

УДК 616-089.43

© Лузин В.И., Пляскова Ю.С., 2010

ОСОБЕННОСТИ РОСТА И ФОРМООБРАЗОВАНИЯ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ В НЕЁ ГИДРОКСИПАТИТНОГО МАТЕРИАЛА ОК-015, ЛЕГИРОВАННОГО МАРГАНЦЕМ

Лузин В.И., Пляскова Ю.С.

Ауганский государственный медицинский университет

Лузин В.И., Пляскова Ю.С. Особенности роста и формообразования большеберцовой кости при имплантации в неё гидроксиапатитного материала ОК-015, легированного марганцем в различных концентрациях // Украинський морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 126-128.

В статье показано, что нанесение незаполненного дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей сопровождается ускорением темпов их продольного и поперечного роста. В том случае, когда дефект заполняли биогенным гидроксиапатитом ОК-015 и ОК-015, легированным марганцем в различных концентрациях, темпы роста ББК отличались от аналогичных показателей групп с незаполненным дефектом и ОК-015 без легирования соответственно. Вероятно, это связано с тем, что при процессах репаративной регенерации и резорбции имплантата освобождаются вещества, которые влияют на функциональную активность эпифизарных хрящей и надкостницы.

Ключевые слова: большеберцовая кость, рост, формообразование, метадиафизарный дефект, биогенный гидроксиапатит, марганец.

Лузин В.И., Пляскова Ю.С. Особливості росту та формоутворення великогомілкової кістки при імплантації до неї гідроксиапатитного матеріалу ОК-015, легованого марганцем в різних концентраціях // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 126-128.

У статті показано, що нанесення незаповненого дефекту діаметром 2,2 мм на межі проксимального метафіза і діафіза великогомілкових кісток супроводжується прискоренням їх поздовжнього та поперечного росту. В тому випадку, коли дефект заповнювали біогенним гідроксиапатитом ОК-015 та ОК-015, легованим марганцем в різних концентраціях, темпи росту ВГК відрізнялись від аналогічних показників груп з незаповненим дефектом та ОК-015 без легування відповідно. Ймовірно, це пов'язано з тим, що при процесах репаративної регенерації та резорбції імплантата звільнюються речовини, які впливають на функціональну активність епіфізних хрящів та окістя.

Ключові слова: великогомілкова кістка, ріст, формоутворення, біогенний гідроксиапатит, марганець.

Luzin V.I., Plyaskova Yu.S. Growth and formation of tibia after implantation of ceramic hydroxyapatite material OK-015 alloyed manganese in different concentration // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №2. – С. 126-128.

The article shows that a plain defect on the border of proximal metaphysis and diahphysis of shinbone is accompanied by acceleration of longitudinal and appositional growth rate. Implantation of biogenic hydroxyapatite biogenic and hydroxyapatite alloyed manganese into the defect growth rate tibia differ from characteristic analogous group D and group OK015 relative. The observed difference of growth rate in all groups probably deals with various active substances released in resorption zone which mediate functional activity of epiphyseal cartilage and periosteum.

Key words: tibia, growth, formation biogenic hydroxyapatite, manganese.

Установлено, что нанесение сквозного дырчатого дефекта в метадиафизарной области трубчатых костей наряду с интенсивными процессами формирования регенерата приводит и к изменениям темпов роста перфорированной кости [1, 2]. Анализируя данные литературы, мы нашли сведения о реакции кости на травматическое повреждение в тех случаях, когда производится пластика дефекта различными материалами [3,4]. В то же время практически отсутствуют сведения о реакции кости на травматическое повреждение в случаях с пластикой дефекта ББК блоками ОК015, легированными марганцем в различных концентрациях.

Целью данной работы было изучить в эксперименте особенности роста и формообразования большеберцовой кости (ББК) репродуктивных белых крыс при имплантации в проксимальный отдел диафиза биогенного гидроксиапатитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях. Работа является фрагментом межкафедальной НИР Лу-

ганского государственного медицинского университета "Морфогенез костей скелета при заполнении костных дефектов гидроксиапатитными материалами различного состава" (гос. регистрационный № 0109U004621).

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 252 белых крысах-самцах с исходной массой тела 135-145 г, которые были распределены на пять групп: 1-ая группа - интактные животные, 2-ая группа - животные, которым были сформированы сквозные костные дефекты на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости (ББК) диаметром 2,2 мм [5]. Поскольку переднезадний размер ББК в этой области составляет у крыс данного возраста в среднем 3,5-3,6 мм, целостность костного органа и функциональная нагрузка на него сохраняются. В 3-ей группе (ОК-015) в нанесенный дефект имплантировали блоки биогенного гидроксиапатита диаметром 2,2 мм, содержащего стеклофазу (материал ОК-015). В 4-й, 5-й и 6-й группах имплантацию осуществля-

ли блоками ОК-015, легированными марганцем в концентрации 0,1%, 0,25% и 0,5%. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [6].

По окончании эксперимента (7, 15, 30, 60, 90 и 180 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли и скелетировали ББК и проводили их измерение по методике W.Duerst [8]. Помимо этого рассчитывали индекс Simon [9], который представляет собой отношение длины кости к кубическому корню из ее массы. Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием пакета Statistica 5.11.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных половозрелого возраста наблюдался интенсивный рост с 7 по 180 день. Об этом свидетельствует увеличение максимальной длины (МД) ББК с $32,17 \pm 0,23$ мм до $38,09 \pm 0,29$ мм. При этом индекс Simon уменьшался с $4,88 \pm 0,06$ у.е. до $4,77 \pm 0,02$ у.е. Вероятнее всего это связано с тем, что в данный возрастной период накопление костной массы превышает темпы продольного роста кости. Кроме того, данный возрастной период характеризуется и интенсивными темпами аппозиционного роста. За период наблюдения ширина и переднезадний размер середины диафиза возросли с $2,11 \pm 0,03$ мм до $2,63 \pm 0,03$ мм и с $2,59 \pm 0,06$ мм до $2,99 \pm 0,04$ мм соответственно, а ширина проксимального и дистального эпифизов - с $6,34 \pm 0,07$ мм до $7,16 \pm 0,10$ мм и с $3,60 \pm 0,04$ мм до $3,94 \pm 0,05$ мм.

В группе животных с незаполненным метадиафизарным дефектом темпы продольного роста ББК возрастали: на 7 и 15 день проявлялась тенденция к увеличению максимальной длины ББК, на 30 день этот показатель превышал контрольные значения на 4,61% ($p < 0,05$), а на 60 день - на 3,03%. Вместе с ускорением темпов роста ББК значение индекса Simon уменьшалось с 7 по 30 дни наблюдения, достоверно к 7 дню на 3,66% ($p < 0,05$), к 15 дню на 5,09% ($p < 0,05$).

Темпы аппозиционного роста диафизов ББК во 2-й группе резко возрастали и превышали показатели контрольной группы на 15, 30 и 60 дни наблюдения: ширина середины диафиза большеберцовой кости превосходила аналогичный показатель интактных животных на 8,36% ($p < 0,05$), 21,83% ($p < 0,05$), 8,82% ($p < 0,05$) и 2,81% соответственно, а толщина середины диафиза - на 30 и 60 дни на 9,58% ($p < 0,05$) и 6,73% ($p < 0,05$ во всех случаях). Показатели ширины проксимального и дистального эпифизов ББК во 2-й группе животных малодостоверно были ниже показателей интактной группы практически во все дни эксперимента.

Таким образом, нанесение дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей с 15 по 60 дни эксперимента сопровождается ускорением темпов продольного и аппозиционного роста диафизов большеберцовой кости. Данный факт

можно объяснить усилением гемоциркуляции в области нанесенного дефекта, вследствие чего происходит накопление биологически активные вещества и активация функции эпифизарных хрящей, а также выраженной реакцией на повреждение со стороны надкостницы.

При заполнении дефекта материалом ОК-015 темпы продольного роста ББК в сравнении с 2-й группой практически не изменялись, но была выражена тенденция к преобладанию продольных размеров ББК над аналогичными показателями у интактных животных (на 0,71-3,47%). Темпы аппозиционного роста диафизов в 3-й группе, также, как и во 2-й группе, возрастали, но более значительно. Толщина середины диафиза ББК в период с 15 по 60 дни превосходила значения 1-й группы соответственно на 17,73%, 34,18% и 16,47%, а передне-задний размер середины диафиза ББК - на 30 и 60 дни - на 23,58% и 13,47% ($p < 0,05$ во всех случаях). На 90 и 180 дни достоверные отклонения не определялись.

Значение индекса робустности ББК в 3-й группе было ниже показателей 2-й группы во все дни эксперимента, достоверно в 15, 30 и 60 дни наблюдений на 5,09%, 9,41% и 3,91% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, заполнение дефекта, нанесенного на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей, гидроксилпатитным материалом ОК-015, в сравнении с группой животных с незаполненным дефектом, сопровождалось малодостоверным замедлением темпов продольного роста ББК. Наряду с этим, происходило снижение индекса Simon, это можно объяснить тем, что удельная плотность имплантированного керамического блока выше плотности костного вещества. Также мы отмечали ускорение темпов аппозиционного роста с 7 по 60 дни эксперимента. Это можно объяснить тем, что ионы кремния, образующиеся при резорбции стеклофазы ОК-015, приводят к более выраженной реакции надкостницы.

При заполнении костного дефекта блоками ОК-015, легированными марганцем в концентрации 0,10%, 0,25% и 0,50%, максимальная длина ББК превышала аналогичные показатели 3-й группы с 7 по 90 дни наблюдения. Границ доверительного интервала эти отличия достигали к 30 дню во 5-й группе (3,37%), к 60 дню в 4-й и 6-й группах (3,80% и 4,79% соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях).

Значение индекса робустности в 4-й группе превышало показатели 3-й группы во все дни эксперимента, достоверно - в 7 и 15 дни - на 3,74% и 3,88% соответственно. Аналогичный показатель 5-й группы превышал показатели 3-й группы на 7 и 30 дни наблюдения на 5,59% ($p < 0,05$) и 7,13% ($p < 0,05$) соответственно. В группе ОК015+Mn0,5% отмечалось увеличение значения индекса Simon с 7 по 60 дни, достоверно на 15 день (4,01%) и на 30 день (5,39%), а на 90 и 180 дни - снижение на 2,12% и 4,44% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Темпы аппозиционного роста диафизов в 4-6-й группах были ниже показателей группы ОК-015 с 7 по 60 дни наблюдений. Ширина середины диафиза на 15 день в 4-й и 6-й группах была меньше значений 3-й группы на 9,37% и 11,36% соответственно, а на 30 день в 4-6-й группах - на 3,20%, 11,79% и 12,26% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). Передне-задний размер диафиза ББК был в 4-й группе животных достоверно ниже контрольного на 60 день эксперимента на 10,50%. В тех же подопытных группах, ширина проксимального эпифиза превышала показатели 3-й группы животных во все дни эксперимента, достоверно в 5-й группе на 30 день на 4,39% ($p < 0,05$). Ширина дистального эпифиза в этих же группах превышала аналогичные показатели группы ОК-015 уже с 30 дня наблюдений до конца эксперимента.

Таким образом, при заполнении костного дефекта блоками ОК-015, легированными марганцем в различной концентрации, при сравнении с группой животных, где имплантировался ОК-015 без легирования, происходило ускорение темпов продольного роста большеберцовой кости и ширины проксимального и дистального эпифизов, но замедлялись темпы роста диафизов. Возможно, это обусловлено тем, что ионы марганца в стимулируют функциональную активность эпифизарных хрящей. Согласно данным M.S.Clegg и соавт. [7], ионы марганца пропорционально влияют на ось GH/IGF (гормон роста/инсулиноподобный фактор роста), которая отвечает за процессы линейного роста. Тогда можно предположить, что ионы марганца, образуемые при резорбции сложного имплантата разносятся с током крови в пределах костного органа и влияют на функциональную активность как эпифизарных хрящей, так и других реактивных зон.

Повышение индекса робустности в начале эксперимента можно объяснить усилением в сравнении с 3-й группой резорбтивных процессов и вследствие этого - снижением плотности керамического блока, легированного марганцем. А дальнейшее его снижение объясняется замедлением темпов продольного роста и увеличением массы кости, вследствие накопления органических веществ с последующей их минерализацией.

Заключение. Полученные результаты позволяют утверждать, что нанесение незаполненного дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей сопровождается ускорением темпов ее продольного и аппозиционного роста, в сравнении с группой интактных животных. Имплантация в область нанесенного дефекта биоинертного гидроксилапатита ОК-015 сопровождалась ускорением темпов только аппозиционного роста и мало достоверным замедлением продольного роста ББК, в сравнении с группой животных с незаполненным дефектом. При заполне-

нии дефекта блоками гидроксилапатита ОК-015, легированными марганцем в различных концентрациях, в сравнении с группой животных ОК015, наблюдается ускорение темпов продольного роста и аппозиционного роста эпифизов, а также замедление темпов аппозиционного роста диафизов.

Перспективы дальнейших исследований.

Для подтверждения полученных результатов в дальнейшем будет проведено гистологическое исследование реактивных зон большеберцовой кости - эпифизарных хрящей и надкостницы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Luzin V.I. Growth and formation of rat tibiae after metadiaphysis bone defect plastics / V.I.Luzin, E.P.Berezhnoy, S.L.Kucherenko, V.V.Golovchenko // *Calcified Tissue International*. - 2004. - Vol. 74, Suppl. 1. - S.78.
2. Виноградова Т.П. Регенерация и пересадка костей / Т.П.Виноградова, Г.И. Лаврищева. - М.: Медицина. 1974. - 248 с.
3. Лузин В.И. Особенности роста большеберцовых костей белых крыс при имплантации в метадифизарную область деминерализованного костного матрикса и керамического гидроксилапатита / В.И.Лузин, Е.П.Бережной // *Український морфологічний альманах*. - 2004. - Том 2, №1(додаток). - С. 46-50.
4. Лузин В.И. Особенности роста и формирования длинных трубчатых костей при имплантации блоков остеопатита керамического - 015 в их метадифизарную зону / Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., [и др.] // *Український морфологічний альманах*. - 2007. - Том 5, №1. - С. 53-55.
5. Лузин В.И. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В.И. Лузин, Д.В. Ивченко, А.А. Панкратьев, и др. // *Український медичний альманах*. - 2005. - Том 8, №2(додаток). - С. 162.
6. 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.
7. Clegg M.S. The influence of manganese deficiency on serum IGF-1 and IGF binding proteins in the male rat / M.S.Clegg, S.M.Donovan, M.H. Monaco, et al. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1998. - Vol 219. - P.41-47.
8. Duerst W. Vergleichende Untersuchungen am skelett bei Sagen. Hethoden der biologischen Arbeitsmethoden/ W.Duerst // *Ziefering*. - 1926. - S.125-130.
9. Simon M.R. The effects of simulated increases in body weight for 60 days on robusticity and mineral content of limb bones of hypophysectomized rats / M.R.Simon, K.R.Holmes, and A.M.Olsen // *Anat. Rec.* - 1984. - Vol. 210(2). - P.333-341.