



## Морфофункциональное состояние нижнечелюстных костей лабораторных белых крыс при 1- и 3-месячном воздействии бисфосфонатов в дозах, вызывающих остеонекротические изменения

Семен Мостовой<sup>1</sup> Василий Пикалюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Крымская медицинская академия имени С. И. Георгиевского, Симферополь, Украина

<sup>2</sup>Восточно европейский национальный университет имени Лесы Украинки, Луцк, Украина

Адрес для переписки: semen-34@yandex.ru

Отримано: 02.05.19; прийнято до друку: 03.06.19; опубліковано: 28.06.19

**Резюме.** Известно, что препараты группы бисфосфонатов могут вызывать тяжелые осложнения – остеонекрозы челюстей. Однако воздействия этих соединений в дозах, вызывающих остеонекротические поражения, на рост и формирование нижнечелюстных костей остаются малоизученными. **Целью работы** явилось рассмотрение морфофункционального состояния (составляющих размера и формы) нижнечелюстных костей на фоне приёма бисфосфонатных соединений в дозах, вызывающих остеонекротические поражения. Исследование проводили на 60 белых беспородных крысах, которым вводили исследуемые соединения. Объектом исследования явились нижнечелюстные кости. Производилось сканирование исследуемых объектов, их оцифровка и определение 22 ландмарков. Анализ составляющей формы (геометрическая морфометрия) производился в программах TPSDig и MorphoJ. Цифровые данные, характеризующие линейные размеры, анализировались в программе Statistica 10.0 с использованием одно-, двух- и многофакторного дисперсионных анализов (ANOVA, MANOVA), а также апостериорного критерия Ньюмана-Кеулса. Выявлено, что в ранние сроки воздействия исследуемые бисфосфонатные соединения обладают выраженным остеостимулирующим действием, несмотря на наличие «реакции острой фазы», возникающей в первые две недели использования. В поздние сроки исследования вещества вызывают торможение роста и нарушение процессов формирования, что обусловлено фармакологическими свойствами исследуемых веществ, блокированием костной резорбции и широким спектром возможных токсических реакций со стороны мочевыделительной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем.

**Ключевые слова:** нижняя челюсть, бисфосфонаты, остеонекрозы, геометрическая морфометрия.

## Morpho-Functional Condition of the Mandibular Bones of Laboratory White Rats at 1- and 3-Months of Exposure to Bisphosphonates in Doses that Cause Osteonecrotic Changes.

Semen Mostovoy<sup>1</sup>, Vasyl Pykaliuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine

<sup>2</sup>Lesya Ukrainka Eastern European National University, Lutsk, Ukraine

Correspondence: semen-34@yandex.ru

**Abstract.** It is known that medications of the bisphosphonate group can cause severe complications such as osteonecrosis of the jaws. However, the effects of these compounds in doses that cause osteonecrotic lesions on the growth and shaping of the mandibular bones remain unstudied. The aim of the investigation was to study the morphofunctional condition (size and shape) of the mandibular bones on the background of taking bisphosphonate compounds in doses that cause osteonecrotic lesions. The research was performed on 60 white

outbred rats that were exposed to the studied remedies. The objects of the study were mandibular bones. They were scanned, digitized and 22 landmarks were determined. The analysis of the form component (geometric morphometry) was carried out with the programs TPSDig and MorphoJ. Digital data characterizing linear dimensions were analyzed due to the program Statistica 10,0 using one-way analysis, two-way analysis and multivariate analysis of variance (ANOVA, MANOVA) and Newman-Keuls post-hoc test. It was revealed that in the early stages of exposure, the studied bisphosphonate compounds have a significant effect on osteostimulation, despite the «acute phase reaction» that takes place during the first two weeks of use. At the later dates of the study, the substances cause growth inhibition and disorder of shaping processes because of the pharmacological properties of the studied substances, blocking bone resorption and a wide range of possible toxic reactions of the urinary, digestive, and cardiovascular systems.

**Key words:** mandible, bisphosphonates, osteonecrosis, geometric morphometry.

## Введение

Остеотропные свойства соединений фосфора известны ещё с XIX в. Часть из них (бисфосфонаты, аминокислотные бисфосфонаты) используется для лечения нарушений костного метаболизма. Способность предупреждать значительную потерю костной массы позволяет их включать их комплексную терапию в лечении системного остеопороза. Кроме того, эти вещества применяются в онкологии для терапии костных метастазов, сочетающихся с синдромом гиперкальциемии. Однако известно, что эти препараты могут вызывать тяжелые осложнения остеонекрозы челюстей [1, 2, 3]. Подобные процессы исследователи наблюдают у лиц, употребляющих метамфетамин кустарного производства, при изготовлении, которого применяется красный фосфор. В наших более ранних исследованиях приведены результаты, доказывающие бисфосфонатную природу примесей, образующихся при синтезе метамфетамина кустарным способом, которые являются причиной развития остеонекротических процессов в челюстных костях [4].

В эксперименте на белых крысах детально изучены процессы роста и формирования костной ткани челюстей при воздействии терапевтических доз аминокислотных бисфосфонатов, при которых не отмечается возникновение остеонекротических поражений. Нами рассмотрены гистоморфоструктурные изменения, происходящие в трубчатых и нижнечелюстных костях при дозировках аминокислотных бисфосфонатов, которые приводят к явлениям асептических остеонекротических поражений [5]. Однако морфофункциональное состояние нижнечелюстных костей на фоне приёма этих соединений в дозах, вызывающих остеонекротические поражения, остаются открытыми.

**Цель работы** – изучение морфофункционального состояния (составляющих размера и формы) нижнечелюстных костей на фоне приёма бисфосфонатных соединений в дозах, вызывающих остеонекротические поражения.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводились на 60 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 150–200 граммов. Животные разделены на три равные группы. Первую и вторую составили 20 трехмесячных животных, которым 1 раз в сутки в течение 1-го и 3-х месяцев проводили внутрибрюшинное введение 1,0 мл физиологического раствора (1 и 2 серии опыта).

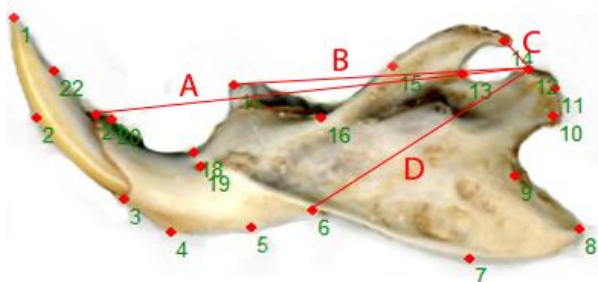
Третья и четвертая группы – 20 трехмесячных животных, которым 1 раз в сутки в дозе 63 мг/кг в течение 1- и 3-х месяцев внутрибрюшинно вводили препарат аминокислотной группы «Памиред» (памидроновая кислота).

Пятую и 6 группы составили 20 животных, которым на протяжении 1- и 3-го месяцев в дозе 63 мг/кг внутривенно вводили модельную примесь, образующуюся при кустарном изготовлении метаамфетамина. Дозу подбирали с учетом пероральной дозы, используемой наркозависимыми лицами (до 700 мг в сутки), с учётом видовых различий в скорости метаболизма в организме человека и лабораторной крысы [6,7].

Животных выводили из эксперимента под кетаминным наркозом из расчета 4,4 мг/кг на 30- и 90-е сутки в соответствии с международными правилами проведения работ с экспериментальными животными путем декапитации [8]. Материалом для исследования служили скелетированные нижние челюсти крыс. Их подвергали сканированию с помощью сканера Epson 3490v в разрешении 300 dpi.

Для облегчения анализа все полученные изображения правых нижних челюстей были отображены по горизонтали в программе «Adobe Photoshop CS5». Для характеристики формы и размера нижней челюсти использовали 22 меток-ландмарков (рис. 2), которые размещали на изображениях и оцифровывали при помощи экранного дигитайзера tpsDig2 [9]. Для анализа формы исходные координаты экземпляров нормировали относительно эталонной конфигурации с помощью метода прокрустова наложения и проводили

статистическую обработку в программе MorphoJ с использованием канонического анализа, позволяющего построить такие линейные комбинации в двух заданных группах признаков, что обычный коэффициент парной корреляции между этими комбинациями достигает наибольшего значения [10]. Для определения размерной составляющей в программе TPSDig с помощью инструмента линейки рассчитывали координаты, характеризующие положение ландмарков, которые преобразовывали в линейные размеры. С целью редукции данных использован факторный анализ. Для оценки функционального потенциала конфигураций нижней челюсти использовали четыре промера: А – сочленовно-резцовый, В – сочленовно-молярный, С – темпорально-сочленовный, D – сочленовно-массетерный (см. рис. 1). По этим промерам вычисляли четыре индекса: темпорально-резцовый –  $TI = C/A$ ; темпорально-молярный –  $TI = C/B$ ; массетерно-резцовый –  $MI = D/A$ ; массетерно-молярный –  $MI = D/B$  [11,12].



**Рис. 1.** Схема расположения ландмарков нижнечелюстной кости, используемых для изучения составляющих размера, формы и промеров, необходимых для вычисления морфофункциональных индексов:

А – резцовый, В – молярный,  
С – темпоральный, D – массетерный.

В работе [13] для оценки прочности нижнечелюстных костей мы применили индекс прочности (Index of Robusticity), предложенный Розенфельдом, который использовал с этой целью индекс Пондера (Ponderal Index):  $P_I = L/3\sqrt{m}$ , ( $L$  – длина и  $m$  – масса исследуемого объекта). Однако, по сути, этот индекс адекватно описывает линейные одномерные объекты, которыми являются, например, трубчатые кости. Учитывая сложность конфигурации челюсти, более естественно ее интерпретировать как двумерный объект. На случай двумерных объектов приведенную формулу можно обобщить:  $P_S = S/(3\sqrt{m})^2$ .

Площадь определяли в среде программы для анализа изображений Image Pro Plus 7.0. Статистическую проверку полученных результатов проводили при помощи одно-, двух- и многофакторного дисперсионных анализов (ANOVA, MANOVA) при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Анализ соответствия вида распределения признаков закона нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка ( $p > 0,05$ ). Так как распределения значений признаков в группах соответствовали нормальному распределению, значимость различий оценивали, используя параметрические критерии. Однородность дисперсий проверяли при помощи критерия Левена. Сравнения между сериями осуществляли, используя апостериорный критерий Ньюмана-Кеулса, при уровне значимости  $p > 0,05$ . Цифровые данные положены в основу таблиц и графиков. В работе использовались пакеты прикладных программ MorphoJ TPS 2.0. и Statistica 10.0.

## Результаты исследования

Предварительный анализ показал, что различия, связанные с повторной расстановкой меток и повторным получением изображений, оказались статистически недостоверны, что позволяет ими пренебречь. Тем не менее, в дальнейшем использованы усредненные индивидуальные координаты меток по трём повторам. Канонический анализ оцифрованных изображений нижнечелюстных костей исследуемых выборок построен на основе координат, полученных методом прокрустового наложения, выявил значительные межвыборочные различия (табл. 1; рис. 2.) Полученные две канонические переменные CV1 – 81,676 % и CV2 – 18,324 % объясняют все изменение формы исследуемых челюстных костей. Графически это представлено диаграммой рассеивания объектов, в плоскости двух канонических переменных в виде трех неперекрывающихся четко разграниченных облаков множеств (рис. 3). Облако, имеющее высокий морфологический градиент по второй канонической оси, связано с контрольной группой животных, объединяя (1 и 2) группы. Второе облако имеет самый низкий морфологический градиент по первой и второй каноническим осям и связано с группой животных, получавших памидроновую кислоту, объединяя третью и четвертую группы. Третье облако занимает промежуточное положение между множествами, характе-

ризующими первую и вторую исследуемые группы по отношению ко второй канонической оси, и самый высокий градиент – по отношению к первой канонической оси. Оно связано с четвёртой и пятой сериями животных, получавших модельную примесь.

По первой канонической переменной отмечается смещение по 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 22 ландмаркам. По второй канонической переменной – смещение по 1, 2, 4, 5,

8, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22 ландмаркам (табл 1). Облако контрольной группы можно рассматривать как показатель выраженности рельефа нижнечелюстной кости и пропорциональности её анатомических образований, а облака исследуемых групп – как показатели степени размытости рельефа и диспропорции в развитии анатомических отделов нижнечелюстных костей, возникшие под действием исследуемых препаратов (рис. 2).

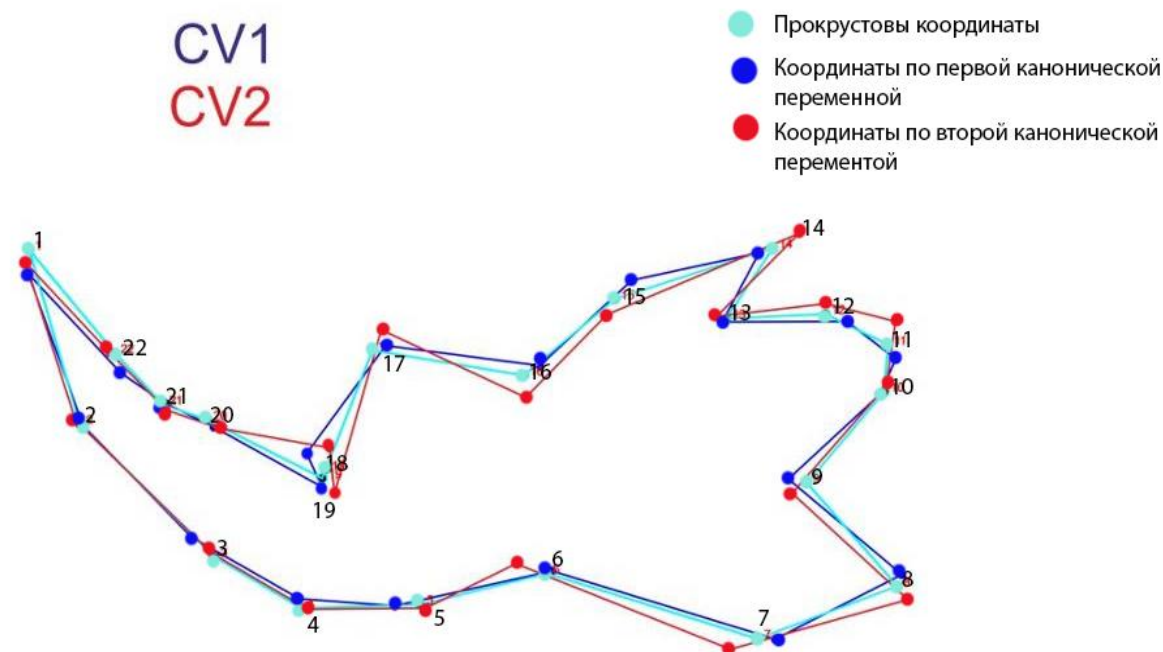


Рис. 2. Расположение каркасных моделей нижнечелюстной кости относительно контура, построенного на основе Прокрустовых координат

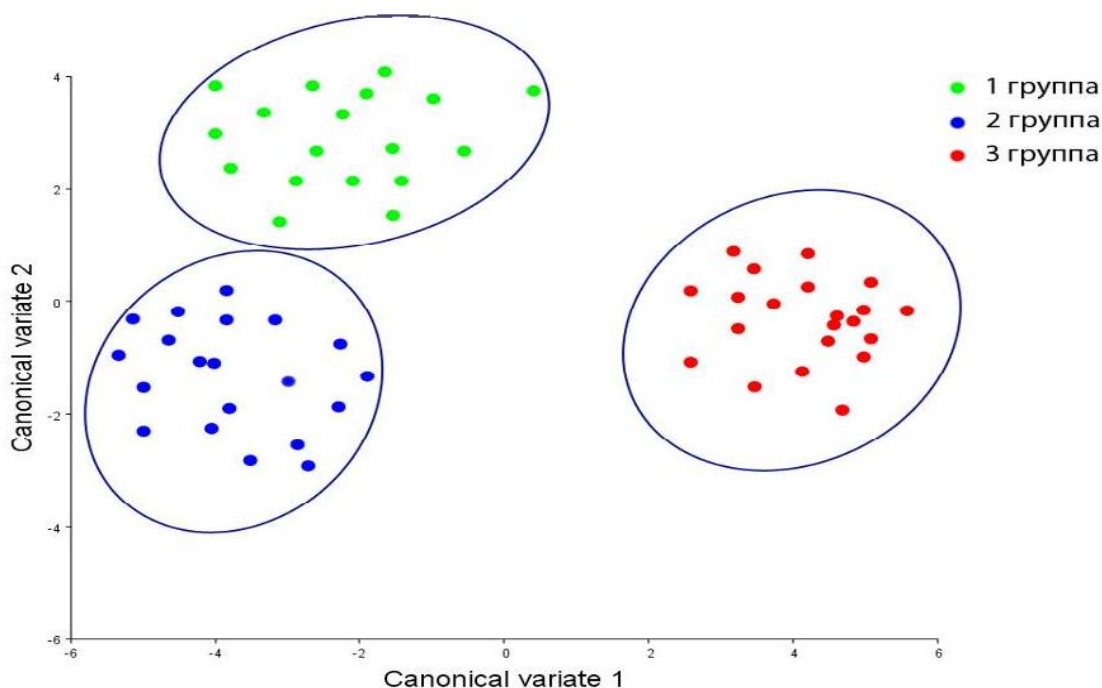


Рис. 3. Размещение исследуемых групп в плоскости первой (CV1) и второй (CV2) канонических переменных



Таблица 1

Результаты канонического анализа составляющей формы нижнечелюстной кости (\* - канонические коэффициенты, имеющие наибольшие абсолютные значения)

	CV1	CV2		CV1	CV2
X1	74,9364*	226,6100*	X12	-2,9114	28,2889
Y1	-50,3993	-36,1657	Y12	-36,2360	4,5736
X2	249,065*	174,8872*	X13	120,8962*	125,274*
Y2	127,3279	-98,5928*	Y13	-59,5565	35,9726
X3	28,5196	18,9797	X14	48,2084	-13,2643
Y3	259,909*	60,0847	Y14	-14,4258	-22,3682
X4	60,3746	114,4037*	X15	-64,3751	-92,019*
Y4	-196,88*	34,6183	Y15	41,3350	5,9673
X5	-124,85*	-23,5030	X16	22,8171	-58,5458
Y5	-18,1879	105,0779*	Y16	-71,9234*	-118,13*
X6	42,3994	9,5187	X17	2,2112	-33,0698
Y6	-10,6977	37,3235	Y17	45,3402	210,095*
X7	-15,6936	-36,8116	X18	-19,7069	134,032*
Y7	27,2761	-38,1525	Y18	161,4962*	77,8501*
X8	111,0298	83,7665*	X19	83,9764*	-45,3391
Y8	-69,7915	32,4367	Y19	115,2569*	203,052*
X9	-95,5575	124,3178*	X20	-55,7722	-92,174*
Y9	143,063*	-70,9637	Y20	199,1409*	-184,31*
X10	77,8517*	115,3502*	X21	209,9511*	112,721*
Y10	161,464*	111,2114*	Y21	-23,1168	71,4919*
X11	-62,2326	-79,5639*	X22	103,2823*	-195,44*
Y11	-160,68*	136,1615*	Y22	171,4251*	-74,747*

Таблица 2

Результаты факторного анализа (метод главных компонент) исследуемых групп животных после вращения пространства главных факторов (Биквартимакс нормализ) ( $p \geq 0,7$ \* значимые переменные)

Переменные	Фактор-1	Фактор-2	Переменные	Фактор-1	Фактор-2
X1	0,73775*	0,408214	X14	0,85984*	-0,11765
Y1	0,63971	0,508576	Y14	0,80492*	0,00221
X2	0,57865	0,575798	X15	0,97536*	0,03224
Y2	0,81102*	0,254281	Y15	0,94082*	-0,14876
X3	0,79216*	0,558241	X16	0,96344*	-0,20541
Y3	0,62899	0,211606	Y16	0,95272*	-0,00887
X4	0,84185*	0,478116	X17	0,96271*	-0,15021
X5	0,83368*	0,520112	Y17	0,91240*	-0,07704
Y5	0,54738	-0,21336	X18	0,97311*	-0,17031
X6	0,50405	0,715365	Y18	0,88991*	-0,11055
Y6	0,27411	0,564509	X19	0,9726*3	-0,17079
X7	0,26075	0,746625	Y19	0,76625*	0,25773
Y8	0,80074*	0,227592	X20	0,96134*	-0,11976
X9	0,64055	0,278462	Y20	0,75531	0,39027
Y9	0,84400*	-0,41972	X21	0,95992*	0,13586
X10	0,17475	0,618321	Y21	0,92009*	-0,13149
Y10	0,81987*	0,423774	X22	0,74915*	0,39161
X11	0,71226	-0,13960	Y22	0,73419*	-0,45901
Y11	0,94402*	0,193330	индекс	-0,06996	0,79069*
X12	0,76116*	0,131704	С/А	0,47094	-0,40989
Y12	0,97040*	0,092906	С/В	0,56535	-0,53943
X13	0,9054*1	-0,38828	Д/А	-0,38773	0,72526*
Y13	0,93119*	0,291061	Д/В	-0,26990	0,88953*
Общая дисперсия	27,36606		Общая дисперсия	7,097452	
Доля общей дисперсии	0,59491		Доля общей дисперсии	0,154292	

Результаты факторного анализа распределения факторных нагрузок переменных величин обеих групп животных, характеризующих размерную составляющую (табл. 2), распредели на 2 фактора. Переменные X, Y1, X2, Y2, X3, X4, X6, Y11, Y12, X13, Y14, Y15, X16, Y16, X17, X18, Y18, X19, Y19, X20, Y20, X21, Y21, X22, Y22 имеют значимые факторные нагрузки от первого фактора и незначимые – от второго ( $p > 0,7$ ). Переменные X7, X8, X10, X11, X14, X15 имеют значимые факторные нагрузки от второго фактора и незначимые – от первого. Анализ факторных нагрузок переменных позволяет интерпретировать первый фактор как изменение общих размеров челюсти, второй – как показатель вариаций в форме, включающий как деформационные нарушения, возникшие под действием вводимых исследуемых веществ, так и фенетические различия внутри линии Вистар. Учитывая пропорциональный прирост всех значимых нагрузок по 1 фактору, для анализа мы использовали переменные 1, 21, 13, характеризующие длину резца, длину и ширину челюсти. По второму фактору использовались значимые переменные бх, D/A, index (рис. 1).

Результаты MANOVA показали, что контролируемые факторы и их взаимодействие имеют значимые различия  $F_{\text{возр}} = 422,5$  ( $p < 10^{-3}$ ),  $F_{\text{преп}} = 321,4$  ( $p < 10^{-3}$ ) и  $F_{\text{возр-преп}} = 120,8$  ( $p < 10^{-3}$ ), что позволило нам продолжить дальнейшее статистическое исследование с помощью факторной и однофакторной ANOVA по каждой зависимой переменной и выбрав фактор  $F_{\text{возр-преп}}$  (группа-серия), провести множественные сравнения средних, используя апостериорный критерий Ньюмана-Кейлса.

Анализируя значимые результаты выделенных при помощи факторного анализа показателей размерной составляющей третьей группы животных (получавших в течение месяца памидроновую кислоту) с показателями 1-й контрольной группы, отмечаем увеличение

размерной составляющей по всем исследуемым параметрам длины резца на 17,7 % ( $p_{1-3} < 10^{-3}$ ), длины челюсти – на 12,5 %, ( $p_{1-3} < 10^{-3}$ ) и ширины челюсти на 13,4 % ( $p_{1-3} < 10^{-3}$ ). Индекс прочности уменьшился на 15,1 % ( $p_{1-3} < 10^{-3}$ ). Положение промера бх, характеризующего положение угла челюсти, также увеличилось в вентральном направлении на 9,2 % ( $p_{1-3} < 10^{-3}$ ) (рис. 4, 5). Другая картина наблюдается при анализе остеометрических показателей нижней челюсти животных 4 серии (получавших в течении месяца памидроновую кислоту по сравнению с аналогичными показателями 1 группы 2 серии серии: длина резца была меньше на 9,9 % ( $p_{2-4} < 10^{-3}$ ), длина и ширина челюсти – 8,9 % 8,7 ( $p_{2-4} < 10^{-3}$ ). Вершины угла челюсти также на 9,2 % ( $p_{2-4} < 10^{-3}$ ) располагались дорзальнее аналогичного показателя животных второй серии первой группы. Также отмечается уменьшение индекса прочности на 14,01 % ( $p_{2-4} < 10^{-3}$ ), (рис 4, 5). Существенных значимых различий между резцово-масетериальным индексом по сравнению с аналогичным пока-

зателям животных первой группы 2-й серии, не наблюдалось ( $p_{1-3} = 0,575^*$ ), ( $p_{2-4} = 0,585^*$ ), (рис. 5). При сравнении остеометрических показателей животных 5 группы (подвергнутых воздействию модельной примеси в течение 1 месяца), отмечаем увеличение всех параметров, характеризующих линейную размерность нижнечелюстной кости длины резца на 14,1 % ( $p_{1-5} < 0,10^{-3}$ ), длины челюсти – на 9,6 % ( $p_{1-5} < 0,10^{-3}$ ), и ширины челюсти – на 6,2 % ( $p_{1-5} < 0,10^{-3}$ ) (рис. 4, 5). В 6-й серии отмечаем низкие значения исследуемых линейных показателей. Длина резца челюсти – на 11,6 % ( $p_{1-6} < 0,10^{-3}$ ), длина челюсти – на 13,1 % ( $p_{1-6} < 0,10^{-3}$ ), и ширина – на 14,1 % ( $p_{1-6} < 0,10^{-3}$ ) меньше аналогичных показателей 2-й серии (рис. 4). Индекс прочности у животных исследуемых групп уменьшился на 25 % ( $p_{1-5} < 0,10^{-3}$ ) и 30 % ( $p_{1-6} < 0,10^{-3}$ ). Массетериально-резцовый индекс в обеих группах уменьшился на 14,2 % ( $p_{1-5} < 0,10^{-3}$ ) и 6 % ( $p_{1-6} < 0,10^{-3}$ ) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (рис. 4, 5).

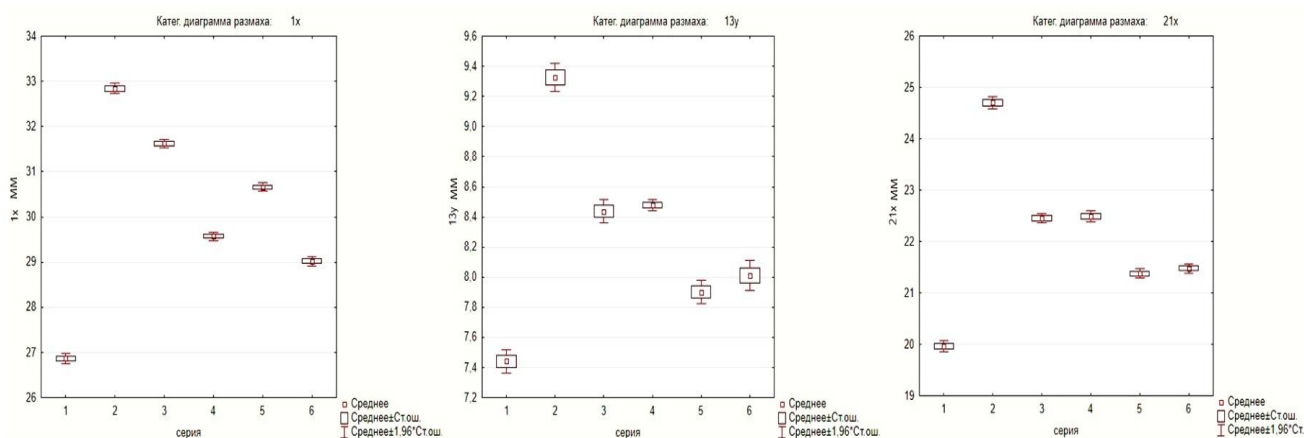


Рис 4. Категоризованные диаграммы размаха промеров 1х, 21х, и 13у исследуемых групп животных

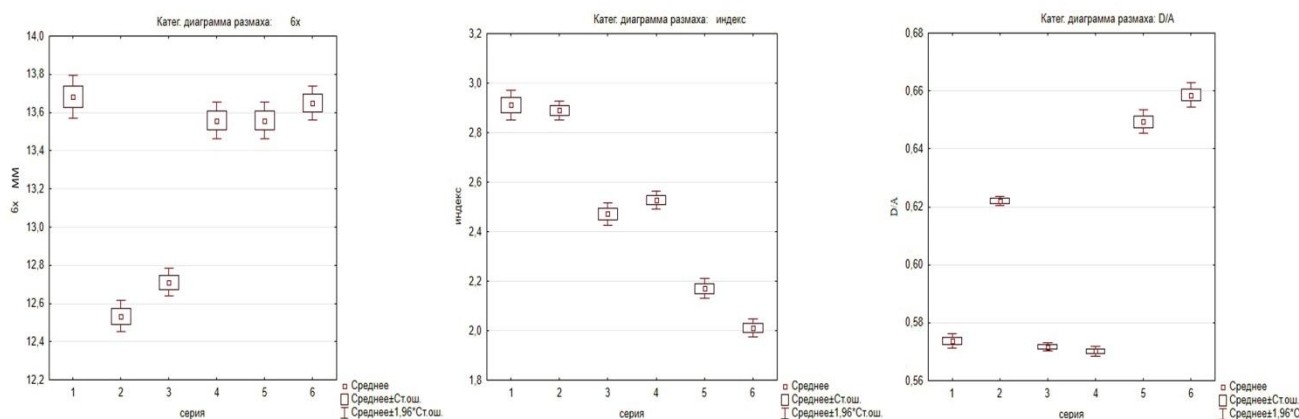


Рис 5. Категоризованные диаграммы размаха индекса прочности (IR), резцово-масетериального индекса (AD) и промера бх исследуемых групп животных

### **Обсуждение результатов**

В результате проведенного исследования эффектов воздействия исследуемых остеотропных соединений фосфора наблюдались следующие изменения в формообразовании и росте нижнечелюстных костей исследуемых животных.

В течение месячного срока использования исследуемых веществ выраженные остеостимулирующие свойства обоих исследуемых веществ, преобладающие в 3-й группе животных, находившихся под воздействием памидроновой кислоты. Это подтверждается преобладанием исследуемых показателей, характеризующих размерную составляющую нижней челюсти: длины резца – на 3 % ( $p_{3-5} < 10^{-3}$ ), длины и ширины челюсти – на 5,4 % ( $p_{3-5} < 10^{-3}$ ) и 6,8 % ( $p_{3-5} < 10^{-3}$ ) в сравнении с показателями пятой группы (рис. 4, 5), что соответствует данным литературы и нашим ранее опубликованным результатам [5, 14]. Высокие значения, характеризующие размер резцов нижнечелюстной кости в обеих экспериментальных группах, связаны со снижением активности животных (рис. 4, 5). Это вызвано «реакцией острой фазы», присущей в первые недели воздействия всем аминокислотным и бисфосфонатным соединениям, на фоне которой снижается активность животных, уменьшается потребляемая пища и снижается интенсивность стачивания резцов [14]. Следует отметить уменьшение индекса прочности на 12 % ( $p_{3-5} < 10^{-3}$ ) по сравнению с аналогичными показателями животных 3-й экспериментальной группы, что свидетельствует о более интенсивном накоплении минерального компонента (рис. 4, 5).

В трехмесячный период воздействия отмечается торможение процессов роста и искажение процессов формообразования. Торможение ростовых процессов, прослеживаемое в обеих опытных группах, наиболее выражено у животных, получавших модельную примесь по показателям, характеризующим размерную составляющую. При этом длина и ширина челюсти на 5 % ( $p_{4-6} < 10^{-3}$ ), а на 6,8 % ( $p_{4-6} < 10^{-3}$ ) были ниже аналогичных показателей 4-й экспериментальной группы (рис. 4, 5). Искажение процессов формообразования происходит в виде утолщения резцового и молярного отделов и сглаженности части рельефа нижнечелюстной кости в обеих исследуемых экспериментальных группах. Это проявляется в «выравнивании» кривизны в отделах *margo interalveolaris*, *incisura angularis*,

*angulus mandibulae*, *incisura mandibulae* и по всей поверхности нижнечелюстной кости, у животных 3- и 4-й опытных групп и подтверждается результатами канонического анализа в виде высоких значений канонических коэффициентов по первой канонической переменной X6, Y6, X9, Y9, X13, Y13 и низким показателем морфофункционального – массетерно-резцового  $-MI = D/A$  (ММ) индекса, который на 13,6 % ( $p_{4-6} < 10^{-3}$ ) превышает аналогичный показатель 6-й серии животных (табл. 1,3, рис. 4, 5). Помимо сглаженности рельефа у животных 5- и 6-й экспериментальных групп отмечается деформация резцово-молярного отделов, в результате чего глубина *angulus mandibulae* остаётся неизменной на протяжении всего исследования, а положение его вершины смещается в вентральном направлении, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий промеров бх с аналогичными показателями животных второй группы ( $p_{3-5} = 0,269$ ), ( $p_{4-6} = 0,07$ ) (рис. 4, 5). Подобные изменения нижнечелюстных костей и отставание в росте подтверждается более низкими значениями индекса прочности (величина которого на 20 % ( $p_{4-6} < 10^{-3}$ ) меньше аналогичного показателя животных четвертой группы), результатами канонического анализа в виде более высоких значений канонических коэффициентов по первой и второй каноническим переменным X1, X2, Y2, X4, Y5, X8, X9, X10, X11, Y11, X13, X15, X16, Y19, X16, Y17, X18, Y18, Y19, X20, Y20, X21, Y21, X22, Y22 (табл. 1, рис. 4, 5), видимо, связаны с более высокой фармакологической активностью модельной примеси, вызывающей более интенсивное отложение минеральной составляющей с преимущественным накоплением в зонах роста и активной функциональной перестройки нижней челюсти, а возможно, и обладающей общетоксическими эффектами, опосредованно влияющими на остеогенные процессы [4, 5, 14]. Следует отметить уменьшение длины резцов, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности животных.

Таким образом, в ранние сроки воздействия, исследуемые бисфосфонатные соединения обладают выраженным остеостимулирующим действием, несмотря на наличие «реакции острой фазы», возникающей в первые две недели использования [14]. В поздние сроки исследования вещества вызывают торможение роста и искажение процессов формообразования, что обусловлено фармакологическими свойствами исследуемых веществ, блоки-

рованием костной резорбции и широким спектром возможных токсических реакций со стороны мочевыделительной, пищеварительной, и сердечно-сосудистой систем [14].

## Выводы

В месячный период исследования препараты оказывают разноплановые эффекты, где процессы токсического действия и интенсивной минерализации накладываются на интенсификацию ростовых потенциалов, наиболее выраженные при применении памидроновой кислоты.

У животных, получавших памидроновую кислоту в течение трёх месяцев, отмечается торможение процессов роста на фоне искажения процессов формообразования, что проявляется сглаженностью рельефа и утолщением тела нижней челюсти в области резцово-молярного отделов.

У животных, подвергнутых воздействию модельной примесью, на фоне низких ростовых потенциалов также отмечается сглаженность рельефа нижнечелюстных костей и деформация формы в виде недоразвития молярнорезцового сегмента с преобладанием последнего.

## Литература

1. Rustemeye, J., Melenberg, A., Junker, K., Sari-Rieger, A. Osteonecrosis of the maxilla related to long-standing methamphetamine abuse: a possible new aspect in the etiology of osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery*; 2014, 18 (2): с 237–41. <http://doi.org/10.1007/s10006-014-0449-2>
2. Favus, M. D. Bisphosphonates for osteoporosis. *N. Engl. J. Med*, 2010; 363: с 2027–35.
3. Заславская, Н. А., Дробышев, А. Ю., Волков, А. Г. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию

(бисфосфонаты, «Деносумаб»). *Cathedra*, 2014; (47): с 32–34.

4. Semen, O. Mostovoy, Viktor, F. Shul'gin, Elena, M. Maksimova, Igor, A. Nauhatsky et al. Mineralizing process and morphological structure of the femoral bone in rats under influence of aminophosphonates. *J Exp Integr Med*, 2014; 4(2): с 81–84.

5. Мостовой, С. О., Шульгин, В. Ф., Пешков, М., В. Патоморфологическое исследование побочных эффектов воздействия аминобисфосфонатов на нижнечелюстные кости лабораторных белых крыс. *Клиническая и экспериментальная морфология*, 2017, №1, с 41–46.

6. Врублевський, А. Г. Наркоманиї і токсикоманії: клінічні форми наркоманій токсикоманій *Лекції по наркології*. [Ред. Н. Н. Іванц]; Медицина: Москва; 2000; с 241.

7. Рыболовлев, Ю. Р., Рыболовлев, Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР*, 1979; 247 (6): с 1513–1516.

8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. p 52.

9. Rohlf, F. J. tpsDig. N. Y.: State Univ. at Stony Brook. Version 1.23. 2001b. [Electronic resource]. Mode of access: <http://life.bio.sunysb.edu/morph>.

10. Кендалл, М., Стьюарт, А. *Многомерный статистический анализ и временные ряды*. Москва, 1976, с 400–437.

11. Anderson, P. S. L., Renaud, S., Rayfield, E. J. Adaptive plasticity in the mouse mandible. *BMC Evolutionary Biology*, 2014, V. 14, p 85–93.

12. Hiiemae, K. M. The structure and function of the jaw muscles in the rat (*Rattus norvegicus* L.) III. The mechanics of the muscles. *Zoological Journal of Linnean Society*, 1971, V. 50, p 111–132.

13. Riesenfeld, A. Metatarsal robusticity in biuedal rats. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1972, 36(2), p 229–233.

14. Craig, F., Mansoor, H., Janet, H. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone*, 2007, No 41, p 366–370.