

ОСОБЕННОСТИ РОСТА И ФОРМООБРАЗОВАНИЯ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА Гетманец А.В., Лузин В.И.

Луганский государственный медицинский университет

Гетманец А.В., Лузин В.И. Особенности роста и формообразования большеберцовой кости при экспериментальном артрите коленного сустава // Украинський морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 30-32.

В эксперименте на 196 белых крысах-самках репродуктивного возраста исследовали влияние экспериментального артрита коленного сустава на процессы роста и формообразования большеберцовой кости. Установили, что в условиях экспериментального артрита коленного сустава темпы роста большеберцовой кости замедляются. Применение преднизолона, который широко используется в ревматологической практике, на фоне экспериментального артрита коленного сустава, усугубляло ростотугнетающее влияние условий эксперимента. Внутривенное применение препаратов кальция третьего поколения сглаживало выявленные отклонения. Наиболее предпочтительным, по нашим данным, было применение препарата «Кальцецин Адванс».

Ключевые слова: кости, рост, экспериментальный артрит, преднизолон.

Гетманец О.В., Лузин В.И. Особливості росту та формоутворення великогомілкової кістки при експериментальному артриті колінного суглоба // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 30-32.

В експерименті на 196 білих щурах самках репродуктивного віку досліджували вплив експериментального артриту колінного суглоба на процеси росту та формоутворення великогомілкової кістки. Встановили, що в умовах експериментального артриту колінного суглоба темпи росту великогомілкової кістки уповільнюються. Застосування преднізолону, який широко використовується в ревматологічній практиці, на тлі експериментального артриту колінного суглоба, збільшувало ростотугняючий вплив умов експерименту. Внутрішньовенне введення препаратів кальцію третьої генерації згладжувало визначені відхилення. Найбільш ефективним, за нашими даними, було застосування препарату «Кальцецин Адванс».

Ключові слова: кістки, ріст, експериментальний артрит, преднізолон.

Getmanets A.V., Luzin V.I. Features of growth and formation of a tibial bone at an experimental arthritis of a knee joint // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 30-32.

In experiment on 196 white female reproductive rats investigated influence of an experimental arthritis of a knee joint on processes of growth and formation of a tibial bone. Have established, that in the conditions of an experimental arthritis of a knee joint rates of growth of a tibial bone are retarded. Application of Prednisolone which is widely used in rheumatological practice, against an experimental arthritis of a knee joint, aggravated growth suppressed influence of conditions of experiment. Intra-gastric application of drugs of calcium of the third generation smoothed the taped deflections. Drug application of «Calcemin Advans» was the most preferable, on our data.

Key words: bones, growth, an experimental arthritis, Prednisolone.

Поражения суставов являются одними из наиболее тяжелых болезней человечества, а проблема их лечения является одной из ключевых в терапии, ревматологии и клинической фармации. они широко распространены среди людей зрелого возраста и характеризуются тенденцией к прогрессированию, что приблизительно в 60% случаев ведет к снижению трудоспособности, а в 11,55% - к инвалидизации [1, 2]. В доступной литературе достаточно широко описаны проблемы патогенеза, профилактики, диагностики и лечения заболеваний суставов [5, 8], однако информация о том, как в условиях заболеваний суставов изменяются темпы роста длинных трубчатых костей практически отсутствует.

Поэтому **цель данного исследования** - изучить процессы роста и формообразование большеберцовой кости (ББК) в условиях экспериментального артрита коленного сустава и обосновать возможности коррекции выявленных изменений препаратами кальция третьего поколения. Работа является фрагментом НИР кафедры нормальной анатомии Луганского го-

сударственного медицинского университета "Морфогенез длинных трубчатых костей в условиях экспериментального артрита" (гос. регистрационный № 0109U004614).

Материал и методы. Исследование проведено на 196 белых крысах-самках репродуктивного возраста, распределенных на 7 групп. Первую группу составили интактные живые дозировке, эквивалентной 10 мг/сутки для человека [6]. Крысам 3-7 групп под эфирным наркозом. Во 2-й группе животные получали внутривенно через зонд преднизолон асочным наркозом вводили в полость коленного сустава суспензию талька. На следующий день после оперативного вмешательства все животные 4-7 групп также начинали получать внутривенно через зонд преднизолон в дозировке, эквивалентной 10 мг/сутки для человека. По истечении месяца после оперативного вмешательства крысы 5-7 группы также внутривенно через зонд начинали получать препараты кальция третьего поколения. Животные в 5-й группе получали «Кальцецин» в эквиваленте 2 таблетки в сутки для человека, 6-й – «Кальцецин» в эквиваленте 4

таблетки в сутки и в 7-й – «Кальцецин Адванс» в эквиваленте 2 таблетки в сутки. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [7]. По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 90 дней со дня начала введения корректоров) крысы забивали декапитацией под эфирным наркозом. У животных выделяли и освобождали от мягких тканей скелета ББК и проводили их остеометрию птангенциркулем с точностью 0,05 мм по общепринятой методике [4]. Все использованные

измерения и параметры приведены в соответствии с международной системой единиц. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [3].

Результаты и их обсуждение. У интактных животных в ходе наблюдения наблюдалось увеличение как продольных, так и поперечных размеров большеберцовых костей, что свидетельствует о продолжающихся у репродуктивных крыс процессах продольного и аппозиционного роста (табл.).

Таблица. Показатели остеометрии (в мм) большеберцовой кости белых крыс репродуктивного возраста с экспериментальным артритом ($X \pm Sx$)

Группа	Сроки	Наибольшая длина	Ширина прокс. эпифиза	Ширина середины диафиза	Толщина середины диафиза	Ширина дист. эпифиза	Индекс Simon, у.е.
Конт-роль (1)	7 дней	35,16±0,15	6,77±0,06	2,83±0,04	3,29±0,06	3,53±0,06	5,05±0,02
	15 дней	35,37±0,17	6,84±0,09	2,89±0,04	3,37±0,06	3,59±0,05	5,03±0,02
	30 дней	35,83±0,17	7,01±0,08	3,01±0,05	3,51±0,07	3,66±0,08	4,94±0,02
	90 дней	37,59±0,12	7,20±0,07	3,19±0,05	3,79±0,05	3,93±0,09	4,94±0,03
Преднизолон (2)	7 дней	34,40±0,13*	6,56±0,04*	2,59±0,03*	3,10±0,04*	3,27±0,04*	5,12±0,02
	15 дней	34,51±0,18*	6,63±0,06	2,66±0,04*	3,16±0,05*	3,31±0,04*	5,10±0,01*
	30 дней	34,67±0,17*	6,71±0,08*	2,71±0,06*	3,21±0,05*	3,37±0,04*	5,04±0,04*
	90 дней	36,01±0,26*	6,94±0,08*	2,86±0,07*	3,31±0,06*	3,44±0,008*	5,12±0,01*
Артрит (3)	7 дней	34,54±0,24	6,67±0,04	2,80±0,03	3,21±0,06	3,44±0,04	5,08±0,02
	15 дней	34,76±0,25	6,74±0,06	2,84±0,04	3,24±0,04	3,46±0,08	5,04±0,02
	30 дней	34,89±0,22*	6,74±0,08*	2,87±0,05	3,31±0,09	3,44±0,06	5,01±0,03
	90 дней	36,34±0,16*	7,19±0,11	3,01±0,08	3,67±0,12	3,83±0,16	4,92±0,04
Артрит + Преднизолон (4)	7 дней	33,94±0,26*	6,41±0,09*	2,64±0,04*	3,14±0,06	3,39±0,06	5,10±0,03
	15 дней	34,11±0,24*	6,47±0,09*	2,67±0,06	3,16±0,05*	3,46±0,05	5,11±0,02*
	30 дней	34,44±0,16*	6,47±0,07*	2,70±0,03*	3,21±0,06*	3,41±0,07*	5,08±0,01*
	90 дней	35,51±0,14*	6,77±0,06*	3,00±0,06*	3,44±0,04*	3,69±0,03*	5,12±0,02*
Кальцецин* 1 (5)	7 дней	34,07±0,13*	6,57±0,04*	2,69±0,04*	3,20±0,03	3,36±0,08	5,05±0,02
	15 дней	34,39±0,21*	6,64±0,05	2,79±0,03	3,31±0,03^	3,49±0,04	5,05±,02^
	30 дней	35,66±0,09^	6,59±0,07*	2,84±0,04*^	3,44±0,06^	3,57±0,05	4,93±0,04^
	90 дней	36,01±0,14*^	6,92±0,05*	3,13±0,06	3,58±0,04*^	3,81±0,03	5,01±0,01^
Кальцецин* 2 (6)	7 дней	34,31±0,19*	6,50±0,09*	2,63±0,04*	3,17±0,07	3,40±0,05	5,10±0,02
	15 дней	34,51±0,21*	6,70±0,06	2,84±0,03^	3,36±0,04^	3,54±0,04	5,03±0,02^
	30 дней	35,20±0,27^	6,73±0,06*^	2,85±0,04*^	3,46±0,05^	3,58±0,06	4,98±0,02^
	90 дней	36,61±0,10*^	6,93±0,06*	3,14±0,05	3,56±0,04*	3,80±0,03^	4,96±0,02^
Кальцецин Адванс (7)	7 дней	34,76±0,16^	6,67±0,06^	2,61±0,05*	3,17±0,06	3,44±0,04	5,00±0,02^
	15 дней	34,92±0,14^	6,67±0,06	2,73±0,04*	3,27±0,05	3,55±0,04	4,98±0,01^
	30 дней	35,58±0,21^	6,74±0,04*^	6,83±0,06*	3,43±0,05^	3,71±0,06^	4,98±0,02^
	90 дней	37,03±0,28^	7,09±0,08^	3,11±0,03	3,69±0,06^	3,87±0,08	4,93±0,02^

Примечание: * - обозначает достоверное отличие ($p < 0,05$) от показателей 1-й группы (интактные животные); ^ - обозначает достоверное отличие ($p < 0,05$) от показателей 4-й группы (животные с экспериментальным артритом, получавшие преднизолон).

Так, максимальная длина большеберцовой кости за период с 7 по 90 день увеличилась с $35,16 \pm 0,15$ мм до $37,59 \pm 0,12$, ширина проксимального и дистального эпифизов – соответственно с $6,77 \pm 0,06$ мм до $7,20 \pm 0,07$ и с $3,53 \pm 0,06$ мм до $3,93 \pm 0,09$ мм, а ширина и передне-задний размер середины диафиза – соответственно с $2,83 \pm 0,04$ мм до $3,19 \pm 0,05$ и с $3,29 \pm 0,06$ мм до $3,79 \pm 0,05$ мм. Индекс Simon при этом уменьшался с $5,05 \pm 0,02$ у.е. до $4,94 \pm 0,03$ у.е., что свидетельствует о преобладании прироста массы костного органа на процессах продольного роста.

Внутрижелудочное введение преднизолона белым крысам репродуктивного возраста сопровождалось угнетением темпов как продольного, так и аппозиционного роста ББК, нарастающим по мере увеличения длительности эксперимента и возраста животных (табл.).

Так, максимальная длина большеберцовой кости была меньше аналогичных показателей интактных животных во все установленные сроки эксперимента соответственно на 2,15%, 2,42%, 3,23% и 4,18% ($p < 0,05$ во всех случаях). Замедленные процессы аппозиционного роста также про-

грессировало в ходе наблюдения и к 90 ширина проксимального эпифиза большеберцовой кости была меньше контрольных показателей на 3,53%, ширина дистального эпифиза – на 12,36%, ширина и передне-задний размер диафиза – соответственно на 10,31% и 12,43% ($p < 0,05$ во всех случаях). Индекс Simon в этих условиях к 90 дню эксперимента превосходил контрольные значения на 3,66%, что свидетельствует о том, что наряду с торможением продольного роста кости введение преднизолона сопровождается и потерей массы костного органа.

Такая динамика исследуемых показателей связана с развитием и прогрессированием явлений глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [6].

Введение суспензии талька в полость коленного сустава (3-я группа) также сопровождалось угнетением темпов роста большеберцовых костей, преимущественно продольного, которое достигало границ доверительного интервала к 30 дню эксперимента и прогрессировало с увеличением сроков эксперимента. При этом максимальная длина большеберцовой кости была достоверно меньше контрольных показателей к 30 дню на 2,63%, а к 90 дню – на 3,31%.

Сочетание обоих факторов (введение преднизолона и экспериментальный артрит коленного сустава) сопровождалось потенцированием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста большеберцовых костей. Угнетение процессов роста большеберцовой кости при этом достигало максимума к 30 дню эксперимента, когда максимальная длина большеберцовой кости была меньше контрольной на 3,87%, ширина проксимального и дистального эпифизов – соответственно на 7,74% и 6,34%, а ширина и передне-задний размер середины диафиза – соответственно на 10,43% и 8,54% ($p < 0,05$ во всех случаях). Индекс робустности при этом превосходил контрольные значения на 2,87%. К 90 дню выявленные отклонения несколько сглаживались (табл.).

Применение препарата кальция 3-его поколения «Кальцецин» в стандартной дозировке на фоне комбинации введения преднизолона и экспериментального артрита (5-я группа) сопровождалось незначительным сглаживанием роста угнетающего влияния условий эксперимента начиная с 30 дня. К 30 и 90 дням наблюдения максимальная длина большеберцовых костей превосходила показатели 4-й группы на 3,43% и 1,51%, а поперечные размеры диафиза – на 5,03-6,87% и 3,49%. Индекс робустности был меньше значений 4-й группы на 3,00% и 2,25%.

Увеличение дозировки «Кальцецина» в два раза (6-я группа) также приводило к достоверному преобладанию темпов роста ББК над показателями 4-й группы с 30 дня, однако отстаивание размеров от показателей интактных крыс так же, как и в 5-й группе, сохранялось.

Использование в качестве корректора препарата кальция третьего поколения «Кальцецин Адванс» в терапевтической дозировке сопровождалось

более значимым сглаживанием выявленных отклонений ростовых процессов в ББК: ее размеры начиная с 30 дня превосходили значения 4-й группы, а к 90 дню достоверные отклонения от показателей 1-й группы не были выявлены. Вероятно, это связано с тем, что «Кальцецин Адванс» в своем составе содержит микроэлементы в большей концентрации, чем обычный «Кальцецин», в частности бор, обладающий хондро- и остеопротекторным действием.

Заключение. В условиях экспериментального артрита коленного сустава темпы роста ББК замедляются. Применение преднизолона, который широко используется в ревматологической практике, на фоне экспериментального артрита, усугубляет ростоугнетающее действие условий эксперимента. Внутривенное применение препаратов кальция третьего поколения сглаживает выявленные отклонения. Наиболее предпочтительным по нашим данным является использование «Кальцецин Адванс».

Перспективы дальнейших исследований. Для подтверждения выявленных закономерностей в дальнейшем будет проведено гистоморфометрическое исследование эпифизарных хрящей и надкостницы большеберцовых костей в условиях эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Коваленко В.М. Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Н.М. Шуба та ін. – К., 2004. – С. 23-26.
2. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
4. Лузин В.И. Рост и формирование костей скелета белых крыс при нанесении дырчатого дефекта большеберцовых костей на различных этапах постнатального онтогенеза / В.И. Лузин, В.Н. Прочан // Украинський морфологічний альманах. – 2008. – Том 6, №4. – С. 69-74.
5. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дєдх, І.А. Зупанця. – Х., Прапор, 1999. – 336 с.
6. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6, – С. 1513-1516.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
8. Spector T.D. Methodological problems in the epidemiological study of osteoarthritis / T.D. Spector, Hochberg M.C. // Ann. Rheum. Dis. – 1994. – Vol. 53. – P. 43-46.