

С.О.Мостовой¹
О.В.Остапенко²
С.А.Кутя¹
Н.И.Демчук¹

¹Крымский государственный
медицинский университет име-
ни С.И. Георгиевского,
Симферополь

²Национальный медицинский
университет им. А.А. Бого-
мольца,
Киев

Ключевые слова: аминифос-
фонаты, аминобифосфонаты,
метаэпифизарная пластинка,
бедренная кость.

Надійшла: 12.08.2014

Прийнята: 06.09.2014

УДК: 616.31-089:616.6:611-018.4:615.21:616-092.9

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕД- РЕННЫХ КОСТЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ АМИНОФОСФОНАТНОЙ И АМИНОБИФОСФОНАТНОЙ ГРУПП

Реферат. В статье представлены результаты исследования влияния сверхвысоких доз ненаркотического аналога наркотика суррогатного изготовления «Винт», имеющего аминифосфонатную природу и фармакологического препарата аминобифосфонатной группы «Памиред» на состояние структуры проксимального отдела бедренных костей лабораторных белых крыс. Показано, что воздействие в течение 3х месяцев препарата «Памиред» и ненаркотического аналога суррогатного вещества «Винт» в дозе 63 мг/кг вызывает гиперминерализацию кости, что приводит к нарушению структуры метаэпифизарной пластинки, первичной и вторичной спонгиоз проксимальных отделов бедренных костей лабораторных белых крыс. Более выраженные явления деструктуризации исследуемых костных структур возникают при использовании ненаркотического аналога наркотика суррогатного изготовления «Винт».

Morphologia. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 50-56.

© С.О.Мостовой, О.В.Остапенко, С.А.Кутя, Н.И.Демчук, 2014

✉ Semen-34@yandex.ru

Mostovoy S.O., Ostapenko O.V., Kutya S.A., Demchuk N.I. Structural organisation of femoral bones of white laboratory rats associated with aminophosphonates and aminobisphosphonates.

ABSTRACT. Background. In recent years, the total amount of atypical forms of inflammatory processes of the jaw in a group of patients exposed to psychotropic substances significantly increased. **Objective.** To evaluate the degree of peculiarities of morphological changes in proximal epiphysis of femoral bone of white laboratory rats under influence of non-opioid branded equivalent of “tweak” and aminophosphonate drug “Pamired” (pamidronic acid). **Methods.** 30 white laboratory rats were used in the research and 3 groups of animals were formed with 10 animals in each group. Control group of animals received 1.0 ml of distilled water intragastrically and 1.0 ml of normal saline intraperitoneally once a day during 3 months. Experimental rats received aminobiphosphonate drug “Pamired” and 63 mg/kg of non-opioid branded equivalent of “tweak” (aminophosphonate substance) during three month. External and internal surface of proximal epiphysis of femoral bone were studied with scanning electron microscopy and light microscopy. **Results.** Animals that received aminobiphosphonate drug “Pamired” had high mineralization of collagen matrix. As a result growth plate became more narrow (dystrophy), size of foramina nutricia and branches of Volkmann canals became smaller during intense bone growth. Animals that received non-opioid branded equivalent of “tweak” had the highest degree of mineralization and visual breaking of growth plate. Size of foramina nutricia decreased and number of branches of Volkmann canals also decreased; it leads to degenerative processes in the bone. **Conclusion.** Administration of non-opioid branded equivalent of “tweak” in dose 63 mg/kg and aminobiphosphonate drug “Pamired” during 3 month cause bone hypermineralization and lead to structural disorders of femoral proximal epiphyses in white laboratory rats. Structural disorders due to administration of non-opioid branded equivalent of “tweak” are more intensive.

Key words: ainobisphosphonate, aminosphosphonate, growth plate, tweak.

Citation:

Mostovoy SO, Ostapenko OV, Kutya SA, Demchuk NI. [Structural organisation of femoral bones of white laboratory rats associated with aminophosphonates and aminobisphosphonates]. *Morphologia*. 2014;8(3):50-6. Russian.

Введение

В последние годы возросла обращаемость пациентов с нетипичными формами клинического течения воспалительных заболеваний челюстных костей. Основную массу этих атипичных форм воспалительных процессов составляют группа лиц, подверженных воздействию психотропных веществ

(в частности использующих наркотик «Винт»). Данной проблеме посвящено достаточное количество печатных работ [1-3].

Имеются исследования, в которых дано химико-морфологическое обоснование, определяющее аминифосфонатную природу используемого суррогатного препарата и объединяющие возникающие

поражения челюстных костей с поражениями, возникающими у пациентов, принимающих бисфосфонаты и аминобисфосфонаты [3, 4]. В исследованиях также выявлена высокая чувствительность зон роста трубчатых костей к сверхвысоким дозам описываемых веществ [3, 5].

Целью настоящего исследования явилась оценка степени воздействия сверхвысоких доз ненаркотического аналога наркотика «Винт» суррогатного производства, имеющего аминобисфосфонатную природу, и аминобисфосфоната «Памиред» на структуру хрящевой и костной ткани бедренных костей крыс.

Материал и методы

Эксперимент поставлен на 30 лабораторных белых крысах массой 180-200 г, которые были разделены на 3 группы:

1. Первую, контрольную (плацебо) группу составили животные, которым для равноценных условий опыта в течение 3-х месяцев производили внутривентрикулярное введение 1,0 мл дистиллированной воды 1 раз в сутки и внутрибрюшинное введение 1,0 мл физиологического раствора 1 раз в сутки.

2. Вторую группу составили животные, которым на протяжении 3-х месяцев производилось внутрибрюшинное введение препарата аминобисфосфонатной группы «Памиред» в дозе 63 мг/кг.

Доза рассчитывалась следующим образом. Изначально определили среднюю пероральную дозу используемую наркоманами в процессе «марафона», доходящую до 700 мг в сутки [6], которая в пересчете 1 кг взрослого человека (70 кг) составила 10 мг на 1 кг. С учётом видовых различий в скорости метаболизма между организмом человека и крысы, определялась доза животного по формуле, которая включает константу биологической активности:

$ED \text{ (эффективная доза крысы)} = \frac{R \text{ (крысы)} \times ED \text{ (эффективная доза человека); мг / кг}}{R \text{ (человека)}}$

где R (крысы) = 3,62 - коэффициент видовой резистентности крыс, R(человека) = 0,57 - коэффициент видовой резистентности для человека [7].

3. Третью группу составили животные, которым на протяжении 3-х месяцев производилось внутривентрикулярное введение ненаркотического аналога наркотика «Винт», обладающего свойствами бисфосфонатов [3] в дозе, аналогичной второй группе животных.

Животных выводили из эксперимента в соответствии с правилами проведения работ с экспериментальными животными [8] под кетаминным наркозом из расчёта 44 мг/кг (доза рассчитана с учётом видовых различий) на 90-е сутки путём декапитации. Материалом для исследования служили скелетированные бедренные кости.

Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), проводимой с помощью растрового электронного микроскопа РЭМ-106, исследовались как наружная поверхность, так и внутренняя структура проксимального отдела бедренных костей. Исследуемые объекты обезвоживались в сухожаровом

шкафу и подвергались исследованию с помощью СЭМ без предварительного нанесения специального проводящего покрытия для стока заряда, в режимах высокого и низкого регулируемого вакуума, при ускоряющем напряжении 20 кВ.

После исследования наружной поверхности кости распиливались продольно и очищались от опилок в ультразвуковой мойке в течение 30 мин, повторно обезвоживались в сухожаровом шкафу и снова подвергались исследованию с помощью СЭМ в тех же режимах. Сканирование электронным пучком поверхности образцов позволило получить информацию как о топографических особенностях исследуемых объектов, так и об их неоднородном композитном составе (области с большей плотностью выглядят более яркими по сравнению с областями с меньшей плотностью).

По полученным цифровым изображениям определяли диаметр foramina nutricia проксимального отдела бедренных костей, структуру внутренней поверхности фолькмановских каналов, диаметр и количество устьевых ответвлений.

Для исследования с помощью световой микроскопии материал, фиксированный в 10% нейтральном формалине, декальцинировали в 5% растворе муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Готовили послойно микроскопические срезы толщиной 6-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микросрезов проводили при помощи светового микроскопа BIOLAR (Польша). Микрофотографирование препаратов при помощи цифровой камеры «Canon 650D» через переходник фотонасадку «Canon» при увеличениях 100, 200, 400, 800.

Проводили качественную и количественную оценку степени поражения исследуемых тканей. Определяли ширину метаэпифизарной пластинки и её зон, первичной спонгиозы, и толщину трабекул её выполняющих. Степень соединенности трабекулярной кости оценивали по звездчатому объёму костномозговых полостей [9]. Интенсивность степени клеточного типа резорбции хрящевого матрикса в зоне кальцификации хряща определяли с помощью подсчёта количества хондрокластов в поле зрения, их внешней формы и степени их окраски используемым основным красителем.

Для обработки данных мы использовали программное обеспечение компании - StatSoft, Inc. (2008). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. (www.statsoft.com). Выводы мы делали на основании рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса как наиболее адекватного характера данного исследования (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

По данным СЭМ, на наружной поверхности исследуемых образцов контрольной группы располагаются питательные отверстия, являющиеся началом фолькмановских каналцев. Стенки каналов

Фолькмана покрыты частично кристаллизованными нитями коллагена, которые, переплетаясь между собой, составляют органический матрикс, который, в свою очередь, складывается в упорядоченные уп-

лотнения в виде витков резьбы. Вдоль стенок описываемых канальцев располагаются более мелкие отверстия устьевые ответвления, уходящие вглубь исследуемой костной структуры (рис. 1А, табл. 1).

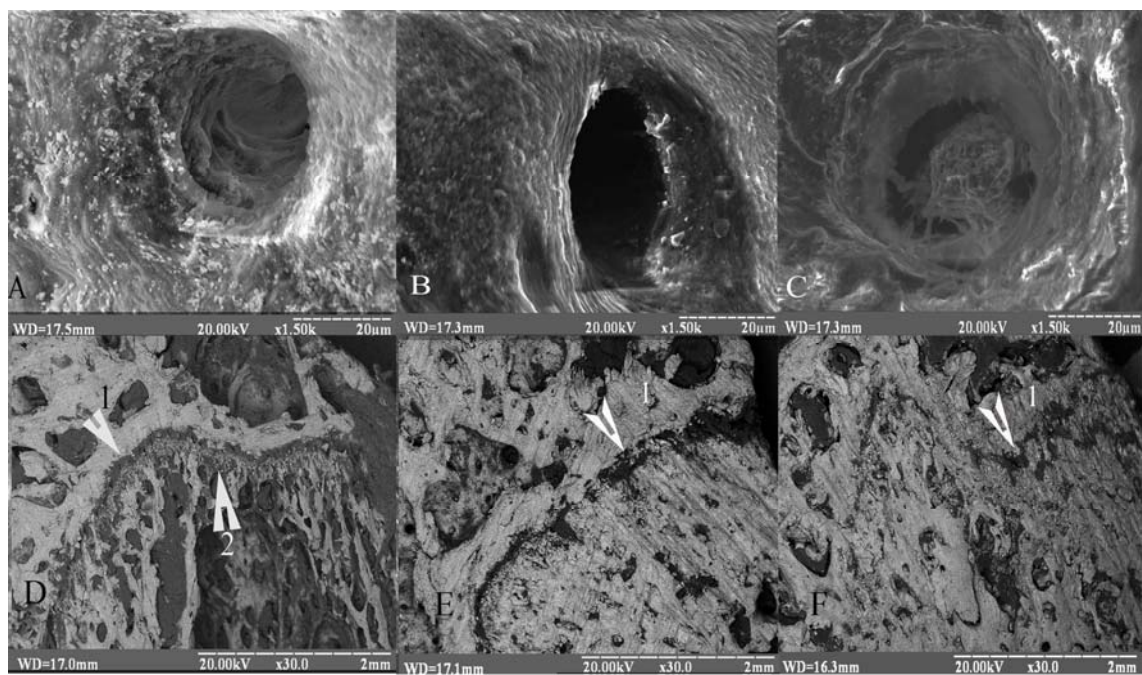


Рис.1. Сканирующая электронная микроскопия проксимального отдела бедренной кости. А. Канал Фолькмана имеющий на своей поверхности упорядоченные уплотнения в виде витков резьбы 1 группы животных. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 1500$. В. Канал Фолькмана 2-й группы животных. Равномерное отложение минерального компонента, сглаженность резьбовых складок на стенках канала. $\times 1500$. С. Канал Фолькмана 3-й группы животных. Преобладание аморфной составляющей в минеральном компоненте, выстилающем стенки канала. $\times 1500$. D. Продольный распил проксимального фрагмента бедренной кости 1-й группы животных. 1. метаэпифизарная пластинка, 2. первичная спонгиоза). $\times 20$. Е. Продольный распил проксимального фрагмента бедренной кости 2-й группы животных 1. Метаэпифизарная пластинка. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 20$. F. Продольный распил проксимального фрагмента бедренной кости 3-й группы животных. 1. Неминерализованные участки метаэпифизарной пластинки. $\times 20$.

При исследовании продольного распила проксимального отдела бедренной кости метаэпифизарная пластинка представлена в виде тонкой неминерализованной полосы, переходящей в частично минерализованную структуру, определяемую нами

как зона первичной спонгиозы, которая, в свою очередь, переходит в кристаллизованную «сталактитоподобную костную структуру», являющуюся частью стенок трабекулярных туннелей [10] (см. рис. 1D, табл. 1).

Таблица 1

Данные сканирующей электронной микроскопии ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	1	2	3
Диаметр foramina nutriticia, мкм	23,20 \pm 2,34	18,23 \pm 2,62*	9,90 \pm 1,24*
Диаметр ответвлений каналов Фолькмана, мкм	2,43 \pm 0,58	1,40 \pm 0,05*	0,70 \pm 0,15*
Количество устьевых ответвлений от каналов Фолькмана в поле зрения	5,33 \pm 0,89	5,25 \pm 0,65*	3,30 \pm 0,21*
Расстояния между минерализованными коллагеновыми складками внутренней поверхности каналов Фолькмана (шаг резьбы), мкм	2,52 \pm 1,21	-	-

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

На гистологических препаратах контрольной группы хрящ метаэпифизарной пластинки представлен в виде слабобазофильной сферично-

изогнутой ленты, в которой микроскопически отчетливо различаются четыре зоны: покоящегося хряща, пролиферирующего хряща, созревающего

хряща и кальцифицирующегося хряща.

Клеточный пул самой узкой полежащей зоны характеризуется мелкими клетками, имеющими овальную или веретенообразную форму, которые располагаются по одиночке или в виде изогенных клеточных групп, включающих две клетки и более и локализованных в отдельных общих лакунах. К резервной зоне примыкает зона пролиферации, представленная пролиферирующими клетками клиновидно-кубической формы, расположенными в виде колонок. В отдельных клетках зоны пролиферации можно выявить фигуры митозов. Далее следует зона созревающего хряща, в которой наблюдается выраженная вакуолизация хондроцитов, увеличение их объема в 4-5 раз, при этом форма клеток становится сферической (пузырчатые клетки). За зоной созревающего хряща без резкого перехода следует зона кальцификации, определяемая по степени окраски межклеточного вещества, которое становится более

кальцифицированным (приобретает более базофильную окраску), и наличие остатков пузырьчатых клеток с признаками аутолиза. Зона первичной спонгиозы представлена тонкими оксифильными трабекулами выполненными ретикулофиброзной тканью и остатками островков неминерализованного хрящевого матрикса. Межтрабекулярные пространства этой зоны выполнены малодифференцированными клеточными элементами. За зоной первичной спонгиозы, следует зона вторичной спонгиозы представленная трабекулами, выполненными пластинчатой костной тканью (рис. 2А). Непосредственно в участках кальцифицированного хряща, определяются крупные вытянутые многоядерные (8-12 ядер) клетки, с резко оксифильной цитоплазмой и базофильными ядрами располагающимися в лакунах. Данные клетки расцениваются нами, как зрелые активные хондрокласты (т.е. остеокласты, расположенные в зоне хряща [11]) (рис. 2D, табл. 1).

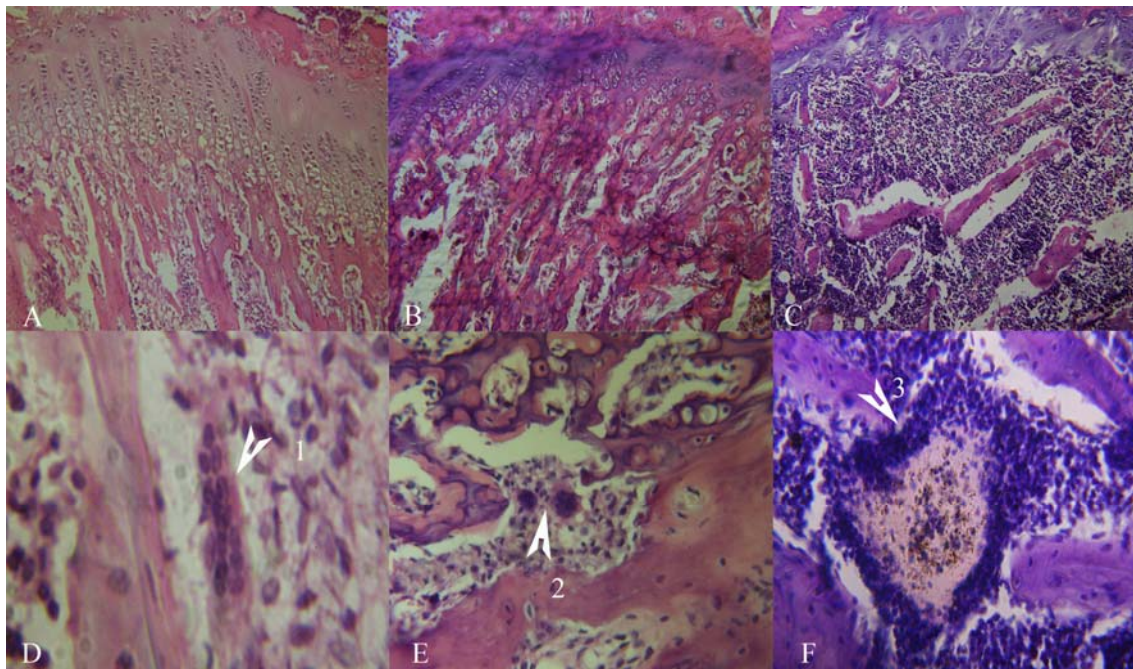


Рис.2. Результаты световой микроскопии проксимальных отделов бедренных костей исследуемых групп животных. Окраска гематоксилином и эозином. А. Метаэпифизарная пластинка контрольной группы животных с правильной гистоархитектоникой (сохранением зональности). $\times 100$. В. Уменьшение ширины и нарушение зональности метаэпифизарной пластинки 2-й группы животных. $\times 100$. С. Уменьшение ширины и отсутствие зональности в метаэпифизарной пластинке у животных 3-й группы. $\times 100$. D. 1 Зрелый активный хондрокласт в области перестраивающихся трабекул первичной спонгиозы контрольной группы животных. $\times 800$. E. 2 Зрелые неактивные хондрокласты в области кальцифицированных участков хряща имеющих трабекулярную структуру у животных 2-й группы. $\times 200$. F. 3 Кальцификат расположенный среди трабекул вторичной спонгиозы у животных 3-й группы. $\times 600$.

Таким образом, хрящ метаэпифизарной пластинки контрольной группы животных характеризуется полярной дифференцировкой и зональным расположением клеточных элементов, что согласуется с литературными данными [10].

На микрофотографиях костной ткани группы животных, получавших внутрибрюшинные инъекции препарата «Памиред», определяется значительная минерализация коллагенового мат-

рикса, выстилающего внутреннюю поверхность каналов Фолькмана, о чем говорит увеличение количества упорядоченных кристаллитовых образований, равномерно покрывающих коллагеновый каркас. В результате отмечается уменьшение размеров питательных отверстий, и устьевых ответвлений фолькмановских каналов на 21% и 42,4% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1). Складки матрикса, формирующие внутреннюю

поверхность каналов, не контурируются (см. рис. 1 В.).

Метаэпифизарная пластинка бедренной кости определяется на всём своём протяжении. В отдельных участках исследуемого фрагмента кости имеются плотные кристаллитовые отложения, стирающие сталактитоподобный рисунок трабекулярной кости, в связи с чем зона первичной спонгиозы слабо различима. Следует отметить визуальное увеличение размеров кристаллитовых структур (см. рис. 1 Е).

Интенсивная минерализация хрящевого матрикса определяется и на гистологических препаратах, где выявлена выраженная базофилия, которая в отдельных интертерриториальных участках становится ещё более базофильной (приобретает интенсивную темно-фиолетовую окраску). В сравнении с крысами 1 группы мета-

эпифизарный хрящ истончился на 44% ($p < 0,05$) и имеет волнообразный мелкофестончатый контур с эпифизарной стороны. Зона покоящегося хряща сузилась на 51% ($p < 0,05$), и представлена редко расположенными округлыми клетками, находящихся среди резко базофильных полей бесклеточного хрящевого матрикса. Зона пролиферации в отдельных участках отсутствует или значительно сужена, что приводит к тому, что клетки зоны покоящегося хряща практически сразу переходят в зону созревающего хряща, которая была уже, чем в контроле, на 58% ($p < 0,05$). (см. рис. 2 В, табл. 2). Таким образом, клеточный хондробластический пул представлен в основном пузырьчатыми клетками с сохранением полярности дифференцировки клеточных элементов, и характеризуется снижением интенсивности пролиферативных процессов.

Таблица 2

Данные световой микроскопии ($M \pm m$)

Показатель	Группы		
	1	2	3
Ширина метаэпифизарной пластинки, мкм	287,06±1,31	161,21±1,25*	112,54±1,89*
Ширина зоны покоящегося хряща, мкм	43,38±0,45	21,3±0,63*	-
Ширина зоны пролиферирующего хряща, мкм	76,12±0,74	26,31±0,89*	-
Ширина зоны созревающего хряща, мкм	167,76±1,14	97,80±1,05*	-
Ширина зоны кальцификации мкм	36,68±1,49	64,40±1,32*	-
Ширина первичной спонгиозы, мкм	168,67±0,85	581,00±0,94*	-
Толщина трабекул вторичной спонгиозы мкм	38,18±0,85	86,42±0,74*	-
Звёздчатый объём, мм ³	0,0113±0,75	0,0029±0,89*	0,0393±12,67*
Количество хондрокластов в поле зрения, ед.	4	2	1

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Интенсивное отложение минерального компонента, приводя к сокращению срока жизни хондроцитов, индуцирует остеопролиферативные процессы, о чем свидетельствует расширение зоны кальцификации в 1,75 раза и зоны первичной спонгиозы в 3,4 раза, которая представлена широкими оксифильными трабекулами имеющими хрящевые сердцевинки. Зона вторичной спонгиозы представлена ветвящимися, резко утолщёнными трабекулами, толщина которых в 2,23 раза превышает показатели контроля. Усиление остеопролиферативных процессов подтверждает и уменьшение в 4 раза показателя звёздчатого объёма (см. табл. 2).

Непосредственно в зоне кальцификации и первичной спонгиозе выявляется увеличение количества хондрокластов в 2 раза. Эти клетки округлой формы со слабо оксифильной цитоплазмой и базофильными ядрами не имели визуального контакта с формирующимися костными и разрушающимися хрящевыми структурами, что говорит об их зрелости и низкой активности (см. рис. 2 Е, табл. 2).

Наблюдаемое состояние описанных клеточ-

ных элементов хорошо согласуется с литературными данными о способности бифосфонатов угнетать активность костно-резорбирующих клеток [12].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать заключение о том, что применение препарата «Памиред» в сверхвысоких дозах приводит к развитию дистрофических изменений в метаэпифизарном хряще, причиной которых является интенсивная кальцификация хряща, и значительная активации процессов оссификации.

На цифровых изображениях, полученных с помощью СЭМ, костей животных третьей группы, получавших ненаркотический аналог суррогатного психотропного вещества "Винт", так же выявляется сужение питательных отверстий и нарушение структуры внутренней поверхности фолькмановских каналов. Средний диаметр *foramina nutritia* был меньше, чем у животных контрольной группы на 57,3% ($p < 0,05$), устьевых ответвлений каналов Фолькмана - на 71,2% ($p < 0,05$), а их количество в поле зрения - на 38,0% ($p < 0,05$).

Характерные складки коллагена, формирующие резбовой рисунок, не определяются. Следует отметить некоторую дисперсность откладывающегося минерального компонента в виде глыбчатых аморфных скоплений, которые значительно преобладают над кристаллитовыми структурами (см. рис. 1 С.). Метаэпифизарная пластинка бедренной кости просматривается в виде тонких деминерализованных фрагментов, расположенных среди однородной, преимущественно аморфной поверхности с включениями редких кристаллитовых скоплений, которая практически равномерным слоем покрывает зону расположения первичной спонгиозы и зону трабекулярных туннелей, в результате чего описанные выше структуры не определяются (см. рис. 1 F, табл. 1).

Более выраженные процессы отложения минеральной составляющей проявляются и на гистологических препаратах. Метаэпифизарная пластинка представлена в виде тёмно фиолетовой полосы с высокой неоднородностью краёв имеющей в отдельных участках со стороны как эпифиза, так и диафиза эвентрации геометрически неправильной формы. Ее ширина была меньше, чем в контрольной группе, на 57,5% ($p < 0,05$). С обеих сторон пластинки располагаются циркулярные островки оссифицирующего хряща. На границе с эпифизом отмечается наличие единичных или парно расположенных мелких редко встречающихся клеточных элементов имеющих овальную форму, окружённых обширными равномерно окрашенными тёмно-фиолетовыми бесклеточными полями хрящевого матрикса. Ниже располагаются редкие клеточные зоны «лакунарного» типа, включающие, как пролиферирующие, так и гипертрофические клетки. В некоторых лакунах клетки сохраняют структуру монетных столбиков. В участках эпифизарной эвентрации хрящевого матрикса также отмечается наличие единичных лакун с беспорядочно расположенными пролиферирующими и пузырчатými клетками. Выявленные изменения говорят о нарушении полярности в течение процессов дифференцировки клеточных элементов исследуемой пластинки роста. Явления деструкции клеточных элементов в виде признаков аутолиза и фрагментирования отмечаются по обеим сторонам метаэпифизарного хряща. Таким образом, зональность, характеризующая клеточный хондропластический пул пластинки роста, отсутствует (см. рис. 2С, табл. 2).

Зона первичной спонгиозы представлена отдельными оксифильными фрагментами ретикуло-

фиброзной ткани окруженных костномозговыми клетками, среди которых отмечаются единичные округлые хондрокласты с резко-базофильной цитоплазмой.

Иную картину имеет гистоархетиктоника вторичной спонгиозы. Отмечается отсутствие типичного «сталоктитоподобного» рисунка. Зона вторичной спонгиозы представлена сильно истончёнными прерывистыми костными трабекулами, покрытыми остеоидами. В результате тёмно-фиолетовую зернистость. Костные балки не везде имеют хрящевые сердцевинки и формируют широкие межтрабекулярные пространства, заполненные костным мозгом. Выше перечисленные изменения костной структуры позволяют говорить о потере костного вещества по гладкорезобитивному типу [13]. Значение показателя звездчатого объема превышало контрольные показатели в 3,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

В отдельных участках среди трабекул определяются минеральные отложения в виде зернистых бледно-желтых пятен округлой формы с характерной клеточной базофилией по периферии и единичные бесклеточные частично оссифицированные островки хрящевой ткани округлой формы (см. рис. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нарушении процессов хондрогенеза и остеогенеза, протекающих по дистрофическому типу, причиной которых является избыточное отложение минерального компонента, приводящее к явлениям дисмикродиркуляции и механического сдавления исследуемых структур.

Выводы

1. Препараты аминофосфонатной и аминоксифосфонатной групп в дозе 63 мг/кг обладают выраженными гиперминерализующими свойствами.

2. Использование препарата «Памиред» вызывает хондродистрофические процессы в метаэпифизарной пластинке бедренных костей лабораторных белых крыс, протекающих на фоне преобладания остеопролиферативных механизмов над костно-резобитивными процессами.

3. При использовании ненаркотического аналога психотропного вещества «Винт» определяются более высокие гиперминерализующие свойства, приводящие к хондро-остеодистрофическим процессам, вызванных дисциркуляторно-механическими причинами.

Перспективы дальнейших исследований связаны с уточнением характера воздействия сверхвысоких доз ненаркотического аналога наркотика «Винт» суррогатного производства на структуру хрящевой и костной тканей.

Литературные источники References

1. Ivashchenko AL, Matros-Taranets IN, Prilutskiy AS. [Modern aspects of the etiopathogenesis, clinical presentation and treatment of osteomyelites of jaws at patients with narcotic dependence and a HIV-infection]. *Pytannya eksperymentalnoyi ta klinichnoyi medytsyny*. 2009;(13, Vol 1):213-9. Russian.
2. Tymofieiev O, Lisova I. [Phosphoric necrosis jaws at narcodependent patients using substitute awareness-inducing «Screw»]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2009;(5): 94-8. Russian.
3. Mostovoy SO, Ostapenco OV, Shul'gin VF. [Authentication of the etiologic factor, that defiant "Screw Osteomyelitis" and estimation of its affecting on bone fabric and uric system of laboratory white rats]. *Scientific Notes of Taurida V.I.Vernadsky National University. Series: Biology and chemistry*. 2012; 25(2):244-51. Russian.
4. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Nov;63(11):1567-75. PMID: 16243172.
5. Mostovoy SO, Ostapenko OV. [Experimental model for chondrodystrophy of large bones caused by an overdose of bisphosphonates]. *Morphologia*. 2013;7(2):98-101. Russian.
6. Ivanets NN, editor. [Lectures on Narcology]. 3rd ed., rev. and expand. Moscow: Medpraktika; 2001. Vrublevskii AG; [Clinical forms of drug abuse]; 180-196. Russian.
7. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. [Dosing substances for mammals according to the constants of biological activity]. *Doklady Akademii nauk SSSR*. 1979;(6):1513-6. Russian.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe, 1986 Mar 18. Strasbourg; 1986. p. 52.
9. Vesterby A. Star volume in bone research. A histomorphometric analysis of trabecular bone structure using vertical sections. *Anat Rec*. 1993 Feb;235(2):325-34. PMID: 8420401.
10. Ham AW, Cormack DH, editors. *Histology*. 8th ed. Volume 3. Philadelphia: JB Lippincott; 1979. p. 98-9.
11. Koveshnikov VG, Abakarov MH, Luzin VI. [Skeletal tissues: cartilaginous tissue, osseous tissue]. Lugansk, Ukraine; 2000. 69-72. Russian.
12. Moroz VA, Lanko LG. [Bisphosphonates in modern clinical practice]. *Provizor*. 2009;(8):18-22. Russian.
13. Nekachalov VV. [Pathology of bones and joints]. St Petersburg: Publishing house Sotis; 2000. p. 266-70. Russian.

Мостовий С.О., Остапенко О.В., Куця С.А., Демчук Н.И. Структурна організація стегнових кісток лабораторних білих щурів при застосуванні препаратів амінофосфонатної та амінобіфосфонатної груп.

Реферат. У статті представлені результати дослідження впливу надвисоких доз ненаркотичного аналога наркотику сурогатного виготовлення «Гвинт», що має амінофосфонатну природу та фармакологічного препарату амінобіфосфонатної групи «Памиред» на структури проксимального відділу стегнових кісток лабораторних білих щурів. Показано, що вплив протягом 3х місяців препарату «Памиред» і ненаркотичного аналога, сурогатної речовини "Гвинт" в дозі 63 мг/кг викликають гіпермінералізації кістки, що призводить до порушення структури метаепіфізарної пластинки, первинної та вторинної спонгіоз проксимальних відділів стегнових кісток лабораторних білих щурів. Більш виражені явища деструктуризації досліджуваних кісткових структур виникають при використанні ненаркотичного аналога наркотику сурогатного виготовлення «Гвинт».

Ключові слова: амінофосфонати, амінобіфосфонати, метаепіфізарна пластинка, стегнова кістка.