

УДК: 519.443:[613.648.4+613.37

**Г.В. Лукьянцева**

## **ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ НА ПРОЧНОСТЬ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА**

*Національний університет фізическої культури і спорту України*

**Лукьянцева Г.В.** Влияние нанесения дефекта большеберцовой кости на прочность плечевой кости у белых крыс после 60-дневного введения натрия бензоата // Украинський морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №4. – С. 105-108.

В эксперименте на 210 белых крысах установлено, что нанесение дефекта в большеберцовой кости после 60-дневного введения натрия бензоата сопровождается снижением и замедлением восстановления прочности плечевых костей в сравнении с группой, где натрия бензоат не вводился. При дозировке натрия бензоата в 1000 мг/кг выраженность изменений была больше. В период реадaptации изменения прочности плечевых костей определялись до 24 дня наблюдения, в группе при дозировке натрия бензоата в 1000 мг/кг выраженность отклонений была большей. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что явления «синдрома перелома», развивающиеся на фоне длительного применения натрия бензоата требуют поисков путей их фармакологической коррекции и профилактики.

**Ключевые слова:** скелет, прочность, натрия бензоат, костный дефект.

**Лук'янцева Г.В.** Вплив нанесення дефекту великогомілкової кістки на міцність плечової кістки у білих щурів після 60-денного введення натрію бензоату // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №4. – С. 105-108.

В експерименті на 210 білих щурах встановлено, що нанесення дефекту великогомілкової кістки після 60-денного введення натрію бензоату супроводжується зниженням і уповільненням відновлення міцності плечових кісток у порівнянні з групою, де натрію бензоат не вводився. При дозуванні натрію бензоату у 1000 мг / кг вираженість змін була більшою. У період реадaptації зміни міцності плечових кісток визначалися до 24 дня спостереження, у групі при дозуванні натрію бензоату у 1000 мг / кг вираженість відхилень була більшою. Отримані результати також свідчать про те, що явища «синдрому перелому», що розвиваються на тлі тривалого застосування натрію бензоату вимагають пошуків шляхів їх фармакологічної корекції та профілактики.

**Ключові слова:** скелет, міцність, натрію бензоат, кістковий дефект.

**Lukyantseva G.V.** Effect of applying defect of the tibia on the strength of the humerus in albino rats after 60-day administration of sodium benzoate // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №4. – С. 105-108.

In the experiment on 210 white rats found that the application of a defect in the tibia after 60-day administration of sodium benzoate is accompanied by reduction and slowing recovery strength humerus compared to the group where the sodium benzoate was not introduced. At a dosage of sodium benzoate in the 1000 mg / kg severity of changes was greater. During readaptation strength changes of humerus were determined up to 24 days of observation in the group at a dose of sodium benzoate in the 1000 mg / kg was more pronounced deviations. The results also indicate that the phenomenon of "fracture syndrome" developing on the background of prolonged use of sodium benzoate demand to find ways for their pharmacological correction and prevention.

**Key words:** skeleton, strength, sodium benzoate, the bone defect.

**Актуальность проблемы.** В настоящее время использование пищевых добавок в экономически развитых странах постоянно расширяется [1]. Пищевые добавки являются чужеродными веществами для организма человека (по химическому составу или по количеству, поступающему в организм человека с продуктами питания) [11]. Поэтому исследование влияния пищевых добавок на состояние здоровья человека является весьма актуальным.

Натрия бензоат (НБ) - соль на основе бензойной кислоты, которая используется в качестве консерванта в пищевых продуктах и косметике, он добавляется в большинство продуктов с

pH 4,5 и ниже. Установлено, что бензоат натрия обладает способностью разрушать митохондриальную ДНК, а также генерировать свободные радикалы. Кроме того, бензоат натрия угнетает клеточное дыхание [11].

С другой стороны известно, что травматизм является третьей по значимости причиной смертности населения, в первую очередь, трудоспособного возраста [2]: на переломы трубчатых костей, как длинных, так и коротких, приходится от 48% до 80% от всех повреждений скелета [14].

Если единичные сведения о влиянии длительного применения НБ на морфогенез кост-

ной системы присутствуют в доступной литературе [8], то информация о состоянии скелета после перелома одной из костей на фоне длительного употребления в пищу НБ отсутствуют вообще. Этим и обусловлена актуальность нашего исследования.

**Цель исследования:** изучить прочность плечевых костей у половозрелых белых крыс при нанесении дефекта большеберцовой кости после 60-дневного внутрижелудочного введения НБ в различных концентрациях. Статья является фрагментом НИР ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» и Национального университета физического воспитания и спорта Украины «Морфогенез различных органов и систем организма при нанесении дефекта в большеберцовых костях после 60-дневного введения бензоата натрия либо тартразина» (№ государственной регистрации 0113U005755).

**Материал и методы исследования:** Представленное исследование проведено на 210 белых беспородных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза с исходной массой тела 200-210 г, взятых из вивария ГЗ «Луганский государственный медицинский университет».

Содержание и манипуляции над лабораторными крысами проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [13] и положениями Закона Украины № 3477-IV от 21.02.2006 г. «О защите животных от жестокого обращения».

1-ю группу составили животные, которым ежедневно внутрижелудочно вводили 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида (К), Во 2-3-й группах животным ежедневно в течение 60-ти дней внутрижелудочно через зонд вводили 1 мл НБ в дозировке 500 мг/кг либо 1000 мг/кг массы тела (Б1 и Б2). 4-ю группу составили крысы, получавшие ежедневно внутрижелудочно 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, которым в срок, соответствующий окончанию введения НБ во 2-3-й группах, наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей (А) [9]. В 5-6-й группах на 1-й день по окончании цикла введения НБ наносили дефект большеберцовой кости (А Б1 и А Б2).

Эксперимент проводился в летне-зимний период года. В ходе эксперимента крысы содержались в условиях вивария в пластиковых клетках не более 6 особей в каждой. В помещении поддерживалась постоянная температура (20-

22°C) и влажность воздуха (40-45%). Эксперимент проводился с обязательным соблюдением циркадных ритмов. Животные имели свободный доступ к пище и питьевой воде [3]. В ходе эксперимента проводились наблюдения за динамикой массы тела крыс, их общим состоянием и поведением.

Бензоат натрия (производитель «Eastman Chemical B.V., Нидерланды, расфасовано на КП КОР «Фармацевтическая фабрика», г. Киев по заказу АТ «Эксимед») является порошком и относится к группе консервантов, использовался в дозах 500 и 1000 мг/кг массы тела.

Расчёт дозировки вводимых препаратов производили с учётом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых [10]. Перед введением вычисленная доза на одного животного порошка бензоата натрия растворялась в 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида и полученный раствор вводился крысам при помощи желудочного зонда 1 раз в сутки ежедневно в течение 60-ти дней утром с 7 до 8 часов. Учитывая положительную динамику роста животных в конце каждой недели установленного срока производилась коррекция дозы вводимых пищевых добавок.

Сроки периода реадaptации составили 3, 10, 15, 24 и 45 дней, по истечении которых животных декаштитировали под эфирным масочным наркозом. Выбор именно таких сроков наблюдения обоснован соответствием стадийности процессов репаративной регенерации кости согласно классификации Н.А. Коржа и Н.В. Дедух (2005) [5]. Биомеханические характеристики плечевой кости определяли при изгибе на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 со скоростью нагружения 0,25 мм/мин до разрушения [4]. Использовали трехточечную модель нагружения. Рассчитывали удельную стрелу прогиба, разрушающий момент, предел прочности, модуль упругости и минимальную работу разрушения кости [12].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [6].

**Результаты и их обсуждение.** У животных группы К в ходе наблюдения с 3 по 45 день механическая прочность плечевой кости постепенно увеличивалась, что соответствует описанной в литературе возрастной динамике прочности длинных костей у интактных половозрелых крыс. Внутрижелудочное введение натрия бензоата в течение 2 месяцев у половозрелых белых крыс сопровождалось снижением прочности плечевых костей, выраженность которого

зависела от дозировки вводимого препарата. Введение натрия бензоата в дозировке 1000 мг/кг массы тела (Б2) подопытным животным сопровождается более значительными нарушениями прочности плечевых костей, чем при применении дозировки 500 мг/кг массы тела (Б1).

В период реадaptации после применения бензоата натрия достоверное снижение прочности плечевых костей в группе с использованием его дозировки 500 мг/кг регистрировалось до 15 дня, а в случае применения дозировки 1000 мг/кг – достоверные отклонения разрушающего момента и предела прочности от контроля регистрировались и на 45 день наблюдения [8].

После нанесения сквозного дырчатого дефекта диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах большеберцовой кости прочность плечевой кости уменьшалась.

Удельная стрела прогиба плечевой кости группы Д на 3 день наблюдения была меньше значений группы Д на 10,95%, а на 24 и 45 уже превосходила их на 10,61% и 8,00%. При этом модуль упругости был меньше контрольных значений во все установленные сроки наблюдения соответственно на 8,69%, 13,33%, 9,85%, 10,94% и 6,84%.

Показатели, косвенно характеризующие состояние минерального компонента [7], предел прочности и минимальная работа разрушения кости были меньше значений групп К с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 6,28%, 9,00%, 10,28% и 6,87%, и на 12,67%, 8,72%, 11,44% и 7,88%. Наконец, разрушающий момент был меньше контрольных показателей с 10 по 24 день наблюдения соответственно на 6,99%, 8,72% и 7,80%.

В том случае, когда сквозной дырчатый дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза большеберцовых костей наносили после окончания введения натрия бензоата в дозировке 500 мг/кг массы тела в течение 60 дней (группа ДБ1) также было выявлено снижение механической прочности плечевых костей.

Удельная стрела прогиба в сравнении с группой ходе наблюдения ой К достоверно не изменялась. Разрушающий момент был меньше показателей группы Б1 в период с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 2,96%, 3,18%, 5,57% и 5,78%. В тот же временной интервал меньше контрольных показателей (Б1) были и предел прочности и минимальная работа разрушения кости – соответственно на 6,09%, 8,41%, 7,05% и 9,37%, и на 4,24%, 7,10%, 12,18% и 8,71%.

На 45 день наблюдения достоверные отли-

чия исследуемых показателей от значений группы Б1 не наблюдались.

Таким образом, в условиях группы ДБ1 наблюдалось снижение прочности плечевой кости в сравнении с группой Б1 в период до 24 дня наблюдения. При этом показатели, характеризующие качественное состояние органического компонента кости (удельная стрела прогиба и модуль упругости) от значений группы Б1 достоверно не отличались.

Сравнение с группой Д показало следующее. Удельная стрела прогиба на 3 и 15 день наблюдения была больше показателей группы К на 11,02% и 5,46%. Разрушающий момент был меньше контрольного на 3 день наблюдения на 7,59%, а предел прочности – на 3, 10 и 24 день соответственно на 6,30%, 5,48% и 6,99%. Наконец, модуль упругости и минимальная работа разрушения кости были меньше значений группы Д на 15 день на 6,04% и 5,79%.

Таким образом, в условиях группы ДБ1 наблюдалось снижение прочности плечевой кости в сравнении с группой Д в период до 24 дня наблюдения. При этом максимальные отклонения регистрировались на 10 и 15 день наблюдения – сроки активной перестройки регенерата в большеберцовой кости.

В том случае, когда сквозной дырчатый дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза большеберцовых костей наносили после окончания введения натрия бензоата в дозировке 1000 мг/кг массы тела в течение 60 дней (группа ДБ2) также было выявлено снижение механической прочности плечевых костей, выраженное сильнее, чем в группе ДБ1.

Минимальная работа разрушения плечевой кости была меньше значений группы Б2 в период с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 6,22%, 7,97%, 8,26% и 6,32%. При этом предел прочности был меньше значений группы Б2 на 10 и 15 день наблюдения на 8,48% и 8,09%, а разрушающий момент – на 15 и 24 день на 6,92% и 8,61%. Остальные показатели, характеризующие прочность плечевой кости при изгибающей деформации от показателей группы Б2 достоверно не отличались.

Таким образом, в условиях группы ДБ2 наблюдалось снижение прочности плечевой кости в сравнении с группой Б2 в период до 24 дня наблюдения. Поскольку достоверные отличия регистрировались лишь для таких показателей как разрушающий момент и минимальная работа разрушения кости, можно утверждать, что снижение прочности плечевой кости происходило преимущественно за счет изменения характеристик минерального компонента как конструкции.

Сравнение с группой Д показало, что удельная стрела прогиба была больше контрольной на 3, 15 и 24 день наблюдения на 11,02%, 5,46% и 4,43%. При этом разрушающий момент и предел прочности были меньше значений группы Д с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 7,14%, 6,63%, 4,27% и 7,21%, и на 6,94%, 8,40%, 7,06% и 8,81%. Наконец, минимальная работа разрушения кости была меньше значений группы Д с 10 по 24 день наблюдения соответственно на 7,97%, 8,26% и 6,32%, а модуль упругости на 15 день – на 5,65%.

Таким образом, в условиях группы ДБ2 наблюдалось снижение прочности плечевой кости в сравнении с группой Д, выраженное в период до 24 дня наблюдения.

**Заключение.** Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовой кости после 60-дневного введения натрия бензоата сопровождается снижением и замедлением восстановления прочности плечевых костей в сравнении с группой, где натрия бензоат не вводился. При дозировке НБ в 1000 мг/кг выраженность изменений была больше. В период реадaptации изменения прочности плечевых костей определялись до 24 дня наблюдения, в группе Б2Д выраженность отклонений была большей. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что явления «синдрома перелома», развивающиеся на фоне длительного применения натрия бензоата требуют поисков путей их фармакологической коррекции и профилактики.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейших исследованиях мы планируем обосновать пути возможной фармакологической профилактики и коррекции изменений прочности костей скелета на фоне перелома одной из них и длительного употребления в пищу натрия бензоата.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Берест А.Ю. Особенности органогенеза тимуса крыс после хронического воздействия ионизирующего излучения и пищевых добавок // Украинський морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №3. – С. 15-17.
2. Всемирный доклад о предупреждении дорожно-транспортного травматизма / Заборин Н.В., Первушин А.С., Пшеницына Н.Г. [и др.]. – М: «Весь Мир», 2004. – 280 с.
3. Западнюк В.Г. Лабораторные животные / Западнюк В.Г., Западнюк И.П., Захария Е.А. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
4. Ковешников В.Г. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей / В.Г. Ковешников, В.И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2003. – Том 1, №2. – С. 46-50.
5. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Делух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 76–84.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – Киев: «Морион», 2001. – 210 с.
7. Лузин В.И. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапатитного материала ОК-015, легированного железом, на прочность плечевой кости / В.И. Лузин, Р.В. Верескун // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 83-86.
8. Лукьянцева Г.В. Прочность костей скелета у половозрелых белых крыс после двухмесячного употребления в пищу бензоата натрия / Г.В. Лукьянцева, В.И. Лузин // XIII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної біології та здоров'я людини». Збірник наукових праць. – Випуск 13. – Миколаїв: МНУ ім. В.О. Сухомлинського, 2013. – С. 104-107.
9. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В.И. Лузин, Д.В. Ивченко, А.А. Панкратьев [и др.] // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 2 (додаток). – С. 162.
10. 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.
11. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия / Л.А. Сарафанова, Изд. 2-е.- СПб.: Изд.-во Гюрд, 2004.- 808 с.
12. Bone strength as a trait for assessing mineralization in swine: a critical review of techniques involved / T.D. Crenshaw, E.R. Peo, Jr., A.J. Lewis [et al.] // Journal of animal science. – 1981. – V. 53, № 3. – P. 827-835.
13. 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.
14. Sethi D. Предупреждение травматизма в Европе: от международного сотрудничества до реализации на местах / Sethi D., Racioppi F., Mitis F. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2010. – 88 с.

Надійшла 16.09.2013 р.  
Рецензент: доц. В.А. Пастухова