

УДК 616.314-089.843:546.82:611.716.1/.4-018.4-003.93  
© Гетманец А.В., 2012

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА НА СТРОЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНОГО ХРЯЩА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

Гетманец А.В.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

**Гетманец А.В.** Оценка влияния экспериментального артрита коленного сустава на строение проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости // Украинський морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №3. – С. 149-152.

В эксперименте на 196 белых крысах-самках репродуктивного возраста исследовали влияние экспериментального артрита коленного сустава на строение проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости. Экспериментальный артрит коленного сустава сопровождался сужением проксимальных эпифизарных хрящей большеберцовых костей, сужением их отдельных зон, а также снижением содержания в зоне остеоге́неза первичной спонгиозы и количества клеток. Применение преднизолона на фоне экспериментального артрита усугубляло влияние условий эксперимента на строение эпифизарных хрящей. Внутривенное применение препаратов кальция третьего поколения сглаживало выявленные отклонения. Наиболее предпочтительным, по нашим данным, было применение препарата «Кальце́мин Адванс».

**Ключевые слова:** кости, эпифизарный хрящ, экспериментальный артрит, преднизолон, «Кальце́мин Адванс».

**Гетманец О.В.** Оцінка впливу експериментального артриту колінного суглоба на будову проксимального епіфізального хрящу великогомілкової кістки // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №3. – С. 149-152.

В експерименті на 196 білих щурах-самках репродуктивного віку досліджували вплив експериментального артриту колінного суглоба на будову проксимального епіфізального хряща великогомілкової кістки. Експериментальний артрит колінного суглоба супроводжувався звуженням проксимальних епіфізальних хрящів великогомілкової кістки, звуженням їх окремих зон, а також зниженням вмісту в зоні остеоге́неза первинної спонгіозії і кількості клітин. Застосування преднізолону на тлі експериментального артриту посилювало вплив умов експерименту на будову епіфізальних хрящів. Внутрішньовенне застосування препаратів кальцію третього покоління згладжувало виявлені відхилення. Найбільш кращим, за нашими даними, було застосування препарату «Кальце́мін Адванс».

**Ключові слова:** кістки, епіфізальний хрящ, експериментальний артрит, преднізолон, «Кальце́мін Адванс».

**Getmanets A.V.** Influence the experimental arthritis of the knee on histological structure of the proximal tibial epiphyseal cartilage // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №3. – С. 149-152.

In the experiment on 196 white female rats of reproductive age investigated the effects of experimental arthritis of the knee on the structure of the proximal tibial epiphyseal cartilage. Experimental arthritis of the knee accompanied by narrowing the proximal tibial epiphyseal cartilage, narrowing their individual zones, as well as lower maintenance in the area of osteogenesis primary spongiosa and cell number. Use of prednisolone against experimental arthritis complicated by the experimental conditions on the structure of the epiphyseal cartilage. Intraagastric administration of drugs with the third-generation calcium smoothed identified deviations. Most preferably, to our knowledge, was the use of the drug "Calcemin Advance".

**Key words:** bones, epiphyseal cartilage, an experimental arthritis, Prednisolonum, "Calcemin Advance".

Поражения суставов являются одними из наиболее тяжелых болезней человечества, а проблемы их диагностики, профилактики и лечения являются одними 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 [3, 4]. В доступной литературе достаточно широко описаны проблемы патогенеза, профилактики, диагностики и лечения заболеваний суставов [7, 10]. Также, ранее нами было исследовано строение эпифизарных хрящей длинных трубчатых костей в этих условиях [2]. Однако с позиций доказательной медицины любое исследование следует подтверждать и оценкой силы влияния действующего фактора. Такие сведения в доступной литературе практически отсутствуют.

Поэтому **цель данного исследования** - изучить силу влияния экспериментального артрита коленного сустава на строение проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости (ББК). Работа является фрагментом НИР кафедры нормальной анатомии Луганского государственного медицинского университета "Морфогенез длинных трубчатых костей в условиях экспериментального артрита" (гос. регистрационный № 0109U004614).

**Материал и методы.** Исследование было проведено на 196 белых крысах-самках репродук-

тивного возраста, распределенных на 7 групп. Первую группу составили интактные животные. Во 2-й группе животные получали внутривенно через зонд преднизолон в дозировке, эквивалентной 10 мг/сутки для человека [8]. Крысам 3-7 групп под эфирным масочным 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 «Кальце́мин» в эквиваленте 2 таблетки в сутки для человека, 6-й – «Кальце́мин» в эквиваленте 4 таблетки в сутки и в 7-й – «Кальце́мин 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 [9].

По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 90 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли большеберцовые кости, отделяли проксимальные эпифизы, фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 10-12 мкм

окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при помощи окулярного винтового микрометра МОВ-1-15<sup>х</sup> ГОСТ 7865-56 по общепринятой методике [1]. При морфометрии проксимального эпифизарного хряща ББК использовалась морфофункциональная классификация В.Г.Ковешникова (1980) [5]. Калибровку измерительных приборов производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513-55 2.

Все полученные цифровые данные обрабатывали методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием стандартных прикладных программ [6].

**Результаты и их обсуждение.** Для того, чтобы объективно оценить влияние условий нашего эксперимента на морфогенез ББК и определить механизмы этого влияния в зависимости от дозировки и препарата (кальция, преднизолона), был проведен однофакторный дисперсионный анализ и расчет силы влияния действующего фактора [6].

В первую очередь было проведено исследование влияния введения преднизолона на структурно-функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща ББК. Установили, что условия 2-й группы нашего эксперимента оказывали достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща ББК в период с 30 по 90 день эксперимента. Сила влияния действующего фактора при этом составила соответственно 27,3% и 30,3%, из чего следует, что сила влияния постепенно увеличивалась.

В наибольшей степени влиянию условий 2-й группы нашего эксперимента была подвержена ширина зоны остеогенеза – в период с 7 по 90 день (сила влияния действующего фактора составила соответственно 40,3%, 28,1%, 45,6%, 46,2%). Ширина зоны индифферентных хондроцитов подвергалась достоверному влиянию на 7, 15 и 90 сутки (сила влияния составила 21,8%, 22,0% и 27,5%). Ширина зоны пролиферирующих хондроцитов подвергалась достоверному влиянию условий эксперимента на 15, 30 и 90 день (сила влияния составила 25,2%, 27,1% и 44,8% соответственно). Ширина зоны дефинитивных хондроцитов подвергалась достоверному влиянию на 90 день исследования: сила влияния составила 25,0%. Ширина зоны деструкции подвергалась достоверному влиянию с 30 по 90 день (сила влияния составила 28,3% и 38,4% соответственно). Ширина зоны дефинитивного хряща подвергалась достоверному влиянию условий эксперимента с 7 по 60 день (сила влияния составила 49,3%, 58,3%, 46,9% и 40,3%), а ширина зон индифферентного хряща и зоны деструкции – с 7 по 30 день (сила влияния составила соответственно 45,9%, 38,9% и 25,7%, и 52,7%, 29,9% и 27,2%).

Из объемных компонентов проксимального эпифизарного хряща ББК наибольшему влиянию условий 2-й группы эксперимента подвергалось объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза с 15 по 60 день эксперимента: достоверная сила влияния действующего фактора составила 24,8%, 30,0% и 26,3%. На удельное количество клеток в зоне остеогенеза достоверное влияние условий 2-й группы эксперимента было зарегистрировано на 60-й день (сила влияния действующего фактора составила 87,8%). На содер-

жание межклеточного вещества в эпифизарном хряще ББК условия 2-й группы достоверного влияния не оказывали вообще.

Таким образом, введение преднизолона оказывало достоверное влияние на структурно-функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща ББК в период с 7 по 90 дни эксперимента. Сила влияния была максимальной к 7 дню наблюдения, а затем постепенно уменьшалась. Из структур проксимального эпифизарного хряща в наибольшей степени влиянию условий 2-й группы эксперимента подвергались зоны пролиферирующего и дефинитивного хряща, а также объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза.

Для того чтобы оценить степень влияния артрита коленного сустава на структурно-функциональное состояние проксимальных эпифизарных хрящей, был проведен однофакторный дисперсионный анализ показателей 3-й группы нашего эксперимента в сравнении с показателями 1-й группы.

Установили, что условия 3-й группы эксперимента оказывали достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща на 7, 15, 30 и 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила 30,6%, 49,2%, 65,8% и 58,7% соответственно). Что касается отдельных зон проксимального эпифизарного хряща, то влияние на них условий 3-й группы эксперимента было выражено неодинаково. Достоверного влияния условий эксперимента на ширину зон индифферентного хряща не подверглось вообще, ширина зоны деструкции влияние оказало достоверное внимание на 15 и 30 дни (сила воздействия составила 32,8% и 33,7% соответственно). Ширина зоны пролиферирующего хряща достоверному влиянию условий 3-й группы эксперимента подвергалась с 15 по 90 день (сила влияния составила 24,3%, 31,3% и 38,1% соответственно).

Достоверное влияние условий 3-й группы эксперимента было зарегистрировано для зоны дефинитивного хряща – в период с 30 по 90 день, когда сила влияния действующего фактора составила соответственно 42,7%, и 29,2%. При этом достоверное влияние условий эксперимента на ширину зоны остеогенеза регистрировалось на 15, 30 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила 32,9%, 47,5% и 44,5% соответственно).

Из объемных компонентов проксимального эпифизарного хряща ББК животных 3-й группы влиянию условий эксперимента подвергалось объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза – в 15 и 90 день, когда сила влияния действующего фактора составила 30,9%, и 51,7%.

Влияние на объемное содержание межклеточного вещества наблюдалось с 15 по 90 день, где сила влияния была равна 33,2%, 44,7% и 52,0% соответственно. Так же наблюдалось влияние на удельное количество клеток в зоне остеогенеза с 15 по 90 день, когда сила взаимодействия составила 33,2%, 44,7% и 52,0% соответственно.

Таким образом, моделированный артрит коленных суставов оказывала достоверное влияние на структурно-функциональное состояние проксимальных эпифизарных хрящей ББК преимуще-

ственно в период с 15 по 90 день эксперимента. Наиболее продолжительное достоверное влияние условий 3-й группы эксперимента было зарегистрировано для зоны пролиферирующих хондроцитов и зоны первичного остеогенеза – в период с 15 по 90 день, а так же для объемного содержания межклеточного вещества и удельного количества клеток в зоне остеогенеза – с 15 по 90 день эксперимента.

Для того, чтобы оценить степень влияния моделированного артрита коленного сустава на эпифизарный хрящ после введения преднизолон, был проведен однофакторный дисперсионный анализ показателей 4-й группы нашего эксперимента в сравнении с показателями 2-й группы.

Установили, что условия 4-й группы эксперимента оказывали достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща на 15, 30 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила 31,9%, 68,1%, 77,4%).

В наибольшей степени достоверному влиянию 4-й группы нашего эксперимента была подвержена ширина зоны деструкции и было выражено на 7, 15, 30 и 90 день наблюдения (сила влияния действующего фактора составила соответственно 23,3%, 37,6%, 75,5% и 69,4%). Также, ширина зоны дефинитивных хондроцитов и подвергалась достоверному влиянию условий 4-й группы эксперимента на 15, 30 и 90 день наблюдения, когда сила влияния действующего фактора составила соответственно 30,7%, 57,2% и 68,2%.

Наконец, достоверное влияние условий эксперимента на ширину зоны первичного остеогенеза на 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила 73,2%). На ширину зоны пролиферирующих и индифферентных хондроцитов условия 4-й группы эксперимента не оказывали вообще.

Объемные компоненты проксимального эпифизарного хряща ББК влиянию 4-й группы эксперимента подвергались следующим образом. На объемное содержание межклеточного вещества в хряще и удельное количество клеток в зоне первичного остеогенеза условия 4-й группы эксперимента оказывали достоверное влияние на 15, 30 и 90 дни (сила влияния действующего фактора составила 28,7%, 29,8%, 30,4% и 28,7%, 29,8%, 30,4% соответственно).

Наконец, на объемное содержание первичной спонгиозы зоне остеогенеза условия 4-й группы эксперимента оказывали достоверное влияние на 90 день наблюдения (сила влияния действующего фактора составила 27,3%).

Таким образом, моделированный артрит коленного сустава после введения преднизолон оказывал наиболее продолжительное достоверное влияние на ширину зоны деструкции – в сроки 7, 15, 30 и 90 день, и для объемного содержания межклеточного вещества и удельного количества клеток в зоне первичного остеогенеза на 15, 30 и 90 день эксперимента.

Для того, чтобы оценить степень влияния моделированного артрита, введения преднизолон и кальцемина (в средней терапевтической дозе) с сохранением функциональной нагрузки на нижние конечности, был проведен однофакторный

дисперсионный анализ показателей 5-й группы нашего эксперимента в сравнении с показателями 3-й группы.

Установили, что условия 5-й группы нашего эксперимента оказывали более выраженное достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща ББК на 30 и 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила при этом 30,5% и 33,7%). На ширину зон пролиферирующих хондроцитов и первичного остеогенеза на 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 25,9% и 29,4%). На ширину зоны деструкции дефинитивных и индифферентных хондроцитов условия 5-й группы эксперимента не оказывали вообще.

Содержание объемных компонентов в эпифизарном хряще влиянию условий 5-й группы эксперимента подвергалось лишь удельное количество клеток в зоне первичного остеогенеза на 7 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 87,5%). На содержание межклеточного вещества в эпифизарном хряще и объемное содержание первичной спонгиозы в зоне первичного остеогенеза условия 5-й группы эксперимента не оказывали достоверное влияние.

Таким образом моделирование артрита, введение преднизолон и кальцемина (в средней терапевтической дозе) сопровождается значительным усилением влияния условий 5-й группы эксперимента на структурно-функциональное состояние проксимальных эпифизарных хрящей ББК. Достоверное влияние условий эксперимента при этом регистрировалось лишь на содержание объемных компонентов в эпифизарном хряще к 7 дню после имплантации.

Для того, чтобы оценить степень влияния моделированного артрита, введения преднизолон и кальцемина (в двойной терапевтической дозе) с сохранением функциональной нагрузки на нижние конечности, был проведен однофакторный дисперсионный анализ показателей 6-й группы нашего эксперимента в сравнении с показателями 3-й группы.

Установили, что условия 6-й группы нашего эксперимента оказывали более выраженное достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща ББК на 15, 30 и 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила при этом 31,0%, 45,1% и 46,8%). На ширину зоны индифферентных хондроцитов на 15 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 26,5% и 33,3%). На ширину зоны пролиферирующих хондроцитов на 30 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 35,0% и 40,1%). На ширину зоны дефинитивных хондроцитов на 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 26,6%). На ширину зоны деструкции на 30 день и зоны первичного остеогенеза на 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 24,4% и 40,5% соответственно).

Содержание объемных компонентов в эпифизарном хряще влиянию условий 6-й группы эксперимента подвергалось следующим образом. На объемное содержание первичной спонгиозы в зоне первичного остеогенеза условия 6-й группы

эксперимента оказывали достоверное влияние на 15 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 28,5% и 32,3%). На объемное содержание межклеточного вещества в хряще и удельное количество клеток в зоне первичного остеогенеза условия 6-й группы эксперимента оказывали достоверное влияние на 30 день (сила влияния действующего фактора составила 28,9%).

Для того, чтобы оценить степень влияния моделированного артрита, введения преднизолона и кальцемина адванс (в средней терапевтической дозе), был проведен однофакторный дисперсионный анализ показателей 7-й группы нашего эксперимента в сравнении с показателями 3-й группы.

Установили, что условия 7-й группы нашего эксперимента оказывали более выраженное достоверное влияние на общую ширину проксимального эпифизарного хряща ББК на 30 и 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила при этом 61,8% и 83,3%). В наибольшей степени достоверному влиянию 7-й группы нашего эксперимента была подвержена ширина зоны деструкции и было выражено на 15, 30 и 90 день наблюдения (сила влияния действующего фактора составила соответственно 33,7%, 58,1% и 43,6%). На ширину зон индифферентных и дефинитивных хондроцитов так же на 30 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 44,2%, 28,3% и 34,1%, 48,7% соответственно). На ширину зоны первичного остеогенеза достоверное влияние оказывалось так же на 30 и 90 день (сила влияния действующего фактора составила 48,3% и 84,1%). На ширину зоны пролиферирующих хондроцитов лишь на 90 день (сила влияния действующего фактора составила при этом 43,3%).

В эпифизарном хряще влиянию условий 7-й группы эксперимента подвергались все объемные компоненты: содержание межклеточного вещества, объемное содержание первичной спонгиозы в зоне первичного остеогенеза, удельное количество клеток в зоне первичного остеогенеза оказывали достоверное влияние на 7, 15, 30 и 90 день эксперимента (сила влияния действующего фактора составила 27,0%, 43,1%, 51,5% и 54,3%; 29,1%, 29,4%, 39,4% и 49,6%; 27,0%, 43,1%, 51,5% и 54,3% соответственно).

**Заключение.** Экспериментальный артрит коленного сустава сопровождается сужением проксимальных эпифизарных хрящей большеберцовых костей, сужением их отдельных зон, а также снижением содержания в зоне остеогенеза первичной спонгиозы и количества клеток. Применение преднизолона на фоне экспериментального артрита усугубляло влияние условий эксперимента на строение эпифизарных хрящей. Внутривенное применение препаратов кальция третьего поколения сглаживало выявленные отклонения. Наиболее предпочтительным, по нашим данным, было применение препарата «Кальцемин Адванс».

**Перспективы дальнейших исследований.** Для подтверждения выявленных закономерностей в дальнейшем будет проведено гистологическое исследование диафизов большеберцовых костей в условиях нашего эксперимента.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Гетманец А.В. Гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости при экспериментальном артрите коленного сустава / А.В. Гетманец // Украинський морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №2. – С. 29-31.
3. 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.
4. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
5. Ковешников В.Г. Зональное строение эпифизарного хряща / В.Г. Ковешников // Антропogeneтика, антропология, спорт. – Винница, 1980. – Т. 2. – С. 251-252.
6. 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.
7. Остеоартроз. Консервативна терапия / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанця. – Х., Прапор, 1999. – 336 с.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

Надійшла 12.06.2012 р.  
Рецензент: доц. В.М. Волошин