

УДК 616.716-018.4-008.9-085.276-092.4

*Е.В. Желнин*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЕКСАМЕТАЗОНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

В эксперименте на лабораторных крысах проведено морфологическое исследование влияния дексаметазона в терапевтических дозах в течение двухнедельного периода на процессы ремоделирования альвеолярной кости. Установлены нарушения в организации всех структурных компонентов челюсти (компактной кости, периодонте, губчатой кости, пульпе зуба, ветви нижней челюсти). Наиболее выражены нарушения в компактной и губчатой кости. В компактной кости обнаруживаются резорбционные полости, изолированные фрагменты костной ткани, очаги неравномерной оссификации, в губчатой – нарушение трабекулярной сети, расширение межтрабекулярных пространств, свидетельствующих о развитии остеопоротических нарушений в кости челюсти.

**Ключевые слова:** альвеолярная кость, глюкокортикоиды, патоморфология.

Учитывая чрезвычайную актуальность проблемы остеопороза, возрастающую потребность в разработке современных рекомендаций по профилактике и лечению заболевания, исследователи сосредоточили своё внимание на разработке экспериментальных моделей остеопороза, целью которых является доклиническое исследование новых антиостеопоротических лекарственных средств. Среди этих моделей – остеопороз, вызванный глюкокортикоидами. В эксперименте остеопороз вызывают введением сверхтерапевтических доз в течение длительного времени [1–4], что гарантирует 100%-ное возникновение патологии. И только единичные исследования свидетельствуют, что применение не только высоких, но и терапевтических доз глюкокортикоидов на протяжении короткого времени увеличивает количество остеокластов, что может вызывать потерю костной массы [5].

Целью данного исследования было изучить особенности ремоделирования альвеолярной кости под влиянием терапевтических доз дексаметазона, вводимого в течение короткого (двухнедельного) периода.

**Материал и методы.** Эксперименты по изучению особенностей ремоделирования

альвеолярной кости были выполнены на половозрелых крысах-самцах популяции WAG, которые содержались в стандартных условиях и получали питание в соответствии с нормами.

При работе с животными руководствовались требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986), а также Законом Украины «Про захист тварин від жорсткого поводження» (2006).

Крысы, отобранные для эксперимента, были разделены на две группы. Животные 1-й группы (8 особей) служили контролем. Животным 2-й группы (12 особей) моделировали остеопороз путём внутримышечного введения дексаметазона (раствор для инъекций) в дозе 1,675 мг/кг [5] один раз в сутки в течение 14 суток. Дозу препарата для подопытных крыс определяли с учётом коэффициента их видовой устойчивости [6]. На 15-е сутки после начала эксперимента крыс выводили из эксперимента для гистологического подтверждения развития состояния альвеолярной кости при введении дексаметазона. Исследовали нижнюю челюсть. Материал фиксировали в растворе нейтрального фор-

© Е.В. Желнин, 2012

малина с массовой долей 10 %, декальцинировали в растворе азотной кислоты с массовой долей 5 %, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, заключали в целлоидин и уплотняли в густом целлоидине параами хлороформа. Изготавливали срезы толщиной 8–10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон [7]. Анализ и фотографирование материала проводили под микроскопом MICROS с использованием цифровой фотокамеры Canon EOS-300D.

**Результаты и их обсуждение.** Нижняя челюсть у крыс контрольной группы состоит из несущего зубы тела и челюстной ветви. Тело подразделяется на резцовую и коренные части, последняя переходит в ветвь нижней челюсти. Исследование костной ткани проведено в области коренной части и ветви нижней челюсти.

Альвеолярная кость между коренными зубами представлена компактной и губчатой костью с высокой плотностью остеоцитов, располагающихся в узких лакунах. Компактная кость формирует стенки альвеолярного отростка, а губчатая кость заполняет пространство между ними. Прободающие каналы на участках неравномерно пронизывают костную ткань. Контуры прилегающей альвеолярной кости относительно равномерные (рис. 1).

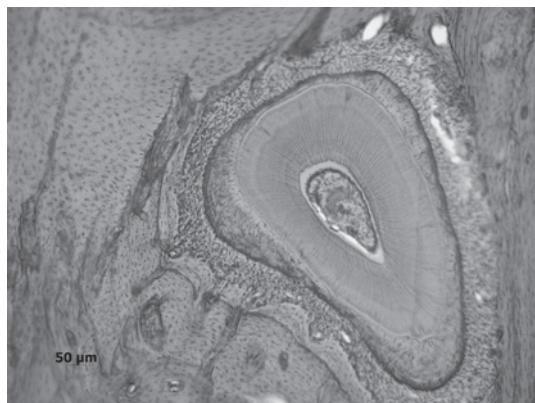


Рис. 1. Коренной зуб крысы контрольной группы, периодонт и прилегающая альвеолярная костная ткань. Высокая плотность остеоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Между корнем зуба и альвеолярной костью располагается периодонтальное пространство, в котором определяются ориентированные в косом направлении к стенке

альвеолы пучки коллагеновых волокон с высокой плотностью фибробластов между ними, а также узкие прослойки рыхлой соединительной ткани. Коллагеновые волокна формируют сложную структуру, представленную плотными и тонкими ветвящимися пучками, концы которых внедряются в цемент, а с противоположной стороны в альвеолярную кость. Остеокласты и одонтокласты отсутствуют. Макрофаги в периодонте единичны, находятся в основном в интерстициальной соединительной ткани.

Губчатая кость, заполняющая пространство между компактной костью и стенкой альвеолярного отростка, представлена широкими костными трабекулами, формирующими мелкопетлистую трабекулярную сеть, в межтрабекулярных пространствах которой находится красный костный мозг. По стенке зубной альвеолы в 2–3 слоя располагаются остеобласты, содержащие базофильную цитоплазму, что свидетельствует об их функциональной активности. Плотность остеоцитов на поверхности костных трабекул высокая.

Ветвь нижней челюсти представлена пластинчатой костной тканью с рядами параллельно расположенных остеоцитов и однородным эозинофильным матриксом. Костные каналы имеют узкие просветы, заполнены рыхлой соединительной тканью, в которой обнаруживаются кровеносные сосуды.

У подопытных крыс, получавших дексаметазон, в костной ткани челюсти выявлены выраженные нарушения в организации клеток и матрикса.

Компактная кость, формирующая наружную и внутреннюю стенки альвеолярного отростка, утрачивает компактное строение. В ней обнаруживаются резорбционные полости с кистоподобными образованиями, трещины, а также изолированные фрагменты костной ткани (рис. 2).

В периодонте отмечено нарушение сети коллагеновых волокон. На участках отсутствует прикрепление пучков коллагеновых волокон к цементу зуба, пучки коллагеновых волокон внедряются в расширенные межтрабекулярные пространства. В таких областях обнаруживаются крупные полости, заполненные отечной жидкостью.

Выявленные изменения отражают нарушения структурной организации периодон-

тальной области и костной ткани. Последние связаны с остеопенией и остеопорозом, что может быть причиной снижения прочностных свойств кости в условиях нагрузки на жевательные зубы.

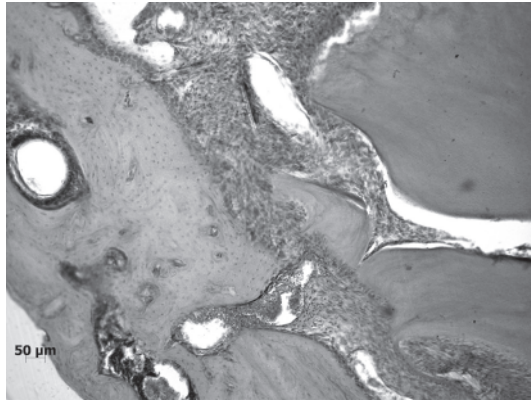


Рис. 2. Компактная кость с резорбционными полостями подопытной крысы. Нарушение организации периодонта. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

На участках компактной кости вследствие перестройки обнаруживались очаги неравномерной оссификации, линии цементации были неровными, обломочные структуры остеон окружали центральный канал. На других участках выявлялись обширные резорбционные полости, в которых располагались очаги клеточного детрита, перемежающиеся с сохранёнными островками красного костного мозга. Плотность остеоцитов в кости выражена неравномерно.

Собственно альвеолярная кость утрачивает целостность. Обнаруживаются обширные полости резорбции, что сопровождается неравномерным разрастанием соединительной ткани периодонта.

Трабекулярная сеть губчатой кости, заполняющая пространство между стенками альвеолярного отростка и собственно альвеолярной костью, нарушена. Определяются изолированные фрагменты костных трабекул с тупыми концами либо аппозиционные напластования кости (рис. 3), что может свидетельствовать о перестройке и нарушении прочностных свойств кости. Плотность клеток на участках неравномерная из-за формирования микрообластей без клеток.

В межтрабекулярных пространствах располагаются очаги клеточного детрита либо красный костный мозг с высокой плотностью

адипоцитов, что является отражением нарушения дифференцировки клеток под действием дексаметазона. Подобные изменения костного мозга в условиях действия глюкокортикоидов описаны авторами [1].

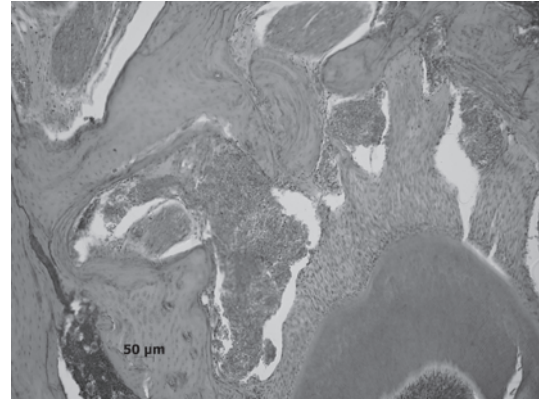


Рис. 3. Участок губчатой кости подопытной крысы. Стенка альвеолы нарушена. Ткань периодонта в виде «язычков» располагается между фрагментами губчатой кости. Очаги клеточного детрита. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

На участках формирования резорбционных полостей отмечены остеокласты, местами их плотность была высокой. Остеокласты располагались в лакунах резорбции, из-за чего стенка альвеолы имела изъеденные контуры (рис. 4).

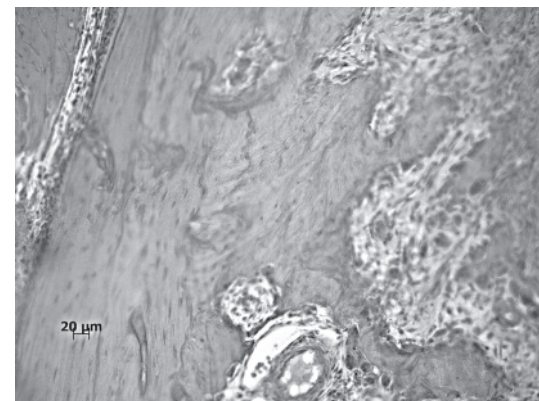


Рис. 4. Участок нижней челюсти подопытной крысы. Остеокластическая резорбция. Изъеденные контуры костных трабекул. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Строение периодонта вокруг всех зубов было нарушено как из-за деструктивных изменений в стенке альвеолы, так и организации коллагеновой сети. Если в области прикрепления пучков коллагеновых волокон к цементу их ход расположения и плотность

фибробластов сохранялись, то в участке прикреплении к стенке альвеолы выявлено нарушение сети вследствие формирования деструктивных полостей с клеточным детритом, а также сосудов с расширенными просветами, изменяющими ход коллагеновых волокон. Подобные деструктивные изменения в структуре периодонта способствуют снижению его прочностных свойств, что может привести к расшатыванию зубов.

Изменения под действием дексаметазона были выявлены и в пульпе зуба. Они заключались в формировании обширных сосудистых полостей с нарушенной эндотелиальной выстилкой, заполненных эритроцитами.

Выраженные деструктивные изменения наблюдались и в ветви нижней челюсти. Были выявлены полости резорбции, располагающиеся не только в области коренных зубов, но и в участке ветви нижней челюсти. Кроме того, в ветви нижней челюсти обнаруживались деструктивные трещины и щели, вероятно, связанные с ослаблением костной ткани под действием дексаметазона. Трещины располагались по линиям склеивания или в поперечном направлении.

Плотность остеоцитов в таких участках была снижена. Отмечены области с обломочными структурами остеонов, а также очаги неравномерной оссификации матрикса и лакун остеоцитов. Остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, имели слабо окрашенные ядра и нечёткие контуры цитоплазмы, что свидетельствует о нарушении их функционирования. Линии цементации были ярко базофильными и неравномерными.

Таким образом, воздействие дексаметазона в терапевтических дозах в течение двух недель у крыс проявляется нарушениями организации всех структурных компонентов

челюсти с наиболее выраженными проявлениями в компактной и губчатой костях.

#### **Выводы**

1. Под влиянием дексаметазона в терапевтических дозах в компактной кости формируются обширные полости резорбции, появляются трещины и щели, снижается плотность остеоцитов, нарушается организация матрикса из-за формирования очагов неравномерной оссификации.

2. Воздействие дексаметазона на губчатую кость проявляется нарушением ремоделирования – структура трабекулярной сети изменена из-за формирования одиночных костных трабекул, утрачивающих связь с другими трабекулами. Имеют место снижение их ширины, неравномерность контуров, низкая плотность остеоцитов и остеобластов. Межтрабекулярные пространства расширены. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о развитии остеопоротических нарушений в кости челюсти.

3. Изменения в области периодонта под влиянием дексаметазона связаны с нарушением организации пучков коллагеновых волокон и прикреплением их к цементу зуба. Выявлено формирование деструктивных полостей с клеточным детритом. Кроме того, утрата целостности альвеолярной стенки приводит к разрастанию ткани периодонта в трещины и расширенные межтрабекулярные пространства.

**Перспективность исследования.** Данные о нарушениях ремоделирования альвеолярной кости даже в короткий период применения дексаметазона в терапевтических дозах делают актуальным изучение процессов регенерации альвеолярной кости при её травме в условиях приёма дексаметазона, что и составит цель наших дальнейших исследований.

Автор выражает сердечную благодарность за консультативную помощь в проведении настоящего исследования заведующей лабораторией морфологии соединительной ткани ГУ «Институт патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України» доктору биологических наук профессору Дедух Нинель Васильевне.

#### **Список литературы**

1. Wang Y. Effects of methylprednisolon on bone formation and resorption in rats / Y. Wang, M. Ohtsuka-Isoya, P. Shao // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 90. – P. 236–246.
2. Glucocorticoid inhibits bone regeneration after osteonecrosis of the femoral head in aged female rats / R. Takano-Murakami, K. Tokunaga, N. Kondo [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 217. – P. 51–58.

3. Osteoporosis induction in animal model / K. Kaven, R. Ibrahim, M. Z. AbuBakar, T. A. Ibrahim // Am. J. Animals and Veterinary Sciences. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 139–145.
4. Экспериментальный остеопороз / В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, Н. В. Григорьева, И. В. Гопкалова. – К., 2012. – 97 с.
5. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A. Y. Yasear, S. A. Namouda // Iraqi J. Veterinary Sciences. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 13–16.
6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 542 с.

**Є.В. Желнін**

**ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ ПІД ВПЛИВОМ ДЕКСАМЕТАЗОНУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

В експерименті на лабораторних щурах проведено морфологічне дослідження щодо впливу дексаметазону в терапевтичних дозах протягом двох тижнів на процеси ремоделювання альвеолярної кістки. Встановлено порушення в організації усіх структурних компонентів щелепи (компактній кістці, періодонті, губчастій кістці, пульпі зуба, гілці нижньої щелепи). Найбільш виражені порушення в компактній і губчастій кістці. В компактній кістці знайдено резорбційні порожнини, ізольовані фрагменти кісткової тканини, осередки нерівномірної осифікації, в губчастій – порушення трабекулярної сітки, розширення міжтрабекулярних просторів, що свідчить про розвиток остеопоротичних уражень в кістці щелепи.

**Ключові слова:** альвеолярна кістка, глюкокортикоїди, патоморфологія.

**E.V. Zhelnin**

**PECULIARITIES OF THE ALVEOLAR BONE REMODELLING UNDER THE INFLUENCE OF DEXAMETHASONE (EXPERIMENTAL STUDY)**

In experiment on white rats morphological study of influence of dexamethazone in therapeutic doses for 2 weeks on alveolar bone remodelling was performed. Disturbances of the organization of all the structural components of the jaw (compact bone, periodontal, trabecular bone, dental pulp, the branches of the lower jaw) were shown. The most pronounced disturbances were in the compact and trabecular bone. In compact bone resorptive cavities, isolated fragments of bone tissue, the areas of non-uniform ossification are found; in trabecular bone disturbances of trabecular meshwork, widening of intratrabecular spaces, indicating the development of osteoporotic bone disorders in the jaw, are observed.

**Key words:** alveolar bone, glucocorticoids, pathomorphology.

Поступила 07.06.12