–80	33.6 ± 0.5	52.2 ± 0.3***	55,2±0,3***
Моноцити (%)	0–4	8.3 ± 0.5	3.1 ± 0.4***	2,2±0,1**

Примітка: *P < 0.05; ***P < 0.001 порівняно з контрольною групою кролів.

Відповідно до таблиці 8, де наведено результати дослідження розгорнутого аналізу крові кролів на 21 добу лікування у контрольній групі тварин слід відмітити, що відповідно до незначних змін показників запальний процес знаходиться на хронічній стадії.

У дослідній групі тварин з класичною схемою відмічено, що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів та моноцитів відповідають референтним значенням. Рівень еозинофілів незначно підвищені, але в порівнянні з показниками на 21 добу має тенденцію до зниження. Зміни у порівнянні з показниками 14 доби мають позитивну тенденцію, що вказує на ефективність класичної схеми лікування і можна відмітити відсутність ознак запального процесу в організмі.

У другій дослідній групі тварин рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів відповідають референтним значенням, а також в порівнянні з першою дослідною групою показники набули фізіологічної норми за менший термін. Слід відмітити, що при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами відмічається стале покращення показників розгорнутого аналізу крові, що вказує на високу ефективність використання даної схеми для лікування.

В таблиці 9 наведено результати дослідження розгорнутого аналізу крові кролів на 28 добу лікування. Слід відмітити, що у контрольній групі тварин відповідно до показників запальний процес знаходиться на хронічній стадії та показники майже повністю відповідають показникам зазначеним в таблиці 8.

У дослідній групі тварин з класичною схемою відмічено, що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів відповідають референтним значенням. Зміни у порівнянні з показниками 21

добу мають позитивну тенденцію, що вказує на ефективність класичної схеми лікування і можна відмітити відсутність ознак запального процесу в організмі.

Таблиця 3.9.

Кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у крові кролів на 28 добу досліді під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами (M ± m, n = 18)

Показник	Референтні значення	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2
Лейкоцити (Г/л)	5–13	10.5 ± 0.2	7.3 ± 0.1***	6,2±0,1***
Нейтрофіли (%)	34–70	46.3 ± 0.6	39.1 ± 0.3***	37,6±0,2***
Еозинофіли (%)	0–2	2.1 ± 0.4	1.3 ± 0.2***	0,7±0,3***
Базофіли (%)	0–0.8	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0*	0,0±0,0*
Лімфоцити (%)	43–80	43.1 ± 0.4	54.4 ± 0.1***	56,2±0,2***
Моноцити (%)	0–4	4.4 ± 0.3	1.1 ± 0.2***	0,9±0,1**

Примітка: *P < 0.05; ***P < 0.001 порівняно з контрольною групою кролів.

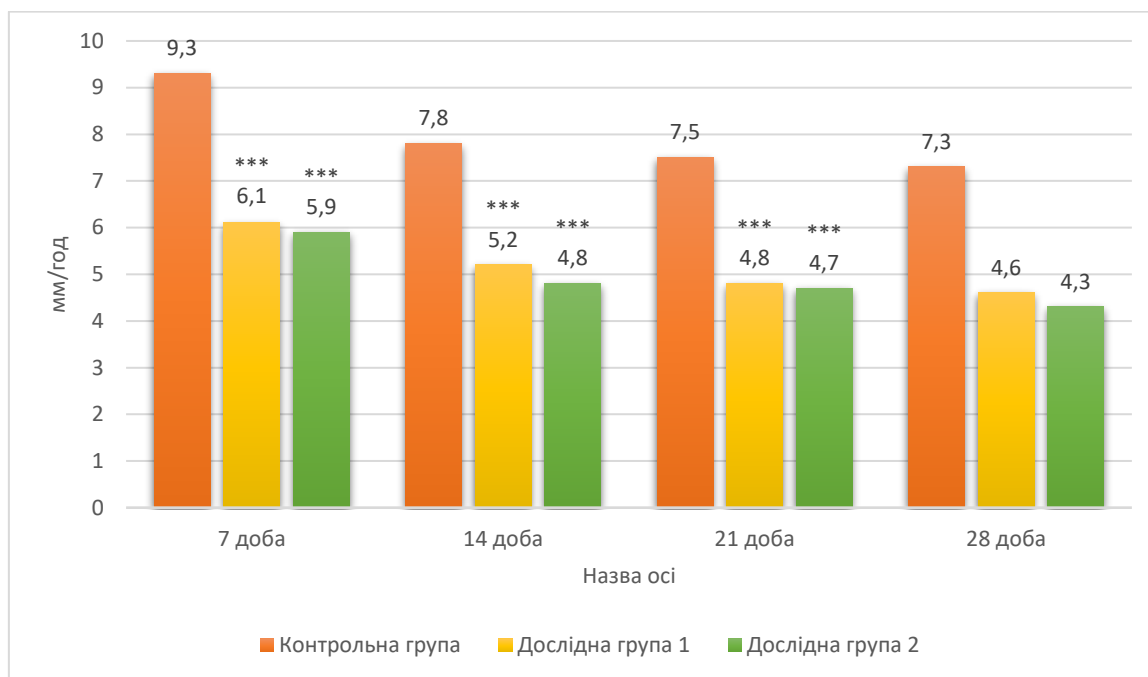
У другій дослідній групі тварин рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів відповідають референтним значенням, а також в порівнянні з дослідною групою 1 показники набули фізіологічної норми за менший термін. Слід відмітити, що при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами відмічається стає покращення показників розгорнутого аналізу крові, що вказує на високу ефективність використання даної схеми для лікування.

Разом із тим, проведено дослідження щодо визначення швидкості осідання еритроцитів у крові кролів за експериментального остеоартрозу. З літературних джерел відомо, що підвищення швидкості осідання еритроцитів вказує на запальний процес в організмі тварин [Помилка! Джерело посилання не знайдено.,87,87]. Механізм цього явища пояснюється зменшенням

електричного заряду клітин крові у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні білків гострої фази запалення .

Референтні показники були визначені при формуванні патології і становили 4,3 – 4,8 мм/год.

Відповідно до діаграми на рисунку 3.44 слід відмітити, що у контрольній групі тварин на протязі всього експерименту відмічається незначне зниження показників, що вказує на важкість системного запального процесу, який без лікування переходить в хронічну форму.



Примітка: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 порівняно з вихідним станом

Рис. 3.44. Зміни швидкості осідання еритроцитів у крові дослідних груп кролів

У першої дослідної групи тварин відмічається стала тенденція зниження показників швидкості осідання еритроцитів до показників референтних значень і вже на 21 добу показники вказують на відсутність ознак системного запального процесу в організмі тварин.

Слід зазначити, що у другій дослідній групі показники ШОЕ відповідали референтним значенням вже на 14 добу експерименту.

На рисунку 3.44 представлені зміни показників ШОЕ у трьох групах тварин. У контрольній групі, яка не отримувала жодного лікування показники

вище референтних значень і вказують на системне запалення, інтенсивність якого незначно знизилась і вірогідно набуває хронічного характеру. У порівнянні двох дослідних груп, застосування плазми, збагаченої тромбоцитами має вищу ефективність і швидше настає протизапальний ефект.

3.6.3 Вміст С-реактивного білка у крові кролів за експериментального остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами

Відомо, що показник С-реактивного білка в сироватці крові являється чутливим маркером запального процесу і використовується для моніторингу якості лікування.

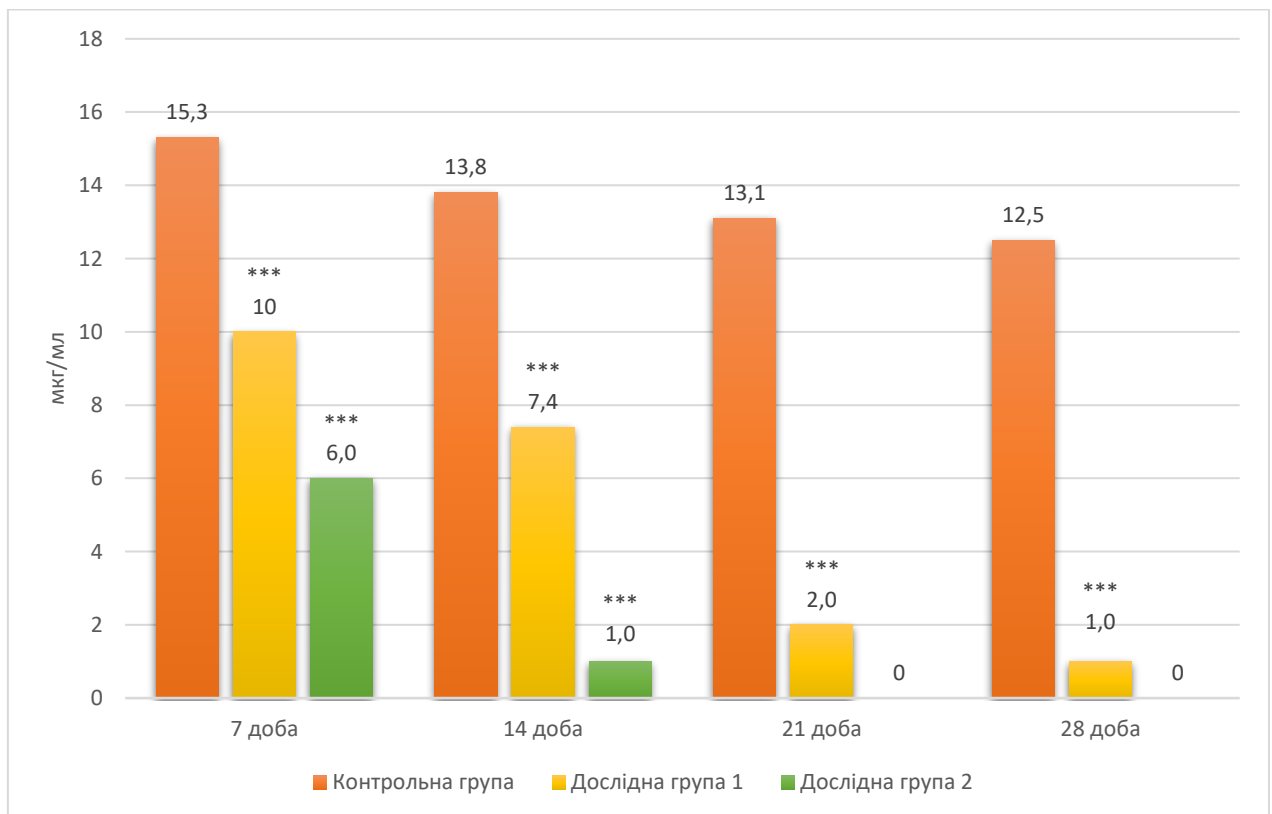


Рис. 3.45. Оцінка рівня С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної і дослідних груп

Примітка: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ порівняно з контрольною групою кролів.

Так, на 7 добу дослідження вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи був підвищений у 15,5 раза, що вказує на гострий запальний процес в організмі тварин за експериментального остеоартрозу. У першій дослідній групі показник СРБ у 10 разів вище фізіологічних показників. У другій дослідній групі на 7 добу показники у 6 разів вище референтних значень. Слід відмітити, що на 7 добу в першій дослідній групі цей показник був на 34,6% ($p < 0,001$), а у другій дослідній групі на 60,8% ($p < 0,001$) нижче відносно контрольної групи тварин.

На 14 добу дослідження вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи знизився порівняно з 7 добою, але був у 13,8 раза вище за показники референтних значень. У тварини першої дослідної групи вміст С-реактивного білка знизився на 46,4% ($p < 0,001$), у другій дослідній групі на 92,8% ($p < 0,001$) відносно контрольної групи тварин. Слід відмітити, що у кролів другої дослідної групи показник СРБ значно набув референтних значень, що вказує на відсутність запального процесу в організмі.

На 21 добу дослідження показники вмісту С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи залишається майже сталим. У тварин з класичною схемою лікування відмічено зниження показника до майже референтних значень. У тварин другої дослідної групи показники відповідають референтним значенням і вказують на відсутність запального процесу. Отже, на 21 добу досліджень відмічали достовірне зниження вмісту С-реактивного білка у першій дослідній групі на 84,7% ($p < 0,001$) відносно контрольної групи тварин та на 73,0% відносно 14 доби досліджень.

На 28 добу експерименту вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи все ще залишається майже сталим. Показники обох дослідних груп вказують на ефективність лікування і відсутність запального процесу.

Слід зазначити, що обидві схеми лікування мали ефективний протизапальний ефект, проте введення плазми, збагаченої тромбоцитами дали швидший ефект.

3.6.4 Клітинний склад синовіальної рідини у кролів за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами

Проведення дослідження синовіальної рідини має не лише важливу діагностичну мету, а й в дозволяє проводити моніторинг якості проведеного лікування патологічного процесу.

У тварин контрольної групи (табл. 3.10) на 7 добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини рожевий, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилось на 2,17%, еозинофілів зменшилось на 11,1% та макрофагів зменшилось на 5,8 % відносно вихідного стану. Слід відмітити, що досліджувані показники залишаються вище допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшився на 4,5%, порівняно з вихідним станом, але залишається нижче референтних значень. Також в цитологічних зразках відмічали клітини Тутона – багатоядерні пінисті клітини гістіоцитарного походження, що вказує на дегенеративні зміни в суглобі тварин.

Таблиця 3.10.

Зміни клітинного складу синовіальної рідини у кролів за експериментального остеоартрозу в тварин контрольної групи, (M±m, n=6)

Показники	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Солом'яний
Вязкість	++	++	++	++	++
Прозорість	мутна	мутна	мутна	мутна	мутна
Нейтрофіли,%	46±0,9	45,7 ±0,9	43,6±0,9*	42,8±1,2	41,7±,0,8***

Еозинофіли,%	8±0,6	7,2±0,8	6,4±0,7	6,3±0,7	5,4±0,5
Лімфоцити, %	22±0,7	23±0,7	27,3±1,0	29,3±0,7**	33,2±0,8
Макрофаги,%	17±0,6	16±0,3	15±0,3**	14,3±0,3	13,3±0,4
Синовіальні клітини, / 100 лейкоцитів	7±0,5	8,1±0,7	7,7±0,7	7,3±0,5	6,4±0,5
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка:* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою

На 14 ту добу відмічали кульгавість та знижену активність тварин. Колір синовіальної рідини рожевий, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 4,8%, еозинофілів зменшилось на 11,1% та макрофагів зменшилось на 6,2% відносно показників сьомої доби, але все ще вище допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 18,7%, порівняно з показниками сьомої доби, але залишається нижче референтних значень. В цитологічних зразках виявляли клітини Тутона, що вказує на дегенеративні зміни в суглобі дослідних тварин за експериментального остеоартрозу.

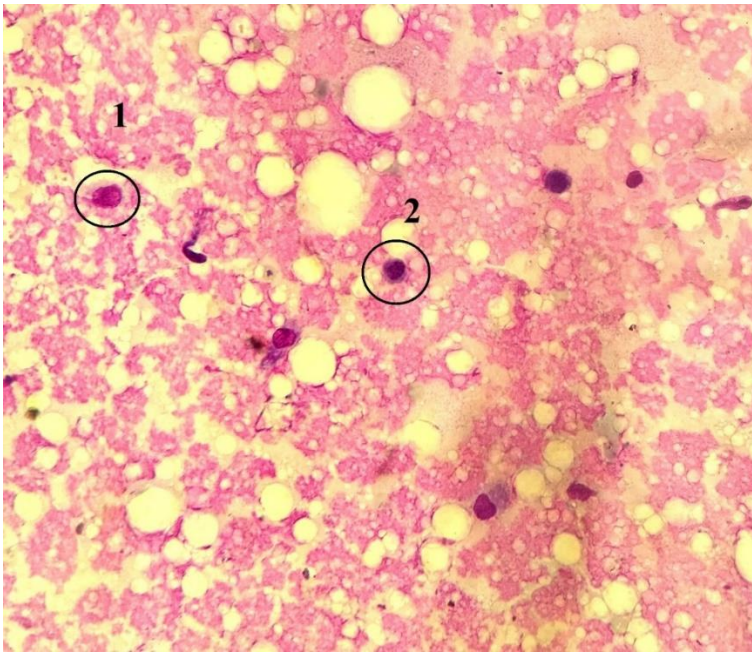


Рис. 3.46. Зображення цитологічного складу синовіальної рідини: 1- моноцит, 2- лімфоцит

На 21 добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 1,8%, еозинофілів зменшилась на 1,5% та макрофагів зменшилась на 4,6% порівняно з показниками 14 доби, але були все ще вище допустимих референтних значень. Кількості лімфоцитів збільшилось на 7,3%, порівняно з показниками 14 доби, але залишається нижче референтних значень. Отже, цитологічні показники синовіальної рідини колінного суглоба в кролів контрольної групи вказують на хронічний запальний процес.

На 28 му добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 2,5%, еозинофілів зменшились на 14%, макрофагів зменшились на 6,9% відносно показників 21 доби. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 13,3%, порівняно з показниками 21 доби. Данні зміни вказують на перехід запального процесу в хронічну стадію із подальшим руйнуванням хрящової тканини.

Таблиця 3.11.

**Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментального
остеоартрозу у кролів першої дослідної групи, (M±m, n=6)**

Показники	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Солом'яний	Безбарвний
Вязкість	++	++	++	+++	+++
Прозорість	мутна	мутна	прозора	прозора	прозора
Нейтрофіли, %	46±0,9	31,7±1,8** *	12,2±0,5***	6,5±0,5***	поодинокі
Еозинофіли, %	8±0,6	7±0,6*	3,8±0,3***	2,3±0,2***	поодинокі
Лімфоцити, %	22±0,7	28,9±0,9*	30,2±1,0**	33,5±1,1***	38,5±1,2** *
Макрофаги,%	17±0,6	15,8±0,4** *	9,8±0,6***	4,8±0,3***	поодинокі
Синовіальні клітини, / 100 лейкоцитів	7±0,5	6,6±0,6	6,3±0,2	5,3±0,2***	5±0,2***
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка:* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою

У тварин першої дослідної групи (табл. 3.11) на 7 му добу відмічали зменшення кульгавості, у деяких особин виникли розлади травного каналу у вигляді діареї, тому в корм додавали дубильні речовини у вигляді кори дуба і збільшили об'єм сіна в раціоні. Колір синовіальної рідини солом'яний, дещо мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 31%, еозинофілів зменшилась на

12,5%, лімфоцитів збільшилась на 31,3% та макрофагів зменшилась 7% в порівнянні з вихідним станом. Слід відмітити, що дані показники знаходились в межах допустимих референтних значень. Що вказує на зменшення інтенсивності запального процесу через використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 7,3 %, порівняно з показниками вихідного стану, але також нижче референтних значень.

На 14 ту добу відмічали незначну кульгавість, діареї після корекції раціону не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів знизилась на 61,5%, еозинофілів знизилась на 45%, макрофагів знизилась на 37,9% в порівняно із 7 добою. Показник кількості лімфоцитів збільшились на 4,5%, порівняно з показниками 7 доби, але залишається нижче референтних значень.

На 21 добу відмічали відсутність кульгавості. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів зменшилась на 46,7%, еозинофілів зменшилась на 39,4%, макрофагів зменшилось на 51% в відносно 14 доби, але знаходився в межах референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 10,9 %, порівняно з показниками 14 доби, але залишався нижче референтних значень. Зміни цитологічного складу синовіальної рідини свідчать про зменшення інтенсивності запального процесу в середині суглоба дослідних тварин та вказують на призупинення руйнування хрящової поверхні суглоба.

На 28 му добу відмічали відсутність кульгавості, діареї після корекції раціону не відмічали. Колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. При цьому показник кількості лімфоцитів збільшилось на 14,9%, порівняно з показниками 21 доби, але залишається в межах референтних значень. Данні зміни вказують на перехід запального процесу у стан ремісії.

У тварин другої дослідної групи (табл. 3.12) на 7 добу відмічали суттєве зменшення кульгавості, при цьому спостерігали незначний дискомфорт в ділянці де був прокол від внутрішньосуглобового введення плазми збагаченої тромбоцитами. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 54,7%, еозинофілів зменшилась на 33,7 %, макрофагів зменшилась на 34% порівняно з вихідним станом. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 34%, порівняно з вихідними показниками. Данні показники свідчать про те, що інтенсивність запального процесу знижується, патологічний процес сповільнюється.

Таблиця 3.12.

Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментального остеоартрозу у кролів другої дослідної групи, (M±m, n=6)

	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Безбарвний	Безбарвний
Вязкість	++	++	++	+++	+++
Прозорість	мутна	мутна	мутна	прозора	прозора
Нейтрофіли, %	46±0,9** *	20,8±1,9** *	8,2±0,5***	поодинокі	поодинокі
Еозинофіли, %	8±0,6	5,3±0,4***	3,3±0,4***	поодинокі	поодинокі
Лімфоцити, %	22±0,7	29,5±0,9*	32,6±1,4***	35,8±1,0** *	42,8±0,8** *
Макрофаги, %	17±0,6	11,2±0,5** *	6,2±0,4***	поодинокі	поодинокі
Синовіальні	7±0,5	6,6±0,6	6,2±0,5	5,8±0,4*	5,2±0,4**

клітини, / 100 лейкоцитів					
Наявність бактерій	негативн о	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка:* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою

На 14 ту добу експерименту кульгавість у тварин не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів зменшилась на 60,5%, еозинофілів зменшилась на 37%, макрофагів зменшилась на 44,6% відносно 7 доби, але знаходився в межах допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшився на 10,5 %, порівняно з показниками 7 доби. Зміни показників синовіальної рідини при цитологічному дослідженні вказують на зниження інтенсивності запального процесу в суглобі.

На 21 добу у тварин другої дослідної групи кульгавість не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 9,8%, порівняно з показниками 14 доби, але залишався в межах референтних значень. Дані зміни показників характеризують зникнення запального внутрішньосуглобового процесу та перехід в стадію ремісії.

На 28 му добу експерименту колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Кількість макрофагів зменшилась на 19,5% порівняно з станом на 21 добу, але знаходяться в межах допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 19,5%, порівняно з показниками 21 доби. Данні зміни вказують на перехід захворювання в стадію ремісії.

3.6.5 Рентгенологічні дослідження колінного суглоба кролів за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами

Слід відмітити, що на рентгенологічних знімках, що були проведені на 7-му добу після проведення терапії класичною схемою та схемою з внутрішньосуглобовими введенням аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами не мали відмінностей. В обох випадках відмічено рівномірне зниження висоти суглобової щілини латерально і медіально, що відповідає III стадії остеоартрозу колінного суглоба (гонартроз) відповідно до рентгенологічної класифікації за Келлгреном-Лоуренсом [93], дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки, виражений набряк параартикулярних м'яких тканин.



Рис. 3.47. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за класичного лікування на 7 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.



Рис. 3.48. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання плазми, збагаченої тромбоцитами на 7 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.

На 14-ту добу після проведення терапії на рентгенологічних знімках у тварин з класичною схемою лікування відмічено зниження висоти суглобової щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки, помірний набряк параартикулярних м'яких тканин . При схемі лікування з використанням PRP відмічено зниження висоти суглобової щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки, незначно виражений набряк параартикулярних м'яких тканин.



Рис. 3.49. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання класичної схеми лікування на 14 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.



Рис. 3.50 Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання плазми, збагаченої тромбоцитами на 14 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.

На 21-шу добу після проведення терапії на рентгенологічних знімках у тварин з класичною схемою лікування відмічено зниження висоти суглобової

щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки, незначний набряк параартикулярних м'яких тканин . При схемі лікування з використанням PRP відмічено зниження висоти суглобової щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки менш слабше виражені, відсутність набряку параартикулярних м'яких тканин .



Рис. 3.51. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання класичної схеми лікування на 21 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.



Рис. 3.52 Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання плазми, збагаченої тромбоцитами на 21 добу експерименту, вендро-дорсальна проекція.

На 28-му добу після проведення терапії на рентгенологічних знімках у тварин з класичною схемою лікування відмічено зниження висоти суглобової щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки, відсутній параартикулярних м'яких тканин . При схемі лікування з використанням PRP відмічено зниження висоти суглобової щілини рівномірно з обох боків, дегенеративні зміни в субхондральній області великогомілкової кістки менш слабше виражені, відсутність набряку параартикулярних м'яких тканин.



Рис. 3.54 Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання класичної схеми лікування на 28 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.



Рис. 3.54. Рентгенівський знімок колінного суглоба кроля за використання плазми, збагаченої тромбоцитами на 28 добу експерименту, вентро-дорсальна проекція.

3.6.6 Гістологічні дослідження колінного суглоба кролів за остеоартрозу під час лікування класичним методом і плазмою, збагаченою тромбоцитами

3.6.6.1. Гістологічна характеристика епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, при застосуванні класичної схеми лікування.

При застосуванні класичної схеми лікування на 7 добу в порожнині колінного суглоба ще виявлялись невеликі фрагменти хрящової тканини (рис. 3.55.), частково відокремлені фрагменти суглобового хряща та неглибокі й невеликі поверхневі його дефекти, проте в цей термін спостережень нами вже було зареєстровано мікроскопічні ознаки відновлення структури епіфізу. Розростання волокнистої сполучної тканини під суглобовим хрящем не виявлялося, натомість нами було встановлено помітне посилення енхондрального остеогенезу.

У вічках губчастої кісткової тканини, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, розростання волокнистої сполучної тканини також були відсутні. В цей термін спостережень вже починалося відновлення червоного кісткового мозку, яке морфологічно проявлялося вже сформованою стромою цього кісткового мозку (рис. 3.56).

Проте у стромі червоного кісткового мозку в цей термін спостережень виявлялися лише поодинокі кровотворні клітини та невеликі їх скупчення, що свідчить про лише початок заселення червоного кісткового мозку кровотворними клітинами, хоча тут вже реєструвалась виразна гіперемія.

Епіфізарна пластинка та розташована між нею і діафізом губчаста кісткова тканина мали таку ж мікроскопічну будову, як і на 35 добу після введення ретинолу ацетату.

Таким чином, на 7 добу традиційного лікування виявлялися початкові стадії регенерації суглобового хряща, розташованої під цим хрящем губчастої кістки і червоного кісткового мозку в ній.

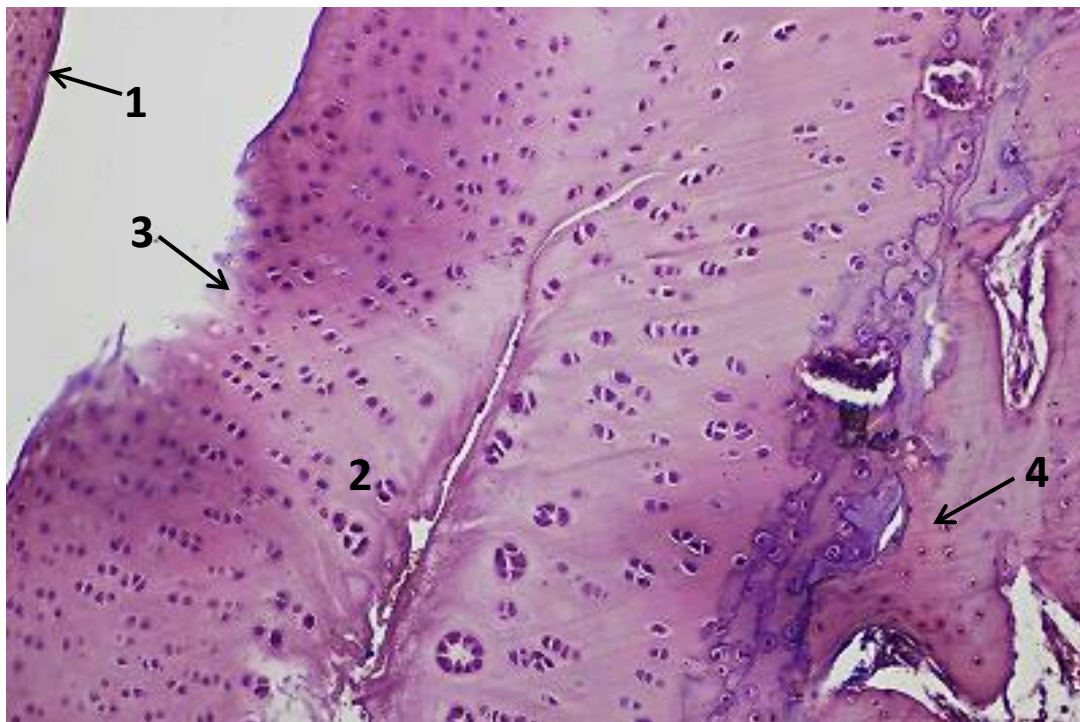


Рис. 3.55. Суглобовий хрящ стегнової кістки кроля на 7 добу традиційного лікування: 1 – фрагмент хрящової тканини в порожнині суглоба; 2 – частково відокремлений фрагмент суглобового хряща; 3 – поверхневий дефект суглобового хряща; 4 – інтенсивний остеогенез. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

На 14 добу традиційного лікування спостерігалось подальше відновлення структури епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, хоча в порожнині колінного суглоба ще виявлялись невеликі фрагменти відокремленого хряща (рис. 3.59).

Частково відокремлені фрагменти суглобового хряща у цей термін спостережень нами знайдені не були. Проте суглобовий хрящ мав нерівномірну товщину і був майже весь вкритий охрястям (рис. 3.59). Лише подекуди ще

виявлялись невеликі поверхневі дефекти, частина з яких була вже вкрита охрястям, а частина – не вкрита охрястям (рис. 3.60).

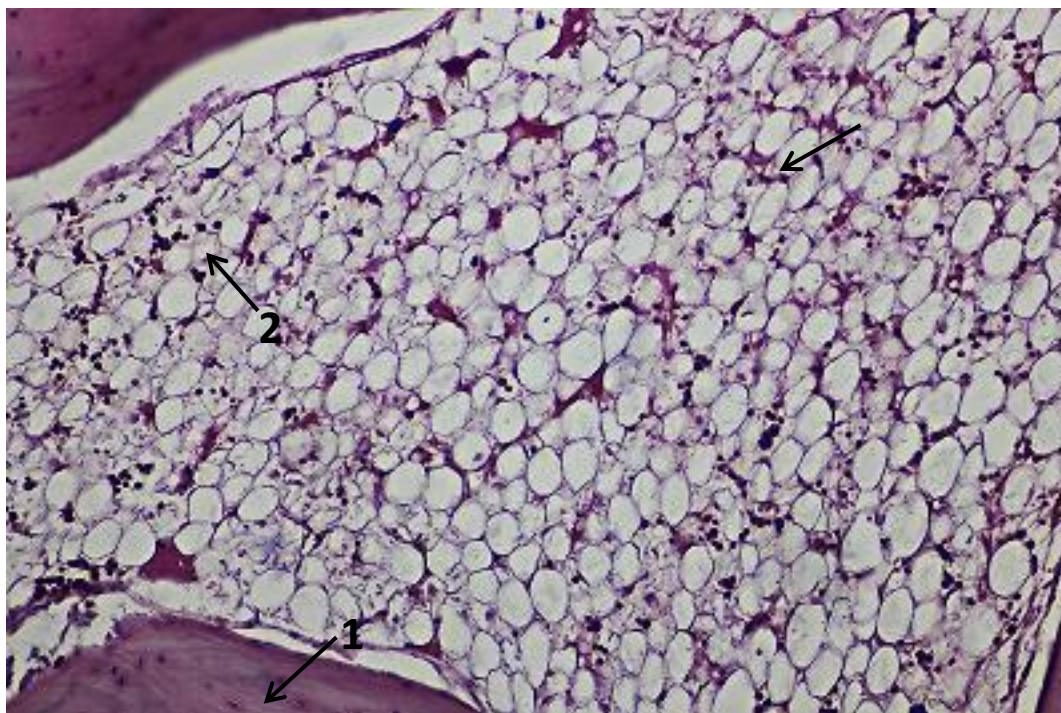


Рис. 3.56. Губчаста кісткова тканина під суглобовим хрящем епіфізу великогомілкової кістки кроля на 7 добу традиційного лікування: 1 – кісткова тканина; 2 – невелике скупчення кровотворних клітин у кістковому мозку. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

У ділянках більш тонкого суглобового хряща спостерігалась надзвичайно інтенсивна проліферація хондробластів, а хондроцити у хрящовому матриксі були розташовані невпорядковано (рис. 3.59). На нашу думку більш тонкі ділянки суглобового хряща утворювались у місцях його найбільшого його пошкодження.

У більш товстих ділянках суглобового хряща його мікроскопічна будова була дещо різною, що, на нашу думку, було зумовлено різним ступенем пошкодження хрящової тканини після введення ретинолу ацетату. На одних ділянках реєструвалось невпорядковане розташування великої кількості хондроцитів, які інтенсивно продукували матрикс хрящової тканини, внаслідок

чого він відзначався помітною базофілією (рис. 3.61). Також у таких ділянках реєструвався інтенсивний енхондральний остеогенез.

На інших ділянках більш товстий суглобовий хрящ за своєю мікроскопічною будовою був більш наближеним до суглобового хряща контрольних тварин. Хондроцити в матриці хрящової тканини були розташовані досить впорядковано, утворюючи типові стовпчики (рис. 3.60).

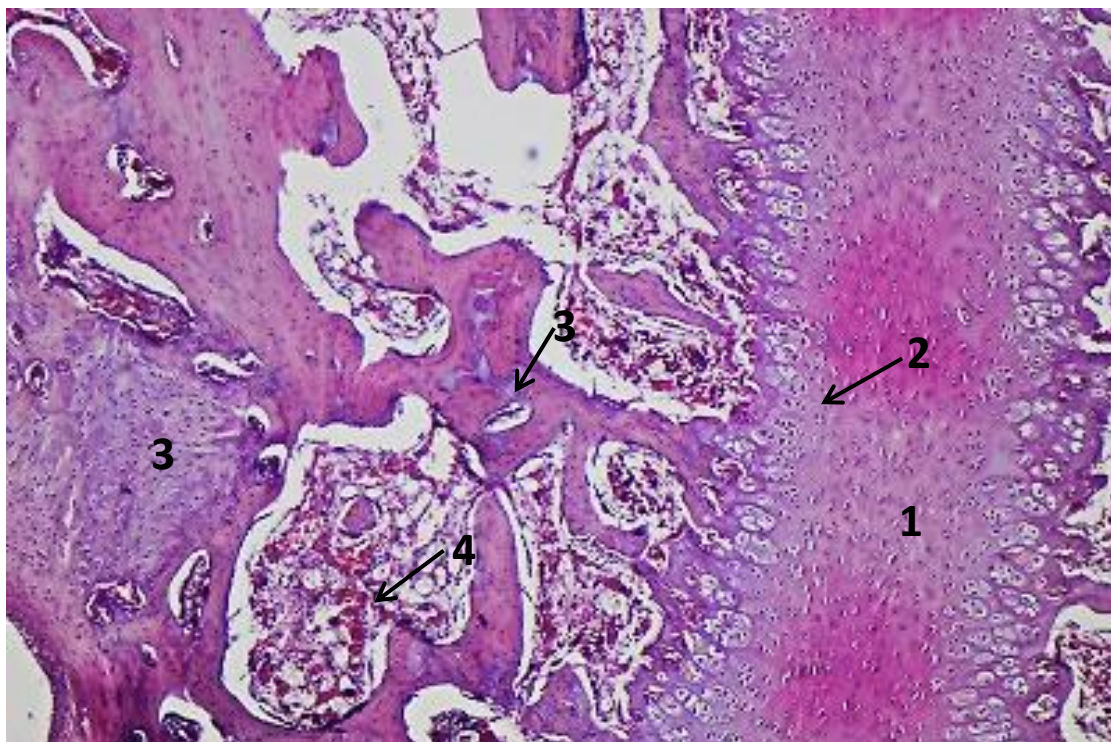


Рис. 3.57. Епіфізарна пластинка великогомілкової кістки кроля на 7 добу традиційного лікування: 1 – неупорядковане і щільне розташування хондроцитів; 2 – інтенсивний остеогенез; 3 – фрагменти хрящової тканини в кістковій тканині губчастої кістки між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 4 – гіперемія кісткового мозку. Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

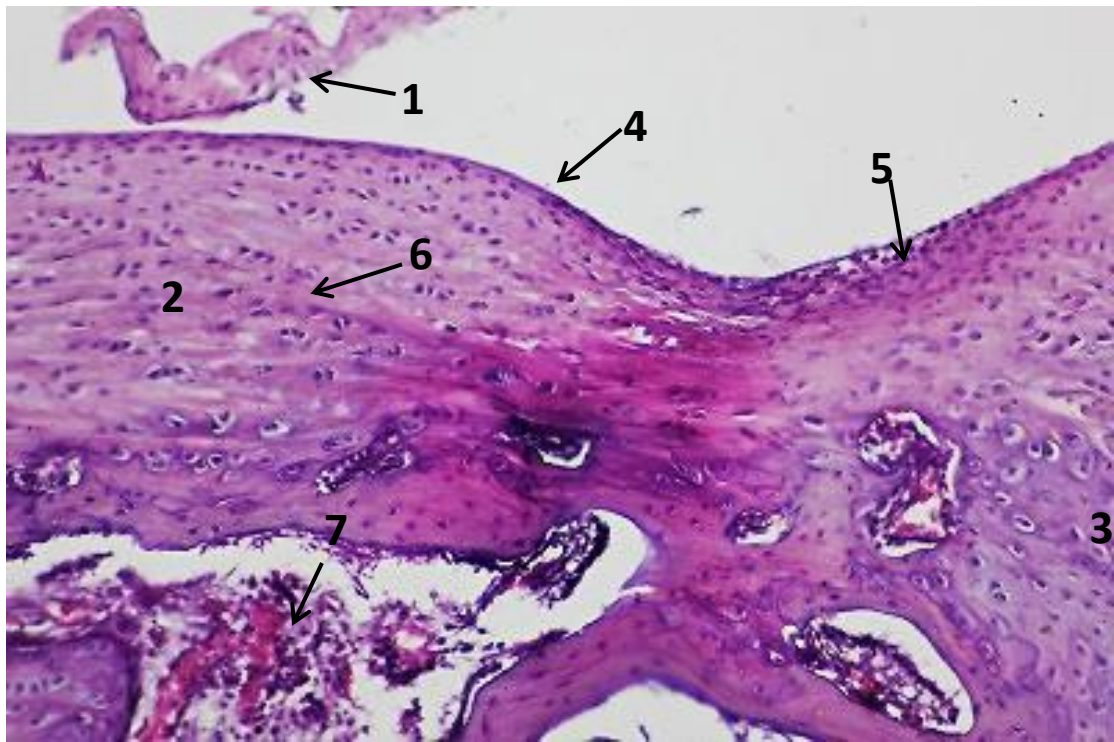


Рис. 3.58. Суглобовий хрящ епіфізу стегнової кістки кроля на 14 добу традиційного лікування: 1 – фрагмент хрящової тканини в порожнині суглоба; 2 – більш тонка ділянка суглобового хряща; 3 – більш товста ділянка суглобового хряща; 4 – охрястя; 5 – інтенсивна проліферація хондробластів; 6 – невпорядковане розташування хондроцитів; 7 – гіперемія у вічку губчастої кісткової тканини. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

Проте матрикс хрящової тканини ще зафарбовувався блідо і трохи нерівномірно, а в хрящі реєструвалися щілини, що свідчило про ще незавершену регенерацію суглобового хряща.

Інтенсивний енхондральний остеогенез призводив до того, що губчаста кісткова тканина, розташована під суглобовим хрящем, була ще незрілою, про що свідчило її нерівномірне зафарбовування з наявністю базofilних ділянок. Такий незавершений остеогенез був зумовлений тим, що енхондральний остеогенез не супроводжувався інтрамембранозним остеогенезом, про що свідчила відсутність остеобластів на поверхні кісткових трабекул цієї тканини (рис. 3.62).

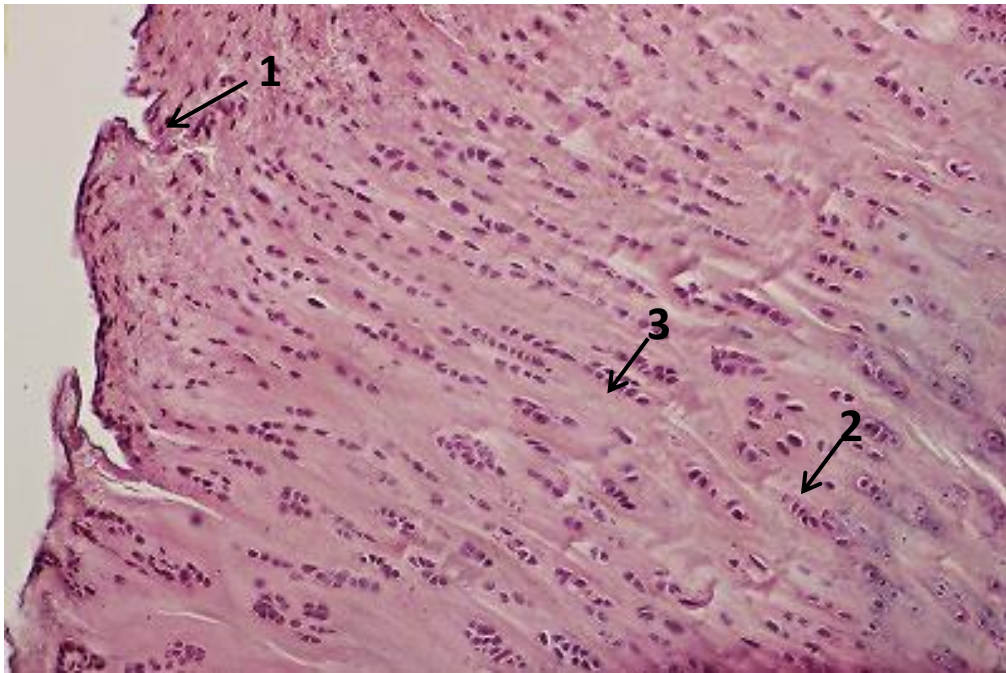


Рис. 3.61. Суглобовий хрящ стегнової кістки кроля на 14 добу традиційного лікування: 1 – поверхневий дефект суглобового хряща; 2 – щілина в суглобовому хрящі; 3 – типовий стовпчик хондроцитів. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

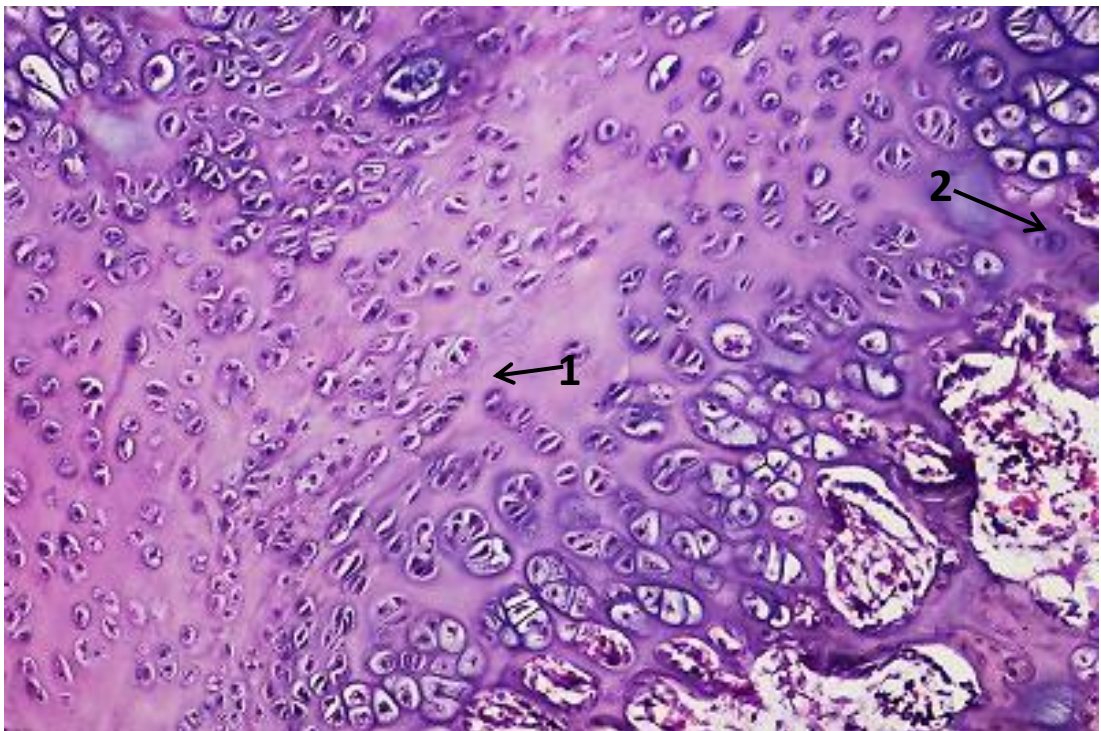


Рис. 3.61. Більш товста ділянка суглобового хряща епіфізу стегнової кістки кроля на 14 добу традиційного лікування: 1 – невпорядковане розташування хондроцитів; 2 – інтенсивний остеогенез. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

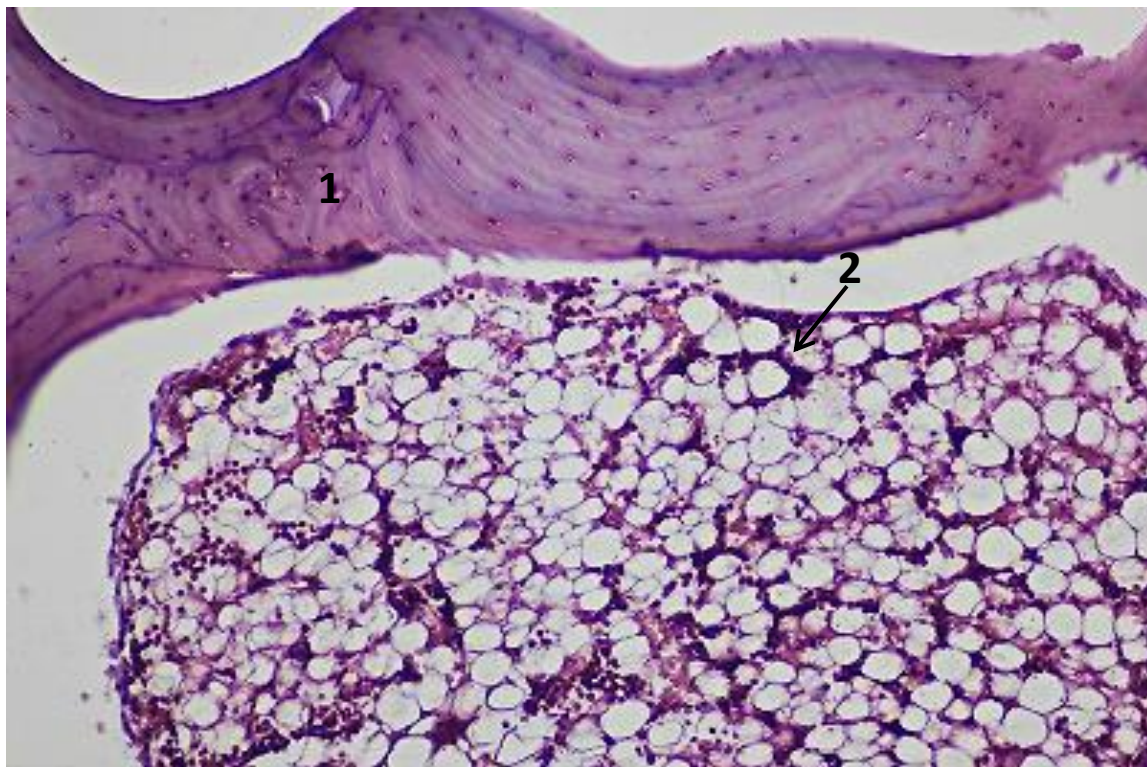


Рис. 3.62. Губчаста кістка між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою великогомілкової кістки на 14 добу традиційного лікування: 1 – незріла кісткова тканина; 2 – відсутність остеобластів на поверхні кісткової тканини; 3 – невеликий осередок кровотворення у кістковому мозку. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

Матрикс хрящової тканини епіфізарної пластинки зафарбовувався блідо (рис. 3.62). Місцями хондроцити в матриксі хрящової тканини були відсутні. Крім того, в цій ділянці епіфізу стегнової і великогомілкової кісток у цей період спостережень нами було встановлено інтенсивний енхондральний остеогенез губчастої кісткової тканини, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою.

У червоному кістковому мозку губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом, реєструвались виразна гіперемія та невеликі острівці кровотворної тканини.

Таким чином, на 14 добу традиційного лікування продовжувалась регенерація суглобового хряща, розташованої під цим хрящем губчастої кістки і червоного кісткового мозку в ній, а також починалась регенерація червоного кісткового мозку губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом.

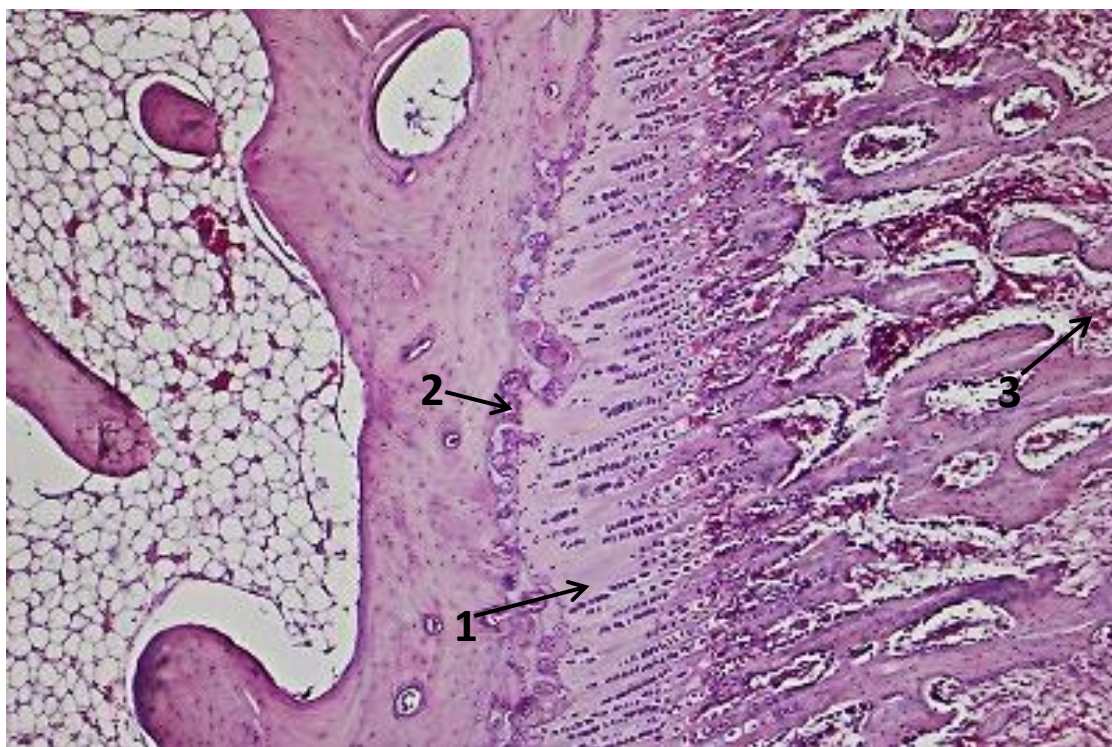


Рис. 3.64. Епіфізарна пластинка великогомілкової кістки на 14 добу традиційного лікування: 1 – відсутність хондроцитів у блідо зафарбованому матриксі хрящової тканини; 2 – інтенсивний остеогенез; 3 – кровотворні клітини в кістковому мозку губчастої кісткової тканини між епіфізарною пластинкою і діафізом кістки. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

Мікроскопічна будова губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, а також червоного кісткового мозку були аналогічні таким на 14 добу.

На 21 добу традиційного лікування суглобовий хрящ мав вже однакову товщину, не мав поверхневих дефектів і був вкритий охрястям в усіх його ділянках. Проте його матрикс був ще нерівномірно зафарбований, містив мікропорожнини, а також реєструвалась інтенсивна проліферація хондробластів і хондроцитів, при якій обидва типи клітин були розташовані в хрящовому матриксі невідповідно (рис. 3.64). Ці ознаки свідчили про ще не закінчену регенерацію суглобового хряща.

У епіфізарній пластинці виявлялися вкорочені стовпчики хондроцитів і ділянки матриксу, які не містили хрящових клітин (рис. 3.65). Це також свідчило про ще не закінчені процеси регенерації епіфізарної пластинки.

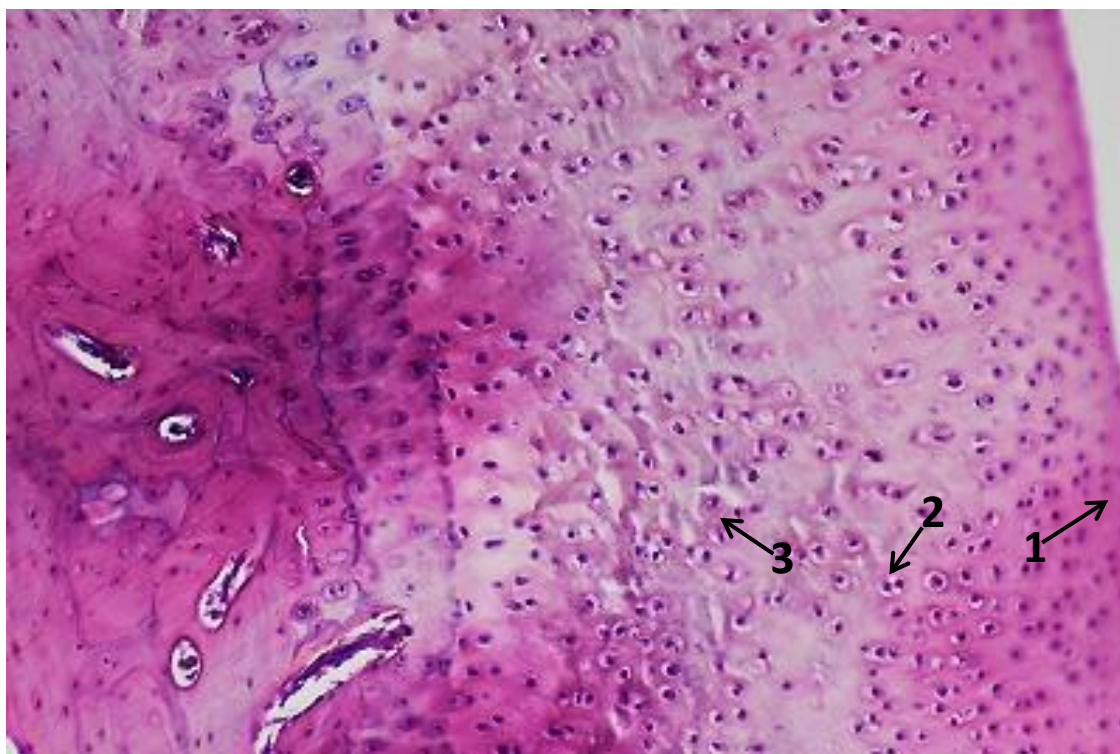


Рис. 3.64. Суглобовий хрящ стегнової кістки на 21 добу традиційного лікування: 1 – інтенсивна проліферація хондробластів; 2 – невідповідно розташовані хондроцити; 3 – мікропорожнини в суглобовому хрящі. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

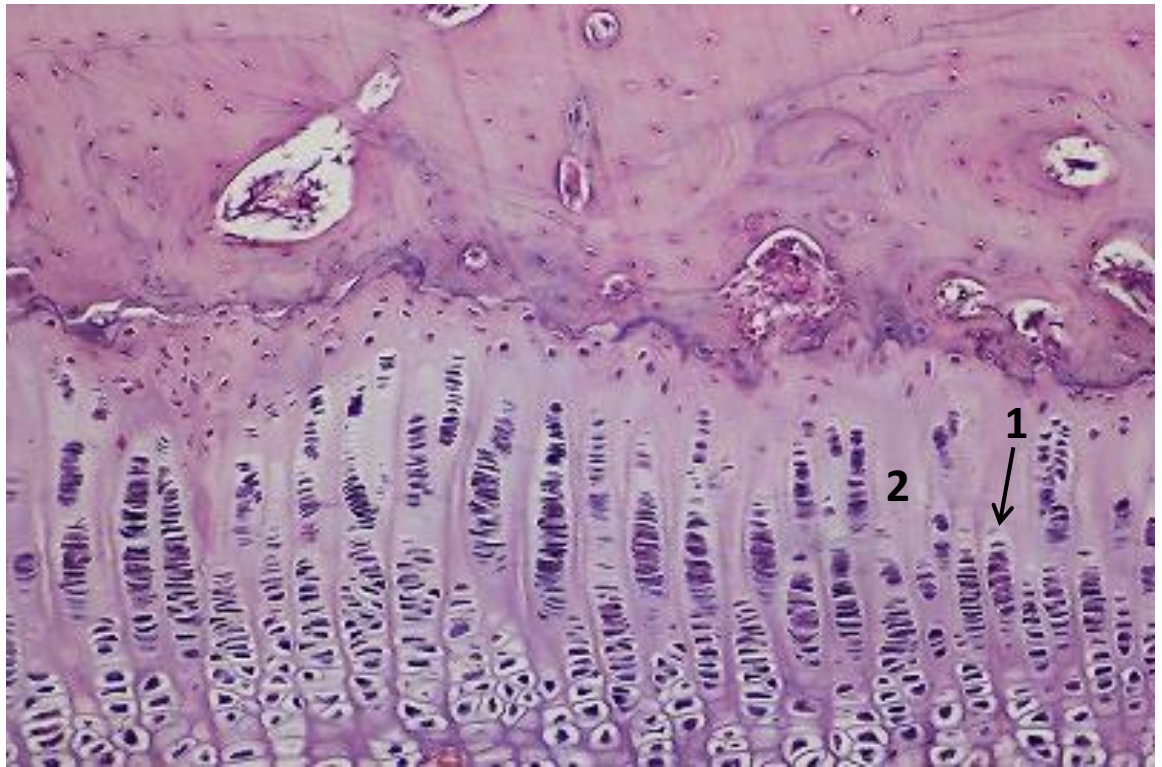


Рис. 3.65. Епіфізарна пластинка стегнової кістки на 21 добу традиційного лікування: 1 – вкорочений стовпчик хондроцитів зі сторони губчастої кістки між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 2 – матрикс хрящової тканини без хондроцитів. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

Проте в цей термін спостережень нами був відзначений не тільки інтенсивний енхондральний остеогенез кісткової тканини губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, але й інтенсивний енхондральний остеогенез кісткової тканини, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом (рис. 3.66). У цій же кістковій тканині реєструвалось і подальша інтенсифікація гемопоезу в червоному кістковому мозку, про що свідчило збільшення кількості кровотворних клітин (рис. 3.67).

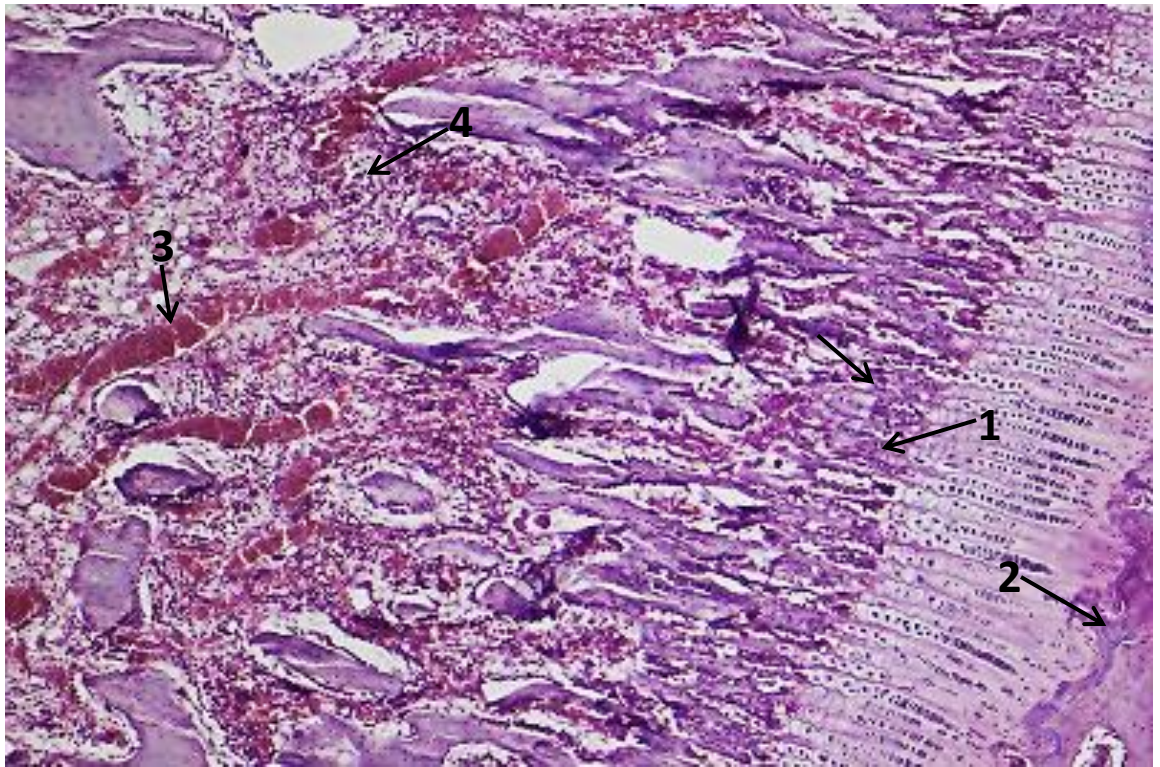


Рис. 3.66. Епіфізарна пластинка стегнової кістки на 21 добу традиційного лікування: 1 – інтенсивний остеогенез зі сторони діафізу; 2 – інтенсивний остеогенез зі сторони губчастої кісткової тканини між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 3 – гіперемія кісткового мозку в губчастій кістці між епіфізарною пластинкою і діафізом; 4 – відновлення кровотворення в губчастій кістці між епіфізарною пластинкою і діафізом. Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

На 21 добу традиційного лікування тривали процеси регенерації суглобового хряща, губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, і розташованого в її вічках червоного кісткового мозку, а також епіфізарної пластинки та червоного кісткового мозку губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом. Поряд з цим починалися процеси регенерації і самої губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом.

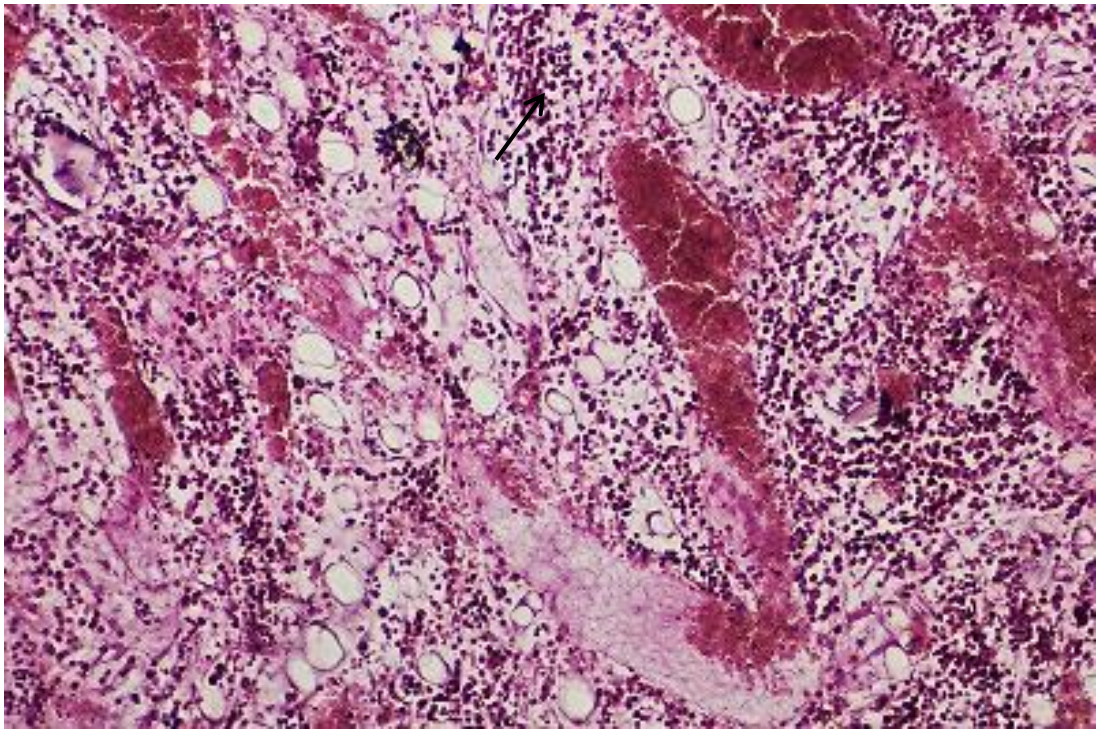


Рис. 3.67. Вічко губчастої кісткової тканини великогомілкової кістки між епіфізарною пластинкою і діафізом на 21 добу традиційного лікування: кровотворні клітини (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

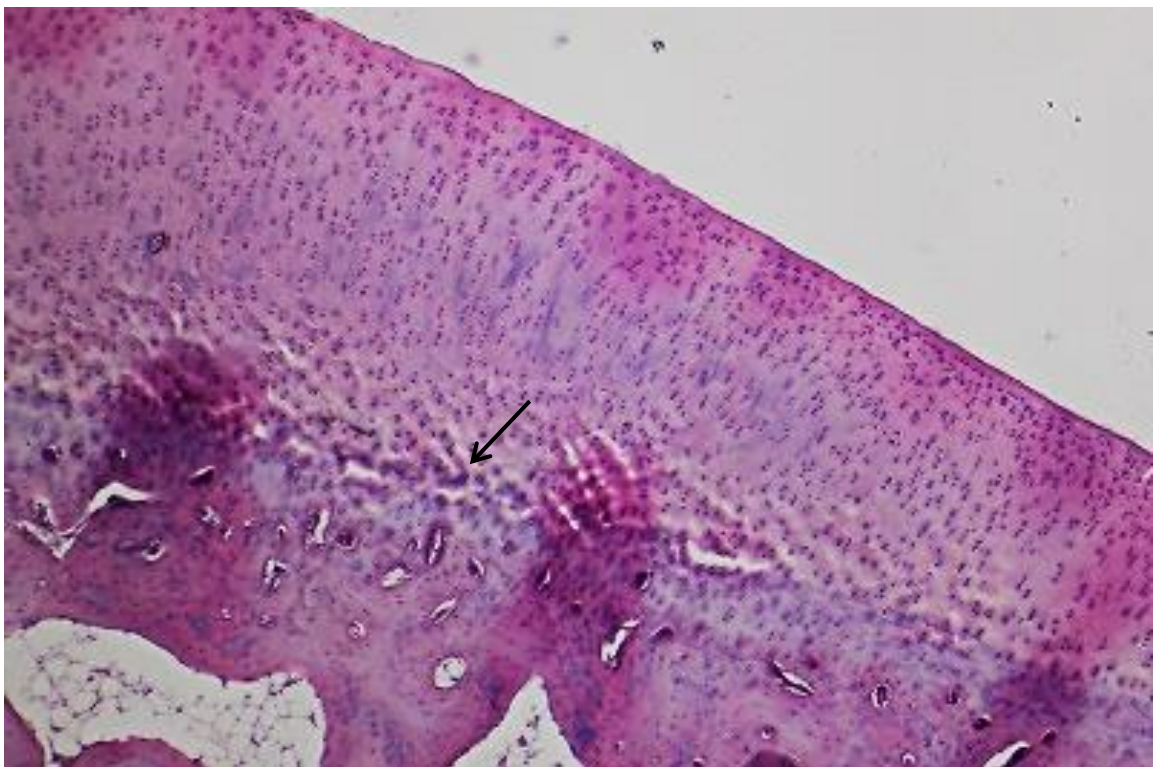


Рис. 3.70. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки на 28 добу традиційного лікування: мікропорожнини (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

На 28 добу традиційного лікування регенерація суглобового хряща обох кісток вже майже закінчилась, проте ще не була повною, оскільки матрикс хрящової тканини зафарбовувався нерівномірно, а в хрящі все ще виявлялися мікро порожнини (рис.3.68).

У губчатій кістковій тканині, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, також ще продовжувались процеси регенерації, про що свідчив інтенсивний інтрамембранозний остеогенез, який морфологічно характеризувався нерівномірно зафарбованою незрілою кістковою тканиною та наявністю великої кількості щільно розташованих остеобластів на границі кісткової тканини. Нерідко ці клітини розташовувались у декілька рядів (рис. 3.70).

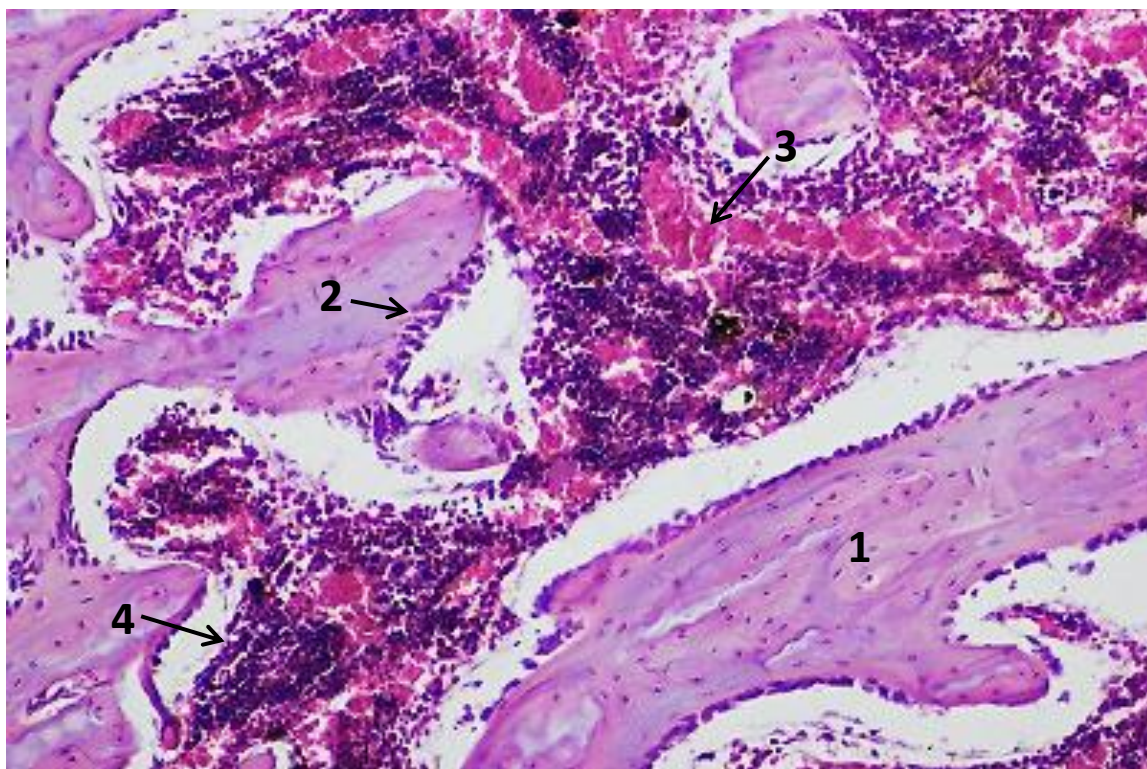


Рис. 3.70. Губчаста кісткова тканина великогомілкової кістки між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою на 28 добу традиційного лікування: 1 – незріла кісткова тканина; 2 – інтенсивний інтрамембранозний остеогенез; 3 – гіперемія кісткового мозку; 4 – інтенсивне кровотворення в червоному кістковому мозку. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

Поряд з цим у червоному кістковому мозку, розташованому у вічках цієї кісткової тканини, реєструвалось гіперергічне кровотворення (рис. 3.70).

Незавершені процеси регенерації також реєструвались у епіфізарній пластинці, кістковій тканині губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою та діафізом та в червоному кістковому мозку в цій ділянці (рис. 3.71).

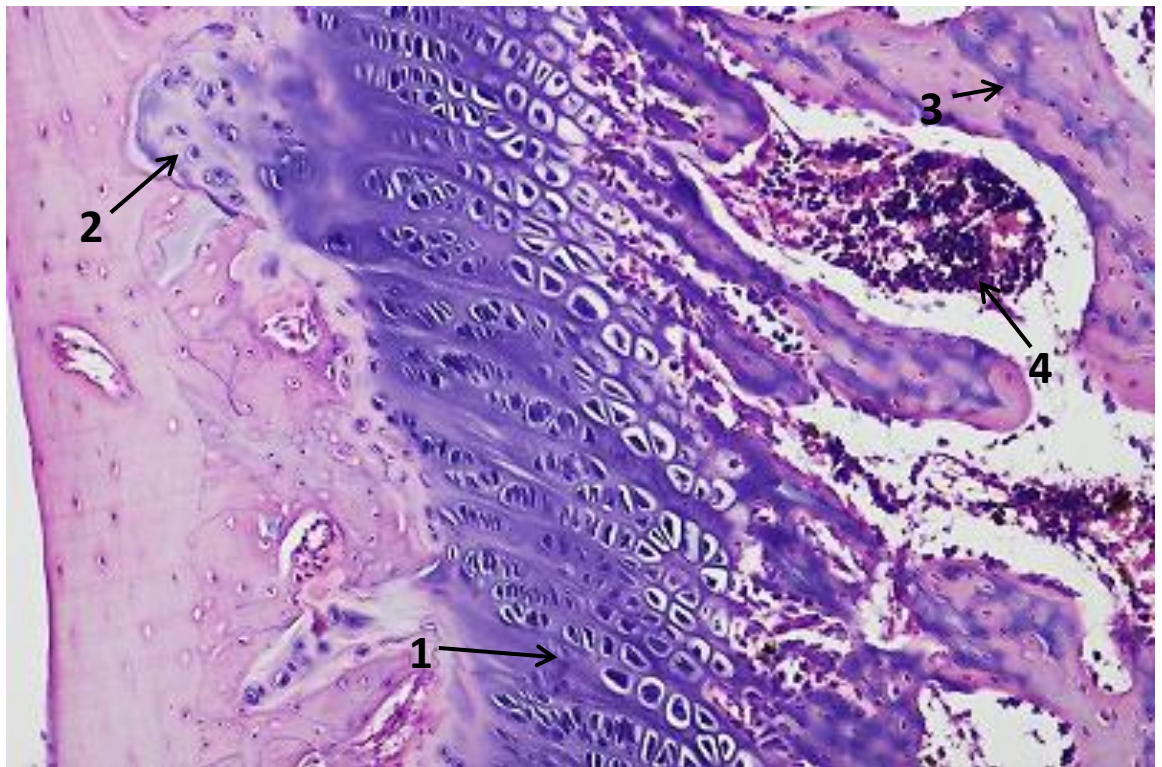


Рис. 3.71. Епіфізарна пластинка стегнової кістки на 28 добу традиційного лікування: 1 – інтенсивно зафарбований матрикс хрящової тканини; 2 – випинання хрящової тканини в губчасту кісткову тканину між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 3 – хрящова тканина в кістковій тканині губчастої кістки між епіфізарною пластинкою і діафізом; 4 – інтенсивне

кровотворення в червоному кістковому мозку у вічку губчастої кістки між епіфізарною пластинкою і діафізом. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

Таким чином, на 28 добу традиційного лікування епіфізи стегнової і великогомілкової кісток були вже досить добре відновлені, проте процеси регенерації ще не досягли свого закінчення.

На нашу думку для повного відновлення структури епіфізів стегнової і великогомілкової кісток таке лікування необхідно було продовжити. Проте, відповідно до встановлених нами особливостей мікроскопічної будови епіфізів цих кісток на 28 добу традиційного лікування, таке лікування вже мало тривати недовго.

3.6.6.2. Гістологічна характеристика епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, при застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами

При терапії плазмою крові, збагаченою тромбоцитами на 7 добу суглобовий хрящ вже був досить добре відновлений. Фрагменти суглобового хряща в порожнині суглоба і частково відділені фрагменти суглобового хряща на відміну від традиційного лікування в цей термін спостережень вже не виявлялися. Суглобовий хрящ мав однорідну товщину і досить однорідно зафарбований матрикс. В ньому реєструвались інтенсивна проліферація хондробластів і хондроцитів та інтенсивний енхондральний остеогенез. Проте хондроцити ще були розташовані неупорядковано, а в суглобовому хрящі виявлялись мікро щілини (рис. 3.72).

Значна інтенсивність енхондрального остеогенезу підтверджувалась тим, що хондроцити на межі з губчастою кістковою тканиною, розташованою під суглобовим хрящем, продукували велику кількість базофільного матриксу, і велика кількість хондроцитів одночасно замурувалась у кістковий матрикс, перетворюючись на остецити (рис. 3.73).

Остеогенез в цій ділянці епіфізу був настільки інтенсивним і швидким, що у кістковій тканині трабекул губчастої кістки з боку суглобового хряща виявлялися залишки хрящової тканини (рис. 3.74). Оскільки ці залишки хрящової тканини знаходились на деякій відстані від зони остеогенезу суглобового хряща, можна було зробити висновок, що інтенсифікація остеогенезу відбувалась у самі ранні терміни PRP-терапії – на 1 – 3 добу від її початку.

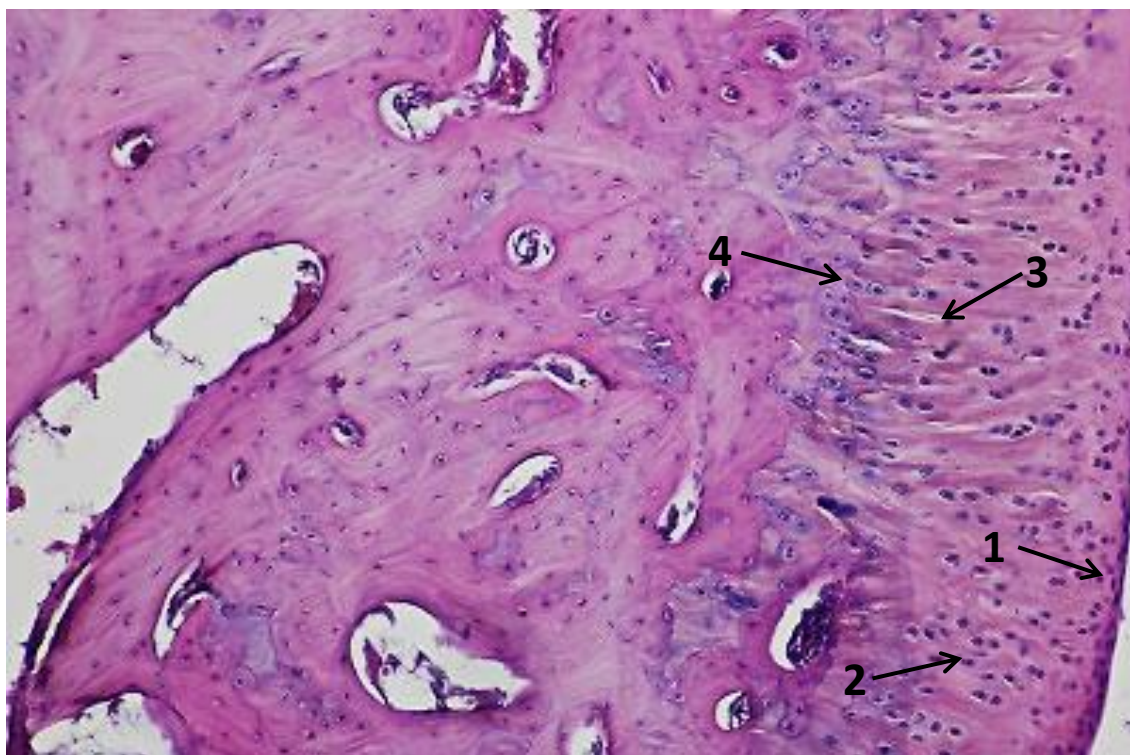


Рис. 3.72. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки на 7 добу PRP-терапії: 1 – інтенсивна проліферація хондробластів; 2 – інтенсивна проліферація хондроцитів; 3 – щілина в суглобовому хрящі; 4 – активний енхондральний остеогенез. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

На відміну від традиційного лікування, на 7 добу PRP-терапії у губчастій кістковій тканині також було встановлено інтенсифікацію інтрамембранозного остеогенезу, що документувалася великою кількістю щільно, у декілька рядів розташованих остеобластів на межі кісткової тканини (рис. 3.74). За

традиційного лікування така активація реєструвалась лише на 28 добу. У кістковому мозку губчастої кістки, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, реєструвалась виразна гіперемія (рис. 3.74).



Рис. 3.73. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки на 7 добу PRP-терапії: 1 – інтенсивне матриксу хондроцитами ізогенної групи; 2 – замурування хондроциту в кістковий матрикс; 3 – остеоцит. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

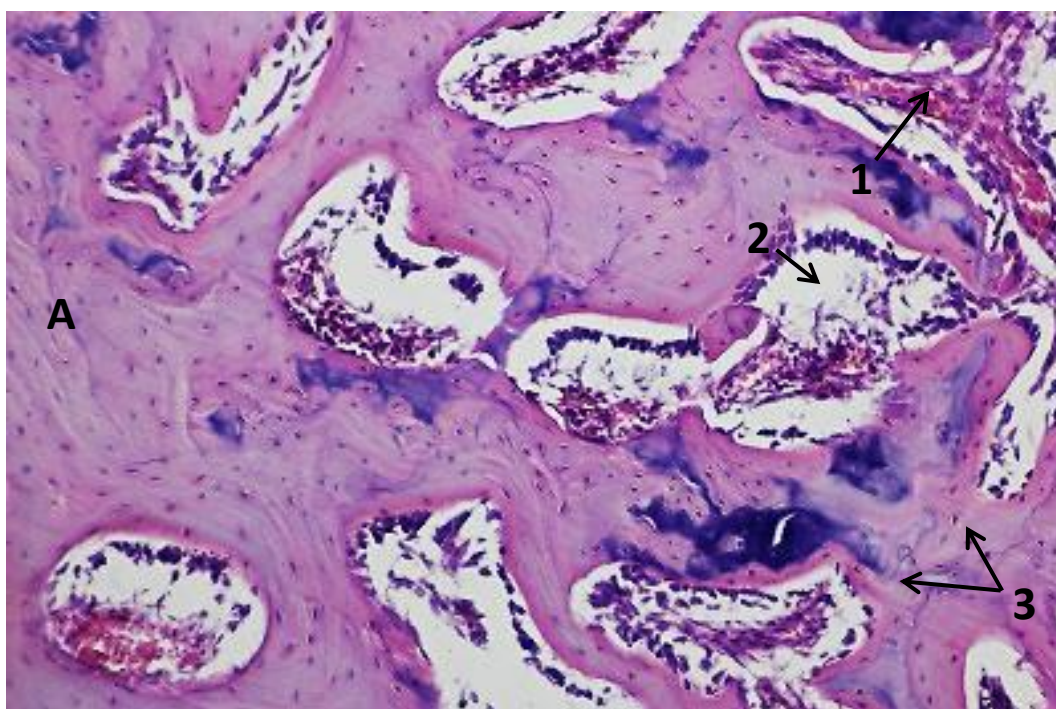


Рис. 3.74. Губчаста кісткова тканина між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою стегнової кістки на 7 добу PRP-терапії: А – ділянка, що прилягає до суглобового хряща; 1 – гіперемія кісткового мозку; 2 – активний інтрамембранозний остеогенез; 3 – залишки хрящової тканини у кістковій тканині. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

Крім того, в багатьох вічках реєструвалось вже досить інтенсивне кровотворення, про що свідчила наявність досить великих скупчень кровотворних клітин (рис. 3.75), які активно розмножувались (рис. 3.76).

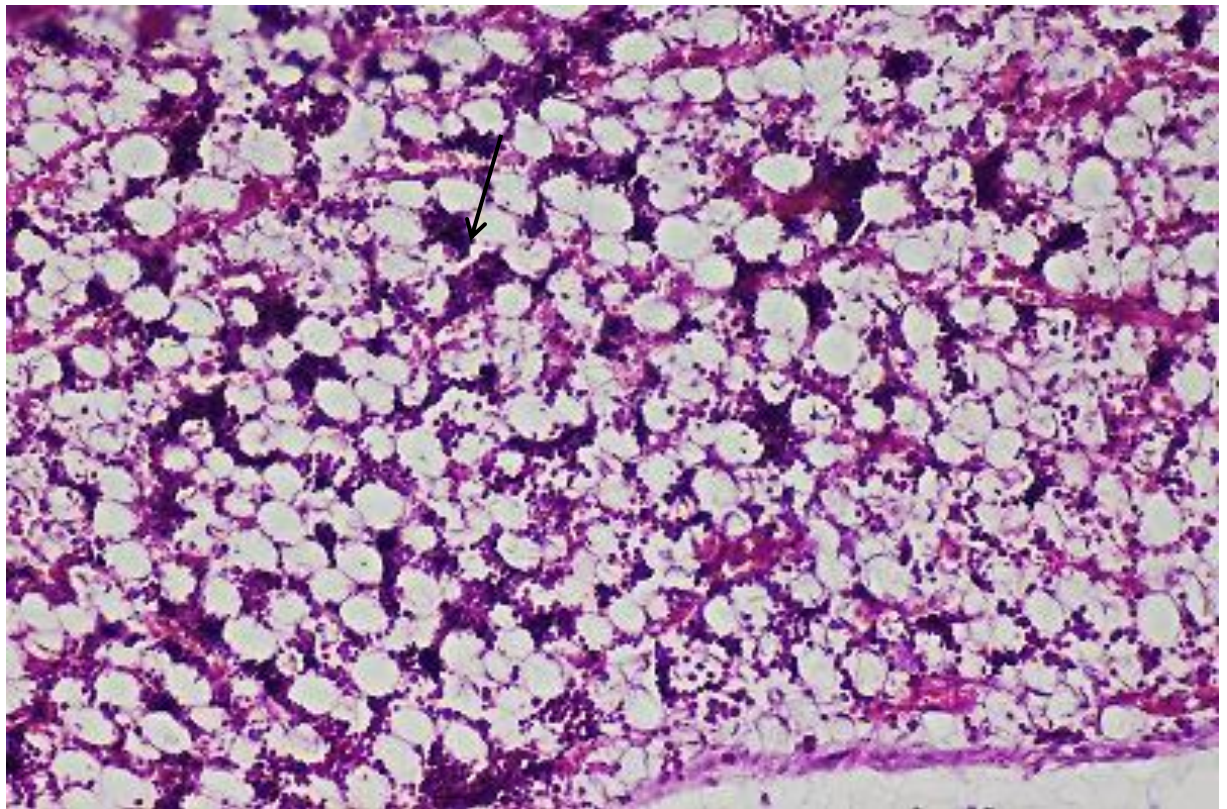


Рис. 3.75. Кістковий мозок вічка губчастої кісткової тканини між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою стегнової кістки на 7 добу PRP-терапії: скупчення кровотворних клітин (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

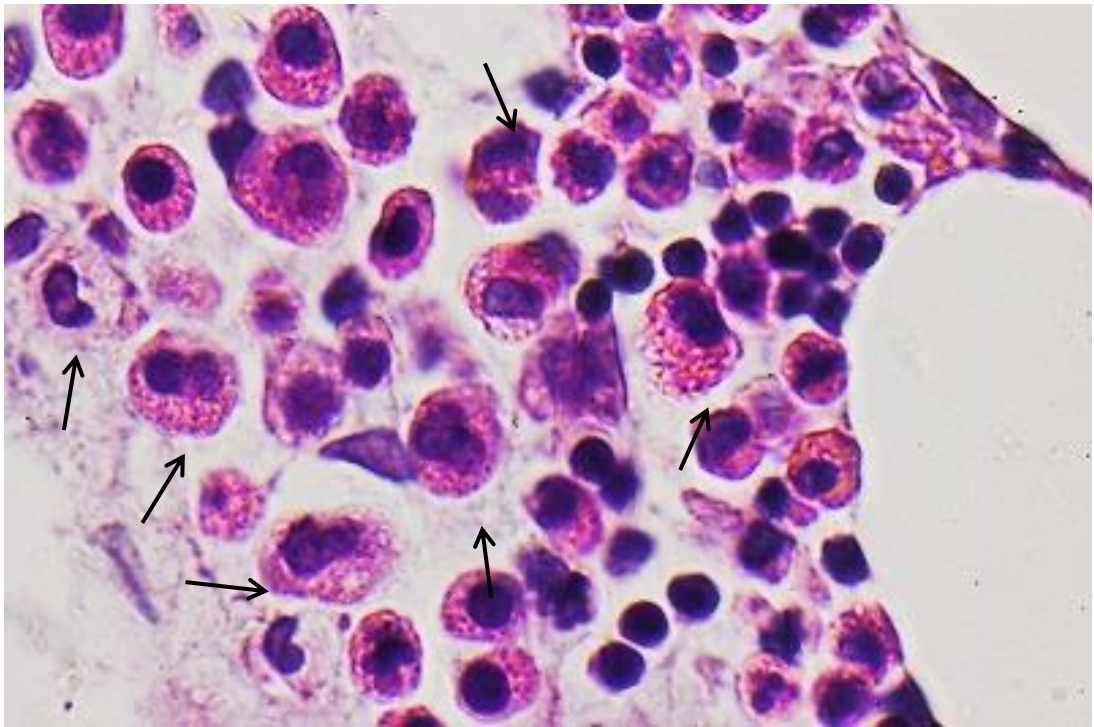


Рис. 3.76. Кістковий мозок вічка губчастої кісткової тканини між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою стегнової кістки на 7 добу PRP-терапії: різні стадії поділу кровотворних клітин (показано стрілками). Гематоксилін Караці та еозин, x 1000.

У епіфізарній пластинці нами також було встановлено ознаки інтенсивної регенерації. Вони проявлялись інтенсивною проліферацією хондробластів і інтенсивним продукуванням хрящового матриксу, про що свідчила його виражена базофілія (рис. 3.77). У той же час при застосуванні традиційного лікування морфологічні ознаки регенерації епіфізарної пластинки нами були встановлені лише на 14 добу.

Проте регенерація епіфізарної пластинки в цей термін спостережень ще не була повною, про що свідчили відсутність хондроцитів на невеликих ділянках хрящового матриксу, наявність у хрящі епіфізарної пластинки мікроцілін та нерівномірне розташування стовпчиків хондроцитів (рис. 3.77).

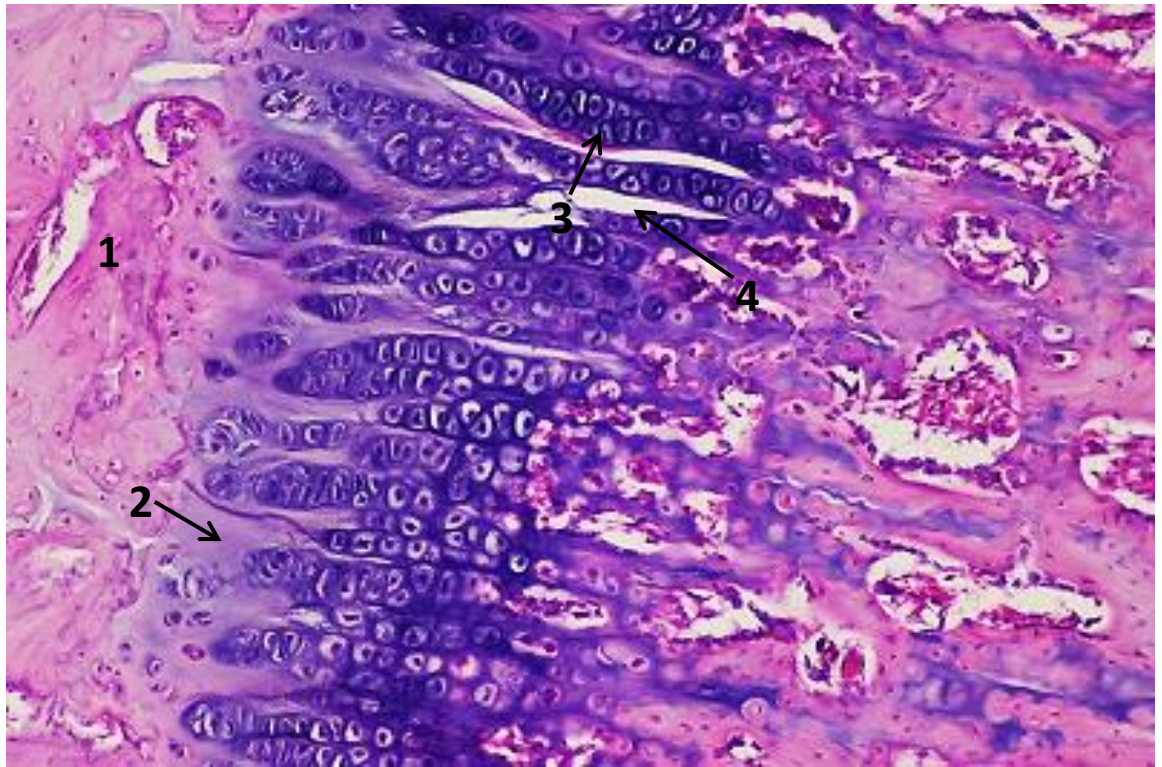


Рис. 3.77. Епіфізарна пластинка стегнової кістки на 7 добу PRP-терапії: 1 – кісткова тканина між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; 2 – виразно базофільний матрикс хрящової тканини без хондроцитів; 3 – інтенсивна проліферація хондробластів; 4 – щілина в хрящовій тканині. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

Крім того, на 7 добу PRP-терапії нами було виявлено інтенсивну регенерацію губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом, яка морфологічно проявлялась виразною базофілією кісткової тканини, що свідчило про її незрілість. У вічках цієї кістки також реєструвалась виразна активація червоного кісткового мозку (рис. 3.78). За традиційного методу лікування перші ознаки регенерації цієї губчастої кістки спостерігали лише на 21 добу, а червоного кісткового мозку – лише на 14 добу.

Таким чином, на 7 добу лікування у епіфізах стегнової і великогомілкової кісток виявлялися морфологічні ознаки регенерації суглобового хряща, розташованої під цим хрящем губчастої кістки і червоного кісткового мозку в

ній, а також епіфізарної пластинки та червоного кісткового мозку у вічках губчастої кістки між епіфізарною пластинкою і діафізом.

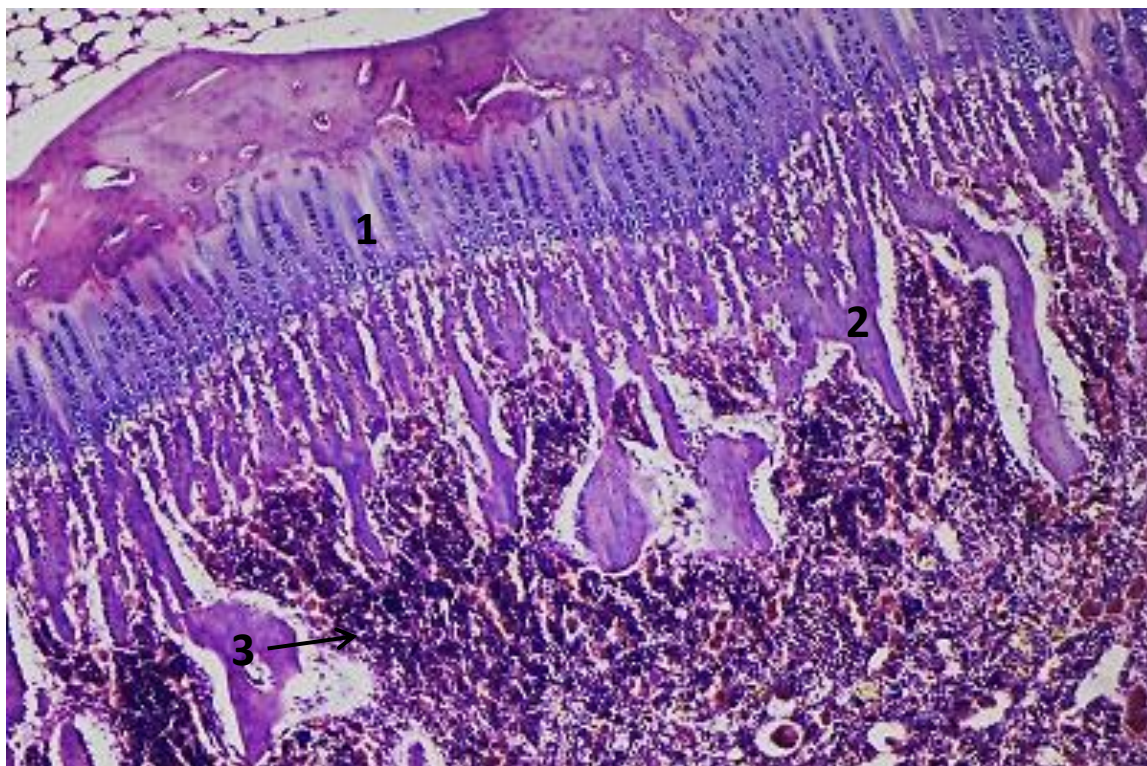


Рис. 3.78. Ділянка епіфізарної пластинки стегнової кістки на 7 добу PRP-терапії: 1 – епіфізарна пластинка; 2 – виразна базофілія кісткової тканини губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом; 3 – інтенсивне кровотворення у червоному кістковому мозку губчастої кістки між епіфізарною пластинкою і діафізом. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

На 14 добу PRP-терапії суглобовий хрящ стегнової і великогомілкової кісток мав вже майже не змінену мікроскопічну будову. Щілини, які були нами знайдені в матриксі цього хряща в попередній термін досліджень, вже були відсутні, проте матрикс ще зафарбовувався дещо нерівномірно, що свідчило про ще не повне його відновлення. Поряд з цим у суглобовому хрящі було встановлено інтенсивну проліферацію хондробластів і хондроцитів та інтенсивний енхондральний остеогенез (рис. 3.79).

Кісткова тканина губчастої кістки між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою вже набувала типової для неї мікроскопічної будови, а в червоному кістковому мозку, розташованому в її вічках, реєструвалось інтенсивне кровотворення (рис. 3.80).

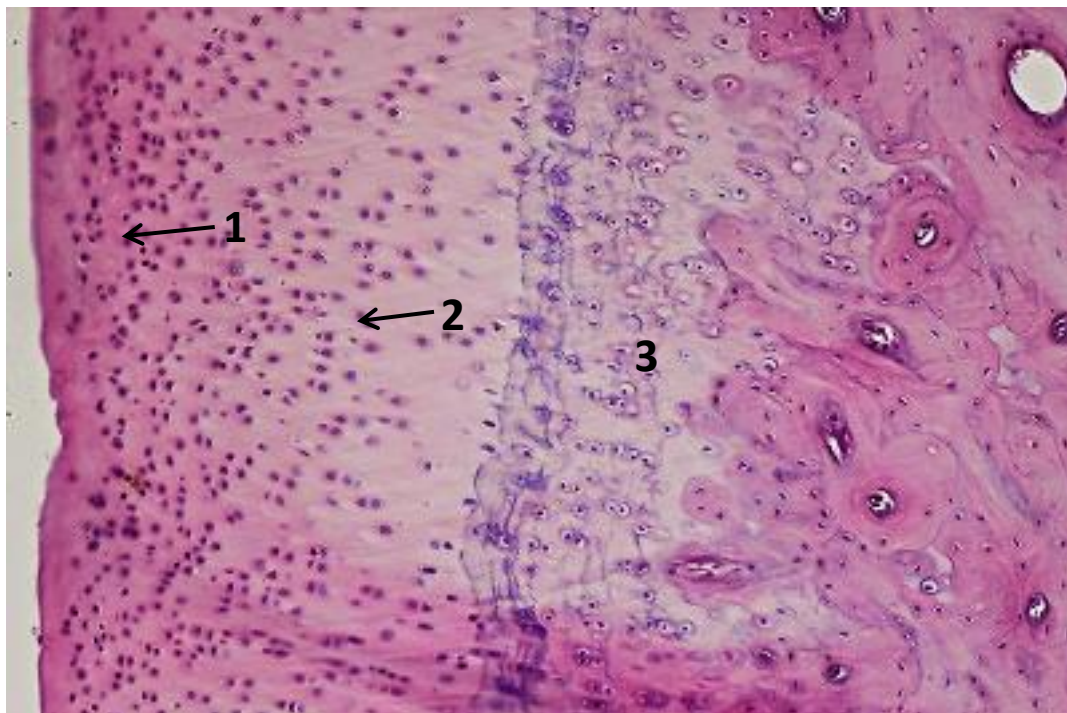


Рис. 3.79. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки на 14 добу PRP-терапії: 1 – інтенсивна проліферація хондробластів; 2 – інтенсивна проліферація хондроцитів; 3 – інтенсивний остеогенез. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

Матрикс епіфізарної пластинки в цей термін спостережень ще був досить виразно базофільним. Кісткова тканина між епіфізарною пластинкою і діафізом набувала вже нормальної мікроскопічної будови, проте в її червоному кістковому мозку ще реєструвалось гіперергічне кровотворення (рис. 3.81).

Таким чином, на 14 добу PRP-терапії ще продовжувалась регенерація суглобового хряща. Кісткова тканина губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою і між епіфізарною пластинкою і діафізом, вже набувала характерної для неї мікроскопічної будови, хоча в її вічках ще реєструвалось гіперергічне кровотворення. При традиційному лікуванні повне відновлення структури губчастої кістки, розташованої між

суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою і між епіфізарною пластинкою і діафізом, ще не спостерігалося на 28 день.

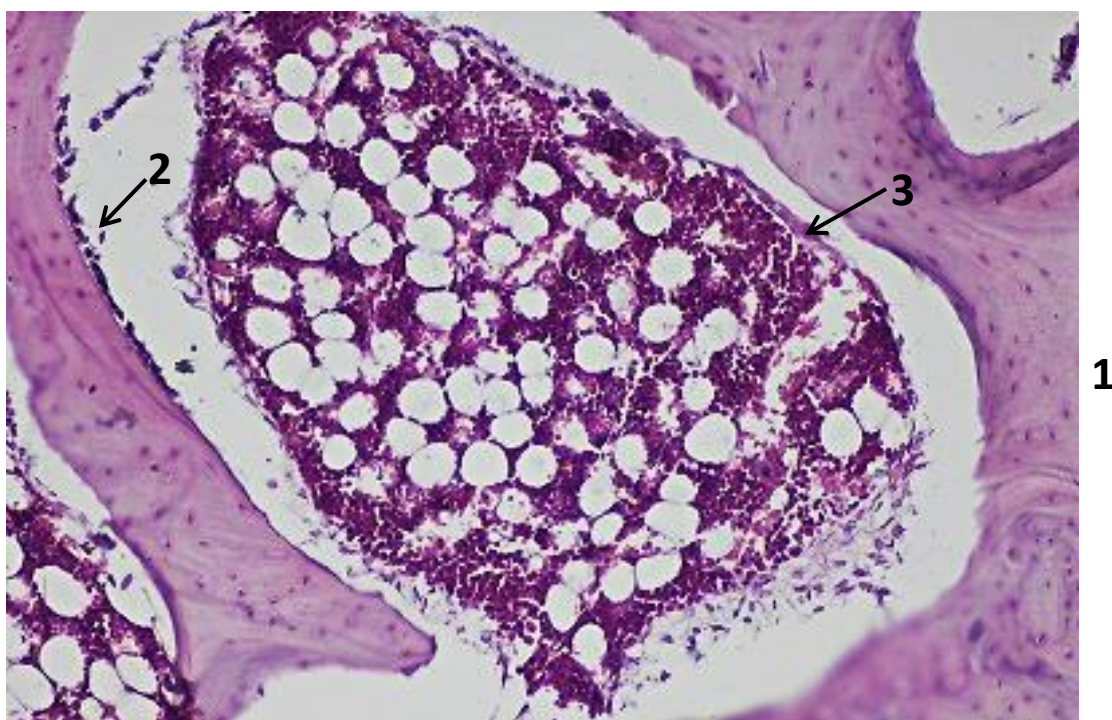


Рис. 3.80. Губчаста кісткова тканина між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою великогомілкової кістки на 14 добу PRP-терапії: 1 – кісткова тканина; 2 – інтрамембранозний остеогенез; 3 – інтенсивне кровотворення в червоному кістковому мозку. Гематоксилін Караці та еозин, x 200.

На 21 добу PRP-терапії матрикс суглобового хряща ще був дещо нерівномірно зафарбований. Проте хондроцити в ньому були розташовані досить впорядковано. Також реєструвалась активна проліферація фібробластів (рис. 3.82).

Епіфізарна пластинка в цей термін спостережень вже мала не змінену мікроскопічну будову: досить тісно розташовані стовпчики хондроцитів та однорідно зафарбований, лише трохи базофільний матрикс (рис. 3.83).

Червоний кістковий мозок у вічках губчастої кістки, розташованої як між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, так і між епіфізарною пластинкою і діафізом, набував характерної мікроскопічної будови (рис. 3.84).

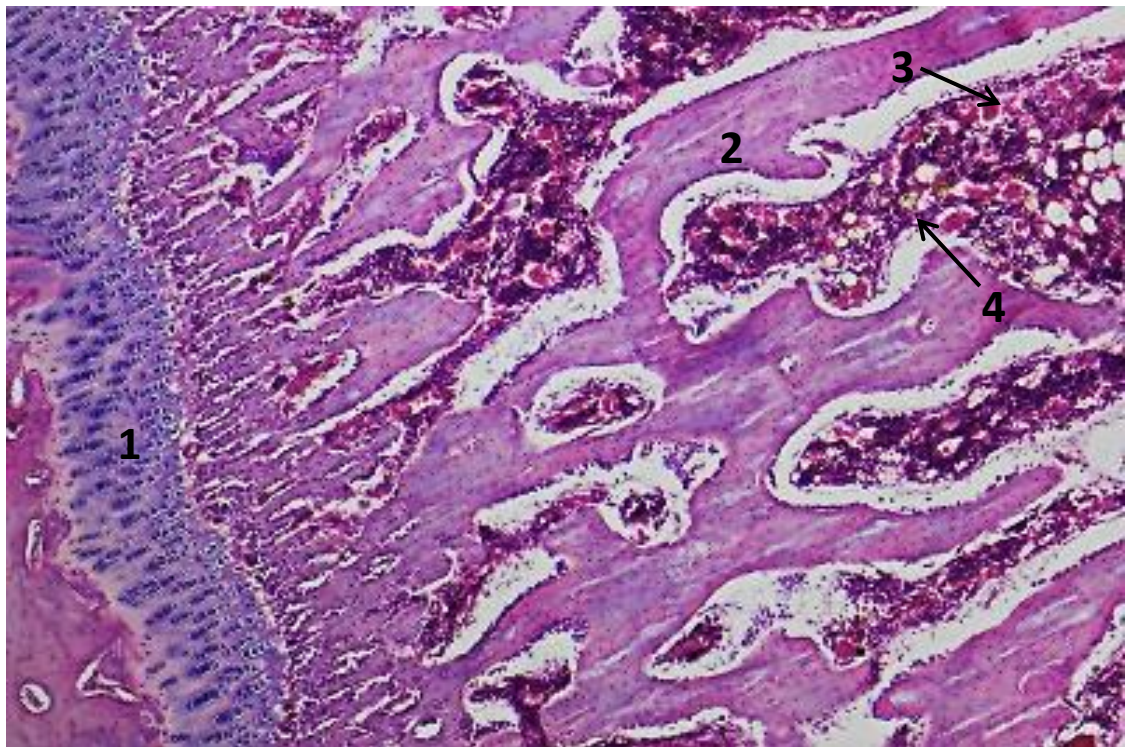


Рис. 3.81. Ділянка епіфізарної пластинки стегнової кістки на 14 добу PRP-терапії: 1 – епіфізарна пластинка з дещо базофільним матриксом; 2 – кісткова тканина не зміненої мікроскопічної будови 3 – гіперемія червоного кісткового мозку; 4 – інтенсивне кровотворення в червоному кістковому мозку. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

Нормалізація мікроскопічної будови червоного кісткового мозку в усіх відділах діяфізу свідчила про припинення тут гіперергічного кровотворення та повернення цього кісткового мозку до нормального функціонування.

Таким чином, на 21 добу PRP-терапії ще продовжувалась регенерація суглобового хряща. Епіфізарна пластинка і червоний кістковий мозок губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діяфізом, вже набували характерної мікроскопічної будови, а при традиційному методі лікування повне їх відновлення епіфізарної пластинки ще не наставало на 28 день спостережень.



Рис. 3.82. Суглобовий хрящ стегнової кістки на 21 добу PRP-терапії: 1 – інтенсивна проліферація фіброblastів; 2 – впорядковане розташування хондроцитів; 3 – енхондральний остеогенез. Гематоксилін Караці та еозин, х 200.

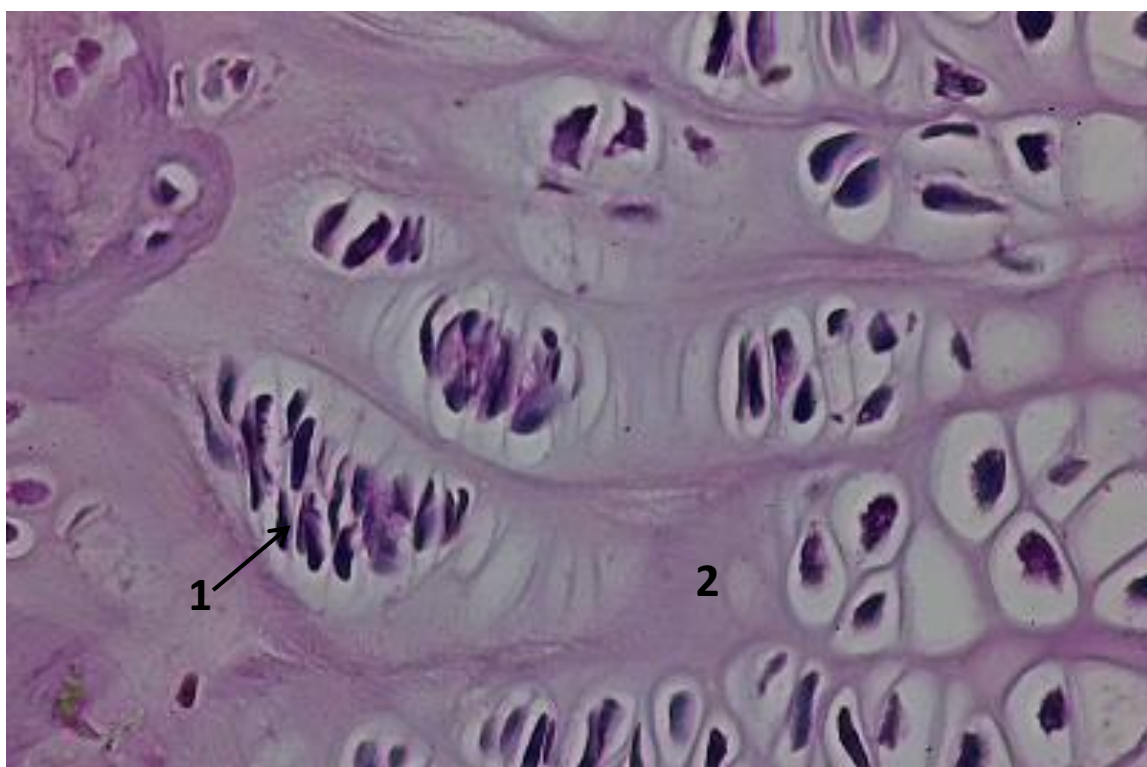


Рис. 3.84. Епіфізарна пластинка великогомілкової кістки на 21 добу PRP-терапії: 1 – хондроцити; 2 – матрикс. Гематоксилін Караці та еозин, х 400.

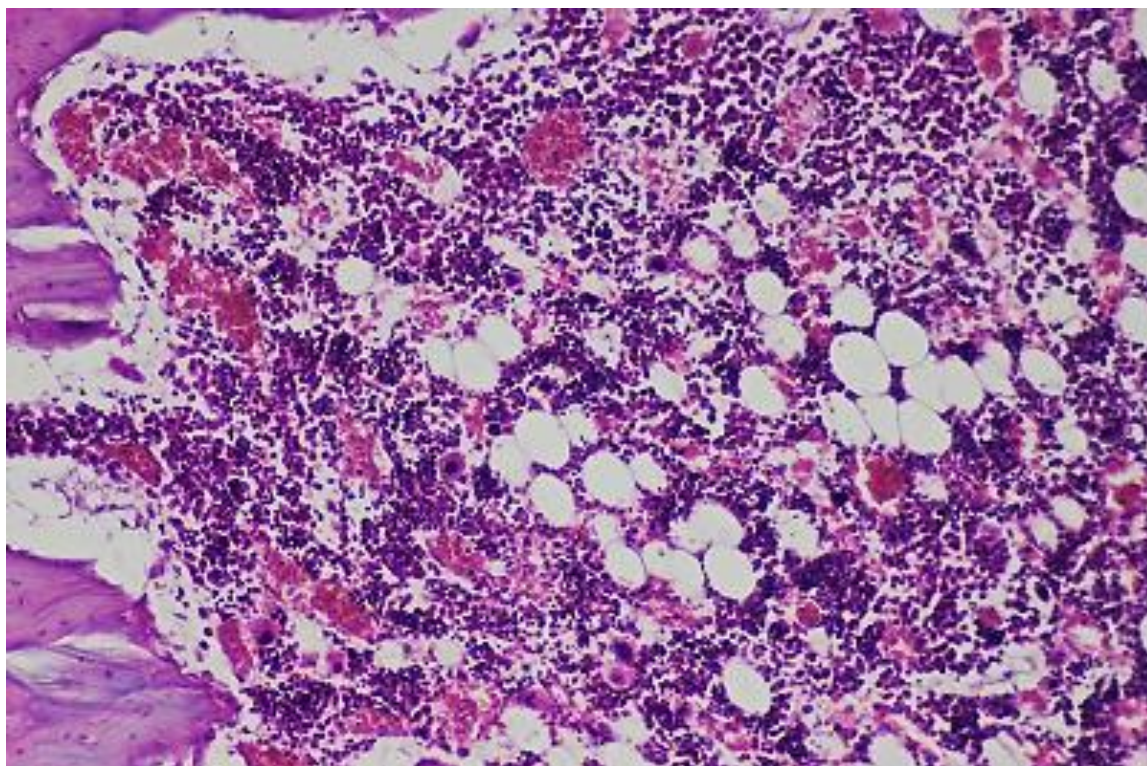


Рис. 3.85. Червоний кістковий мозок великогомілкової кістки губчастої кісткової тканини між епіфізарною пластинкою і діафізом на 21 добу PRP-терапії: 1 – гіперемія; 2 – кровотворні клітини. Гематоксилін Караці та еозин, х 100.

На 28 добу PRP-терапії характерної мікроскопічної будови вже набував і суглобовий хрящ, що документувалось не зміненою мікроскопічною будовою охрястя, хондробластів і хондроцитів, а також типовим рівномірним зафарбовуванням хрящового матриксу (рис. 3.86, 3.87).

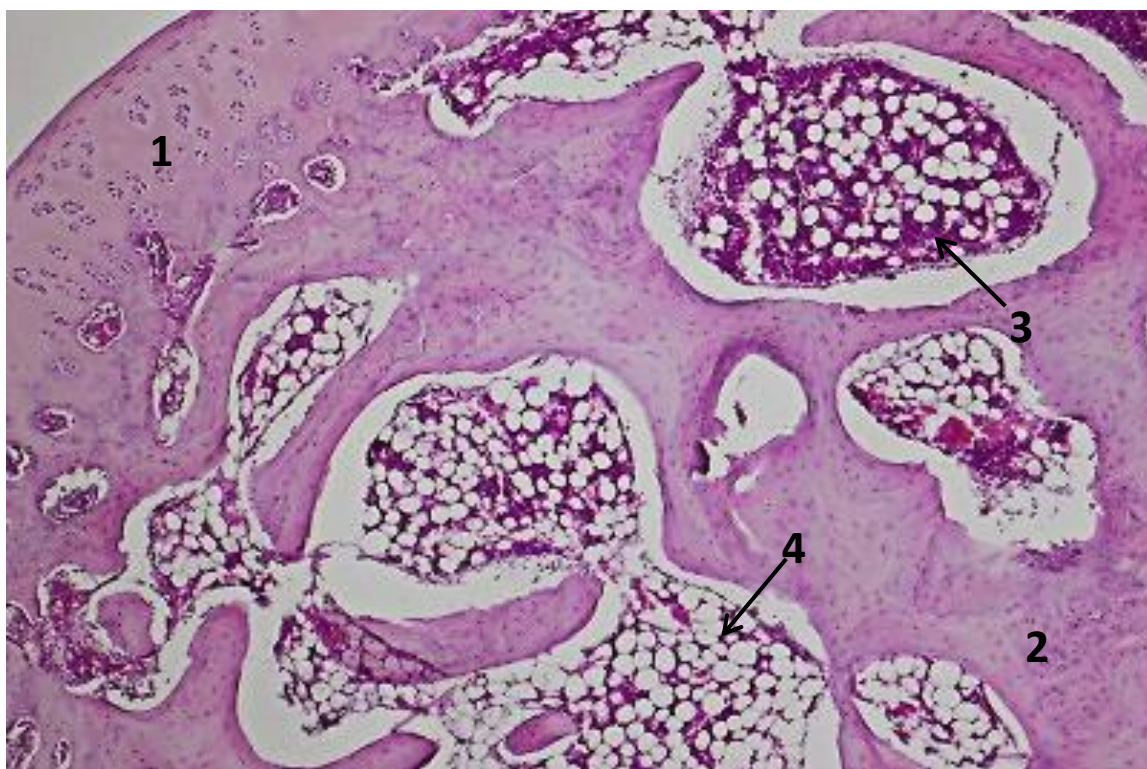


Рис. 3.86. Епіфіз великогомілкової кістки на 28 добу PRP-терапії: 1 – не змінений суглобовий хрящ; 2 – не змінена губчаста кісткова тканина. Гематоксилін Караці та еозин, x 100.

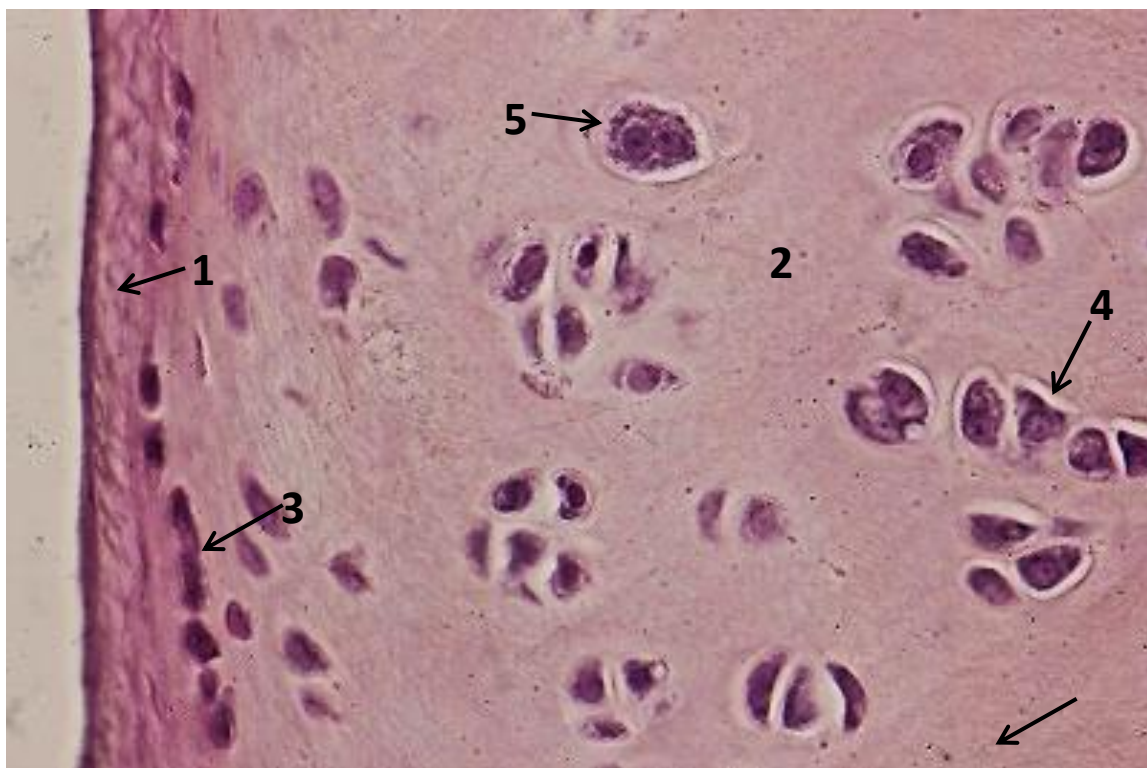


Рис. 3.87. Суглобовий хрящ стегнової кістки на 28 добу PRP-терапії: 1 – не змінене охрястя; 2 – не змінений матрикс хрящової тканини; 3 – хондробласти;

4 – не змінений хондроцит; 5 – поділ хондроциту. Гематоксилін Караці та еозин, x 400.

3.6.7 Клінічні випадки лікування собак з остеоартрозом колінного суглоба за використання плазми, збагаченої тромбоцитами

Серед собак, які стали пацієнтами клініки з підозрою на остеоартроз колінного суглоба було обрано чотирьох для проведення лікування патології з використанням плазми, збагаченої тромбоцитами.

Пацієнти були абсолютно з різних вікових та габаритних груп, а також мали різні причини формування остеоартрозу. Клінічні випадки :

I - Алабай, вік – 3 роки, стать – самець, вага – 60 кг, утримання – вольєрне; причина звернення – кульгавість і скутість рухів; годівля – повнораціонний сухий корм.

При огляді відмічено кульгавість на ліву тазову кінцівку і скутість рухів в колінному суглобі.



Рис. 3.88. Рентгенівський знімок колінного суглоба, медіо-латеральна проекція.

На рентгенологічному знімку (Рис. 3.88) відмічено артефакт, який виявився пошкодженням касети. На знімку візуалізовано звуження суглобової щілини та відмічено порушення структури суглобової поверхні епіфізу кісток гоміки.

При дослідженні крові відмічено підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів та підвищення рівня С – реактивного білка (Рис. 3.89).

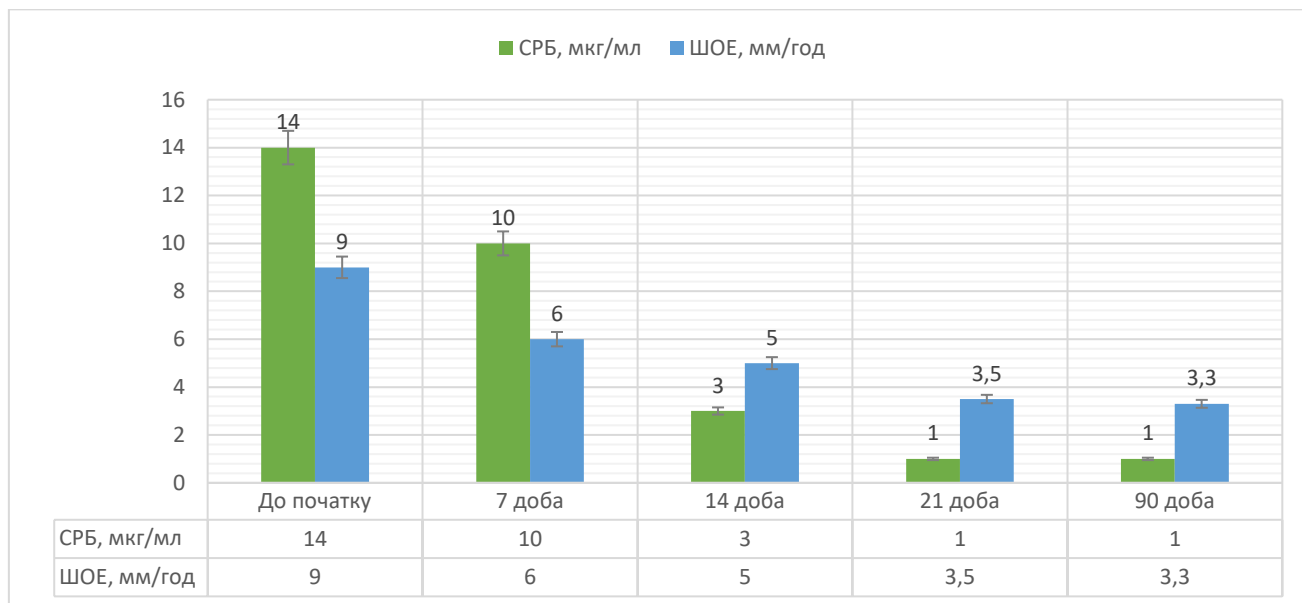


Рис. 3.89. Зміни ШОЕ та рівня СРБ у собаки породи алабай.

Після проведеного курсу лікування, яке складалось з 3 процедур внутрішньосуглобового введення 0,8 мл /на одне введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, було відмічено підвищену активність, відсутність кульгавості. При дослідженні крові було відмічено зниження рівня ШОЕ до референтних значень, та зниження СБР до 1 мкг/мл, що відповідає пограничній нормі референтних значень.

Рентгенологічне обстеження (Рис. 3.90) було проведено через 3 місяці від початку лікування. На рентгенологічному знімку відмічено відсутність подальших дегенеративних змін, незначне збільшення суглобової щілини. Що вказує на ефективність використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

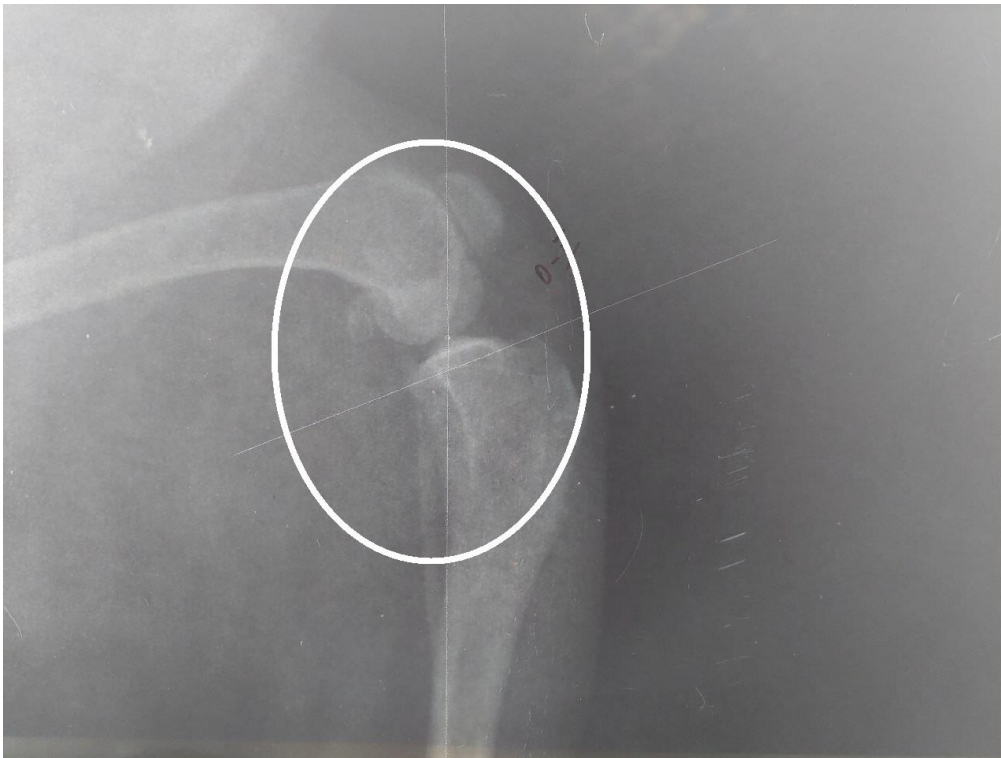


Рис. 3.90. Рентгенівський знімок колінного суглоба , медіо-латеральна проекція.

Пі - басенджи, вік – 10 років, стать – самець, вага – 10 кг, утримання – квартирне; причина звернення – кульгавість і скутість рухів; годівля – повнораціонний сухий корм.

Під час клінічного огляду було відмічено скутість в рухах, відмову переступати перешкоди, підвищення температури до 39,3. Власникам було запропоновано пройти обстеження, щоб знайти першопричини такого стану.

При дослідженні крові було підвищення показника швидкості осідання еритроцитів та підвищення СРБ (Рис. 3.91).

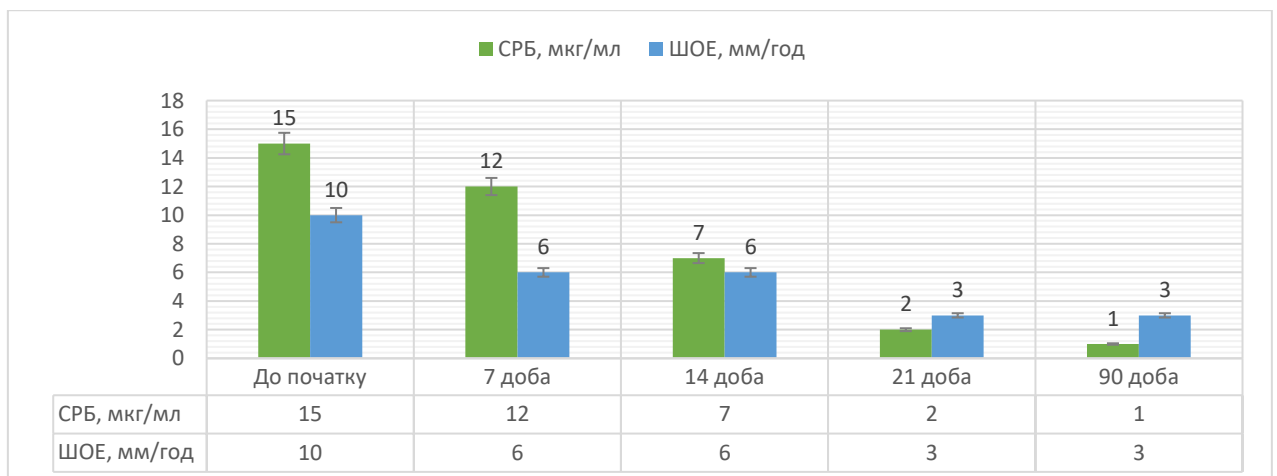


Рис. 3.91. Зміни ШОЕ та рівня СРБ у собаки породи басенджи.

При рентгенологічному обстеженні виявлено медіально звуження суглобової щілини, що відповідає 2-3 стадії остеоартрозу колінного суглоба (рис. 3.92).

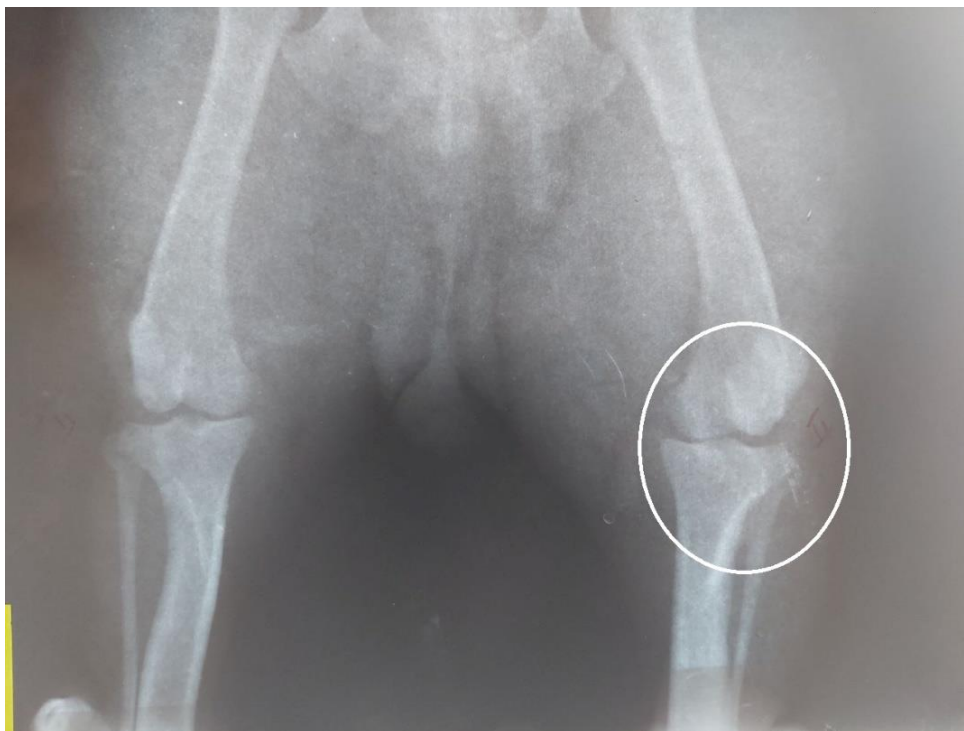


Рис. 3.92. Рентгенівський знімок колінного суглоба, вентро - дорсальна проекція.

Після проведеного курсу лікування, яке складалось з 3 процедур внутрішньосуглобового введення 0,6 мл /на одне введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, було відмічено підвищену активність, відсутність кульгавості. При дослідженні крові було відмічено зниження рівня ШОЕ до референтних значень, та зниження СБР до 1 мкг/мл, що відповідає пограничній нормі референтних значень.

Власники продовжили заняття з реабілітологом

Ш - стаффордширський тер'єр, вік – 13 років, стать – самець, вага – 25 кг, утримання – квартирне; причина звернення – кульгавість і скутість рухів; годівля –повнораціонний сухий корм.

Власники повідомили, що раніше їм було призначено харчові добавки для старіючих собак з колагеном, хондроїтином і глюкозаміном, але покращень не відмічали. Останні дослідження були проведені тиждень тому. На рентгенологічному знімку (рис. 3.93) візуалізоване зниження суглобової щілини медіально.

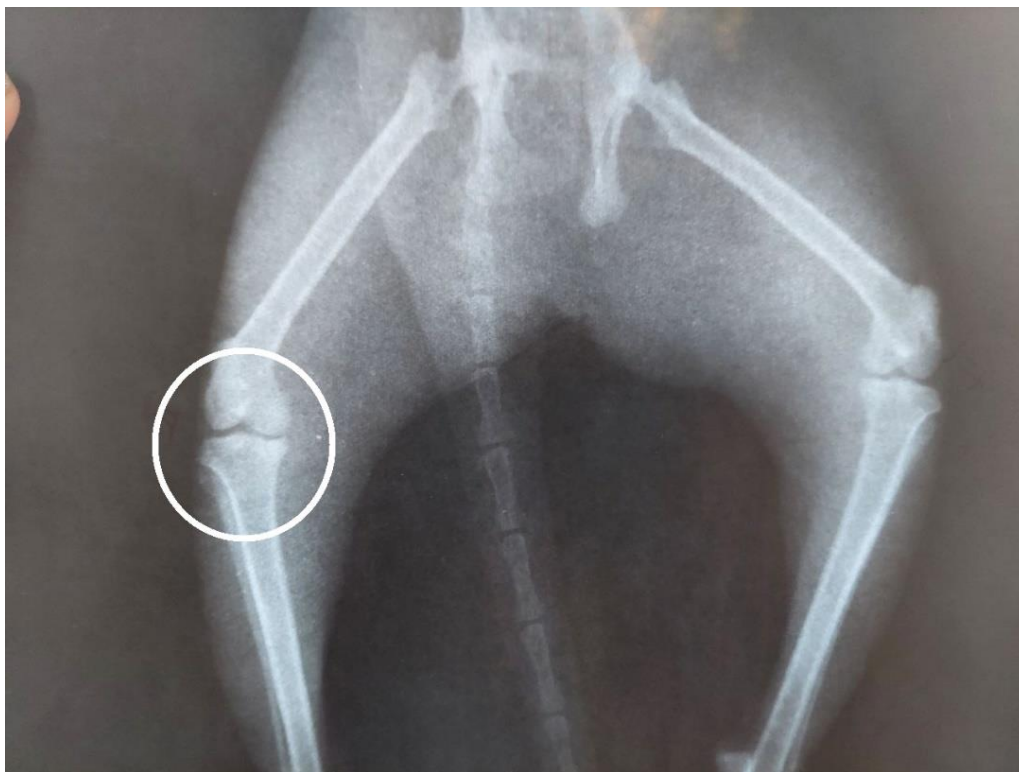


Рис. 3.93. Рентгенівський знімок колінного суглоба, вентро - дорсальна проекція.

Власникам було запропоновано пройти курс PRP – терапії в поєднанні з подальшим лікуванням у реабілітолога.

Було проведено 3 ін'єкцій з періодичністю 1 процедура в 7 діб.

Після проведеного курсу лікування, яке складалось з 3 процедур внутрішньосуглобового введення 0,8 мл /на одне введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, було відмічено підвищену активність, відсутність кульгавості. При дослідженні крові було відмічено зниження рівня ШОЕ до референтних значень, та зниження СБР до 1 мкг/мл, що відповідає пограничній нормі референтних значень (рис. 3.94).



Рис. 3.94. Зміни ШОЕ та рівня СРБ у собаки породи стаффордширський тер'єр. Власники продовжили заняття з реабілітологом .

IV – лабрадор, вік – 11 років, стать – самець, вага – 30 кг, утримання – квартирне; причина звернення – кульгавість і скутість рухів; годівля – повнораціонний сухий корм.

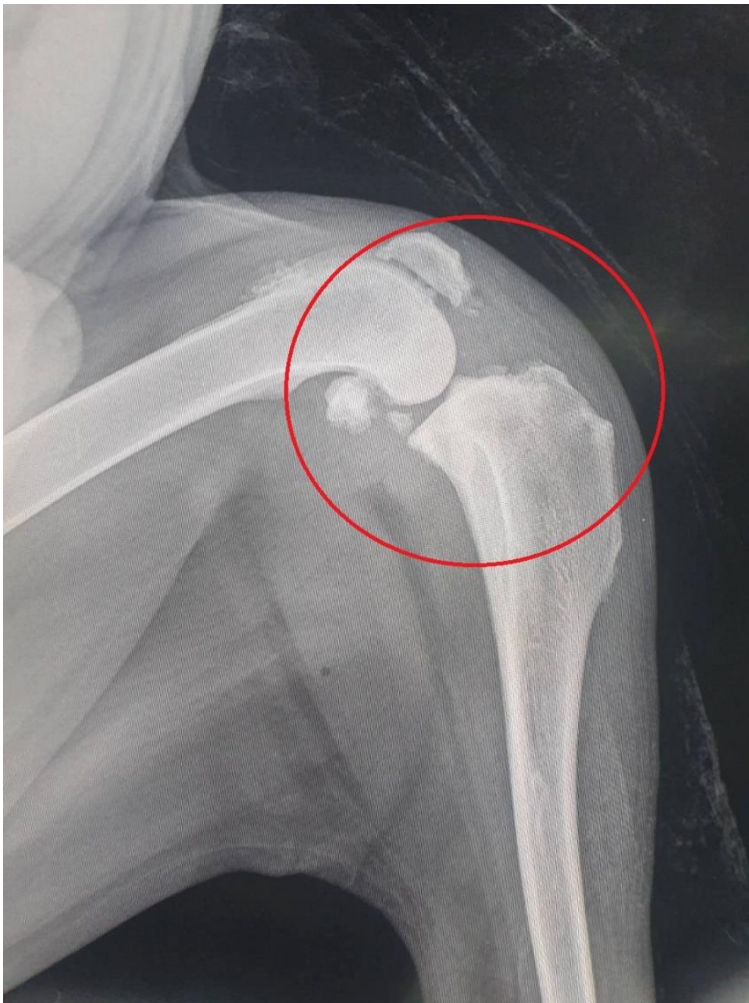


Рис. 3.95. Рентгенівський знімок колінного суглоба медіо-латеральна проекція.

Після проведеного курсу лікування, яке складалось з 3 процедур внутрішньосуглобового введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, було відмічено підвищену активність, відсутність кульгавості. При дослідженні крові було відмічено зниження рівня ШОЕ до референтних значень, та зниження СБР до 1 мкг/мл, що відповідає пограничній нормі референтних значень (Рис. 3.96).

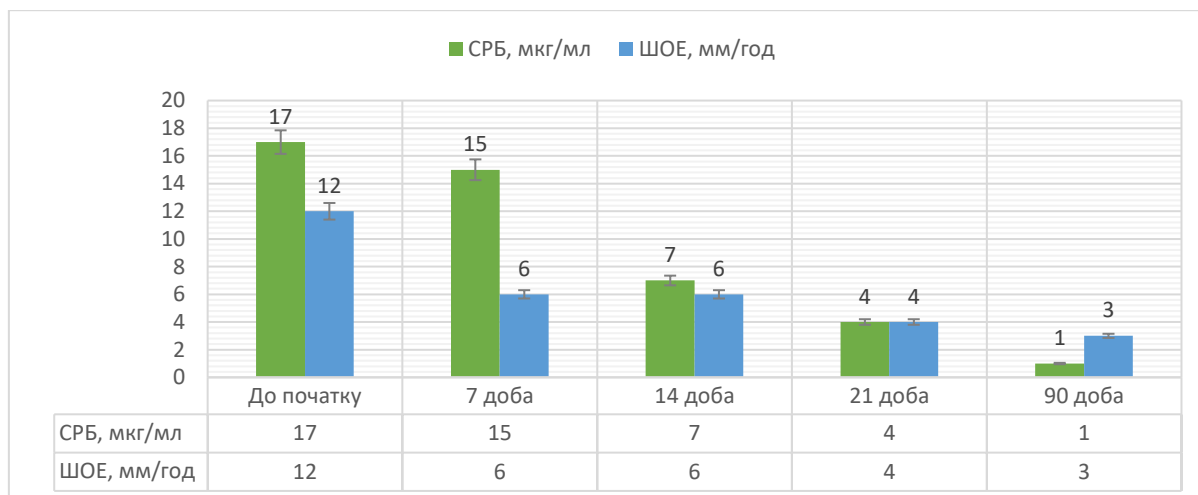


Рис. 3.96. Зміни ШОЕ та рівня СРБ у собаки породи лабрадор.

Рентгенологічне обстеження було проведено через 3 місяці від початку лікування. На рентгенологічному знімку відмічено відсутність подальших дегенеративних змін, незначне збільшення суглобової зілини. Що вказує на ефективність використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

V – кане корсо, вік – 10 років, стать – самець, вага – 45 кг, утримання – вольєрне; причина звернення – кульгавість і скутість рухів; годівля – натуральне харчування.



Рис. 3.97. Рентгенівський знімок колінного суглоба медіо-латеральна проекція.

На рентгенологічному знімку (рис. 3.97) візуалізоване зниження суглобової щілини.

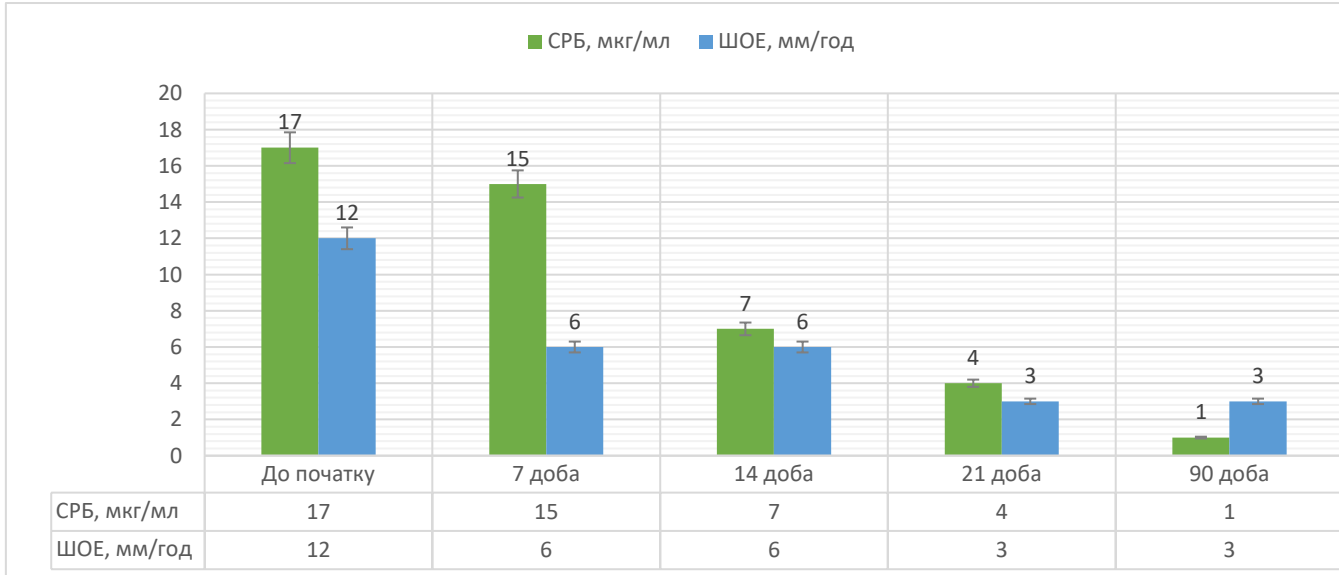


Рис. 3.98. Зміни ШОЕ та рівня СРБ у собаки породи кане корсо.

Після проведеного курсу лікування, яке складалось з 3 процедур внутрішньосуглобового введення 0,8 мл /на одне введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, було відмічено підвищену активність, відсутність

кульгавості. При дослідженні крові було відмічено зниження рівня ШОЕ до референтних значень, та зниження СБР до 1 мкг/мл, що відповідає пограничній нормі референтних значень (Рис. 3.98).

Рентгенологічне обстеження було проведено через 3 місяці від початку лікування. На рентгенологічному знімку відмічено відсутність подальших дегенеративних змін, незначне збільшення суглобової зілини. Що вказує на ефективність використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

У собак, що отримували в якості лікування остеоартрозу аутологічну плазму крові, збагаченої тромбоцитами вже на 7 добу після завершення курсу відмічали відсутність кульгавості, а також власники відмічали, що собаки ставали більш активні .

Таблиця 3.13.

Вплив аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами на зміни швидкості осідання еритроцитів і вмісту С-реактивного білка у собак за остеоартрозу

	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	90 доба
ШОЕ	10,8±0,6***	6,2±0,2***	5,8±0,2***	3,7±0,4***	3,1±0,1***
СРБ	15,4±0,8***	13,0±1,0***	6,4±0,8***	3,2±0,8***	1,0±0,0***

Примітка: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 порівняно з вихідним станом

Як видно з таблиці 3.13 у собак на 7 добу після завершення курсу лікування відмічали зниження швидкості осідання еритроцитів на 42,6% (p< 0.001) і вмісту С-реактивного білка на 15,6% (p< 0.001) відносно вихідного стану. На 14 добу відмічали зниження швидкості осідання еритроцитів на 46,3% (p< 0.001) і вмісту С-реактивного білка на 58,4% (p< 0.001) відносно вихідного стану. На 21 добу після завершення курсу лікування відмічали зниження швидкості осідання еритроцитів на 65,7% і вмісту С-реактивного білка на 79,2% відносно вихідного стану. На 90 добу відмічали достовірне

зниження швидкості осідання еритроцитів на 71,3% і вмісту С-реактивного білка на 93,5 % відносно вихідного стану.

РОЗДІЛ 4.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Складною і найчастіше частою патологією суглобів вважається остеоартроз, основними причинами, якого є вікові зміни структури суглобів та посттравматичні запальні процеси в суглобах. Патологія являє собою дегенеративні зміни структури тканин суглоба з подальшим руйнуванням суглобового хряща і викликає хронічний запальний процес з періодами загострення та больовими відчуттями.

Дегенеративні зміни тканин суглобів – дуже поширена патологія серед тварин різних видів та різних вікових груп, наші дослідження відповідають дослідженню питання поширеності остеоартрозу серед собак, що проведено Климчуком В.В. [4]. Існуючі методи лікування дієві, проте мають також ряд недоліків, тому постійно вивчається вплив різних препаратів та їх регенеративних можливостей при лікуванні остеоартрозу.

Розробляються новітні ефективніші протоколи лікування, які дають позитивні результати та викликають мінімальну кількість побічних явищ. До таких методик відносяться введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами внутрішньосуглобово, використання стовбурових клітин, ендопротезування суглоба або артропластика. При цьому, важливим компонентом також є економічна ефективність використання методик наведених вище .

У кролів, як і в інших видів домашніх тварин остеоартроз характеризується певними змінами в морфологічних та біохімічних показниках крові, а саме можуть виникнути підвищення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія, підвищення рівня показників гострої фази — С- реактивного білка, фібриногену та інші .

Дослідження показника рівня С-реактивного білка в сироватці крові дуже інформативне для швидкої діагностики запальних процесів в організмі. Цей

маркер у дослідної групи тварин при моделюванні патологічного процесу показав, що після моделювання запального процесу в колінному суглобі впродовж першого тижня виник гострий запальний процес, як реакція на подразнюючу речовину у вигляді внутрішньосуглобової ін'єкції діючою речовиною ретинолу ацетату. В період до четвертого тижня першого етапу експериментальних досліджень рівень білка гострої фази запалення знизився, але порівняно з показниками контрольної групи все ж залишався вище рівня показників референтних значень. Наші переконання співпадають з дослідженнями ряду авторів [1, 10, 13, 25, 289].

З літературних джерел відомо, що С-реактивний білок (СРБ) є чутливим маркером і використовується для моніторингу запальних процесів.

З літературних джерел відомо, що підвищена ШОЕ вказує на запальний процес в організмі тварин [12, 13, 25]. Прискорення осідання еритроцитів пов'язано зі зменшенням електричного заряду клітин у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні білків гострої фази запалення [12, 13, 25].

Зміни у вигляді підвищення ШОЕ у тварин дослідної групи пов'язана з тим, що після моделювання експериментального остеоартрозу у тварин виникає не тільки запальний процес місцевого характеру, а й системного.

Підвищення рівня лейкоцитів і збільшення швидкості осідання еритроцитів є достовірною ознакою наявності в організмі запального процесу [14, 25, 26].

Ми відмітили, що на 7 добу підвищення кількості лейкоцитів у 2,3 рази. Зміни в лейкоцитарній формулі відображались у вигляді відсоткового підвищення кількості еозинофілів у 8 разів, підвищення рівня моноцитів у 15 разів, зниження кількості лімфоцитів у 2,2 рази. Такі зміни морфологічних показників крові свідчать про гострий запальний процес, що викликаний, як відповідь організму на введення препарату та активацією неспецифічного імунітету за експериментального остеоартрозу у тварин дослідної групи першого етапу експериментальних досліджень.

Отже, експериментальний остеоартроз є не тільки місцевим процесом, а і загальним запальним процесом в організмі тварин дослідної групи. Наші дослідження узгоджуються із дослідженнями S. Chandrashekara [12].

На 14 добу дослідження відмічали: підвищення рівня лейкоцитів у 2.2 рази, зниження до верхньої границі фізіологічної норми рівня еозинофілів у 1.1 разів відносно показників сьомої доби, підвищення рівня моноцитів залишається досить високою, рівень лімфоцитів збільшився та наблизився до фізіологічних норм. Ми вважаємо, що зміни лейкоцитів та їх субпопуляцій свідчать про активізацію специфічних факторів імунної системи, як відповідь на введення препарату, але концентрація його знижується і показники гострої фази запалення знижуються .

Такі зміни лейкоцитів свідчать про активізацію специфічних факторів імунної системи на чотирнадцяту добу у тварин дослідної групи (в нашому дослідження це відповідь на введення препарату), але концентрація його знижується. У контрольній групі тварин показники відповідають межах референтних значень. Наші дослідження відповідають дослідженням ряду авторів [13, 25, 43].

На 21 добу дослідження відмічали підвищення рівня лейкоцитів у 2 рази. Зміни в лейкоцитарній формулі відображались у вигляді нормалізації відсоткового показника еозинофілів, відсоток моноцитів також знаходився в межах референтних значень, рівень лімфоцитів мав тенденцію до зниження. Зміни свідчать про запальний процес, викликаний чужорідним агентом, який набуває тенденції переходу в хронічну форму запалення .

Ці зміни відмічені в табл. 3.3. і свідчать про запальний процес, викликаний чужорідним агентом. У контрольній групі показники відповідають межах референтних значень, що вказує на відсутність запального процесу в організмі тварин. Наші дослідження узгоджуються із дослідженнями ряду авторів [13, 25, 43].

На 28 добу дослідження відмічали такі зміни: кількість лейкоцитів відносно контрольної групи достовірно збільшилась у 2,1 рази. Показники лейкоцитарної формули в межах референтних значень.

Ці зміни свідчать про запальний процес в організмі тварин, але чим більше часу проходить від дати введення останньої ін'єкції подразнюючої речовини, тим менш вираженим цей запальний процес стає. Показники відмічені в табл. 3.4. У контрольній групі показники відповідають межах референтних значень [12, 14, 25].

Нами відмічено, що введення препарату для формування патологічних змін було сприйняте організмом, як чужорідний агент і у відповідь на введення відбулась активація неспецифічного імунітету і підвищення рівня лейкоцитів і їх субпопуляції. Зі збільшенням періоду після його введення та зменшенням дії препарату гострий запальний процес переходить в хронічну форму і це добре прослідковується по достовірних змінах показників крові. Проте такі зміни показників крові не є специфічними для остеоартрозу, тому використовують дослідження синовіальної рідини.

Отже, на нашу думку, підвищення ШОЕ у тварин дослідної групи пов'язана з тим, що після моделювання експериментального остеоартрозу у тварин виникає не тільки місцевий, а й системний запальний процес. Результати цих досліджень узгоджуються із даними ряду авторів [12, 332, 338].

Отже, лейкоцитоз і збільшення швидкості осідання еритроцитів є достовірною ознакою наявності в організмі запального процесу. Наші дослідження узгоджуються із дослідженнями Legrand et. al. [12, 332, 338].

Синовіальна рідина – це жовта прозора рідина, яку виділяє синовіальна оболонка і яка зволожує суглобові поверхні кісток, зменшуючи цим їх тертя при рухах. В утворенні суглобової рідини велику роль відіграють лімфатичні і кровоносні судини синовіальної оболонки. При патологічних процесах кількість синовіальної рідини збільшується, також змінюються її фізико-хімічні

властивості та клітинний склад, що дає змогу відразу встановити діагноз і проводити точний контроль лікування запального процесу [14, 190]

Дослідження синовіальної рідини за остеоартрозу є важливим методом не лише в діагностиці патологічного процесу в суглобі, а й дозволяє проводити моніторинг якості проведеного лікування [54, 190].

В наших дослідженнях першого етапу експерименту відмічалось підвищення лейкоцитів, підвищення рівня еозинофілів, макрофагів та нейтрофілів в синовіальній рідині і на протязі всього дослідження рівень цих показників лишається вище рівня референтних значень, хоча і має тенденцію до незначного зниження. Разом з тим ми відмічали появу в цитологічних зразках клітин Тутона вже на 21 добу, що вказує про не оборотні дегенеративні зміни тканин колінного суглоба.

Використання препарату Yellow peel для формування експериментального остеоартрозу викликає швидкі дегенеративні зміни тканин та запальний процес в суглобі, що відображається в змінах результатів дослідження першого етапу експерименту.

Гістологічні дослідження тканин колінних суглобів, які були нами проведені, дали можливість встановити, що мікроскопічна будова епіфізів стегнової і великогомілкової кісток, що утворюють колінний суглоб, у кролів була подібною. Відмінність відмічалась лише в розмірах окремих структурних зон епіфізів цих кісток, але вона була незначною, а тому нами не була врахована.

Результати проведених нами гістологічних досліджень свідчать, що в ділянці епіфізів стегнової і великогомілкової кісток колінного суглоба відбувається як енхондральний, так і інтрамембранозний остеогенез. Згідно досліджень, ми зробили наступні висновки.

Енхондральний остеогенез спрямований двосторонньо: з боку суглобового хряща, а також з боку нижче розташованої епіфізарної пластинки. З боку суглобового хряща процес спрямований на утворення губчастої

кісткової тканини, розташованої під суглобовим хрящем. Одночасно кісткова тканина під суглобовим хрящем утворюється також шляхом інтрамембранозного остеогенезу.

З боку епіфізарної пластинки остеогенез спрямований у двох напрямках: як на утворення кісткової тканини, що розташована під суглобовим хрящем, так і на утворення губчастої кісткової тканини, що розташована з боку діяфізів цих трубчастих кісток. Остання в подальшому поступово перетворюється на компактну кісткову тканину. Одночасно в цих двох напрямках кісткова тканина безпосередньо над і під епіфізарною пластинкою утворюється і шляхом інтрамембранозного остеогенезу.

Нами також було проведено вивчення мікроскопічних змін при використанні внутрішньосуглобового введення препарату з діючою речовиною 4% ретинолу ацетату в динаміці розвитку структурних змін. Було з'ясовано, що мікроскопічні зміни при введенні цього препарату в усі терміни досліджень були подібними, як в епіфізі стегнової кістки, так і в епіфізі великогомілкової кістки. На 7 добу найбільш виразні мікроскопічні зміни реєструвались у суглобових хрящах епіфізів обох кісток та в синовіальній оболонці колінного суглоба.

На 7 добу після введення препарату Yellow peel мікроскопічні зміни виявлялися не тільки в суглобовому хрящі, але і в інших, глибше розташованих тканинах епіфізів обох кісток колінного суглоба, а також зміни синовіальної оболонки колінного суглоба, що характеризувались її набряком і дезорганізацією.

На 14 добу після внутрішньосуглобових введень препарату для експериментального формування дегенеративних змін тканин суглоба відмічали посилення мікроскопічних змін в епіфізах обох кісток. Кількість поверхневих тріщин суглобового хряща помітно збільшувалась, а також вони ставали глибшими. На ділянках, де не було тріщин відмічали потоншення хряща.

На 21 добу після введення ретинолу ацетату реєструвалось значне руйнування структури суглобового хряща епіфізів обох кісток. У порожнині колінного суглоба виявлялись вільні відокремлені фрагменти суглобового хряща. Також відмічались досить великі ділянки частково відокремленої хрящової тканини, яка ще зберігала незначний зв'язок із суглобовим хрящем. Суглобовий хрящ був зруйнований чи некротизований на багатьох ділянках, а також візуалізувались руйнування хондробластів і хондроцитів.

У цей період спостережень під суглобовим хрящем на великих ділянках відмічалась не кісткова, а волокниста сполучна тканина, яка також заміщувала червоний кістковий мозок у кісткових вічках. На нашу думку, розростання волокнистої сполучної тканини між суглобовим хрящем і нижче розташованою губчастою кістковою тканиною було зумовлено тим, що волокниста сполучна тканина заміщувала дефекти, які утворилися внаслідок лізису хрящової тканини.

На 28 добу після введення ретинолу ацетату мікроскопічні зміни в усіх ділянках епіфізів стегнової і великогомілкової кісток були аналогічні таким у попередній термін спостережень, саме тому ми прийняли рішення провести гістологічне дослідження на 35 добу першого етапу експерименту.

На 35 добу після введення ретинолу ацетату порівняно з попереднім терміном спостережень реєструвалось більш значне руйнування суглобового хряща, а в його хрящовій тканині виявлялись порожнини різних розмірів і форми.

Отже, введення препарату Yellow peel внутрішньосуглобово з діючою речовиною у вигляді 4% розчину ретинолу ацетату викликало значні порушення в структурі епіфізів стегнової і великогомілкової кісток колінного суглоба. Зміни тканин суглоба характеризувались значним руйнуванням суглобового хряща з ділянками некрозу і руйнуванням синовіальної оболонки суглоба. Патологічний процес поширювався і на усі нижче розташовані

тканини епіфізів обох кісток. Наші дослідження узгоджуються з подібними дослідженнями ряду авторів [286, 290, 291, 292]

У губчастій речовині кісткової тканини, що розташована між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, візуалізувались пошкодження, а потім і припинення процесу енхондрального і інтрамембранозного остеогенезу. А також в цих ділянках зникав червоний кістковий мозок, з відповідним припиненням кровотворення в цій ділянці кістки.

У епіфізарній пластинці значно порушувався енхондральний остеогенез кісткової тканини, розташованій між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою. В кінці досліду нами було встановлено зникнення червоного кісткового мозку з відповідним припиненням кровотворення і в губчастій кістковій тканині між епіфізарною пластинкою і діафізом.

Ці процеси свідчать про значні дегенеративні зміни тканин суглоба, які викликані експериментально з використанням препарату, який ми вводили внутрішньосуглобово. Ми відмітили, що дія препарату нашого вибору на основі 4% ретинолу ацетату, що є аналогом природного вітаміну А, який використовують при дефіциті цього вітаміну в організмі, а також в поєднанні з коєвою кислотою часто використовується в косметології для виконання процедури пілінгу для відлущування шкіри. В нашому дослідженні властивості пілінгу дали змогу прискорити дегенеративні зміни структур тканин колінного суглоба, для подальшого проведення дослідження дії різних протоколів лікування і змін, завдяки яким ми зможемо оцінити якість лікування.

Існує мало протоколів лікування остеоартрозу, через встановлення діагнозу на більш пізніх стадіях. В Україні найпоширенішим методом в ортопедії є рентгенологічні дослідження, що в випадку даної патології дає можливість візуальної оцінки змін на рентгенологічному знімку на стадіях з значними змінами структури. Через високий вміст води хрящ не можна візуалізувати за допомогою звичайної рентгенографії, саме тому дегенерацію хряща можливо ідентифікувати за контролем розміру звуження простору

суглобової щілини за допомогою рентгенографії. Наші переконання відповідають дослідженням суглобів з використанням рентгенівського проміння ряду авторів[9, 11, 82, 87, 98, 314]

Найпоширенішим протоколом лікування є класична (традиційна) схема, а саме використання нестероїдних протизапальних препаратів (мелоксивет, рікарфа, сімалджекс), нутрієнти з вмістом хондроїтину сульфату і глюкозаміну сульфату (канвіт суперхондро, канвіт хондро, артролік, ексель з глюкозаміном, артрофос, артровет, нутривет здорові суглоби і зв'язки), вітамінні комплекси з омега 3 і омега 6 жирними кислотами, заспокійливих, з анальгезуючим ефектом (габапентин) та антибіотики при потребі. Особливу увагу приділяють раціону годівлі, адже калорійність кормів має важливе значення для контролю ваги тварини. Найчастіше лікування включає НПВС і нутріцевтики та контроль у ветеринарного лікаря – ортопеда. Проте цей вид лікування має часті ускладнення, а також недоліком є неможливість довготривалого використання НПВС. Дослідження використання нестероїдних протизапальних препаратів [36, 37, 59, 62, 63, 73, 90, 91, 92, 241] та поєднання їх з іншими препаратами дає можливість покращувати якість лікування та зменшити побічний вплив основного компонента.

Протягом останніх років більш активно почали використовувати плазму, збагачену тромбоцитами в усіх галузях ветеринарії, зокрема і в ортопедії.

У даному дослідженні була використана аутогенна плазма, збагачена тромбоцитами (PRP) на експериментальній тваринній моделі ОА шляхом прямої внутрішньосуглобової ін'єкції. Внутрішньосуглобові введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами зменшує біль і запалення, а також впливає на гомеостаз суглобів, сприяючи як процесу загоєння, так і імунорегуляції. Це безпечне лікування, яке дуже рідко призводить до легких місцевих ускладнень, які є тимчасовими; легко виготовити та вводити, і цей метод менш інвазивний порівняно з іншими ортобіологічними препаратами, такими як продукти, отримані з кісткового мозку або жирової тканини. Наше

обґрунтування вибору методу збігається з Trifon Totlis & Angelo V. Vasiliadis [345].

На 7 добу лікування в крові відмічалось підвищення рівня лейкоцитів у тварин всіх груп другого етапу експериментальних досліджень, що вказує на наявний запальний процес в організмі дослідних тварин.

На 14 добу лікування у тварин контрольної групи слід відмітити гострий процес запалення перейшов в хронічний. Зміни у порівнянні з показниками 7 доби мають позитивну тенденцію до відповідності показників референтних значень, що вказує на ефективність класичної схеми лікування і стале зниження інтенсивності запального процесу в організмі.

При використанні плазми, збагаченої тромбоцитами відмічається стале покращення показників розгорнутого аналізу крові, що вказує на високу ефективність використання даної схеми для лікування.

На 21 добу має тенденцію у дослідній групі тварин з класичною схемою відмічено, що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів та моноцитів відповідають референтним значенням.

На 28 добу лікування. Слід відмітити, що у контрольній групі тварин відповідно до показників запальний процес знаходиться на хронічній стадії. Слід відмітити, що при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами відмічається стале покращення показників розгорнутого аналізу крові, що вказує на високу ефективність використання даної схеми для лікування

Отже, можна прослідкувати тенденцію зміни показників до параметрів референтних значень у тварин обох дослідних груп, що вказує на ефективність використання обох протоколів лікування. Проте в морфологічних показниках крові відмічається швидшу нормалізацію показників та прийняття ними діапазону референтних значень. Тому ми відмітили, що при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами протизапальний ефект спостерігається в коротший терміни. Наші результати досліджень показників крові збігаються з

результатами подібних досліджень ряду авторів [259, 266, 267, 270, 340, 341, 343, 344].

Підвищення рівня показника швидкості осідання еритроцитів вказує на запальний процес в організмі тварин, хоча і не є специфічним для остеоартрозу. Механізм цього явища пояснюється зменшенням електричного заряду клітин крові у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні білків гострої фази запалення.

Референтні показники були визначені при формуванні патології і становили 4,3 – 4,8 мм/год, тому саме на такі данні ми орієнтувались при проведенні досліджень обох етапів експериментального дослідження.

Слід відмітити, що у контрольній групі тварин на протязі всього експерименту відмічається незначне зниження показників, що вказує на важкість системного запального процесу, який без лікування переходить в хронічну форму з подальшим розвитком дегенеративних змін структури тканин колінних суглобів. Наші результати досліджень показників крові збігаються з результатами подібних досліджень ряду авторів [286, 290, 292].

У тварин дослідної групи з класичною схемою лікування відзначали стали тенденцію до зниження рівня показника швидкості осідання еритроцитів відносно до референтних значень. Відмічено, що вже на 21 добу лікування показники вказують на відсутність ознак системного запального процесу в організмі тварин.

Слід зазначити, що у другій дослідній групі показники ШОЕ відповідали референтним значенням вже на 14 добу експерименту.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи був підвищений у 15,5 раза, що вказує на гострий запальний процес в організмі тварин за експериментально викликаного остеоартрозу. У першій дослідній групі показник С – реактивного білка у 10 разів вище референтних показників фізіологічної норми. У другій дослідній групі на 7 добу показники у 6 разів вище референтних значень. Судячи по різниці рівня білка гострої фази запалення в крові, слід відмітити, що при використанні обох протоколів

лікування показник зменшується, але при порівнянні відмічається, що при протоколу з використанням PRP терапії показник зменшується швидше.

На 14 добу дослідження вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи знизився порівняно з 7 добою, але його показник все ще був значно підвищений. У тварини дослідної групи з класичною схемою лікування показники мали сталу тенденцію до зниження. У кролів дослідної групи 2 показник СРБ значно знизився і набув показника, що відповідає референтним значенням.

На 21 добу дослідження показники вмісту С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи залишається майже без змін, що вказує на хронічний перебіг запального процесу. У тварин з класичною схемою лікування відмічено зниження показника до майже до рівня показників референтних значень.

На 28 добу експерименту вміст С-реактивного білка в сироватці крові кролів контрольної групи все ще залишається сталим. Показники С-реактивного білка у крові тварин обох дослідних груп вказують на ефективність лікування і відсутність запального процесу. Як маркер контролю якості лікування його можна використовувати, але для достовірності перебігу остеоартрозу при використанні будь-якого протоколу лікування необхідність дослідження синовіальної рідин залишається. Наші результати досліджень показників крові збігаються з результатами подібних досліджень ряду авторів [57, 58, 345, 346].

Слід відмітити, що на 7 му добу другого етапу експерименту досліджувані показники контрольної групи тварин залишались вище допустимих референтних значень. Синовіальна рідина мутна, в'язка рожевого кольору в усіх групах. Також в цитологічних зразках відмічали клітини Тутона – багатоядерні пінисті клітини гістіоцитарного походження, що вказує на дегенеративні зміни в суглобі тварин .

У тварин першої дослідної групи на 7 му добу відмічали зменшення кульгавості, у деяких особин виникли розлади травного каналу у вигляді діареї.

Колір синовіальної рідини солом'яний, дещо мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась, еозинофілів, та макрофагів мала тенденцію до зниження, а показник лімфоцитів поступово підвищувався в порівнянні з вихідним станом. Слід відмітити, що дані показники знаходились в межах допустимих референтних значень. Що вказує на зменшення інтенсивності запального процесу через використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

У тварин другої дослідної групи на 7 добу відмічали суттєве зменшення кульгавості, при цьому спостерігали незначний дискомфорт в ділянці де був прокол від внутрішньосуглобового введення плазми збагаченої тромбоцитами. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів зберігали тенденцію до зменшення. Показник кількості лімфоцитів зберігав тенденцію до поступового збільшення в напрямку до параметрів фізіологічної норми (референтних значень). Данні зміни показників свідчать про те, що інтенсивність запального процесу зменшується, патологічний процес сповільнюється.

На 14 добу візуалізували кульгавість та знижену активність тварин, відмічали болочість при пальпації тканин в ділянці колінного суглоба в який, було введено подразнюючу речовину, підвищення місцевої температури при навантаженні. Колір синовіальної рідини рожевий, мутний, як і на 7 добу. Кількість нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів мала тенденцію до зниження відносно показників сьомої доби, але все ще показник знаходиться вище допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів поступово збільшувався порівняно з показниками сьомої доби, але залишався все ще нижче показників допустимих референтних значень. В цитологічних зразках візуалізували клітини Тутона.

На 14 ту добу експерименту у тварин обох дослідних груп відмічали відсутність кульгавості. Колір синовіальної рідини солом'яний і прозорий. Кількість нейтрофілів зменшилась, а кількість еозинофілів і макрофагів мала тенденцію до зниженні і знаходився в межах допустимих референтних значень.

Зміни показників синовіальної рідини при цитологічному дослідженні вказували на зниження інтенсивності запального процесу в тканинах суглоба.

На 21 добу у тварин контрольної групи відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини набував солом'яного кольору, але залишався мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась, а еозинофілів та макрофагів продовжувала знижуватись, хоча все ще були вище допустимих референтних значень. Кількість лімфоцитів продовжувала збільшуватись. Отже, цитологічні показники синовіальної рідини колінного суглоба в кролів контрольної групи вказують на хронічний запальний процес.

На 21 добу у тварин першої дослідної групи, які проходили лікуванням з використанням класичної схеми відмічали відсутність кульгавості. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів мала помірну тенденцію до зниження і показники знаходились в межах референтних значень. Показник кількості лімфоцитів поступово збільшувався, але залишався нижче референтних значень. Такі зміни показників синовіальної рідини вказують на призупинення руйнування хрящової поверхні суглоба.

На 21 добу у тварин другої дослідної групи кульгавість не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Показник кількості лімфоцитів в межах фізіологічної норми. Дані зміни показників характеризують зникнення запального внутрішньосуглобового процесу та перехід в стадію ремісії.

На 28 добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів зменшились відносно показників 21 доби. Показник кількості лімфоцитів збільшилось порівняно з показниками 21 доби. Данні зміни вказують на перехід запального процесу в хронічну стадію із подальшим руйнуванням хрящової тканини.

На 28 добу відмічали відсутність кульгавості, діареї після корекції раціону не відмічали. Колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. При цьому показник кількості лімфоцитів залишається в межах референтних значень. Данні зміни вказують на перехід запального процесу у стан ремісії .

На 28 добу експерименту колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Кількість макрофагів зменшилась порівняно з станом на 21 добу, але знаходяться в межах допустимих референтних значень. Дані зміни вказують на перехід захворювання в стадію ремісії.

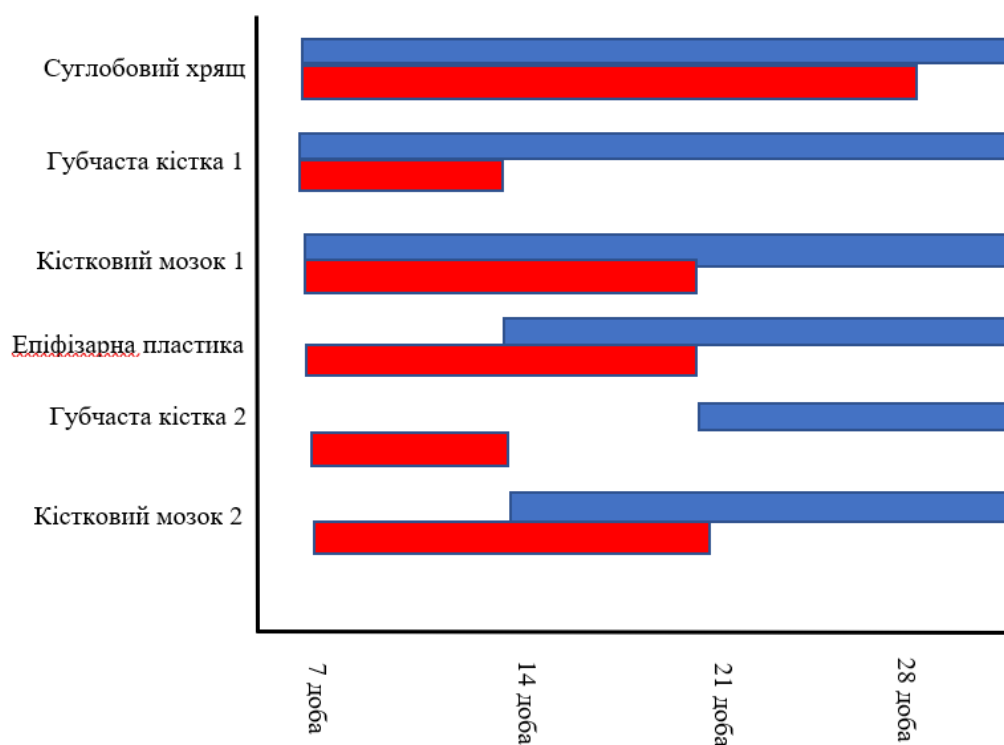


Рис. 3.88. Початок і тривалість процесів відновлення різних структурних елементів епіфізів стегнової і великогомілкової кісток при різних методах лікування: ■ – класичне лікування, ■ – аутологічна плазма, збагачена тромбоцитами; губчаста кістка 1 – губчаста кістка, розташована між

суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; губчаста кістка 2 – губчаста кістка, розташована між епіфізарною пластинкою і діафізом; кістковий мозок 1 – червоний кістковий мозок губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою; кістковий мозок 2 – червоний кістковий мозок губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою і діафізом.

Як видно з рисунку 3.88, при PRP-терапії повне відновлення мікроскопічної будови губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, а також губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою та діафізом, закінчувалось досить швидко – на 14 добу спостережень.

Аналогічним чином відновлення мікроскопічної структури червоного кісткового мозку губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем і епіфізарною пластинкою, а також губчастої кістки, розташованої між епіфізарною пластинкою та діафізом, при застосуванні PRP-терапії закінчувалось на 21 добу спостережень. У цей же час закінчувалось і відновлення мікроскопічної структури епіфізарної пластинки.

У той же час результати наших досліджень свідчать, що як при традиційному лікуванні, так і при PRP-терапії найдовше відновлювався суглобовий хрящ. Саме ця структура колінного суглоба постійно зазнавала не тільки статичного, але й динамічного навантаження, яке постійно виникало під час руху тварин. Саме таке постійне динамічне навантаження на нашу думку, і призводило до певної затримки повного відновлення суглобового хряща порівняно з іншими структурами стегнової і великогомілкової кісток. Наші результати досліджень показників крові збігаються з результатами подібних досліджень ряду авторів [341, 343, 344, 345, 346].

При PRP-терапії регенерація пошкоджених тканини вже на 7 добу спостережень починалася відразу в усіх структурних елементах діафізу обох кісток, що утворюють колінний суглоб. Натомість, при класичному методі

лікування спостерігалась затримка відновлювальних процесів у епіфізарній пластинці та розташованій між епіфізарною пластинкою і діафізом губчастій кістці і її кістковому мозку. Наші результати досліджень показників крові збігаються з результатами подібних досліджень ряду авторів [344, 346].

У цілому ми вважаємо, що прискорення регенераторних процесів при застосуванні PRP-терапії пояснюється тим, що тромбоцити містять ряд біологічно активних речовин у тому числі й ряд високо активних факторів росту. Наші результати досліджень показників крові збігаються з результатами подібних досліджень ряду авторів [340, 341, 345, 346, 347].

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі на підставі отриманих результатів експериментального дослідження, з вивчення впливу внутрішньосуглобового введення аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, за остеоартрозу колінного суглоба, вирішене актуальне наукове завдання оптимізації регенеративних процесів в ушкодженому суглобі тварин. Науково доведено, що застосування кролям аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, сприяє відновленню уражених суглобів та нормалізації показників-медіаторів запального процесу в організмі тварин.

2. Встановлено, що у тварин за класичного методу лікування остеоартрозу на 7 добу, кількості лейкоцитів у крові була достовірно підвищена на 6,2% ($p < 0.001$) відносно референтних значень. На 14, 21 і 28 доби кількість лейкоцитів відповідала фізіологічним параметрам. У тварин другої групи, яким використовували аутологічну плазму крові, збагачену тромбоцитами, кількість лейкоцитів у крові була в межах фізіологічних параметрів.

3. За лікування остеоартрозу у кролів першої і другої дослідних груп вміст С-реактивного білка в сироватці крові достовірно знижувався. На 7 добу в першій дослідній групі цей показник був на 34,6% ($p < 0,001$), а у другій дослідній групі на 60,8% ($p < 0,001$) нижче відносно контрольної групи тварин. На 14 добу в першій дослідній групі, вміст С-реактивного білка знизився на 46,4% ($p < 0,001$), у другій дослідній групі на 92,8% ($p < 0,001$) відносно контрольної групи тварин. На 21 добу досліджень відмічали достовірне зниження вмісту С-реактивного білка у першій дослідній групі на 84,7% ($p < 0,001$) відносно контрольної групи тварин, у другій дослідній групі вміст С-реактивного білка набув значень фізіологічної норми.

4. Тваринам, яким застосовували класичну схему лікування (перша група кролів) за остеоартрозу цитоморфологічні зміни синовіальної рідини вказують на поступове зменшення інтенсивності запального процесу. Так, на 28 добу від початку лікування відмічали лише поодинокі нейтрофіли,

еозинофіли та макрофаги у синовіальній рідині колінного суглоба тварин. Колір синовіальної рідини на 28 добу був прозорий і безбарвний. Цитоморфологічні показники синовіальної рідини у тварин, яким уводили аутологічну плазму крові, збагачену тромбоцитами (друга група кролів) вказують на зменшення інтенсивності запального процесу уже на 21 добу. В дослідних зразках синовіальної рідини на 21 добу відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги та лімфоцити. Синовіальна рідина на 21 добу була безбарвна, прозора, в'язкої консистенції, що відповідає показникам фізіологічної норми.

5. Рентгенологічно підтверджено, що за лікування остеоартрозу аутологічною плазмою крові, збагаченою тромбоцитами у кролів набряк параартикулярних м'яких тканин меш виражений порівняно з групою тварин, які проходили лікування класичним методом. На 21 добу після початку лікування на рентгенологічних знімках колінного суглоба в групі тварин з класичною схемою лікування в порівнянні з 14 добою змін не відмічали, проте при лікуванні тварин плазмою, збагаченою тромбоцитами дегенеративні зміни в ділянках великогомілкової кістки були менш вираженими і набряк параартикулярних м'яких тканин не спостерігали.

6. За рентгенологічного дослідження тварин, на 28 добу від початку лікування класичним методом, структура колінного суглоба була без змін, порівняно з 14 та 21 добами. При цьому набряку параартикулярних м'яких тканин не відмічали. У групі тварин з використанням плазми крові, збагаченої тромбоцитами на 28 добу після початку лікування спостерігали менш виражені дегенеративні зміни структури великогомілкової кістки відносно показників 21 доби.

7. Гістологічні дослідження підтверджують, що у тварин за класичного методу лікування на 7 добу досліджень виявляли початкові стадії регенерації суглобового хряща, губчастої кістки і червоного кісткового мозку в ній, проте на 14 і 21 доби позитивна динаміка гістологічних змін була мало

виражена. Мікроскопічно доведено, що на 28 добу в тварин відмічали структурні порушення в суглобовому хрящі колінного суглоба.

8. Гістологічно підтверджено, що на 7 добу досліджень за лікування аутологічною плазмою крові, збагаченою тромбоцитами в суглобовому хрящі реєстрували інтенсивну проліферацію хондробластів і хондроцитів та інтенсивний ендохондральний остеогенез. На 14 добу суглобовий хрящ стегнової і великогомілкової кісток мав майже не змінену мікроскопічну будову, кісткова тканина губчастої кістки, розташованої між суглобовим хрящем, епіфізарною пластинкою і діафізом набувала характерної для неї мікроскопічної будови, хоча в її вічках ще реєструвалось гіперергічне кровотворення. На 21 добу продовжувалась регенерація суглобового хряща. Епіфізарна пластинка і червоний кістковий мозок губчастої кістки, набували характерної мікроскопічної будови. На 28 добу характерної мікроскопічної будови набував і суглобовий хрящ, що документувалось незміненою мікроскопічною будовою охрястя, хондробластів і хондроцитів, а також типовим рівномірним зафарбовуванням хрящового матриксу.

9. У собак із остеоартрозом на 7 добу після завершення курсу внутрішньосуглобових ін'єкцій аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, відмічали відсутність кульгавості, а також зниження швидкості осідання еритроцитів на 42,6% ($p < 0.001$) і вмісту С-реактивного білка на 15,6% ($p < 0.001$), на 90 добу відмічали достовірне зниження швидкості осідання еритроцитів на 71,3% ($p < 0.001$) і вмісту С-реактивного білка на 93,5% ($p < 0.001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Результати досліджень пропонуються для використання у науковій роботі профільних установ ветеринарної медицини з метою подальшого застосування аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, за остеоартрозу в тварин, а також у навчальному процесі при підготовці фахівців із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».
2. Під час використання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, пропонується керуватися методичними рекомендаціями «Протокол відбору крові у тварин-донорів (крізь, кіт, собака, свиня, кінь)», рекомендованими вченою радою НУБіП України, протокол №3 від 26 жовтня 2022 р., а також науково-практичним виданням «Технологічний регламент. Алогенна трансфузія крові та її компонентів у ветеринарній медицині», рекомендованим вченою радою НУБіП України, протокол №12 від 21 червня 2023 р.
3. Результати проведених наукових досліджень можуть бути використані у клінічній ветеринарній практиці, як один із методів лікування тварин з остеоартрозом за допомогою аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wang, Y., Gludish, D. W., Hayashi, K., Todhunter, R. J., Krotscheck, U., Johnson, P. J., Cummings, B. P., Su, J., & Reesink, H. L. (2020). Synovial fluid lubricin increases in spontaneous canine cruciate ligament rupture. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73270-2>
2. Денесюк В. І. (2019). Ревматичні хвороби. Osteoartrоз. В. М. Коваленко (Ред.), Внутрішня медицина. Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини (3-тє вид). (959 с.). Київ: Моріон. ISBN 978-966-2066-74-6
3. Luo, Q., Qin, X., Qiu, Y., Hou, L., & Yang, N. (2018). The change of synovial fluid proteome in rabbit surgery-induced model of knee osteoarthritis. *American journal of translational research*, 10(7), 2087–2101.
4. Климчук В.В. (2018). Поширеність суглобової патології у собак в м. Києві. Науковий вісник Національного університету і природокористування України, 293, 155-162.
5. Білий, Д. Д., & Антоненко, А. М. (2018). Поширеність та особливості клінічного перебігу за остеоартрозів у собак в умовах міста Дніпро. У *Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи* (с. 11–12). Дніпровський ДАЕУ.
6. Науковий вісник ветеринарної медицини = Scientific Journal of Veterinary Medicine: збірник наукових праць. № 1 (165) 2021. Білоцерківський національний аграрний університет. Біла Церква: БНАУ, 2021. 201 с. Doi 10.33245
7. Strilchuk, L. M. (2018). Erythrocyte sedimentation rate and its clinical value (literature review and own data). *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*, 2018(3), 84–89. <https://doi.org/10.25040/ecpb2018.03.084>

8. Syin, C., Gotschlich, E. C., & Liu, T. Y. (1986). Rabbit c-reactive protein biosynthesis and characterization of cdna clones. *Journal of Biological Chemistry*, 261(12), [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)57240-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)57240-4)
9. Allan, G., & Davies, S. (2018). Radiographic signs of joint disease in dogs and cats. *Y Textbook of veterinary diagnostic radiology* (с. 403–433). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-48247-9.00033-4>
10. Boal, S., & Miguel Carreira, L. (2015). Serum and synovial fluid C-reactive protein level variations in dogs with degenerative joint disease and their relationships with physiological parameters. *Veterinary Research Communications*, 39(3), 163–169. <https://doi.org/10.1007/s11259-015-9640-7>
11. A, F. P., & British Small Animal Veterinary Association. (Ред.). (2000). *BSAVA manual of rabbit medicine and surgery*. BSAVA.
12. Oohashi, E., Kimura, Y., & Matsumoto, K. (2019). Pilot study on serum C-reactive protein in pet rabbits: Clinical usefulness. *Veterinary Record Open*, 6(1), <https://doi.org/10.1136/vetreco-2017-000272>
13. Chandrashekar, S.M. (2014). C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology*, 2(S1). <https://doi.org/10.15305/ijrci/v2is1/117>
14. Andryšiková, R., Kudláčková, H., Toman, M., & Nečas, A. (2012). Measurement of glycosaminoglycans in canine synovial fluid and its correlation with the cause of secondary osteoarthritis, age and body weight. *Acta Veterinaria Brno*, 81(3), 287–294. <https://doi.org/10.2754/avb201281030287>
15. Johnson, K. A., Hay, C. W., Chu, Q., Roe, S. C., & Caterson, B. (2002). Cartilage-derived biomarkers of osteoarthritis in synovial fluid of dogs with naturally acquired rupture of the cranial cruciate ligament. *American Journal of Veterinary Research*, 63(6), 775–781. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.775>
16. Дослідження синовіальної рідини. (2018/19). у П. Г. ВОЙЦЕХ БОДЗОНЬ, & А. І. Яремчук-Качмарчик Адріана (Ред.), *Внутрішні хвороби. Підручник*,

- заснований на принципах доказової медицини (А. І. ін., Перекл., с. 1632).
Краков, Польща: «ПРАКТИЧНА МЕДИЦИНА». 2018
17. de Bakker, E., Stroobants, V., VanDael, F., Van Ryssen, B., & Meyer, E. (2017). Canine synovial fluid biomarkers for early detection and monitoring of osteoarthritis. *Veterinary Record*, 180(13), 328–329. <https://doi.org/10.1136/vr.103982>
 18. Wen, C., Lu, W. W., & Chiu, K. Y. (2014). Importance of subchondral bone in the pathogenesis and management of osteoarthritis from bench to bed. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2(1), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2013.11.004>
 19. Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
 20. Muehleman, C., Chapman, L. D., Kuettner, K. E., Rieff, J., Mollenhauer, J. A., Massuda, K., & Zhong, Z. (2003). Radiography of rabbit articular cartilage with diffraction-enhanced imaging. *The Anatomical Record*, 272A(1), 392–397. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10043>
 21. Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), 494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
 22. Hellio Le Graverand, M.-P., Mazzuca, S., Duryea, J., & Brett, A. (2009). Radiographic-Based grading methods and radiographic measurement of joint space width in osteoarthritis. *Radiologic Clinics of North America*, 47(4), 567–579. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2009.04.004>
 23. Allan, G., & Davies, S. (2018). Radiographic Signs of Joint Disease in Dogs and Cats. *У Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (с. 403–433). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-48247-9.00033-4>
 24. Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Wells, G., & Tugwell, P. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic

- and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>
- 25.Шуба В. Й. (2016) Остеоартроз: рання діагностика та лікування Український медичний часопис, 1: 59-66.
- 26.Thomas, G. E. R. (2014). The patho-aetiology of hip osteoarthritis [Thesis, University of Oxford]. <https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:b4594f27-46ad-47d6-81f1-11ed934e1495>
- 27.Dwan, L. (2021). Measurement of hip health in children with Charcot-Marie-Tooth disease and Slipped Capital Femoral Epiphyses [Thesis, The University of Sydney]. Sydney eScholarship Repository. <https://hdl.handle.net/2123/27164>
- 28.Jones, G. M. C., Pitsillides, A. A., & Meeson, R. L. (2022). Moving beyond the limits of detection: The past, the present, and the future of diagnostic imaging in canine osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.789898>
- 29.Witherell M. (2022). How Long Do Rabbits Live?. https://www.petmd.com/rabbit/care/evr_rb_how-long-do-rabbits-live
- 30.Oke S. (2023). What You Need to Know About Equine Osteoarthritis. The Horse. <https://thehorse.com/1122514/what-you-need-to-know-about-equine-osteoarthritis-2/>.
- 31.Manafi, A., Kaviani Far, K., Moradi, M., Manafi, A., & Manafi, F. (2012). Effects of platelet-rich plasma on cartilage grafts in rabbits as an animal model. *World journal of plastic surgery*, 1(2), 91–98.
- 32.Паламарчук, Л. С. (2000 - 2013). «Словник української мови». (В. М. ін., Ред.) Київ: НАН України, Інститут мовознавства ім. О. О. Потебні, Інститут української мови ;2000
- 33.Vets4Pets. (2020). Rabbit Arthritis. Vets4Pets: <https://www.vets4pets.com/pet-health-advice/rabbit-advice/rabbit-arthritis/>
- 34.Syed Sulaiman, S. Z., Tan, W. M., Radzi, R., Shafie, I. N. F., Ajat, M., Mansor, R., Mohamed, S., Rahmad, N., Ng, A. M. H., & Lau, S. F. (2022). Synovial fluid

- proteome profile of surgical versus chemical induced osteoarthritis in rabbits. *PeerJ*, 10. <https://doi.org/10.7717/peerj.12897>
35. Parra-Coca, A., Boix-Montañés, A., Calpena, A. C., & Colom, H. (2020). Pharmacokinetic appraisal of carprofen delivery from intra-articular nanoparticles: A population modeling approach in rabbits. *Proceedings*, 78(1), 11. <https://doi.org/10.3390/iecp2020-08677>
36. Carprofen. (2006). *Y Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions* (c. 675–676). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b0-44-451005-2/01241-9>
37. Scotto d'Abusco, A., Corsi, A., Grillo, M. G., Cicione, C., Calamia, V., Panzini, G., Sansone, A., Giordano, C., Politi, L., & Scandurra, R. (2008). Effects of intra-articular administration of glucosamine and a peptidyl-glucosamine derivative in a rabbit model of experimental osteoarthritis: a pilot study. *Rheumatology international*, 28(5), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0463-x>
38. Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2022). Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. *The Journal of small animal practice*, 63(10), 721–738. <https://doi.org/10.1111/jsap.13495>
39. Bannuru, R. R. , Osani, M. C. , Vaysbrot, E. E. , et al. (2019) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 27, 1578-1589
40. Bari, E. , Perteghella, S. , Catenacci, L. , et al. (2019) Freeze-dried and GMP-compliant pharmaceuticals containing exosomes for acellular mesenchymal stromal cell immunomodulant therapy. *Nanomedicine* (London, England) 14, 753-765
41. Kalbkhani, M., Dehghani, S., Najafpour, A., Haddadi, N., & Hossein, K. (2014). Effects of platelet rich plasma (PRP) in treatment of experimentally induced osteoarthritis in rabbit's knee joint. *Advances in Stem Cells*, 1–10. <https://doi.org/10.5171/2014.994022>

42. Gruber, R., Varga, F., Fischer, M. B., & Watzek, G. (2002). Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clinical oral implants research*, 13(5), 529–535. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130513.x>
43. Шевченко, С. М. (2023). Клініко-експериментальне обґрунтування імплантації тромбоцитарних концентратів та їх композитів із кальцій-фосфатною керамікою за переломів кісток у собак. Біла Церква, Україна: Білоцерківський національний аграрний університет.
44. Kauch, J. F., Drion, P., Croisier, J. L., & Crielaard, J. M. (2015). Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use. *Journal of stem cells & regenerative medicine*, 11(1), 7–17. <https://doi.org/10.46582/jsrm.1101003>
45. Boyd N. (2022). 3 Treatments for Osteoarthritis in Dogs. *Small Animal Specialist Hospital*.
46. Griffin, X. L., Smith, C. M., & Costa, M. L. (2009). The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury*, 40(2), 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.06.025>
47. Martinez, C. R., & Santangelo, K. S. (2017). Preanalytical Considerations for Joint Fluid Evaluation. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 47(1), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.07.007>
48. Jim Gourdon, A. J. (2021). STANDARD OPERATING PROCEDURE #114. Montréal (Québec), Canada: *McGill University Animal Care Committee*.
49. Sibbald, R. (2018). Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses. *The Veterinary Nurse*, 9(4), 202–206. <https://doi.org/10.12968/vetn.2018.9.4.202>
50. Tawny E. Kershaw (2020) A summary of rabbit anaesthesia – part I: preparation and pre-operative nursing, *Veterinary Nursing Journal*, 35:9-12, 312-315, DOI: 10.1080/17415349.2020.1806766
51. Brown, S. A. (2004). Basic anatomy, physiology, and husbandry. У *Ferrets, rabbits, and rodents* (с. 2–12). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b0-72-169377-6/50003-4>

- 52.Grint, N. (2016). Chapter 1: Anaesthesia. In: Harcourt-Brown F and Chitty J (eds). *BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging*. 1-25.
- 53.Eatwell K. (2014). Chapter 10: Analgesia, sedation and anaesthesia. In: Meredith A and Lord B (eds). *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*. 138-159
- 54.Martinez, C. R., & Santangelo, K. S. (2017). Preanalytical considerations for joint fluid evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(1), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.07.007>
- 55.Bielecki, T., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2012). Platelet-rich plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(7), 1121–1130.
- 56.GIEMSA, G. (1904). Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung.Zentbl. Bakt. ParasitKde Abt. I Orig. 37, 308–11.
- 57.Bentley, S. (2003). Flow cytometry in hematopathology. *Clinical & Laboratory Haematology*, 25(3), 199. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2003.00517.x>
- 58.Hillström, A., Bylin, J., Hagman, R., Björhall, K., Tvedten, H., Königsson, K., Fall, T., & Kjelgaard-Hansen, M. (2016). Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC veterinary research*, 12(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0868-4>
- 59.Patikorn, C., Nerapusee, O., Soontornvipart, K., Lawonyawut, K., Musikpodok, K., Waleethanaphan, K., & Anantachoti, P. (2023). Efficacy and safety of cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of animal intervention studies. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1248417>
- 60.Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A

- Systematic Review. *Frontiers in veterinary science*, 7, 220.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
61. Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., Staffieri, F., Steagall, P. V., Van Ryssen, B., & COAST Development Group (2018). Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). *Veterinary journal* (London, England : 1997), 235, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.02.017>
62. Monteiro, B. P., Lascelles, B. D. X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P. V. M., & Wright, B. (2022). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1111/jsap.13566>
63. Autefage, A. & Gossellin, J. (2007) Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire* 1, 119-127
64. Belshaw, Z., Dean, R. & Asher, L. (2020) Could it be osteoarthritis? How dog owners and veterinary surgeons describe identifying canine osteoarthritis in a general practice setting. *Preventive Veterinary Medicine* 185, 105-118
65. Epstein, M. E., Rodan, I., Griffenhagen, G., et al. (2015) AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 251-272
66. Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., et al. (2019) Measurement of chronic pain in companion animals: discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal* 250, 71-78
67. Wright, A., Amodie, D. M., Cernicchiaro, N., Lascelles, B. D. X., Pavlock, A. M., Roberts, C., & Bartram, D. J. (2022). Identification of canine osteoarthritis using an owner-reported questionnaire and treatment monitoring using functional mobility tests. *The Journal of small animal practice*, 63(8), 609–618. <https://doi.org/10.1111/jsap.13500>

68. Cook, J. L., Kuroki, K., Visco, D., Pelletier, J. P., Schulz, L., & Lafeber, F. P. (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog. *Osteoarthritis and cartilage*, *18 Suppl 3*, S66–S79. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.017>
69. Kraus, V. B., Blanco, F. J., Englund, M., Karsdal, M. A., & Lohmander, L. S. (2015). Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage*, *23*(8), 1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
70. Klinck, M. P., Rialland, P., Guillot, M., Moreau, M., Frank, D., & Troncy, E. (2015). Preliminary Validation and Reliability Testing of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians, in a Colony of Laboratory Cats. *Animals : an open access journal from MDPI*, *5*(4), 1252–1267. <https://doi.org/10.3390/ani5040410>
71. KuKanich, K., George, C., Roush, J. K., Sharp, S., Farace, G., Yerramilli, M., Peterson, S., & Grauer, G. F. (2021). Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. *Journal of feline medicine and surgery*, *23*(2), 138–148. <https://doi.org/10.1177/1098612X20935750>
72. Bonecka, J., Skibniewski, M., Zep, P., & Domino, M. (2023). Knee Joint Osteoarthritis in Overweight Cats: The Clinical and Radiographic Findings. *Animals : an open access journal from MDPI*, *13*(15), 2427. <https://doi.org/10.3390/ani13152427>
73. Goodrich, L. R., & Nixon, A. J. (2006). Medical treatment of osteoarthritis in the horse - a review. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, *171*(1), 51–69. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>
74. McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., & Kawcak, C. E. (2012). The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis. *Bone & joint research*, *1*(11), 297–309. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.111.2000132>
75. Preston, S. A., Trumble, T. N., Zimmel, D. N., Chmielewski, T. L., Brown, M. P., & Hernandez, J. A. (2008). Lameness, athletic performance, and financial returns in

- yearling Thoroughbreds bought for the purpose of resale for profit. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(1), 85–90. <https://doi.org/10.2460/javma.232.1.85>
- 76.Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Конвенція Ради Європи (1986). https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text
- 77.Handa, M. (2013). Moral standing of animals in scientific experiments. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2361094> European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Strasbourg, 18 March 1986. London : H.M.S.O., 1986. 44 p.
- 78.Про захист тварин від жорстокого поводження, Закон України № 3447-IV (2023) (Україна). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
- 79.Турська, В. О. (2016). *Адміністративно-правове регулювання захисту тварин від жорстокого поводження* [Thesis]. eNUOLAIR – Репозитарій (архів) Національного університету "Одеська юридична академія". <http://hdl.handle.net/11300/5314>
- 80.Porter D. G. (1992). Ethical scores for animal experiments. *Nature*, 356(6365), 101–102. <https://doi.org/10.1038/356101a0>
- 81.Muehleman, C., Chapman, L. D., Kuettner, K. E., Rieff, J., Mollenhauer, J. A., Massuda, K., & Zhong, Z. (2003). Radiography of rabbit articular cartilage with diffraction-enhanced imaging. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*, 272(1), 392–397. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10043>
- 82.Torelli, S. R., Rahal, S. C., Volpi, R. S., Yamashita, S., Mamprim, M. J., & Crocci, A. J. (2004). Radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging at 0.5 Tesla of mechanically induced osteoarthritis in rabbit knees. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 37(4), 493–501. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000400006>

83. Hall, B. K. (2005). *Bones and cartilage: Developmental and evolutionary skeletal biology*. Elsevier Academic Press.
84. Ihde, L. L., Forrester, D. M., Gottsegen, C. J., Masih, S., Patel, D. B., Vachon, L. A., White, E. A., & Matcuk, G. R., Jr (2011). Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *31*(7), 1865–1882. <https://doi.org/10.1148/rg.317115093>
85. Brighton, Carl T.; Robert M. Hunt (1991). "Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus". *Journal of Bone and Joint Surgery*. 73-A (6): 832–847.
86. Netter, Frank H. (1987). *Musculoskeletal system: anatomy, physiology, and metabolic disorders*. Summit, New Jersey: Ciba-Geigy Corporation. p. 129. ISBN 0-914168-88-6.
87. Muehleman, C., Li, J., Wernick, M., Brankov, J., Kuettner, K., & Zhong, Z. (2004). Yes, you can see cartilage with X-rays; diffraction enhanced X-ray imaging for soft and hard tissues. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, *4*(4), 369–370.
88. Paterson, K. L., Hunter, D. J., Metcalf, B. R., Eyles, J., Duong, V., Kazsa, J., Wang, Y., Buchbinder, R., Cicuttini, F., Forbes, A., Harris, A., Yu, S. P., Wang, B. H., Connell, D., Linklater, J., & Bennell, K. L. (2018). Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial protocol. *BMC musculoskeletal disorders*, *19*(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2205-5>
90. White, C., & Morrow, L. (2020). Efficacy of meloxicam compared with carprofen for treating canine osteoarthritis. *The Veterinary record*, *186*(3), 94. <https://doi.org/10.1136/vr.m50>
91. Klein B. (1982). Carprofen in osteoarthrosis. *European journal of rheumatology and inflammation*, *5*(4), 507–513.

92. Parker, R. B., Beale, B. S., Friedman, R. L., & Holtsinger, R. H. (1992). The therapeutic efficacy of carprofen (rimadyl-v™) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 05(04), 140–144. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1633101>
93. KELLGREN, J. H., & LAWRENCE, J. S. (1957). Radiological assessment of osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 16(4), 494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
94. Mabry, K., Hill, T., & Tolbert, M. K. (2021). Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(2), 853–859. <https://doi.org/10.1111/jvim.16057>
95. Chopra, A. S., Lordan, R., Horbańczuk, O. K., Atanasov, A. G., Chopra, I., Horbańczuk, J. O., Jóźwik, A., Huang, L., Pirgozliev, V., Banach, M., Battino, M., & Arkells, N. (2022). The current use and evolving landscape of nutraceuticals. *Pharmacological research*, 175, 106001. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106001>
96. Kraus, V. B., Blanco, F. J., Englund, M., Karsdal, M. A., & Lohmander, L. S. (2015). Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(8), 1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
97. Nganvongpanit, K., Soponteerakul, R., Kaewkumpai, P., Punyapornwithaya, V., Buddhachat, K., Nomsiri, R., Kaewmong, P., Kittiwatanawong, K., Chawangwongsanukun, R., Angkawanish, T., Thitaram, C., & Mahakkanukrauh, P. (2017). Osteoarthritis in two marine mammals and 22 land mammals: learning from skeletal remains. *Journal of anatomy*, 231(1), 140–155. <https://doi.org/10.1111/joa.12620>
98. Bonecka, J., Skibniewski, M., Zep, P., & Domino, M. (2023). Knee Joint Osteoarthritis in Overweight Cats: The Clinical and Radiographic Findings. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(15), 2427. <https://doi.org/10.3390/ani13152427>

99. Černá, P., Timmermans, J., Komenda, D., Nývltová, I., & Proks, P. (2021). The Prevalence of Feline Hip Dysplasia, Patellar Luxation and Lumbosacral Transitional Vertebrae in Pedigree Cats in The Czech Republic. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(9), 2482. <https://doi.org/10.3390/ani11092482>
100. Woodell-May, J. E., & Sommerfeld, S. D. (2020). Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(2), 253–257. <https://doi.org/10.1002/jor.24457>
101. Loder, R. T., & Todhunter, R. J. (2018). Demographics of hip dysplasia in the Maine Coon cat. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(4), 302–307. <https://doi.org/10.1177/1098612X17705554>
102. Low, M., Eksell, P., Högström, K., Olsson, U., Audell, L., & Ohlsson, Å. (2019). Demography, heritability and genetic correlation of feline hip dysplasia and response to selection in a health screening programme. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53904-w>
103. Atalaia, T., Prazeres, J., Abrantes, J., & Clayton, H. M. (2021). Equine Rehabilitation: A Scoping Review of the Literature. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(6), 1508. <https://doi.org/10.3390/ani11061508>
104. Baccarin, R. Y., Rasera, L., Machado, T. S., & Michelacci, Y. M. (2014). Relevance of synovial fluid chondroitin sulphate as a biomarker to monitor polo pony joints. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 78(1), 50–60.
105. Menarim, B. C., Gillis, K. H., Oliver, A., Ngo, Y., Werre, S. R., Barrett, S. H., Rodgerson, D. H., & Dahlgren, L. A. (2020). Macrophage Activation in the Synovium of Healthy and Osteoarthritic Equine Joints. *Frontiers in veterinary science*, 7, 568756. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.568756>
106. Davis, T., Loudermilk, E., DePalma, M., Hunter, C., Lindley, D., Patel, N., Choi, D., Soloman, M., Gupta, A., Desai, M., Buvanendran, A., & Kapural, L. (2018). Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the

- Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Regional anesthesia and pain medicine*, 43(1), 84–91. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000690>
107. Oryan, A., Alidadi, S., & Moshiri, A. (2016). Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert opinion on biological therapy*, 16(2), 213–232. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>
108. Shin, Y. S., Yoon, J. R., Kim, H. S., & Lee, S. H. (2018). Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee surgery & related research*, 30(3), 206–214. <https://doi.org/10.5792/ksrr.17.201>
109. Pak, J., Lee, J. H., Pak, N., Pak, Y., Park, K. S., Jeon, J. H., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2018). Cartilage Regeneration in Humans with Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Adipose Stromal Vascular Fraction Cells: Updated Status. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2146. <https://doi.org/10.3390/ijms19072146>
110. Tkachuk, P. V., & Strafun, S. S. (2019). Studying the impact of cellular technologies on the development of knee osteoarthritis in experiment. *Trauma*, 20(5), 20–27. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185551>
111. Tkachuk, P. V., Strafun, S. S., Savosko, S. I., & Makarenko, O. M. (2019). Structural disturbances of the knee joint while modeling osteoarthritis. *Trauma*, 20(1), 73–78. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158673>
112. Strafun, O. (2019). Arthroscopic release of the elbow joint. *ORTHOPAEDICS, TRAUMATOLOGY and PROSTHETICS*, (2), 61–66. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019261-66>
113. Strafun, S., Sergienko, R., Strafun, O., & Bogdan, S. (2012). Prediction of results in treating patients with anterior instability of the knee

- joint. *ORTHOPAEDICS, TRAUMATOLOGY and PROSTHETICS*, (2), 64. <https://doi.org/10.15674/0030-59872012264-67>
114. Thoene, M., Bejer-Olenska, E., & Wojtkiewicz, J. (2023). The Current State of Osteoarthritis Treatment Options Using Stem Cells for Regenerative Therapy: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8925. <https://doi.org/10.3390/ijms24108925>
115. Vinatier, C., & Guicheux, J. (2016). Cartilage tissue engineering: From biomaterials and stem cells to osteoarthritis treatments. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(3), 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.002>
116. Demoor, M., Ollitrault, D., Gomez-Leduc, T., Bouyoucef, M., Hervieu, M., Fabre, H., Lafont, J., Denoix, J.-M., Audigié, F., Mallein-Gerin, F., Legendre, F., & Galera, P. (2014). Cartilage tissue engineering: Molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(8), 2414–2440. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.030>
117. Grogan, S. P., Miyaki, S., Asahara, H., D'Lima, D. D., & Lotz, M. K. (2009). Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 11(3), R85. <https://doi.org/10.1186/ar2719>
118. Evenbratt, H., Andreasson, L., Bicknell, V., Brittberg, M., Mobini, R., & Simonsson, S. (2022). Insights into the present and future of cartilage regeneration and joint repair. *Cell regeneration (London, England)*, 11(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13619-021-00104-5>
119. Jiang, Z., Yu, S., Lin, H., & Bi, R. (2020). Expression and function of cartilage-derived pluripotent cells in joint development and repair. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01604-y>
120. Liu, Y., Shah, K. M., & Luo, J. (2021). Strategies for Articular Cartilage Repair and Regeneration. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 770655. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770655>

121. Savkovic, V., Li, H., Seon, J. K., Hacker, M., Franz, S., & Simon, J. C. (2014). Mesenchymal stem cells in cartilage regeneration. *Current stem cell research & therapy*, 9(6), 469–488. <https://doi.org/10.2174/1574888x09666140709111444>
122. Freitag, J., Wickham, J., Shah, K., Li, D., Norsworthy, C., & Tenen, A. (2020). Mesenchymal stem cell therapy combined with arthroscopic abrasion arthroplasty regenerates cartilage in patients with severe knee osteoarthritis: a case series. *Regenerative medicine*, 15(8), 1957–1977. <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0128>
123. Karlsen, T. A., Jakobsen, R. B., Mikkelsen, T. S., & Brinchmann, J. E. (2014). microRNA-140 targets RALA and regulates chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by translational enhancement of SOX9 and ACAN. *Stem cells and development*, 23(3), 290–304. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0209>
124. Anitua, E., Sánchez, M., Nurden, A. T., Zalduendo, M. M., de la Fuente, M., Azofra, J., & Andía, I. (2007). Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46(12), 1769–1772. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem234>
125. Descalzi, F., Ulivi, V., Cancedda, R., Piscitelli, F., Luongo, L., Guida, F., Gatta, L., Maione, S., & Di Marzo, V. (2013). Platelet-rich plasma exerts antinociceptive activity by a peripheral endocannabinoid-related mechanism. *Tissue engineering. Part A*, 19(19-20), 2120–2129. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2012.0557>
126. Sharma, K., Das, G., Das, S., Jadon, A., Natarajan, K., Moorthi, G., Sardar, K., Gadir, E., Novy, T., Dutta, D., Vanmathy, R., & Roy, C. (2023). Platelet-rich plasma in patients with symptomatic osteoarthritis knee: An evidence- and consensus-based 2023 international society for musculoskeletal ultrasound in pain medicine guidelines. *Journal on Recent Advances in Pain*, 0. https://doi.org/10.4103/jmupm.jmupm_3_23
127. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System Potential High Impact Interventions: Priority Area 01: Arthritis and Nontraumatic Joint Disease.

128. McCarrel, T. M., Minas, T., & Fortier, L. A. (2012). Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, *94*(19), e143(1–e143(8). <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00019>
129. Dohan Ehrenfest, D. M., Bielecki, T., Mishra, A., Borzini, P., Inchingolo, F., Sammartino, G., Rasmusson, L., & Everts, P. A. (2012). In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*, *13*(7), 1131–1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>
130. Mishra, A., & Pavelko, T. (2006). Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *The American journal of sports medicine*, *34*(11), 1774–1778. <https://doi.org/10.1177/0363546506288850>
131. Mishra, A. K., Skrepnik, N. V., Edwards, S. G., Jones, G. L., Sampson, S., Vermillion, D. A., Ramsey, M. L., Karli, D. C., & Rettig, A. C. (2014). Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *The American journal of sports medicine*, *42*(2), 463–471. <https://doi.org/10.1177/0363546513494359>
132. Smyth, N. A., Murawski, C. D., Fortier, L. A., Cole, B. J., & Kennedy, J. G. (2013). Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, *29*(8), 1399–1409. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.03.004>
133. Kon, E., Filardo, G., Di Matteo, B., & Marcacci, M. (2013). PRP for the treatment of cartilage pathology. *The open orthopaedics journal*, *7*, 120–128. <https://doi.org/10.2174/1874325001307010120>
134. Lee, K. S., Wilson, J. J., Rabago, D. P., Baer, G. S., Jacobson, J. A., & Borrero, C. G. (2011). Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or

- future?. *AJR. American journal of roentgenology*, 196(3), 628–636.
<https://doi.org/10.2214/AJR.10.5975>
135. Murphy, L., Schwartz, T. A., Helmick, C. G., Renner, J. B., Tudor, G., Koch, G., Dragomir, A., Kalsbeek, W. D., Luta, G., & Jordan, J. M. (2008). Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 59(9), 1207–1213.
<https://doi.org/10.1002/art.24021>
136. Raynauld, J. P., Martel-Pelletier, J., Berthiaume, M. J., Beaudoin, G., Choquette, D., Haraoui, B., Tannenbaum, H., Meyer, J. M., Beary, J. F., Cline, G. A., & Pelletier, J. P. (2006). Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis research & therapy*, 8(1), R21. <https://doi.org/10.1186/ar1875>
137. Dragoo, J. L., Danial, C. M., Braun, H. J., Pouliot, M. A., & Kim, H. J. (2012). The chondrotoxicity of single-dose corticosteroids. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 20(9), 1809–1814.
<https://doi.org/10.1007/s00167-011-1820-6>
138. Piper, S. L., Kramer, J. D., Kim, H. T., & Feeley, B. T. (2011). Effects of local anesthetics on articular cartilage. *The American journal of sports medicine*, 39(10), 2245–2253. <https://doi.org/10.1177/0363546511402780>
139. Halpern, B., Chaudhury, S., Rodeo, S. A., Hayter, C., Bogner, E., Potter, H. G., & Nguyen, J. (2013). Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 23(3), 238–239.
<https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31827c3846>
140. Shahid, A., Malik, A., Bukhari, A., Shaikh, A., Rutherford, J., & Barkatali, B. (2023). Do Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis Work?. *Cureus*, 15(2), e34533. <https://doi.org/10.7759/cureus.34533>
- 141.

142. Filipowicz-Sosnowska A. (2019). Comorbidities and multimorbidity in rheumatic diseases. *Reumatologia*, 57(1), 1–2. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83232>
143. Gopalarathinam, R., Arwani, M., Wasiko, M. C. M., & Sharma, T. S. (2017). Comorbidity in rheumatic diseases. *Y Comorbidity in rheumatic diseases* (c. 1–31). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2_1
144. Rodríguez-Merchán, E. C. (2020). Intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP) in knee osteoarthritis. *Y Comprehensive treatment of knee osteoarthritis* (c. 31–35). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44492-1_4
145. Xiong, Y., Gong, C., Peng, X., Liu, X., Su, X., Tao, X., Li, Y., Wen, Y., & Li, W. (2023). Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in medicine*, 10, 1204144. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1204144>
146. Charlier, E., Deroyer, C., Ciregia, F., Malaise, O., Neuville, S., Plener, Z., Malaise, M., & de Seny, D. (2019). Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA). *Biochemical pharmacology*, 165, 49–65. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.036>
147. Pereira, D., Ramos, E., & Branco, J. (2015). Osteoarthritis. *Acta medica portuguesa*, 28(1), 99–106. <https://doi.org/10.20344/amp.5477>
148. Sen, R., & Hurley, J. A. (2023). Osteoarthritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
149. Deyle, G. D., Allen, C. S., Allison, S. C., Gill, N. W., Hando, B. R., Petersen, E. J., Dusenberry, D. I., & Rhon, D. I. (2020). Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *The New England journal of medicine*, 382(15), 1420–1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905877>
150. Paskins, Z., Bromley, K., Lewis, M., Hughes, G., Hughes, E., Hennings, S., Cherrington, A., Hall, A., Holden, M. A., Stevenson, K., Menon, A., Roberts, P., Peat,

- G., Jinks, C., Kigozi, J., Oppong, R., Foster, N. E., Mallen, C. D., & Roddy, E. (2022). Clinical effectiveness of one ultrasound guided intra-articular corticosteroid and local anaesthetic injection in addition to advice and education for hip osteoarthritis (HIT trial): single blind, parallel group, three arm, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, *377*, e068446. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068446>
151. Verma, R., Kumar, S., Garg, P., & Verma, Y. K. (2022). Platelet-rich plasma: A comparative and economical therapy for wound healing and tissue regeneration. *Cell and Tissue Banking*. <https://doi.org/10.1007/s10561-022-10039-z>
152. Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J. F., & Mautner, K. (2020). Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, *21*(20), 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
153. Glyn-Jones, S., Palmer, A. J., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, *386*(9991), 376–387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
154. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*, *339*, b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
155. Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, *366*, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

156. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, *327*(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
157. Goldet, G., & Howick, J. (2013). Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*, *6*(1), 50–54. <https://doi.org/10.1111/jebm.12018>
158. Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Glasziou, P., DeBeer, H., Jaeschke, R., Rind, D., Meerpohl, J., Dahm, P., & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(4), 383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
159. Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), ED000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>
160. Nouri, F., Babae, M., Peydayesh, P., Esmaily, H., & Raeissadat, S. A. (2022). Comparison between the effects of ultrasound guided intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP), high molecular weight hyaluronic acid, and their combination in hip osteoarthritis: a randomized clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*, *23*(1), 856. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05787-8>
161. Bennell, K. L., Paterson, K. L., Metcalf, B. R., Duong, V., Eyles, J., Kasza, J., Wang, Y., Cicuttini, F., Buchbinder, R., Forbes, A., Harris, A., Yu, S. P., Connell, D., Linklater, J., Wang, B. H., Oo, W. M., & Hunter, D. J. (2021). Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *326*(20), 2021–2030. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415>
162. Cömert Kiliç, S., & Güngörmüş, M. (2016). Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of

- temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(12), 1538–1544. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.009>
163. Dório, M., Pereira, R. M. R., Luz, A. G. B., Deveza, L. A., de Oliveira, R. M., & Fuller, R. (2021). Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 22(1), 822. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04706-7>
164. Patel, S., Dhillon, M. S., Aggarwal, S., Marwaha, N., & Jain, A. (2013). Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *The American journal of sports medicine*, 41(2), 356–364. <https://doi.org/10.1177/0363546512471299>
165. Lin, K. Y., Yang, C. C., Hsu, C. J., Yeh, M. L., & Renn, J. H. (2019). Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 35(1), 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.06.035>
166. Elik, H., Doğu, B., Yılmaz, F., Begoğlu, F. A., & Kuran, B. (2020). The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 33(1), 127–138. <https://doi.org/10.3233/BMR-181374>
167. Barman, A., Prakash, S., Sahoo, J., Mukherjee, S., Maiti, R., & Roy, S. S. (2022). Single intra-articular injection with or without intra-osseous injections of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis knee: A single-blind, randomized clinical trial. *Injury*, 53(3), 1247–1253. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.01.012>

168. Su, K., Bai, Y., Wang, J., Zhang, H., Liu, H., & Ma, S. (2018). Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*, 37(5), 1341–1350. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-3985-6>
169. Nunes-Tamashiro, J. C., Natour, J., Ramuth, F. M., Toffolo, S. R., Mendes, J. G., Rosenfeld, A., & Furtado, R. N. V. (2022). Intra-articular injection with platelet-rich plasma compared to triamcinolone hexacetonide or saline solution in knee osteoarthritis: A double blinded randomized controlled trial with one year follow-up. *Clinical rehabilitation*, 36(7), 900–915. <https://doi.org/10.1177/02692155221090407>
170. Wu, Y. T., Hsu, K. C., Li, T. Y., Chang, C. K., & Chen, L. C. (2018). Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients With Knee Osteoarthritis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 97(4), 248–254. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000874>
171. Bastos, R., Mathias, M., Andrade, R., Amaral, R. J. F. C., Schott, V., Balduino, A., Bastos, R., Miguel Oliveira, J., Reis, R. L., Rodeo, S., & Espregueira-Mendes, J. (2020). Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 28(6), 1989–1999. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05732-8>
172. Bastos, R., Mathias, M., Andrade, R., Bastos, R., Balduino, A., Schott, V., Rodeo, S., & Espregueira-Mendes, J. (2018). Intra-articular injections of expanded mesenchymal stem cells with and without addition of platelet-rich plasma are safe and effective for knee osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 26(11), 3342–3350. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4883-9>
173. Rayegani, S. M., Raeissadat, S. A., Taheri, M. S., Babae, M., Bahrami, M. H., Eliaspour, D., & Ghorbani, E. (2014). Does intra articular platelet rich plasma

- injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthopedic reviews*, 6(3), 5405. <https://doi.org/10.4081/or.2014.5405>
174. Fernández Sanromán, J., Fernández Ferro, M., Costas López, A., Arenaz Bua, J., & López, A. (2016). Does injection of plasma rich in growth factors after temporomandibular joint arthroscopy improve outcomes in patients with Wilkes stage IV internal derangement? A randomized prospective clinical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(7), 828–835. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.018>
175. Raeissadat, S. A., Ghorbani, E., Sanei Taheri, M., Soleimani, R., Rayegani, S. M., Babae, M., & Payami, S. (2020). MRI Changes After Platelet Rich Plasma Injection in Knee Osteoarthritis (Randomized Clinical Trial). *Journal of pain research*, 13, 65–73. <https://doi.org/10.2147/JPR.S204788>
176. Ghai, B., Gupta, V., Jain, A., Goel, N., Chouhan, D., & Batra, Y. K. (2019). Efetividade do plasma rico em plaquetas no tratamento da dor em osteoartrite de joelho: estudo comparativo randômico e duplo-cego [Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study]. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 69(5), 439–447. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.003>
177. Görmeli, G., Görmeli, C. A., Ataoglu, B., Çolak, C., Aslantürk, O., & Ertem, K. (2017). Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 25(3), 958–965. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3705-6>
178. Asadpour, N., Shooshtari, Z., Kazemian, M., Gholami, M., Vatanparast, N., & Samieirad, S. (2022). Combined Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid can Reduce Pain in Patients Undergoing Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the*

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 80(9), 1474–1485.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.05.002>
179. Görmeli, G., Karakaplan, M., Görmeli, C. A., Sarıkaya, B., Elmalı, N., & Ersoy, Y. (2015). Clinical Effects of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid as an Additional Therapy for Talar Osteochondral Lesions Treated with Microfracture Surgery: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Foot & ankle international*, 36(8), 891–900. <https://doi.org/10.1177/1071100715578435>
180. Guney, A., Yurdakul, E., Karaman, I., Bilal, O., Kafadar, I. H., & Oner, M. (2016). Medium-term outcomes of mosaicplasty versus arthroscopic microfracture with or without platelet-rich plasma in the treatment of osteochondral lesions of the talus. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 24(4), 1293–1298. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3834-y>
181. Malahias, M. A., Roumeliotis, L., Nikolaou, V. S., Chronopoulos, E., Sourlas, I., & Babis, G. C. (2021). Platelet-Rich Plasma versus Corticosteroid Intra-Articular Injections for the Treatment of Trapeziometacarpal Arthritis: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Cartilage*, 12(1), 51–61. <https://doi.org/10.1177/1947603518805230>
182. Mei-Dan, O., Carmont, M. R., Laver, L., Mann, G., Maffulli, N., & Nyska, M. (2012). Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *The American journal of sports medicine*, 40(3), 534–541. <https://doi.org/10.1177/0363546511431238>
183. Di Sante, L., Villani, C., Santilli, V., Valeo, M., Bologna, E., Imparato, L., Paoloni, M., & Iagnocco, A. (2016). Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Medical ultrasonography*, 18(4), 463–468. <https://doi.org/10.11152/mu-874>
184. Cartron, A. M., & Shaikh, G. (2021). Platelet-Rich Plasma: Cure-All at What Cost?. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 47(2), 323. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002357>

185. Tuknayat, A., Bhalla, M., & Thami, G. P. (2021). Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma. *Journal of cosmetic dermatology*, *20*(8), 2431–2436. <https://doi.org/10.1111/jocd.14229>
186. Chen, W. H., Lo, W. C., Lee, J. J., Su, C. H., Lin, C. T., Liu, H. Y., Lin, T. W., Lin, W. C., Huang, T. Y., & Deng, W. P. (2006). Tissue-engineered intervertebral disc and chondrogenesis using human nucleus pulposus regulated through TGF-beta1 in platelet-rich plasma. *Journal of cellular physiology*, *209*(3), 744–754. <https://doi.org/10.1002/jcp.20765>
187. Dhillon, M. S., Patel, S., & Bansal, T. (2019). Improvising PRP for use in osteoarthritis knee- upcoming trends and futuristic view. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, *10*(1), 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.10.005>
188. Cook, C. S., & Smith, P. A. (2018). Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, *11*(4), 583–592. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9524-x>
189. Bhatia, R., & Chopra, G. (2016). Efficacy of Platelet Rich Plasma via Lumbar Epidural Route in Chronic Prolapsed Intervertebral Disc Patients-A Pilot Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, *10*(9), UC05–UC07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21863.8482>
190. Khatab, S., van Buul, G. M., Kops, N., Bastiaansen-Jenniskens, Y. M., Bos, P. K., Verhaar, J. A., & van Osch, G. J. (2018). Intra-articular Injections of Platelet-Rich Plasma Releasate Reduce Pain and Synovial Inflammation in a Mouse Model of Osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*, *46*(4), 977–986. <https://doi.org/10.1177/0363546517750635>
191. Setiawan, I. G. N. Y., Suyasa, I. K., Astawa, P., Dusak, I. W. S., Kawiyana, I. K. S., & Aryana, I. G. N. W. (2019). Recombinant platelet derived growth factor-BB and hyaluronic acid effect in rat osteoarthritis models. *Journal of orthopaedics*, *16*(3), 230–233. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.02.028>

192. Xie, X., Wang, Y., Zhao, C., Guo, S., Liu, S., Jia, W., Tuan, R. S., & Zhang, C. (2012). Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration. *Biomaterials*, *33*(29), 7008–7018. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.058>
193. Sánchez, M., Delgado, D., Sánchez, P., Muiños-López, E., Paiva, B., Granero-Moltó, F., Prósper, F., Pompei, O., Pérez, J. C., Azofra, J., Padilla, S., & Fiz, N. (2016). Combination of Intra-Articular and Intraosseous Injections of Platelet Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *BioMed research international*, *2016*, 4868613. <https://doi.org/10.1155/2016/4868613>
194. Sánchez, M., Fiz, N., Guadilla, J., Padilla, S., Anitua, E., Sánchez, P., & Delgado, D. (2014). Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis. *Arthroscopy techniques*, *3*(6), e713–e717. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2014.09.006>
195. Lychagin, A., Lipina, M., Garkavi, A., Islaieh, O., Timashev, P., Ashmore, K., & Kon, E. (2021). Intraosseous injections of platelet rich plasma for knee bone marrow lesions treatment: one year follow-up. *International orthopaedics*, *45*(2), 355–363. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04546-5>
196. Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, *27*(3), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
197. Gilat, R., Haunschild, E. D., Knapik, D. M., Evuarherhe, A., Jr, Parvareh, K. C., & Cole, B. J. (2021). Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *International orthopaedics*, *45*(2), 345–354. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04801-9>
198. Di Nicola V. (2020). Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease. *Regenerative therapy*, *15*, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.007>

199. Milants, C., Bruyère, O., & Kaux, J. F. (2017). Responders to Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis: A Technical Analysis. *BioMed research international*, 2017, 7538604. <https://doi.org/10.1155/2017/7538604>
200. Collins, T., Alexander, D., & Barkatali, B. (2021). Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT open reviews*, 6(4), 225–235. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017>
201. Tischer, T., Bode, G., Buhs, M., Marquass, B., Nehrer, S., Vogt, S., Zinser, W., Angele, P., Spahn, G., Welsch, G. H., Niemeyer, P., & Madry, H. (2020). Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage - German working group position statement. *Journal of experimental orthopaedics*, 7(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s40634-020-00282-2>
202. Kim, J. H., Park, Y. B., Ha, C. W., Roh, Y. J., & Park, J. G. (2021). Adverse Reactions and Clinical Outcomes for Leukocyte-Poor Versus Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 9(6), 23259671211011948. <https://doi.org/10.1177/23259671211011948>
203. Camargo Garbin, L., Lopez, C., & Carmona, J. U. (2021). A Critical Overview of the Use of Platelet-Rich Plasma in Equine Medicine Over the Last Decade. *Frontiers in veterinary science*, 8, 641818. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641818>
204. Tambella, A. M., Attili, A. R., Dupré, G., Cantalamessa, A., Martin, S., Cuteri, V., Marcazzan, S., & Del Fabbro, M. (2018). Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 13(1), e0191093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191093>
205. Perinelli, D. R., Bonacucina, G., Pucciarelli, S., Cespi, M., Serri, E., Polzonetti, V., Tambella, A. M., & Vincenzetti, S. (2020). Rheological Properties and Growth Factors Content of Platelet-Rich Plasma: Relevance in Veterinary Biomedical Treatments. *Biomedicines*, 8(10), 429. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100429>

206. Tyrnenopoulou, P., Diakakis, N., Karayannopoulou, M., Savvas, I., & Koliakos, G. (2016). Evaluation of intra-articular injection of autologous platelet lysate (PL) in horses with osteoarthritis of the distal interphalangeal joint. *The veterinary quarterly*, 36(2), 56–62. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1141257>
207. Machado, T. S. L., Massoco, C. O., Silva, L. C. L. C., Fülber, J., Moreira, J. J., & Baccarin, R. Y. A. (2019). Effects of blood-derived products and sodium hyaluronate on equine synovial fluid cells and on synovial fluid from osteochondrotic joints of horses after arthroscopy and administration of treatment. *American journal of veterinary research*, 80(7), 646–656. <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.7.646>
208. Garbin, L. C., & Olver, C. S. (2020). Platelet-Rich Products and Their Application to Osteoarthritis. *Journal of equine veterinary science*, 86, 102820. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102820>
209. Belluzzi, E., Stocco, E., Pozzuoli, A., Granzotto, M., Porzionato, A., Vettor, R., De Caro, R., Ruggieri, P., Ramonda, R., Rossato, M., Favero, M., & Macchi, V. (2019). Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis Pain. *BioMed research international*, 2019, 6390182. <https://doi.org/10.1155/2019/6390182>
210. Ríos DL, López C, Carmona JU. Evaluation of the anti-inflammatory effects of two platelet-rich gel supernatants in an in vitro system of cartilage inflammation. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):505-513. doi: 10.1016/j.cyto.2015.07.008. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26185893.
211. Bosch, G., van Schie, H. T., de Groot, M. W., Cadby, J. A., van de Lest, C. H., Barneveld, A., & van Weeren, P. R. (2010). Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 28(2), 211–217. <https://doi.org/10.1002/jor.20980>
212. Bosch, G., René van Weeren, P., Barneveld, A., & van Schie, H. T. (2011). Computerised analysis of standardised ultrasonographic images to monitor the repair

- of surgically created core lesions in equine superficial digital flexor tendons following treatment with intratendinous platelet rich plasma or placebo. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 187(1), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.014>
213. Miranda, S., Costa, M. F. M., Rebouças, N., Ramos, M. T., Lessa, D. A. B., & Alencar, N. X. (2019). Protocols for preparation of platelet rich plasma (PRP) in Quarter Horses. *Pesquisa veterinária brasileira*, 39(8), 614–621. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5883>
214. Moraes, A. P., Moreira, J. J., Brossi, P. M., Machado, T. S., Michelacci, Y. M., & Baccarin, R. Y. (2015). Short- and long-term effects of platelet-rich plasma upon healthy equine joints: Clinical and laboratory aspects. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 56(8), 831–838.
215. Santo, V. E., Gomes, M. E., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2013). Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering--Part II: challenges on the evolution from single to multiple bioactive factor delivery. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 19(4), 327–352. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0727>
216. Burnouf, T., Goubran, H. A., Chen, T. M., Ou, K. L., El-Ekiaby, M., & Radosevic, M. (2013). Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood reviews*, 27(2), 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.02.001>
217. Zuffova, K., Krisova, S., & Zert, Z. (2013). Platelet rich plasma treatment of superficial digital flexor tendon lesions in racing Thoroughbreds. *Veterinárni Medicina*, 58(No. 4), 230–239. <https://doi.org/10.17221/6761-vetmed>
218. Tiwari, M., & Bhargava, R. (2013). Platelet rich plasma therapy: A comparative effective therapy with promising results in plantar fasciitis. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 4(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2013.01.008>

219. Kaneps, A. J. (2023). A one-health perspective: use of hemoderivative regenerative therapies in canine and equine patients. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(3), 301-308. Retrieved Jan 29, 2024, from <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0556>
220. Carr, B. J., Canapp, S. O., Jr, Mason, D. R., Cox, C., & Hess, T. (2016). Canine Platelet-Rich Plasma Systems: A Prospective Analysis. *Frontiers in veterinary science*, 2, 73. <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00073>
221. Knott, L. E., Fonseca-Martinez, B. A., O'Connor, A. M., Goodrich, L. R., McIlwraith, C. W., & Colbath, A. C. (2022). Current use of biologic therapies for musculoskeletal disease: A survey of board-certified equine specialists. *Veterinary surgery : VS*, 51(4), 557–567. <https://doi.org/10.1111/vsu.13805>
222. Soontarak, S., Ardaum, P., Senarat, N., Yangtara, S., Lekcharoensuk, C., Putchong, I., Kashemsant, N., Vijarnsorn, M., Chow, L., Dow, S., & Lekcharoensuk, P. (2022). In Vitro Anti-Inflammatory and Regenerative Effects of Autologous Conditioned Serum from Dogs with Osteoarthritis. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(19), 2717. <https://doi.org/10.3390/ani12192717>
223. Everts, P. A., Lana, J. F., Onishi, K., Buford, D., Peng, J., Mahmood, A., Fonseca, L. F., van Zundert, A., & Podesta, L. (2023). Angiogenesis and Tissue Repair Depend on Platelet Dosing and Bioformulation Strategies Following Orthobiological Platelet-Rich Plasma Procedures: A Narrative Review. *Biomedicines*, 11(7), 1922. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071922>
224. Gupta, S., Paliczak, A., & Delgado, D. (2021). Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert review of hematology*, 14(1), 97–108. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1860002>
225. Camargo Garbin, L., Lopez, C., & Carmona, J. U. (2021). A critical overview of the use of platelet-rich plasma in equine medicine over the last decade. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641818>
226. Dohan Ehrenfest, D. M., Bielecki, T., Mishra, A., Borzini, P., Inchingolo, F., Sammartino, G., Rasmusson, L., & Everts, P. A. (2012). In search of a consensus

- terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(7), 1131–1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>
227. Venator, K. P., Frye, C. W., Gamble, L. J., & Wakshlag, J. J. (2020). Assessment of a Single Intra-Articular Stifle Injection of Pure Platelet Rich Plasma on Symmetry Indices in Dogs with Unilateral or Bilateral Stifle Osteoarthritis from Long-Term Medically Managed Cranial Cruciate Ligament Disease. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 11, 31–38. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S238598>
228. Ferrari, J. T., & Schwartz, P. (2020). Prospective Evaluation of Feline Sourced Platelet-Rich Plasma Using Centrifuge-Based Systems. *Frontiers in veterinary science*, 7, 322. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00322>
229. Silva, R. F., Carmona, J. U., & Rezende, C. M. (2013). Intra-articular injections of autologous platelet concentrates in dogs with surgical reparation of cranial cruciate ligament rupture: a pilot study. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 26(4), 285–290. <https://doi.org/10.3415/VCOT-12-06-0075>
230. Patel, S., Dhillon, M. S., Aggarwal, S., Marwaha, N., & Jain, A. (2013). Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *The American journal of sports medicine*, 41(2), 356–364. <https://doi.org/10.1177/0363546512471299>
231. Canapp, S. O., Jr, Canapp, D. A., Ibrahim, V., Carr, B. J., Cox, C., & Barrett, J. G. (2016). The Use of Adipose-Derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma Combination for the Treatment of Supraspinatus Tendinopathy in 55 Dogs: A Retrospective Study. *Frontiers in veterinary science*, 3, 61. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00061>
232. Cook, J. L., Smith, P. A., Bozynski, C. C., Kuroki, K., Cook, C. R., Stoker, A. M., & Pfeiffer, F. M. (2016). Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal

- deficiency. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 34(4), 607–615. <https://doi.org/10.1002/jor.23054>
233. Upchurch, D. A., Renberg, W. C., Roush, J. K., Milliken, G. A., & Weiss, M. L. (2016). Effects of administration of adipose-derived stromal vascular fraction and platelet-rich plasma to dogs with osteoarthritis of the hip joints. *American journal of veterinary research*, 77(9), 940–951. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.9.940>
234. Jee, C. H., Eom, N. Y., Jang, H. M., Jung, H. W., Choi, E. S., Won, J. H., Hong, I. H., Kang, B. T., Jeong, D. W., & Jung, D. I. (2016). Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *Journal of veterinary science*, 17(1), 79–87. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79>
235. Farghali, H., AbdElkader, N., AbuBakr, H., Elhelw, R., & Khattab, M. (2019). Assessment of autologous platelet-rich plasma infiltration on the healing of skin wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (mrsa) in dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 166, 150. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.163>
236. Farghali, H. A., AbdElKader, N. A., Khattab, M. S., & AbuBakr, H. O. (2017). Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs. *Bioscience reports*, 37(2), BSR20160503. <https://doi.org/10.1042/BSR20160503>
237. Karayannopoulou, M., Papazoglou, L. G., Loukopoulos, P., Kazakos, G., Chantes, A., Giannakas, N., Savvas, I., Psalla, D., Kritsepi-Konstantinou, M., & Dionyssiou, D. (2014). Locally injected autologous platelet-rich plasma enhanced tissue perfusion and improved survival of long subdermal plexus skin flaps in dogs. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 27(5), 379–386. <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-02-0030>
238. Psalla, D., Kazakos, G., Loukopoulos, P., Giannakas, N., Savvas, I., Kritsepi-Konstantinou, M., Chantes, A., Papazoglou, L. G., & Karayannopoulou, M. (2015). Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Veterinary and Comparative*

- Orthopaedics and Traumatology*, 28(03), 172–178. <https://doi.org/10.3415/vcot-14-06-0088>
239. Gemignani, F., Perazzi, A., & Iacopetti, I. (2017). Use of canine sourced platelet-rich plasma in a feline contaminated cutaneous wound. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 58(2), 141–144.
240. Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H., & Johnson, E. G. (2018). Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(5), 565–571. <https://doi.org/10.2460/javma.252.5.565>
241. Gruen, M. E., Thomson, A. E., Griffith, E. H., Paradise, H., Gearing, D. P., & Lascelles, B. D. (2016). A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with Degenerative Joint Disease-Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 1138–1148. <https://doi.org/10.1111/jvim.13972>
242. Ihnatouski, M., Pauk, J., Karev, B., & Karev, D. (2020). Nanomechanical Properties of Articular Cartilage Due to the PRP Injection in Experimental Osteoarthritis in Rabbits. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(16), 3734. <https://doi.org/10.3390/molecules25163734>
243. Leitch, K. M., Birmingham, T. B., Jones, I. C., Giffin, J. R., & Jenkyn, T. R. (2011). In-shoe plantar pressure measurements for patients with knee osteoarthritis: Reliability and effects of lateral heel wedges. *Gait & posture*, 34(3), 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.06.008>
244. Ma, V. Y., Chan, L., & Carruthers, K. J. (2014). Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(5), 986–995.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.032>

245. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
246. Hootman, J. M., Helmick, C. G., Barbour, K. E., Theis, K. A., & Boring, M. A. (2016). Updated Projected Prevalence of Self-Reported Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation Among US Adults, 2015-2040. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(7), 1582–1587. <https://doi.org/10.1002/art.39692>
247. Duncan, R., Peat, G., Thomas, E., Hay, E., McCall, I., & Croft, P. (2007). Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be?. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(1), 86–91. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.052548>
248. Cooper, C., Javaid, M. K., & Arden, N. (2014). Epidemiology of osteoarthritis. *Atlas of osteoarthritis* (c. 21–36). Springer Healthcare Ltd. https://doi.org/10.1007/978-1-910315-16-3_2
249. Danalache, M., Tiwari, A., Sigwart, V., & Hofmann, U. K. (2020). Application of Atomic Force Microscopy to Detect Early Osteoarthritis. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (159), 10.3791/61041. <https://doi.org/10.3791/61041>
250. Takahashi, I., Matsuzaki, T., & Hosono, M. (2017). Long-term histopathological developments in knee-joint components in a rat model of osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Journal of physical therapy science*, 29(4), 590–597. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.590>
251. Jones, I. A., Togashi, R., Wilson, M. L., Heckmann, N., & Vangsness, C. T., Jr (2019). Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 15(2), 77–90. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0123-4>
252. Gato-Calvo, L., Magalhaes, J., Ruiz-Romero, C., Blanco, F. J., & Burguera, E. F. (2019). Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current

- evidence. *Therapeutic advances in chronic disease*, 10, 2040622319825567. <https://doi.org/10.1177/2040622319825567>
253. Boffa, A., Salerno, M., Merli, G., De Girolamo, L., Laver, L., Magalon, J., Sánchez, M., Tischer, T., & Filardo, G. (2021). Platelet-rich plasma injections induce disease-modifying effects in the treatment of osteoarthritis in animal models. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 29(12), 4100–4121. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06659-9>
254. Hermeto, L. C., DeRossi, R., Oliveira, R. J., Pesarini, J. R., Antonioli-Silva, A. C., Jardim, P. H., Santana, A. E., Deffune, E., Rinaldi, J. C., & Justulin, L. A. (2016). Effects of intra-articular injection of mesenchymal stem cells associated with platelet-rich plasma in a rabbit model of osteoarthritis. *Genetics and molecular research : GMR*, 15(3), 10.4238/gmr.15038569. <https://doi.org/10.4238/gmr.15038569>
255. Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
256. Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC medical research methodology*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
257. Kikuchi, T., Sakuta, T., & Yamaguchi, T. (1998). Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis and Cartilage*, 6(3), 177–186. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0110>
258. Jadah, N. A., & Shamkhi, I. A. (2021). A comparative study of low-level laser efficacy on autologous activity of PRP injected in knee arthritis, in vivo study. *Lasers in medical science*, 36(2), 357–363. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03039-6>
259. Jayaram, P., Liu, C., Dawson, B., Ketkar, S., Patel, S. J., Lee, B. H., & Grol, M. W. (2020). Leukocyte-dependent effects of platelet-rich plasma on cartilage loss and

- thermal hyperalgesia in a mouse model of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(10), 1385–1393. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.06.004>
260. Wanstrath, A. W., Hettlich, B. F., Su, L., Smith, A., Zekas, L. J., Allen, M. J., & Bertone, A. L. (2016). Evaluation of a Single Intra-Articular Injection of Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in a Canine Population. *Veterinary surgery : VS*, 45(6), 764–774. <https://doi.org/10.1111/vsu.12512>
261. Kefan Zhang, Chenchen Zhang, Qiang Ren, Dening Wang, Li Sun, Xin Wang, Yaomin Wang & Hui Shi. (2024). Effects of Leukocyte-rich platelet-rich plasma and Leukocyte-poor platelet-rich plasma on cartilage in a rabbit osteoarthritis model. *Cellular and Molecular Biology*, 70(2), 217–226. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.2.31>
262. Xin, F., Wang, H., Yuan, F., & Ding, Y. (2020). Platelet-Rich Plasma Combined with Alendronate Reduces Pain and Inflammation in Induced Osteoarthritis in Rats by Inhibiting the Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway. *BioMed research international*, 2020, 8070295. <https://doi.org/10.1155/2020/8070295>
263. Yan, L., Zhou, L., Xie, D., Du, W., Chen, F., Yuan, Q., Tong, P., Shan, L., & Efferth, T. (2019). Chondroprotective effects of platelet lysate towards monoiodoacetate-induced arthritis by suppression of TNF- α -induced activation of NF- κ B pathway in chondrocytes. *Aging*, 11(9), 2797–2811. <https://doi.org/10.18632/aging.101952>
264. Yaradilmis, Y. U., Demirkale, I., Safa Tagral, A., Caner Okkaoglu, M., Ates, A., & Altay, M. (2020). Comparison of two platelet rich plasma formulations with viscosupplementation in treatment of moderate grade gonarthrosis: A prospective randomized controlled study. *Journal of orthopaedics*, 20, 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.01.041>
265. Yin, J., Xu, Z., & Liu, J. (2020). Alleviation of synovitis caused by joint instability with application of platelet-rich plasma. *Thrombosis research*, 186, 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.017>

266. Yin, W. J., Xu, H. T., Sheng, J. G., An, Z. Q., Guo, S. C., Xie, X. T., & Zhang, C. Q. (2016). Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, *22*, 1280–1290. <https://doi.org/10.12659/msm.898218>
267. Yokoyama, M., Sato, M., Tani, Y., Yokoyama, M., Kokubo, M., Yamato, M., Okano, T., & Mochida, J. (2017). Platelet-activated serum might have a therapeutic effect on damaged articular cartilage. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, *11*(12), 3305–3312. <https://doi.org/10.1002/term.2238>
268. Yoshimi, T., Kikuchi, T., Obara, T., Yamaguchi, T., Sakakibara, Y., Itoh, H., Iwata, H., & Miura, T. (1994). Effects of high-molecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthrosis induced by the resection of rabbit anterior cruciate ligament. *Clinical orthopaedics and related research*, (298), 296–304.
269. Yun, S., Ku, S. K., & Kwon, Y. S. (2016). Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs. *Journal of orthopaedic surgery and research*, *11*, 9. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0342-9>
270. Chouhan, D. K., Dhillon, M. S., Patel, S., Bansal, T., Bhatia, A., & Kanwat, H. (2019). Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Versus Single Platelet-Rich Plasma Injection in Early Osteoarthritis of the Knee: An Experimental Study in a Guinea Pig Model of Early Knee Osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*, *47*(10), 2300–2307. <https://doi.org/10.1177/0363546519856605>
271. Marini, M. G., Perrini, C., Esposti, P., Corradetti, B., Bizzaro, D., Riccaboni, P., Fantinato, E., Urbani, G., Gelati, G., Cremonesi, F., & Lange-Consiglio, A. (2016). Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, *14*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0195-4>
272. Mordak, R., & Stewart, P. A. (2015). Periparturient stress and immune suppression as a potential cause of retained placenta in highly productive dairy cows:

- examples of prevention. *Acta veterinaria Scandinavica*, 57, 84.
<https://doi.org/10.1186/s13028-015-0175-2>
273. Taraballi, F., Corradetti, B., Minardi, S., Powel, S., Cabrera, F., Van Eps, J. L., Weiner, B. K., & Tasciotti, E. (2016). Biomimetic collagenous scaffold to tune inflammation by targeting macrophages. *Journal of tissue engineering*, 7, 2041731415624667. <https://doi.org/10.1177/2041731415624667>
274. Samal, M., Sahoo, K. C., Pati, S., Tripathy, S. R., Parida, M. K., & Das, B. K. (2020). Use of Animal and Animal Products for Rheumatoid Arthritis Treatment: An Explorative Study in Odisha, India. *Frontiers in medicine*, 6, 323. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00323>
275. Peel, M. J., Torres, R. S. G., Ivančić, M., & Hernández, B. E. A. (2022). Management of intertarsal septic arthritis in an ostrich (*Struthio camelus*). *Veterinary medicine and science*, 8(1), 125–129. <https://doi.org/10.1002/vms3.643>
276. Nganvongpanit, K., Soponteerakul, R., Kaewkumpai, P., Punyapornwithaya, V., Buddhachat, K., Nomsiri, R., Kaewmong, P., Kittiwatanawong, K., Chawangwongsanukun, R., Angkawanish, T., Thitaram, C., & Mahakkanukrauh, P. (2017). Osteoarthritis in two marine mammals and 22 land mammals: learning from skeletal remains. *Journal of anatomy*, 231(1), 140–155. <https://doi.org/10.1111/joa.12620>
277. Shirai, T., Kobayashi, M., Nishitani, K., Satake, T., Kuroki, H., Nakagawa, Y., & Nakamura, T. (2011). Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 29(10), 1572–1577. <https://doi.org/10.1002/jor.21394>
278. Vaseenon, T., Tochigi, Y., Heiner, A. D., Goetz, J. E., Baer, T. E., Fredericks, D. C., Martin, J. A., Rudert, M. J., Hillis, S. L., Brown, T. D., & McKinley, T. O. (2011). Organ-level histological and biomechanical responses from localized osteoarticular injury in the rabbit knee. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 29(3), 340–346. <https://doi.org/10.1002/jor.21259>

279. Kinds, M. B., Welsing, P. M., Vignon, E. P., Bijlsma, J. W., Viergever, M. A., Marijnissen, A. C., & Lafeber, F. P. (2011). A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis and cartilage*, *19*(7), 768–778. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.015>
280. Arzi, B., Wisner, E. R., Huey, D. J., Kass, P. H., Hu, J., & Athanasiou, K. A. (2011). A proposed model of naturally occurring osteoarthritis in the domestic rabbit. *Lab animal*, *41*(1), 20–25. <https://doi.org/10.1038/labani0112-20>
281. Fox, H. (1939). Chronic Arthritis in Wild Mammals. Being a Description of Lesions Found in the Collections of Several Museums and from a Pathological Service. *Transactions of the American Philosophical Society*, *31*(2), 73–148. <https://doi.org/10.2307/1005560>
282. Jimenez, P. A., Glasson, S. S., Trubetskoy, O. V., & Haimes, H. B. (1997). Spontaneous osteoarthritis in Dunkin Hartley guinea pigs: histologic, radiologic, and biochemical changes. *Laboratory animal science*, *47*(6), 598–601.
283. Veronesi, F., Salamanna, F., Martini, L., & Fini, M. (2022). Naturally Occurring Osteoarthritis Features and Treatments: Systematic Review on the Aged Guinea Pig Model. *International journal of molecular sciences*, *23*(13), 7309. <https://doi.org/10.3390/ijms23137309>
284. Abramoff, B., & Caldera, F. E. (2020). Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *The Medical clinics of North America*, *104*(2), 293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
285. Yan, J. Y., Tian, F. M., Wang, W. Y., Cheng, Y., Xu, H. F., Song, H. P., Zhang, Y. Z., & Zhang, L. (2014). Age dependent changes in cartilage matrix, subchondral bone mass, and estradiol levels in blood serum, in naturally occurring osteoarthritis in Guinea pigs. *International journal of molecular sciences*, *15*(8), 13578–13595. <https://doi.org/10.3390/ijms150813578>
286. Serra, C. I., & Soler, C. (2019). Animal Models of Osteoarthritis in Small Mammals. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, *22*(2), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.004>

287. McCulloch, K., Litherland, G. J., & Rai, T. S. (2017). Cellular senescence in osteoarthritis pathology. *Aging cell*, *16*(2), 210–218. <https://doi.org/10.1111/accel.12562>
288. Jeon, O. H., Kim, C., Laberge, R. M., Demaria, M., Rathod, S., Vasserot, A. P., Chung, J. W., Kim, D. H., Poon, Y., David, N., Baker, D. J., van Deursen, J. M., Campisi, J., & Elisseeff, J. H. (2017). Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nature medicine*, *23*(6), 775–781. <https://doi.org/10.1038/nm.4324>
289. Lotz, M., Martel-Pelletier, J., Christiansen, C., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Collette, J., Cooper, C., Giacobelli, G., Kanis, J. A., Karsdal, M. A., Kraus, V., Lems, W. F., Meulenbelt, I., Pelletier, J. P., Raynauld, J. P., Reiter-Niesert, S., Rizzoli, R., Sandell, L. J., Van Spil, W. E., ... Reginster, J. Y. (2013). Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*, *72*(11), 1756–1763. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203726>
290. Kuyinu, E. L., Narayanan, G., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of orthopaedic surgery and research*, *11*, 19. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0346-5>
291. Bapat, S., Hubbard, D., Munjal, A., Hunter, M., & Fulzele, S. (2018). Pros and cons of mouse models for studying osteoarthritis. *Clinical and translational medicine*, *7*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0215-4>
292. Cope, P. J., Ourradi, K., Li, Y., & Sharif, M. (2019). Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and cartilage*, *27*(2), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
293. van der Kraan, P., Matta, C., & Mobasheri, A. (2017). Age-Related Alterations in Signaling Pathways in Articular Chondrocytes: Implications for the Pathogenesis and Progression of Osteoarthritis - A Mini-Review. *Gerontology*, *63*(1), 29–35. <https://doi.org/10.1159/000448711>

294. Zamli, Z., Robson Brown, K., Tarlton, J. F., Adams, M. A., Torlot, G. E., Cartwright, C., Cook, W. A., Vassilevskaja, K., & Sharif, M. (2014). Subchondral bone plate thickening precedes chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in spontaneous animal models of osteoarthritis. *BioMed research international*, 2014, 606870. <https://doi.org/10.1155/2014/606870>
295. Fenty, M. C., Dodge, G. R., Kassey, V. B., Witschey, W. R., Borthakur, A., & Reddy, R. (2012). Quantitative cartilage degeneration associated with spontaneous osteoarthritis in a guinea pig model. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 35(4), 891–898. <https://doi.org/10.1002/jmri.22867>
296. Kim, J. E., Song, D. H., Kim, S. H., Jung, Y., & Kim, S. J. (2018). Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. *PloS one*, 13(3), e0194288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194288>
297. Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Frontiers in veterinary science*, 7, 220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
298. Bean A. D. (2013). Ovarian cysts in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, 16(3), 757–776. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2013.05.008>
299. Bell, L., & Hesketh, S. (2021). Mastiff breed mortality: A study of owner experience, dog age and longevity. *Veterinary and animal science*, 13, 100194. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2021.100194>
300. Wright, A., Amodie, D. M., Cernicchiaro, N., Lascelles, B. D. X., Pavlock, A. M., Roberts, C., & Bartram, D. J. (2022). Identification of canine osteoarthritis using an owner-reported questionnaire and treatment monitoring using functional mobility tests. *The Journal of small animal practice*, 63(8), 609–618. <https://doi.org/10.1111/jsap.13500>

301. Cousquer, G. (2006). Veterinary care of rabbits with myiasis. *In Practice*, 28(6), 342–349. <https://doi.org/10.1136/inpract.28.6.342>
302. Floman, Y., Eyre, D. R., & Glimcher, M. J. (1980). Induction of osteoarthritis in the rabbit knee joint. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, &NA;(147), 278-286. <https://doi.org/10.1097/00003086-198003000-00052>
303. Knapka J. J. (1999). Nutrition of rodents. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, 2(1), 153–167. [https://doi.org/10.1016/s1094-9194\(17\)30145-7](https://doi.org/10.1016/s1094-9194(17)30145-7)
304. Jenkins, J. R. (2010). Diseases of geriatric guinea pigs and chinchillas. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 13(1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2009.12.004>
305. Bays, T. B. (2020). Geriatric care of rabbits, guinea pigs, and chinchillas. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 23(3), 567–593. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2020.05.006>
306. Malik, A. (2021). Pain in rabbits: A review for veterinary nurses, part one: Assessment of pain. *Veterinary Nursing Journal*, 36(3), 105–112. <https://doi.org/10.1080/17415349.2020.1871456>
307. Mancinelli, E., Keeble, E., Richardson, J., & Hedley, J. (2014). Husbandry risk factors associated with hock pododermatitis in UK pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *The Veterinary record*, 174(17), 429. <https://doi.org/10.1136/vr.101830>
308. Wei, L., de Bri, E., Lundberg, A., & Svensson, O. (1998). Mechanical load and primary guinea pig osteoarthritis. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 69(4), 351–357. <https://doi.org/10.3109/17453679808999046>
309. Witt, W. M., Hubbard, G. B., & Fanton, J. W. (1988). Streptococcus pneumoniae arthritis and osteomyelitis with vitamin C deficiency in guinea pigs. *Laboratory animal science*, 38(2), 192–194.
310. Brown, J. A., & Tomlinson, J. (2021). Rehabilitation of the Canine Forelimb. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 51(2), 401–420. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.12.005>

311. Cook, J. L., & Payne, J. T. (1997). Surgical treatment of osteoarthritis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 27(4), 931–944. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50087-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50087-8)
312. Cook, J. L., Schulz, K. S., Karnes, G. J., Franklin, S. P., Canapp, S. O., Jr, Lotsikas, P. J., Fitzpatrick, N., Wheeler, J. L., Stiffler, K. S., Gillick, M., Cross, A. R., Walls, C. M., Albrecht, M. R., Williams, N., Crouch, D. T., Lewis, D. D., Pozzi, A., & Ridge, P. (2015). Clinical outcomes associated with the initial use of the Canine Unicompartmental Elbow (CUE) Arthroplasty System(®). *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 56(9), 971–977.
313. Coppieters, E., Gielen, I., Verhoeven, G., Van Vynckt, D., & Van Ryssen, B. (2015). Erosion of the medial compartment of the canine elbow: occurrence, diagnosis and currently available treatment options. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 28(1), 9–18. <https://doi.org/10.3415/VCOT-13-12-0147>
314. De Sousa, R. J., Parsons, K. J., Owen, M. R., Grierson, J., McKee, W. M., Kulendra, E., & Burton, N. J. (2016). Radiographic, Surgeon and Owner Assessment of the BioMedtrix TATE(®) Elbow Arthroplasty. *Veterinary surgery : VS*, 45(6), 726–735. <https://doi.org/10.1111/vsu.12508>
315. Dinwiddie, E. V., Rendahl, A., Veytsman, S., Ragetly, G., Lynch, A. C., Minitier, B., & Ben-Amotz, R. (2021). Evaluation of post-operative complications, outcome, and long-term owner satisfaction of elbow arthrodesis (EA) in 22 dogs. *PloS one*, 16(7), e0255388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255388>
316. Dycus, D. L., Levine, D., Ratsch, B. E., & Marcellin-Little, D. J. (2022). Physical Rehabilitation for the Management of Canine Hip Dysplasia: 2021 Update. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 52(3), 719–747. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.012>
317. Fernee-Hall, R., & Janovec, J. (2021). Canine developmental elbow disease part 2: Surgical and non-surgical management. *The Veterinary Nurse*, 12(3), 124–130. <https://doi.org/10.12968/vetn.2021.12.3.124>

318. Harper, T. A. M. (2017). Femoral head and neck excision. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(4), 885–897. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.03.002>
319. Henderson, E. R., Wills, A., Torrington, A. M., Moores, A. P., Thomson, D., Arthurs, G., Brown, G., Denny, H. R., Scott, H. W., MacQueen, I., Dunne, J., Onyett, J., Walker, J. D., Prior, J., Owen, M. R., Burton, N., Whitelock, R., Girling, S., Morrison, S., Gilbert, S., ... Innes, J. F. (2017). Evaluation of variables influencing success and complication rates in canine total hip replacement: results from the British Veterinary Orthopaedic Association Canine Hip Registry (collation of data: 2010-2012). *The Veterinary record*, 181(1), 18. <https://doi.org/10.1136/vr.104036>
320. Marcellin-Little, D. J., Doyle, N. D., & Pyke, J. F. (2015). Physical rehabilitation after total joint arthroplasty in companion animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 45(1), 145–165. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.09.008>
321. Pozzi, A., Lewis, D. D., Hudson, C. C., Kim, S. E., & Castelli, E. (2020). Percutaneous Plate Arthrodesis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(1), 241–261. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.08.014>
322. Allen MJ. (2012). Advances in total joint replacement in small animals. *Journal of Small Animal Practice*, 53 (9): 495–506.
323. Darnall, B. D., Edwards, K. A., Courtney, R. E., Ziadni, M. S., Simons, L. E., & Harrison, L. E. (2023). Innovative treatment formats, technologies, and clinician trainings that improve access to behavioral pain treatment for youth and adults. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*, 4, 1223172. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1223172>
324. Lowe, R. J. (2021). The Registered Veterinary Nurses role in canine osteoarthritis management. *Veterinary Nursing Journal*, 36(8), 251–256. <https://doi.org/10.1080/17415349.2021.1935372>
325. Colliard, L., Paragon, B.-M., Lemuet, B., Bénét, J.-J., & Blanchard, G. (2009). Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. *Journal*

- of *Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.07.002>
326. Mao, J., Xia, Z., Chen, J., & Yu, J. (2013). Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. *Preventive veterinary medicine*, 112(3-4), 438–442. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.08.012>
327. Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Wright, B., & Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document: *The Journal of small animal practice*, 55(6), E10–E68. <https://doi.org/10.1111/jsap.12200>
328. Patikom, C., Nerapusee, O., Soontornvipart, K., Lawonyawut, K., Musikpodok, K., Waleethanaphan, K., & Anantachoti, P. (2023). Efficacy and safety of cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of animal intervention studies. *Frontiers in veterinary science*, 10, 1248417. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1248417>
329. Mobasher, A., Trumble, T. N., & Byron, C. R. (2021). Editorial: One Step at a Time: Advances in Osteoarthritis. *Frontiers in veterinary science*, 8, 727477. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.727477>
330. Downing, R., & Della Rocca, G. (2023). Pain in Pets: Beyond Physiology. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(3), 355. <https://doi.org/10.3390/ani13030355>
331. Pierce, J., & Shanan, A. (2017). Quality of life in the animal hospice and palliative care patient. *V Hospice and palliative care for companion animals* (c. 27–40). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119036722.ch4>
332. Chinese Orthopaedic Association (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Orthopaedic surgery*, 2(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1757-7861.2009.00055.x>

333. Smith, G. K., Paster, E. R., Powers, M. Y., Lawler, D. F., Biery, D. N., Shofer, F. S., McKelvie, P. J., & Kealy, R. D. (2006). Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(5), 690–693. <https://doi.org/10.2460/javma.229.5.690>
334. Urban, H., & Little, C. B. (2018). The role of fat and inflammation in the pathogenesis and management of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 57(suppl_4), iv10–iv21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex399>
335. Doit, H., Dean, R. S., Duz, M., & Brennan, M. L. (2021). A systematic review of the quality of life assessment tools for cats in the published literature. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 272, 105658. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105658>
336. Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D., & Innes, J. F. (2013). Evaluation of construct and criterion validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PloS one*, 8(3), e58125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058125>
337. Wiseman-Orr, M. L., Scott, E. M., Reid, J., & Nolan, A. M. (2006). Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life. *American journal of veterinary research*, 67(11), 1826–1836. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.11.1826>
338. Воробель А. В., (2013). Цитологічна і лабораторна техніка та діагностика : навчальний посібник. - Івано-Ф ранківськ : В ид-во “Плай” ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, 164 с.; 26 іл.
339. Knightly, N., Lee, C., O'Brien, L., Qayyum, T., Hurley, C., & Kelly, J. (2023). Role for platelet rich plasma as an adjuvant therapy in wound healing and burns. *European Journal of Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00238-023-02050-8>

340. Khwarg, J., Fung, D. A., Hunter, C., & Davis, T. T. (2018). *Platelet-Rich plasma injections* (M. J. Desai, Ред.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199350940.003.0028>
341. Xu, P., & Dong, Y. (2023). Platelet-Rich plasma and wound healing. *Y Platelet-Rich plasma in tissue repair and regeneration* (c. 31–40). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-3193-4_4
342. Rana, K., Agarwal, A., Rastogi, S., & Parashar, S. (2023). EP140 Comparison of intra-articular corticosteroid versus intra-articular platelet rich plasma (PRP) for pain relief in osteoarthritis knee. *Y ESRA abstracts, 40th annual ESRA congress, 6–9 september 2023*. BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/rapm-2023-esra.203>
343. Suman, S., Vatsa, G., & Anshuman, K. (2024). Efficacy of intra-articular platelet -rich plasma in osteoarthritis knee. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery, 10*(1), 17–22. <https://doi.org/10.18231/j.ijos.2024.003>
344. Nair, L. S. (2022). PRP for the treatment of osteoarthritis pain. *Y Platelet rich plasma in medicine* (c. 45–63). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94269-4_5
345. Totlis, T., & Vasiliadis, A. V. (2024). Platelet-Rich plasma for osteoarthritis. *Y Musculoskeletal injections manual* (c. 73–80). Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-52603-9_13
346. Alves, J. C., Santos, A., & Jorge, P. (2021). Platelet-rich plasma therapy in dogs with bilateral hip osteoarthritis. *BMC Veterinary Research, 17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02913-x>
347. Lana, J. F., Weglein, A., Vicente, E., Perez, A. G. M., Rodrigues, A. A., Luzo, Â. C. M., Santana, M. H. A., & Belangero, W. D. (2013). Platelet rich plasma and its growth factors: The state of the art. *Y Platelet-Rich plasma* (c. 1–59). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40117-6_1

ДОДАТКИ

ДОДАТОК

Акти та картки зворотного зв'язку про впровадження матеріалів дисертаційної роботи у навчальний процес, наукові дослідження та у ветеринарну практику клінік дрібних домашніх тварин України

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету біоресурсів
і природокористування України
доктор сільськогосподарських наук,
професор


Оксана ТОНХА
«__» _____ 2024 р.

ПОГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної
роботи та розвитку Національного
університету біоресурсів і
природокористування України
доктор економічних наук, професор,
академік НААН


Сергій КВАША
«__» _____ 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертації у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Вплив плазми збагаченої тромбоцитами на тканини суглобу за експериментального остеоартрозу», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» та спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», виконаної аспіранткою кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України Горкавою Іриною Миколаївною, розглянуто на засіданні кафедри хірургії і патофізіології імені академіка І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 8 від «25» січня 2024 року).

Результати дослідження впроваджено у навчальну програму кафедри для викладання дисциплін «Хвороби екзотичних і хутрових тварин», «Хвороби котів і собак» під час підготовки фахівців з ступеня вищої освіти «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Національному університеті біоресурсів і природокористування України.

Декан факультету ветеринарної медицини,
доктор біологічних наук,
професор, академік НААН


Микола Цвіліховський

Завідувач кафедри
хірургії і патофізіології
імені академіка І.О. Поваженка,
доктор ветеринарних наук, професор


Микола МАЛЮК


«Задвержую»
Проректор з освітньої, виховної
та міжнародної діяльності
Білоцерківського національного
аграрного університету,
д-р філос.-т. наук, професор
Тетяна ДИМАНЬ
«___» _____ 2024 р.

АКТ
про впровадження результатів дисертації
у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Вплив плазми збагаченої тромбоцитами на тканини суглобу за експериментального остеоартрозу», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» та спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», виконаної аспіранткою кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України **Горкавою Гриною Миколаївною**, розглянуто на засіданні кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 8 від «29» січня 2024 року).

Результати дослідження впроваджено у освітню програму з дисциплін «Загальна і спеціальна хірургія великих тварин», «Травматологія і ортопедія дрібних домашніх тварин» під час підготовки фахівців з ОС «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Білоцерківському національному аграрному університеті.

Декан факультету ветеринарної
медицини, доктор ветеринарних наук,
доцент



Світлана ВЛАСЕНКО

Завідувач кафедри хірургії
та хвороб дрібних домашніх тварин,
академік НААН



Михайло Рубленко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор - проректор з навчальної роботи Дніпровського державного аграрно-економічного університету, кандидат сільськогосподарських наук, професор

Дмитро ОНОПРИЄНКО

« » 2024 р.



ПОГОДЖЕНО

Проректор з наукової та інноваційної діяльності Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор сільськогосподарських наук, професор

Юрій ТКАЛІЧ

« » 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертації у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Вплив плазми збагаченої тромбоцитами на тканини суглобу за експериментального остеоартрозу», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», виконаної аспіранткою кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України Горкавою Іриною Миколаївною, розглянуто на засіданні кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 4 від «01» лютого 2024 року).

Результати дослідження впроваджено у навчальну програму кафедри при викладанні дисциплін «Хірургічні хвороби собак і котів», «Загальна і спеціальна хірургія» за підготовки здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Дніпровському державному аграрно-економічному університеті.

Декан факультету ветеринарної медицини,
кандидат ветеринарних наук, доцент

Іван БІБЕН

Завідувач кафедри ветеринарної хірургії і
репродуктології, доктор ветеринарних наук,
професор

Дмитро БІЛИЙ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. ректора Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С.З. Гжицького
професор



Іван ПАРУБЧАК
2024 р.

АКТ

**про впровадження результатів дисертаційної
роботи у навчальний процес**

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Вплив плазми збагаченої тромбоцитами на тканини суглобу за експериментального остеоартрозу», що представлена на здобуття освітньо - наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» та спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», виконаної аспіранткою кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України **Горкавою Іриною Миколаївною**, впроваджено у навчальну програму кафедри хірургії для викладання дисциплін «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби дрібних домашніх тварин» під час підготовки фахівців з ОС «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького (протокол № 2 від « 26 » січня 2024 р.).

В.о. завідувача
кафедри хірургії
кандидат ветеринарних наук,
доцент

Віта ПРИЦАК

Ветеринарна клініка « Shanti »

(ФОП ПАНЬКО О. М.)

м. Київ,

вул. Григорія Гуляницького, 39А

« 18 » вересня 2023р

АКТ

щодо апробації використання аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами при остеоартрозах колінних суглобів у собак

Складений у тому, що після рентгенологічного дослідження, цитологічного дослідження синовіальної рідини та підтвердження остеоартрозу колінних суглобів собакам у кількості 5 голів, які надходили в клініку, проводили лікування з використанням аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами шляхом внутрішньосуглобового введення. За використання даної методики репаративний процес прискорювався в 2 рази, у порівнянні з класичними протоколами лікування.

Головний лікар
ветеринарної клініки « Shanti »



Handwritten signature of O.M. Panko

Панько О. М.

Аспірантка кафедри
хірургії і патофізіології
ім. акад. І. О. Поваженка
НУБіП України

Handwritten signature of I.M. Horokava

Горкава І.М.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ
Факультет ветеринарної медицини

УДК: 636.09: 616.15-071

Рекомендовано вченою радою
НУБІП України,
протокол №3 від 26 жовтня 2022 р.

ПРОТОКОЛ
ВІДБОРУ КРОВІ У ТВАРИН-ДОНОРІВ
(КРІЛЬ, КІТ, СОБАКА, СВИНЯ, КІНЬ)

КИЇВ - 2022

2

УДК: 636.09: 616.15-071

Науково-методичні рекомендації «**Протокол відбору крові у тварин-донорів (крізь, кіт, собака, свиня, кінь)**»

Розробники:

Малюк М.О., Мазуркевич А.Й., Харкевич Ю.О., Климчук В.В., Бокотько Р.Р., Савчук Т.Л., Тарнавський Д.В., Єгоров О.В., Горкава І.М., Коваленко Д.О.

Рецензенти:

Долецькай С.П., заступник начальника відділу з питань ветеринарної медицини апарату Президії НААН України, доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент НААН України;

Білий Д.Д., завідувач кафедри ветеринарної хірургії та репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор ветеринарних наук, професор;

Борисевич Б.В., професор кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касяненка НУБІП України, доктор ветеринарних наук, професор.

Науково-методичні рекомендації «**Протокол відбору крові у тварин-донорів (крізь, кіт, собака, свиня, кінь)**» призначені для регулювання процедур відбору крові у тварин у клініках ветеринарної медицини та спеціалізованих лабораторіях.

Науково-методичні рекомендації «**Протокол відбору крові у тварин-донорів (крізь, кіт, собака, свиня, кінь)**» рекомендовані вченою радою НУБІП України (*протокол № 3 від 26 жовтня 2022 р.*)

Видання здійснено за авторським редагуванням.
Відповідальний за випуск: **Малюк М.О.**

3

Список опублікованих праць за темою дисертації

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. **Gorkava I., Maliuk M.** Changes in the number of white blood cells and non-specific markers of inflammation in the body of rabbits in experimental osteoarthritis of the knee joint. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*. 2022. Vol. 13 (3). P. 9–16. (*Gorkava I. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження для визначення маркерів остеоартрозу в крові кролів. Maliuk M. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності*).

2. **Горкава І. М., Малюк М. О.** Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментального остеоартрозу колінного суглобу в кролів. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 3 (103). URL: <https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/41385/15095> (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни клітинного складу синовіальної рідини. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності*).

3. **Горкава І. М., Малюк М. О.** Вплив різних методів лікування на показники синовіальної рідини за експериментального остеоартрозу в кролів. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 5 (105). URL: <https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/47128/15263> (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами на зміни*

клітинного складу синовіальної рідини. *Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

4. Горкава І. М., Малюк М. О. Рентгенологічні зміни колінного суглобу кроля за експериментального остеоартрозу. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2023. № 6 (106). URL:<https://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/48592/15420> (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни при рентгенологічних дослідженнях. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

Тези наукових доповідей

5. Горкава І. М., Малюк М. О. Використання плазми збагаченої тромбоцитами за лікування апарату руху у дрібних тварин. Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття: Міжнародна наукова конференція, м. Київ, 11 листопада 2021 року: тези доповіді. Київ, 2021. С. 47–48. (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел та досліджено використання аутологічної плазми крові при остеоартрозах у дрібних тварин. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

6. Горкава І. М., Малюк М. О. Вивчення змін С-реактивного білка в сироватці крові кролів за експериментального остеоартрозу. Єдине здоров'я – 2022: Міжнародна наукова конференція, м. Київ, 22–24 вересня 2022 року: тези доповіді. Київ, 2021. С. 50–51. (*Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження для С-реактивного білка в*

сироватці крові тварин, як біомаркеру запального процесу. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

7. Горкава І. М., Малюк М. О. Вивчення змін лейкоцитів та їх субпопуляцій в крові кролів за експериментального остеоартрозу колінного суглобу. Актуальні питання науки, освіти і суспільства: теорія і практика»: Міжнародна науково-практична конференція, м. Умань, 28 жовтня 2022 року: тези доповіді. Умань, 2022. С. 59–60. *(Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження для визначення маркерів остеоартрозу в крові кролів. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

8. Горкава І. М., Малюк М. О. Зміни показника швидкості осідання еритроцитів у периферичній крові кролів за експериментального остеоартрозу. Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: II Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса, 8–9 грудня 2022 року: тези доповіді. Одеса, 2022. С. 43–45. *(Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел, виконано гематологічні дослідження швидкості осідання еритроцитів крові тварин, як біомаркеру запального процесу. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).*

9. Горкава І. М., Малюк М. О. Зміни клітинного складу синовіальної рідини за експериментально остеоартрозу колінного суглобу в кролів. Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції: Міжнародна науково-практична конференція науково-педагогічних працівників та молодих науковців, м. Одеса, 14–15 вересня 2023 року: тези доповіді. Одеса, 2023. С. 171–173. *(Горкавою І. М. проведено аналіз літературних джерел,*

виконано дослідження щодо впливу подразнюючої речовини на основі ретинолу при внутрішньосуглобовому введенні на зміни клітинного складу синовіальної рідини. Малюком М. О. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності).

Науково-методичні рекомендації

10. Малюк М. О., Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О., Климчук В. В., Савчук Т. Л., Тарнавський Д. В., Ткаченко В. В., **Горкава І. М.**, Коваленко Д. О. Технологічний регламент. Алогенна трансфузія крові та її компонентів у ветеринарній медицині: науково-практичне видання. Київ, 2023. 50 с. (Малюком М. О. проведено дослідження впливу алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів, дослідження клітинної і гуморальної ланок імунітету в тварин-реципієнтів за переливання крові. Мазуркевичем А. Й. проведено дослідження змін вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові кролів-реципієнтів. Харкевичем Ю. О. проведено аналіз впливу алогенної трансфузії крові на показники функціональної активності нейтрофілів і цитотоксичності лімфоцитів у організмі кролів-реципієнтів. Климчуком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у різних порід собак та котів. Савчуком Т. Л. проведено аналіз протоколів відбору крові та визначення груп крові у тварин Києва та Київській області. Тарнавським Д. В. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності. Ткаченком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у котів і собак у Києві і Київській області. Горкавою І. М. проведено дослідження впливу тромбоцитарної маси за патології апарату руху в тварин, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за тенодопатій у коней, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за експериментального остеоартрозу у

кролів. Коваленком Д. О. проведено дослідження перспектив застосування тромбоцитарної аутологічної плазми крові, з метою репаративної регенерації за патології травного каналу у тварин).

11. Малюк М. О., Мазуркевич А. Й., Харкевич Ю. О., Климчук В. В., Бокотько Р. Р., Савчук Т. Л., Тарнавський Д. В., Єгоров О. В., **Горкава І. М.**, Коваленко Д. О. Науково-методичні рекомендації «Протокол відбору крові у тварин-донорів (кріль, кіт, собака, свиня, кінь)»: науково-практичне видання. Київ, 2022. 13 с. (Малюком М. О. проведено дослідження впливу алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів, дослідження клітинної і гуморальної ланок імунітету в тварин-реципієнтів за переливання крові. Мазуркевичем А. Й. проведено дослідження змін вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові кролів-реципієнтів. Харкевичем Ю. О. проведено аналіз впливу алогенної трансфузії крові на показники функціональної активності нейтрофілів і цитотоксичності лімфоцитів у організмі кролів-реципієнтів. Климчуком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у різних порід собак та котів. Бокотьком Р. Р. проведено аналіз алогенної трансфузії цільної крові на зміни показників клітинного імунітету в організмі кролів-реципієнтів. Савчуком Т. Л. проведено аналіз протоколів відбору крові та визначення груп крові у тварин Києва та Київській області. Тарнавським Д. В. проведено літературний науковий пошук, порівняльний аналіз наявних досліджень, які наближені до опублікованих авторами та визначено відповідні узгодження і відмінності. Ткаченком В. В. проведено аналіз відсоткового співвідношення груп крові у котів і собак у Києві і Київській області. Єгоровим О. В. проведено аналіз імунологічних змін в організмі кролів-реципієнтів за трансфузії еритроцитарної маси. Горкавою І. М. проведено дослідження впливу тромбоцитарної маси за патології апарату руху в тварин, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за тенодопатій у коней, використання плазми, збагаченої тромбоцитами за експериментального

остеоартрозу к кролів. Коваленком Д. О. проведено дослідження перспектив застосування тромбоцитарної аутологічної плазми крові, з метою репаративної регенерації за патології травного каналу у тварин).