

УДК 591.14.71.42/.44:599.323.4:615.21  
© Носкова А.В., 2012

## ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ МЫШЦЕЛКОВОГО ХРЯЩА И РЕЗЦА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И СИЛИБОРА Носкова А.В.

ГЗ «Ауганский государственный медицинский университет»

**Носкова А.В.** Гистологическое строение мышцелкового хряща и резца нижней челюсти белых крыс разного возраста под влиянием производных барбитуровой кислоты и силибора // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, №2. – С. 189-192.

В эксперименте на 216 белых крысах неполовозрелого и репродуктивного возраста исследовали влияние фенобарбитона и бензонала на гистологическое строение нижней челюсти. Установили, что интражелудочное введение производных барбитуровой кислоты сопровождается увеличением ширины мышцелковых хрящей преимущественно за счет зоны субхондрального остеогенеза, а также увеличением объемного содержания первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза. Эти изменения сопровождаются уменьшением удельного количества клеток в зоне субхондрального остеогенеза. Выраженность выявленных отклонений зависела от вида и дозировки препарата, а также от возраста подопытных животных. Применение силибора в дозе 80 мг/кг на фоне введения фенобарбитона в дозе 30 мг/кг, как у неполовозрелых животных, так и у животных репродуктивного возраста, выявленные отклонения нивелировало.

**Ключевые слова:** крысы, нижняя челюсть, мышцелковый хрящ, резец, фенобарбитон, бензонал, силибор.

**Носкова А.В.** Гістологічна будова виросткового хрящу та різця нижньої щелепи білих щурів різного віку при впливі похідних барбітурової кислоти та сілібору // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №2. – С. 189-192.

В експерименті на 216 білих щурах статевонезрілого та статевозрілого віку досліджували вплив фенобарбітону і бензоналу на гістологічну будову нижньої щелепи. Встановили, що внутрішньошлункове введення похідних барбітурової кислоти супроводжується збільшенням ширини виросткових хрящів переважно за рахунок зони субхондрального остеогенезу, а також підвищенням вмісту первинної спонгиози у ділянці субхондрального остеогенезу. Ці зміни супроводжуються зменшенням питомої кількості клітин у зоні субхондрального остеогенезу. Вираженість визначених відхилень залежала від виду та дозування препарату, а також від віку піддослідних тварин. Застосування сілібору в дозуванні 80 мг/кг на тлі введення фенобарбітону в дозуванні 30 мг/кг, як у статевонезрілих, так й у статевозрілих тварин нівелювало визначені відхилення.

**Ключові слова:** щури, нижня щелепа, виростковий хрящ, різець, фенобарбітон, бензонал, сілібор.

**Noskova A.V.** Histological structure of a mandible in white rats of different ages under conditions of the use of derivants of the barbituric acid and Siliborum // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №2. – С. 189-192.

In experiment on 216 white rats of preadolescent and reproductive age investigated influence of Phenobarbitonum and Benzonalum on histological structure of a mandible. Have established, that intragastric introduction of derivants of the barbituric acid is accompanied by increasing width of condylar cartilage mainly by zone subchondral osteogenesis, as well as an increase in the volume content of the primary spongiosis in zone subchondral osteogenesis. These changes are accompanied by a decrease in the numbers of cells in the area of subchondral osteogenesis. Expression of the taped deflections depended on a kind and a drug dosage, and also from age of experimental animals. Siliborum application in a dose of 80 mg/kg against Phenobarbitonum introduction in a dose of 30 mg/kg, both in preadolescent animals, and in animals of the reproductive age, levelled the taped deflections.

**Key words:** rats, mandible, condylar cartilage, incisor, Phenobarbitonum, Benzonalum, Siliborum.

Производные барбитуровой кислоты достаточно широко применяются как в медицине для лечения больных эпилепсией, так и в быту (токсикомании и др.) [7]. В ходе их применения было обнаружено, что использование барбитуратов у больных эпилепсией сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена, минеральной плотности костей и их рентгенологической структуры [2, 5]. В настоящее время достаточно полно изучено влияние барбитуратов на морфогенез трубчатых костей [2, 10]. Однако целостных сведений о влиянии производных барбитуровой кислоты на морфогенез лицевого черепа и зубочелюстного аппарата в на-

стоящее время не имеется. В предшествующих исследованиях нами было обнаружено изменение процессов роста нижней челюсти крыс различного возраста под влиянием фенобарбитона и бензонала [4]. Ростовые процессы нижней челюсти крыс обеспечиваются функциональной активностью мышцелковых хрящей и дентинсекретирующих структур резца [8, 9, 11]. Сведений об их состоянии в условиях применения производных барбитуровой кислоты в доступной литературе нам найти не удалось.

Поэтому **цель данного исследования** – изучить в эксперименте особенности гистологического строения мышцелковых хрящей и резцов

нижней челюсти (НЧ) в условиях употребления производных барбитуровой кислоты – фенобарбитона и бензонала, а также обосновать возможности применения силибора как корректора выявленных изменений. Работа является фрагментом НИР ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» «Особливості морфогенеза кісткової, імунної та ендокринної систем під впливом екологічних чинників» (государственный регистрационный номер - 0103U006652).

**Материал и методы.** Исследование было проведено на 216 белых крысах-самцах двух возрастных групп: неполовозрелых (с исходной массой 50-55 г в возрасте 1 месяца от рождения) и репродуктивного возраста (с исходной массой 180-200 г в возрасте 5 месяцев). Животные были разделены на серии в зависимости от использованного препарата. Первые две серии (Ф30 и Ф70) – животные, получавшие фенобарбитон в дозах соответственно 30 и 70 мг/кг массы тела животного. Третья (Б) – крысы, которым вводили 35 мг/кг бензонала. Контролем (К) служили животные получавшие дистиллированную воду из расчёта 10 мл/кг. Серию С составляли крысы, которые на фоне введения 30 мг/кг фенобарбитона получали силибор в дозе 80 мг/кг массы тела животного. Препараты вводились ежедневно в виде суспензии на дистиллированной воде при помощи желудочного зонда. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [6].

По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 60 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли НЧ, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезжировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы мышечкового отростка НЧ и резца на уровне третьего моляра толщиной до 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином [1].

На полученных срезах измеряли общую ширину мышечкового хряща нижней челюсти, ширине отдельных его зон, объемное содержание первичной спонгиозы и удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза [11], а также ширину слоя одонтобластов, предрентина и минерализованного дентина в лингвальных отделах резца и его мезио-латеральную ширину (между двумя цемента-эмалевыми соединениями) [12].

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [3].

**Результаты и их обсуждение.** Все полученные результаты обязательно сравнивались с показателями, полученными при исследовании у интактных животных.

У неполовозрелых интактных животных общая ширина мышечкового хряща НЧ в ходе наблюдения уменьшалась с 876,94±6,82 мкм до 839,61±4,44 мкм. Это происходило за счет пропорционального сужения всех его зон: с 7 по 60 день наблюдения ширина зоны покоя уменьшилась 193,94±2,33 мкм до 183,89±2,41 мкм, зоны пролиферации – с 139,31±2,19 мкм до 131,89±1,69 мкм, зоны гипертрофического хряща – с 298,56±4,59 мкм до 284,97±2,91 мкм, эрозивной зоны – с 142,72±2,76 мкм до 140,94±1,93 мкм и зоны субхондрального остеогенеза – с 102,42±1,92 мкм до 97,92±1,09 мкм.

Вместе с зональным строением мышечкового хряща НЧ в ходе наблюдения изменялось и соотношение некоторых объемных компонентов в нем. С 7 по 60 день наблюдения объемная доля первичной спонгиозы и удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза уменьшились соответственно с 64,39±1,20% до 62,42±1,09% и с 60,28±1,79 шт/мм<sup>2</sup> до 57,33±1,14 шт/мм<sup>2</sup>.

У интактных крыс репродуктивного возраста, так же, как и у неполовозрелых животных, общая ширина мышечкового хряща НЧ продолжала постепенно уменьшаться за период с 7 по 60 день наблюдения с 822,50±4,88 мкм до 793,81±4,11 мкм. При этом ширина зоны покоя уменьшилась с 172,22±2,58 мкм до 167,17±2,13 мкм, ширина зоны пролиферации с 125,92±1,89 мкм до 120,17±1,09 мкм, ширина зоны гипертрофического хряща с 286,50±3,23 мкм до 279,67±2,44 мкм, эрозивной зоны с 138,64±1,92 мкм до 132,47±1,58 мкм, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – с 99,22±1,24 мкм до 94,33±0,96 мкм.

Вместе с этим объемная доля первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза в ходе наблюдения уменьшилась с 63,56±0,99% до 62,33±0,63%, а удельное количество клеток – с 56,58±0,82 шт/мм<sup>2</sup> до 54,81±0,79 шт/мм<sup>2</sup>.

Такая динамика строения мышечковых хрящей НЧ крыс сходна с динамикой морфофункционального состояния эпифизарных хрящей и свидетельствует об их высокой костеобразовательной активности [9].

Гистоморфометрическое исследование поперечного среза резца на уровне третьего моляра показало, что у интактных неполовозрелых крыс ширина слоя одонтобластов за период с 7 по 60 день наблюдения постепенно уменьшалась с 67,96±1,11 мкм до 58,00±0,77 мкм. Это находило отражение и в постепенном снижении их функциональной активности – с 7 по 60 день наблюдения ширина слоя предрентина также уменьшалась с 46,58±0,98 мкм до 44,79±0,92 мкм. В результате ширина слоя минерализованного дентина с 7 по 60 день наблюдения увеличивалась с 123,33±2,24 мкм до 133,54±2,18 мкм, а общая ширина дентина – с 169,92±2,71 мкм до 178,33±2,45 мкм. Мезио-дистальный диаметр резца в ходе наблюдения у неполовозрелых интактных крыс также увеличивался – с 912,29±9,57 мкм до 979,54±15,90 мкм.

У половозрелых животных группы К в ходе наблюдения слой одонтобластов постепенно суживался с  $56,50 \pm 0,97$  мкм до  $53,04 \pm 0,89$  мкм, а слой предентина с  $44,42 \pm 0,82$  мкм до  $42,29 \pm 0,92$  мкм. Ширина слоя дентина с 7 по 60 день наблюдения увеличивалась с  $141,63 \pm 2,22$  мкм до  $186,04 \pm 2,40$  мкм до  $188,38 \pm 2,88$  мкм. Мезио-дистальный размер резца также увеличивался с  $977,96 \pm 13,07$  мкм до  $1077,29 \pm 17,07$  мкм.

Это свидетельствует о достаточно высокой функциональной активности одонтобластов, которая была с увеличением возраста постепенно уменьшается.

Ежесуточное внутрижелудочное введение фенобарбитона сопровождалось увеличением общей ширины мышечкового хряща НЧ и его зон, выраженность которого зависела от дозировки препарата и возраста животных.

У неполовозрелых крыс группы Ф30 общая ширины мышечкового хряща НЧ была больше контрольной к 30 и 60 дню эксперимента на 2,60% и 3,63%, а в группе Ф70 – с 15 по 60 день соответственно на 2,13%, 4,19% и 4,56%. При введении фенобарбитона половозрелым крысам общая ширина мышечкового хряща НЧ была больше контрольной с 30 по 60 день эксперимента на 2,03% и 3,26% в группе Ф30 и с 15 по 60 день на 1,79%, 2,73% и 3,26% соответственно в группе Ф70.

Наибольший вклад в увеличение ширины мышечковых хрящей в этих условиях вносила зона субхондрального остеогенеза: у неполовозрелых крыс группах Ф30 и Ф70 ее ширина была больше, чем в группе К, с 15 по 60 день эксперимента соответственно на 4,60%, 4,37% и 6,35%, и на 5,53%, 6,29% и 8,09%. У половозрелых животных в группе Ф30 ширина зоны субхондрального остеогенеза была больше контрольной к 30 и 60 дню эксперимента на 3,87% и 5,76%, а в группе Ф70 – с 15 по 60 день на 3,87%, 5,02% и 5,86%.

Это сопровождалось и увеличением объемного содержания первичной спонгиозы: в группах Ф30 и Ф70 неполовозрелых крыс этот показатель был больше, чем в группе К, на 30 и 60 день эксперимента соответственно на 5,44% и 8,28%, и на 3,60% и 5,56%. У половозрелых животных объемная доля спонгиозы от аналогичного показателя интактных животных достоверно не отличалась.

Однако, удельно количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза в условиях введения фенобарбитона уменьшалось. В группах Ф30 и Ф70 неполовозрелых крыс этот показатель на 30 и 60 день эксперимента был меньше контрольного соответственно на 5,20% и 5,19%, и на 5,65% и 5,72%.

В репродуктивном возрасте удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза также было меньше, чем у интактных животных к 30 и 60 дню: соответственно на 3,37% и 3,93% в группе Ф30 и на 3,18% и 3,65% в группе Ф70. Все это позволяет предположить качест-

венные нарушения в формирующейся первичной спонгиозе.

У неполовозрелых крыс группы Ф30 достоверные изменения исследуемых показателей гистологического строения резца не были выявлены вообще, а в группе Ф70 было выявлено лишь увеличение ширины слоя одонтобластов, которая была больше контрольной к 7 и 15 дню эксперимента на 4,35% и 4,46%. Это соответствует и данным органомерического исследования НЧ (высоты резца) [4].

У половозрелых крыс группы Ф30 мезио-дистальная ширина резца была больше контрольных значений к 7, 15 и 60 дню эксперимента соответственно на 5,71%, 3,41% и 4,05%, а в группе Ф70 - во все установленные сроки эксперимента соответственно на 6,34%, 3,68%, 3,69% и 4,93%. В группе Ф70 также было выявлено увеличение в сравнении с группой К ширины слоя предентина на 60 день на 6,11%.

Увеличение мезио-дистальных размеров и ширины слоя одонтобластов вместе с отсутствием изменений размеров резца по данным остеометрии позволяет предполагать угнетение ростовых процессов резца на более поздних этапах [8].

В группе Б неполовозрелых крыс, так же, как и в группах Ф30 и Ф70, общая ширина мышечкового хряща НЧ: с 15 по 60 день эксперимента была больше контрольной соответственно на 2,06%, 2,65% и 4,01%. Это происходило преимущественно за счет зоны субхондрального остеогенеза, которая была шире контрольной соответственно на 4,83%, 2,87% и 5,08%. Также, на 60 день объемная доля первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза была больше контрольной на 5,61%.

При этом удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза было меньше показателей группы К на 30 и 60 день на 6,32% и 5,67%.

Гистологическое исследование поперечного среза резца неполовозрелых животных группы Б достоверных отличий от группы К не выявило.

Совместное введение фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг и силибора в дозировке 80 мг/кг (группа С) в значительной степени сглаживало негативное влияние производных барбитуровой кислоты на морфогенез НЧ.

Проведенное гистоморфометрическое исследование мышечковых хрящей у неполовозрелых крыс группы С показало, что удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза было больше показателей группы Ф30 с 15 по 60 день на 3,70%, 5,38% и 3,63%, а ширина зоны субхондрального остеогенеза на 30 и 60 день - меньше на 4,53% и 4,52%. На 60 день эксперимента общая ширина мышечкового хряща и объемное содержание спонгиозы в зоне остеогенеза также были меньше контрольных на 3,04% и 5,14%.

В репродуктивном возрасте в группе С ши-

рина зоны субхондрального остеогенеза на 30 и 60 день эксперимента была меньше, чем в группе Ф30 на 2,79% и 4,65%, а количество клеток в этой зоне – больше на 3,23% и 2,25%. Также, на 60 день меньше контрольной была общая ширина мышечного хряща – на 2,59%.

Гистоморфометрическое исследование резца животных группы С на поперечном срезе на уровне третьего моляра у неполовозрелых животных не выявило достоверных отличий от показателей группы Ф30. У репродуктивных крыс только мезио-дистальная ширина резца была больше контрольной на 7 и 15 день эксперимента на 5,75% и 3,94%.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют утверждать, что внутрижелудочное введение производных барбитуровой кислоты (фенobarбитона и бензонала) подопытным животным сопровождается увеличением ширины мышечных хрящей преимущественно за счет зоны субхондрального остеогенеза, а также увеличением объемного содержания первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза. Эти изменения сопровождаются уменьшением удельного количества клеток в зоне субхондрального остеогенеза. Выраженность и продолжительность отклонений зависели от возраста животных и дозировки вводимого препарата.

При введении фенobarбитона в дозировке 70 мг/кг массы тела и бензонала в дозировке 35 мг/кг массы тела выявленные изменения регистрировались раньше, а при введении фенobarбитона в дозировке 30 мг/кг массы тела несколько позже. Выявленные отклонения прогрессировали с увеличением сроков эксперимента и к 60 дню у неполовозрелых животных высота ветви нижней челюсти и ширина зоны субхондрального остеогенеза мышечного хряща были больше контрольных значений соответственно на 11,51% и 14,21% в группе Ф30, на 7,51% и 10,68% в группе Ф70, и на 4,48% и 10,16% в группе Б. Во всех случаях амплитуда выявленных отклонений была больше у неполовозрелых животных. Применение силибора в дозировке 80 мг/кг массы тела на фоне введения фенobarбитона в дозировке 30 мг/кг массы у крыс обеих возрастных групп в значительной степени сглаживало выявленные отклонения.

#### **Перспективы дальнейших исследований.**

Для выяснения механизмов изменений гистологического строения нижней челюсти, в дальнейшем будет проведено исследование биологических минералов кости и дентина методом рентгеноструктурного анализа.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г.Г. - М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Кутя С.А. Морфогенез костей скелета половозрелых крыс в условиях применения фенobarбитона / С.А. Кутя // Украинський медичний альманах. – 2002. – Т.5. - №1. – С. 92-94.
3. Лапач С.Н. Основные принципы приме-

нения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морнион, 2002. – 160 с.

4. Лузин В.И. Формообразование нижней челюсти белых крыс в условиях употребления производных барбитуровой кислоты и силибора / В.И. Лузин, А.В. Носкова // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2009. – Вип. 9 (96). – С. 463-473.
5. Окуджава В.М. Фармакологические особенности противосудорожного препарата бензонала и переоценка его терапевтической эффективности (Обзор) / В.М. Окуджава, Б.Г. Чанкветадзе // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89. - №11. – С. 136-145.
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. Kubota F. Bone mineral density of epileptic on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study / F. Kubota, A. Kifune, N. Shibata [et al.] // Epilepsy Res. – 1999.– Vol.33, №2-3. – P. 93-97.
8. Kuijpers M. H. The rat incisor in toxicologic pathology / M. H. Kuijpers, A. J. van de Kooij, P. J. Slootweg // Toxicol Pathol. – 1996. – V. 24, № 3. – P. 346–360.
9. Luder H. U. Perichondrial and endochondral components of mandibular condylar growth: morphometric and autoradiographic quantitation in rats / H. U. Luder // J. Anat. – 1994. – № 185. – P. 587–598.
10. Pena Grinan M.J. Phosphorus-calcium metabolism in children under prolonged treatment with anticonvulsants / M.J. Pena Grinan, M.D. Lluch Fernandez, M.J. Montoya Garcia et al. // An. Esp. Pediatr. – 1991. – Vol. 35. - №3. – P. 169-172.
11. Roberts W. E. Bone development and function: genetic and environmental mechanism / W. E. Roberts, J. K. Jr. Hartsfield // Semin. Orthod. – 2004. – № 10. – P. 100–122.
12. Weinreb M. A. Computerized histomorphometric study of the effects of intoxication with Vitamin D3 or 1,25 (OH)2D3 on growth and dentin production of impeded and unimpeded rat incisors / M. Weinreb Jr., M. Weinreb // Virchows Archiv. – 1986. – Vol. 409. – P. 507-521.

*Надійшла 03.02.2012 р.*

*Рецензент: доц. В.М.Волошин*