

РЕГЕНЕРАЦІЯ КОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДІАБЕТЕ 2 ТИПА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ІСЛЕДУВАННЯ)

Дедух Н.В.¹, Сыкал А.А.²

¹ГУ «Інститут патології позвоночника і суглобів ім. проф. М.І. Ситенко НАМН України»,
² Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

Резюме. У крыс с моделированным сахарным диабетом 2 типа методами морфологии исследована регенерация кости на 3, 7 и 28 сутки. Выявлено нарушение хемотаксиса клеток в костном дефекте, нарушение пролиферации и дифференцировки клеток фибробластического и остеобластического дифференцированных. На 28 сутки в регенерате зрелость тканей регенерата в опытной серии была ниже, чем у контрольных животных. Зафиксировано нарушение организации минерального матрикса регенерата – коллагена и гликозаминогликанов.

Ключевые слова: крысы, сахарный диабет 2 типа, репаративный остеогенез, коллагены I и III типов, сульфатированные гликозаминогликаны.

Актуальность

Сахарный диабет (СД) занимает в структуре заболеваемости в экономически развитых странах одно из ведущих мест. В мире 382 млн. людей имеют это заболевание. Предполагают, что к 2035 году распространенность СД возрастет до 592 млн. больных. Из общего количества пациентов СД 2 типа болеют 316 млн. человек, а к 2035 году предполагается увеличение количества пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе до 471 млн. [1]. В Украине по состоянию на 1 января 2015 г. (без учета Луганской и Донецкой областей, а также АР Крым) зарегистрировано 1 млн. 198,5 тыс. больных СД, что составляет 2,9% от всего населения [2]. Среди больных 90% имеют диагноз СД 2 типа. Высокая распространенность позволяет охарактеризовать это заболевание как неинфекционную пандемию [3]. В последние годы получены убедительные доказательства о том, что пациенты с СД как 1, так и 2 типов, находятся в группе повышенного риска переломов, связанных с развитием у них остеопении и остеопороза [4, 5], при этом имеет место нарушение репаративного остеогенеза [6, 7].

Регенерация кости после перелома – это уникальный физиологический процесс, который заканчивается полным восстановлением костной ткани в травмированной области. Однако, несмотря на заложенные генетические возможности регенерации, процент нарушения репаративного остеогенеза (замедленная консолидация, формирование псевдоартроза и несращения) достаточно высокий, а при СД 2 типа достигает от 8 до 32% [6]. Кроме того, гипергликемия при СД

проявляется снижением пролиферации и дифференцировки клеток фибробластического, хрящевого и остеобластического дифференцированных, принимающих участие в регенерации.

Исследования на экспериментальных моделях животных в условиях моделирования СД дают возможность охарактеризовать различные звенья репаративного остеогенеза. Установлено, что у животных на фоне смоделированного СД на 16 сутки после воспроизведения перелома бедренной кости в 1,9 раза повышается плотность остеокластов, уровень и-РНК, кодирующей фактор некроза опухоли-альфа, колониестимулирующий фактор и экспрессия остеобластами рецепторов RANKL, стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов [7]. Зафиксировано повышение площадей, занимаемых хондроидом, однако замещение хондроида костной тканью нарушено.

В другом исследовании по данным изучения активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы получены данные о снижении активности остеокластов у животных с СД 2 типа [8].

На фоне стрептозоцито-индуцированного СД у животных выявлено снижение пролиферации и дифференцировки остеобластов, формирования в регенерате костной ткани, что приводит к снижению механической прочности кости [9, 10, 11]. Через две недели после воспроизведения травматического повреждения кости у животных с СД показатели, полученные при растяжении регенерата, были на 29% ниже по сравнению с контрольными животными. Кроме того, выявлено снижение прочности регенерата на 50% [12].

Замедление репаративного остеогенеза может быть связано со снижением факторов роста, продуцируемых остеобластами. На основе методов иммуногистохимического анализа доказано, что снижение в области травматического повреждения уровня трансформирующего фактора роста бета-1, тромбоцитарного фактора роста-Б, инсулиноподобного фактора роста-1 у животных с моделированным СД по сравнению с контролем, что является одной из причин замедленного костеобразования [13].

Если в экспериментальных исследованиях можно детально изучить особенности репаративного остеогенеза, то в клинических условиях это намного сложнее [6, 14]. Наряду с представленными в литературе данными необходимо детально исследовать стадийно-временные характеристики регенерации кости у животных с моделированным СД 2.

Цель исследования – изучить морфологические особенности посттравматической регенерации кости у крыс на фоне моделирования СД 2 типа.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 30 белых лабораторных крысах популяции ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины». Негенетическую форму СД 2 типа воспроизвели согласно модели, разработанной Islam S., Choi H. [15]. С этой целью 15 белым лабораторным крысам-самкам 2-х мес. возраста интраперитонеально вводили никотинамид 230 мг/кг с последующим внутрибрюшинным введением 65 мг/кг стрептозотоцина («Sigma», США). В ранее проведенных нами исследованиях глюкозы, аминотрансфераз и показателей липидного обмена доказано развитие у животных СД 2 типа [16].

Через 28 суток в метаэпифизарной области дистального отдела бедренной кости крыс воспроизводили транскортикальный дефект. При выполнении оперативного вмешательства использовали общее обезболивание. Препараты вводили внутримышечно, аминазин – 10 мг/кг живой массы, кетамин – 50 мг/кг живой массы. После погружения животных в наркоз и обработки области оперативного вмешательства по латеральной поверхности в метадиафизе дистального отдела бедренной кости осуществляли продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки. Разъединяли слои мышц. Затем с помощью зубоврачебного бора воспроизводи-

ли дефект (2x2 мм). Рану ушивали. После операции животные находились под постоянным наблюдением. Аналогичный транскортикальный дефект был воспроизведен 15 животным без диабета, которые в последующем использованы в качестве контрольной группы. Крыс выводили из эксперимента на 3, 7 и 28 сутки.

Эксперименты проведены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используют в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и Закона Украины о гуманном отношении к подопытным животным [17, 18].

Для гистологических исследований выделяли бедренную кость с областью дефекта у животных контрольной и опытной групп. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей крепости, декальцинировали в 5% растворе азотной кислоты и заключали в целлоидин. Для световой микроскопии срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон [19]. Анализировали окрашенные срезы под микроскопом AxioStar Plus (Австрия).

Подсчет клеток в области регенерата проводили на 3 сутки после воспроизведения дефекта, площади тканей регенерата оценивали на 28 сутки, используя метод Автандилова Г.Г. [20].

Гистохимические исследования включали оценку основного компонента костной ткани – коллагена I и III типов. Коллаген I типа, это основной компонент органического матрикса кости, коллаген III типа – составляющий строуму фиброретикулярной ткани при регенерации кости. Для оценки распределения коллагена в регенерате поставлена реакция с сириусом красным [21]. Для оценки гликозаминогликанов срезы окрашивали толуидиновым синим при pH 2,5 для выявления сульфатированных гликозаминогликанов – хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата [22]. Анализ срезов с поставленными гистохимическими реакциями проводили в поляризованном свете (поляризационный микроскоп Olympus BX 53, Япония).

Статистический анализ цифровых показателей проводили на основе общепринятых методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и IBM, SPSS, Statistics 20. Для выявления статистических отличий между группами сравнения применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 3 сутки в области дефекта бедренной кости выявлены остатки кровяного сгустка, нити фибрина, скопления эритроцитов и клетки различных дифферонов, различающиеся по составу и количеству у животных опытной и контрольной групп.

В контрольной группе у животных в регенерате выявлены фибробласты, малодифференцированные соединительнотканые клетки с округлыми ядрами, окруженные узким ободком цитоплазмы, а также единичные макрофаги с обильной базофильной цитоплазмой. Отдельные макрофаги в цитоплазме содержали плотные гранулы, что свидетельствует об активизации очистительной функции костного дефекта от деструктивных масс. Обнаружены новообразованные сосудистые щели без четко оформленных стенок и расширенные кровеносные сосуды.

У животных с СД 2 типа в области регенерата среди клеточных элементов преобладали нейтрофилы, лимфоциты и малодифференцированные соединительнотканые клетки. Плотность макрофагов и фибробластов была низкой. Остеобласты отсутствовали. Сосуды синусоидного типа имели широкие просветы, плотность сосудов по сравнению с контрольными животными была низкой, что свидетельствует о замедлении ангиогенеза.

Был проведен количественный анализ клеточного состава регенерата у животных с моделированным СД 2 типа и животных контрольной группы.

Установлено, что у животных с СД 2 типа количество нейтрофилов в области травматического повреждения было повышено на 175,7%, количество лимфоцитов и макрофагов было снижено на 41,3 и 73,7%, фибробластов – на 40,2% по сравнению с контролем. Остеобласты у животных с СД 2 типа в области регенерата не выявлены.

У животных с моделированным СД 2 типа на 7-е сутки в области дефекта, располагающегося между фрагментами кортекса, выявлены поля фиброретикулярной ткани, которая находилась также в краевых отделах дефекта, формируя периост. Фиброретикулярная ткань состояла из клеток фибробластического и остеобластического дифферонов с преобладанием фибробластов различной зрелости. Плотность остеобластов была низкой, клетки формировали остеоид в основном в глубоком отделе дефекта.

В области губчатой кости, прилежащей к области травматического повреждения, у животных с СД 2 типа, располагались единичные вытянутые новообразованные костные трабекулы, прорастающие в область фиброретикулярной ткани. Плотность остеобластов на краевых поверхностях трабекул была низкой, на поверхности трабекул выявляли редко расположенные остеоциты. Остеокласты были единичны и располагались в основном в краевых отделах костных трабекул с деструктивными нарушениями. Кровеносные сосуды в фиброретикулярной ткани были единичные, они имели узкие просветы. В прилежащей к дефекту материнской губчатой костной ткани у животных с СД 2 типа выявлены деструктивные нарушения, проявляющиеся отсутствием остеоцитов на костных трабекулах. Характерной особенностью было формирование очагов лизиса и трещин на костных трабекулах, единичные из которых были заполнены фиброретикулярной тканью.

В отличие от животных с СД, у животных контрольной группы новообразованные костные трабекулы располагались как в глубине дефекта, так и в его краевых отделах, формируя мелкопетлистую сеть. Фиброретикулярная ткань перемежалась с остеоидом с высокой плотностью остеобластов. Непосредственно над областью травматического повреждения сформирован периост, состоящий из рыхло расположенных пучков коллагеновых волокон, а над фрагментами материнской кости, прилежащими к области регенерации, выявлено формирование костного периостального регенерата, состоящего из костных трабекул, образующих сеть. В межтрабекулярных пространствах зафиксировано формирование красного костного мозга.

Изучение сульфатированных гликозаминогликанов в области травматического повреждения выполнено на основе поляризационно-оптического исследования. В новообразованной костной ткани, соединяющей фрагменты кортекса и в области дна дефекта, у животных с СД 2 типа выявлено, что рефракция этих макромолекул была слабее по сравнению с прилежащей материнской костью и регенератом контрольных животных. В области формирования фиброретикулярной ткани присутствовали очаги метахромазии гликозаминогликанов, однако не отмечено рефракции, что свидетельствует о нарушении ориентационно-упорядоченного расположения макромолекул. У животных контрольной груп-

пы рефракция ГАГ отмечена в областях расположения фиброретикулярной ткани и в новообразованной костной ткани.

При оценке состояния коллагена I типа в области регенерата обращала на себя внимание слабая рефракция. В области расположения фиброретикулярной ткани отмечено формирование тонких коллагеновых волокон, дающих зеленую рефракцию, что характерно для коллагена III типа.

В опытной и контрольной группах животных на 28 сутки исследования структура костной ткани регенерата отличалась от прилежащей материнской кости (рис. 1 А, Б), что связано с продолжающейся перестройкой регенерата.

В зоне дефекта у контрольных животных сформирован костный регенерат между фрагментами кортекса, костные трабекулы имеют различную ширину, сливаясь на участках, формируют пластинчатую кость.

У животных с СД 2 типа присутствовали обширные поля фиброретикулярной ткани, костные трабекулы формировались из глубоких отделов дефекта, прорастая в фиброретикулярную ткань.

При оценке типов коллагена в поляризованном свете в центральных отделах у животных контрольной группы в области кортекса материнской кости как у животных контрольной, так и опытной групп, выявлена, наряду с I типом коллагена, рефракция и коллагена III типа. Присутствие III типа коллагена отражает процесс перестройки кортекса вследствие посттравматических нарушений и замещения очагов лизиса ко-

сти новообразованной грубоволокнистой костной тканью.

При исследовании регенерата у животных с СД 2 типа, выявлено, что коллагеновая основа фиброретикулярной ткани представлена в основном незрелым коллагеном I типа, который дает в поляризованном свете рефракцию желтого цвета. В регенерате также обнаружены участки костной ткани, содержащие зрелый коллаген I типа, характеризующийся красным свечением. В области губчатой костной ткани обнаружены лишь единичные костные трабекулы, которые не формировали сеть и были выполнены незрелым коллагеном I типа и содержали участки коллагена III типа.

У контрольных животных новообразованная костная ткань в регенерате была представлена коллагеном I типа, лишь на небольших участках располагался коллаген III типа.

После окраски препаратов толуидиновым синим в поляризованном свете в регенерате выявлена рефракция сульфатированных гликозаминогликанов, которая была неравномерная на участках. Как и при оценке коллагеновой сети, яркую рефракцию гликозаминогликанов наблюдали в регенерате контрольных животных, в областях, прилежащих к кортексу. В центральных отделах регенерата рефракция гликозаминогликанов у контрольных животных была слабая, а у животных с СД 2 типа отсутствовала.

Для объективизации проведенного морфологического исследования был проведен морфометрический анализ состояния тканеспецифических структур регенерата у животных контрольной группы и с моделированным СД 2 типа.

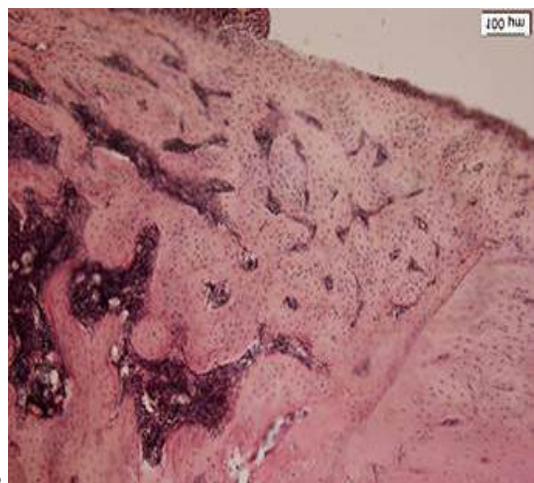
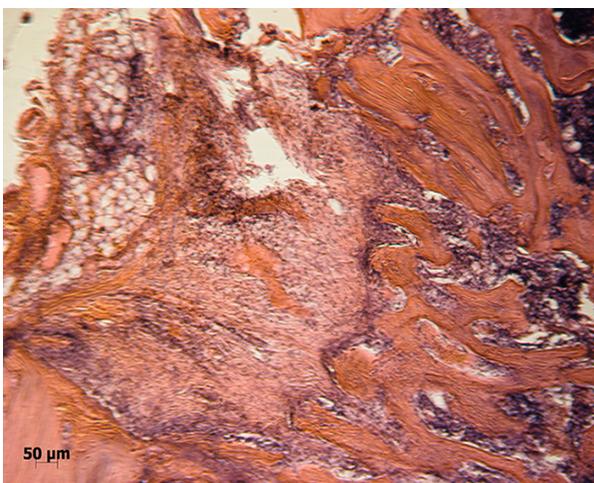


Рис. 1. Область травматического повреждения кости: А) фиброретикулярная и костная ткани регенерата (ув. $\times 100$); Б) новообразованная костная ткань (ув. $\times 200$). Гематоксилин и эозин.

Установлено, что по составу тканей, располагающихся в дефекте, отличительных особенностей не выявлено. Однако различия отмечены по результатам оценки площадей тканей в регенерате, сформировавшихся в области дефекта на этот срок.

Так, площадь фиброретикулярной ткани у животных с СД 2 типа была на 342,1% больше по сравнению с дефектами контрольных животных. Присутствие фиброретикулярной ткани в области дефекта свидетельствует о незавершенности репаративного остеогенеза.

Грубоволокнистой костной ткани в дефектах животных опытной группы было на 59,1% больше, чем в контрольной. Наиболее выраженные отличия выявлены по показателю площади пластинчатой костной ткани. В дефектах контрольной группы животных площадь, занимаемая пластинчатой костной тканью, была на 53,2% больше, чем в дефектах животных с СД 2 типа.

Обсуждение результатов исследования

Проведено морфологическое изучение регенерации костной ткани у крыс в условиях моделирования СД 2 типа по сравнению со здоровыми животными. Сроки исследования включали 3, 7 и 28 сутки, охватывающие основные стадии репаративного остеогенеза, характерные для крыс: стадию воспаления, пролиферации и дифференцировки клеток (3 сутки), стадию формирования тканеспецифических структур регенерата (7 сутки) и стадию формирования костного регенерата [23].

Ранние сроки регенерации являются важными для формирования «критического» пула клеток в области регенерата, так как на основе клеток с остеогенными потенциями формируются тканеспецифические структуры регенерата [24]. При оценке клеточного состава регенерата выявлено, что плотность и состав клеток, заполняющих область дефекта, различается у животных опытной и контрольной групп. У животных с СД 2 типа повышена в регенерате плотность нейтрофилов. Нейтрофилы на ранних этапах остеогенеза выполняют важную функцию, секретируя различные цитокины, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток, а также осуществляющие фагоцитоз. Однако их повышенная плотность в области травматического повреждения свидетельствует о задержке перестройки кровяного сгустка.

В области костного дефекта зафиксировано снижение на 41,3% лимфоцитов и на 73,7% ма-

крофагов. Функция макрофагов в регенерации плюрипотентна. Макрофаги выполняют как секреторную роль, выделяя около 60 монокинов, регулирующих локальные процессы в области травматического повреждения, так и фагоцитирующую, способствуя очищению раны [24]. Кроме того, важной функцией макрофагов является экспрессия колониестимулирующего фактора, обеспечивающего пролиферацию и активирование биосинтетической функции эндотелиоцитов, и, соответственно, формирование сосудов. В связи с этим, снижение количества макрофагов в области дефекта нарушает формирование регенерата, что может привести к замедлению репаративного остеогенеза.

Для формирования полноценного костного регенерата необходимо достаточное количество остеобластов в области травматического повреждения. В результате проведенного морфометрического анализа выявлено, что если в дефектах контрольной группы животных на 3-е сутки формирования регенерата обнаруживаются клетки остеобластического дифферона, то в регенерате животных с СД 2 типа остеобласты отсутствовали, что свидетельствует о нарушении механизмов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку этих клеток. Одним из механизмов, влияющих на остеобласты при СД 2 типа, может быть снижение инсулиноподобного фактора роста-1, функции которого многообразны, в том числе стимуляция метаболизма остеобластов, а также других факторов роста [11, 25]. Снижение факторов роста при СД приводит к нарушению экспрессии остеобластами белков костного матрикса и его минерализации. На этот же срок исследование нами зафиксировано снижение ангиогенеза в области травматического повреждения кости. Проведенное нами исследование по изучению клеточного состава поддерживает имеющуюся гипотезу, что при СД нарушение заживления перелома происходит уже на ранней фазе регенерации кости [26].

Используя гистохимический метод поляризационно-оптического исследования органического матрикса регенерата – типов коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов, нами установлено, что фактором риска заживления перелома может быть нарушение биосинтеза коллагена. В литературе представлены данные о снижении биосинтеза коллагена X типа у животных с СД при регенерации, протекающей с формированием хондроиды [27]. Нами выявлено, что в об-

ласти регенерата у животнох с СД 2 типу присутствует коллаген I типу різничної зрелості, а також коллаген III типу

На кінцевий термін нашого дослідження – 28 днів, регенерат в області травматичного пошкодження кістки по зрелості кісткових структур, присутствию полів фібронетикюлярної тканини, організації органічного матрикса відрізняється від такового у контрольних животнох, то єсть має місце затримання регенерації кістки.

Проведене нами дослідження показало, що порушення якості регенерації кісткової тканини при СД 2 типу вимагає всебічного підходу ортопеда-травматолога до прогнозування ризику порушення репаративного остеогенеза і вимагає адекватної патогенетичної терапії в умовах перелому.

Вывод

Таким чином, затримання регенерації кістки у животнох с СД 2 типу пов'язано з ранньої стадії – зниженням проліферації і диференціювання кліток, ангиогенеза, на пізніх стадіях – порушенням органічного матрикса кістки – коллагена і глікозаміногліканів.

Литература

1. *Jackuliak P., Killinger Z., Payer J.J.* Bone quality in diabetes mellitus type 2 // Presented at Bone Abstracts European Calcified Tissue Society Congress, 2014. – P. 215.
2. *Соколова Л.* Распространенность сахарного диабета в Украине увеличилась в полтора раза / 2015. – Режим доступа: <http://telegraf.com.ua/zhizn/zdorove/2195284-rasprostranennost-saharnogo-diabeta-v-ukraine-uvelichilas-v-polтора-raza.html>.
3. *Zimmet P.Z.* The growing pandemic of type 2 diabetes – a crucial need for prevention and improved detection // *Medicografia.* – 2011. – 33 (106). – P. 15-21.
4. *Kurra S., Siris E.* Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2011. – 27 (5). – P. 430-435.
5. *Janghorbani M., van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B.* Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – 166. – P. 495-505.
6. *Sadighi A., Bazavar M., Niafar M. et al.* Effect of diabetes mellitus type II on long bones fractures healing // *Advances in Bioscience and Clinical Medicine.* – 2015. – 3 (3). – P. 10-16.
7. *Kayal R.A., Tsatsas D., Bauer M.A.* Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity // *J. Bone Miner. Res.* – 2007. – 22 (4). – P. 560-568.
8. *Ломова А.В.* Состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в пре- и постменопаузе: автореф. дис. на получение степени канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Эндокринология» / Новосибирск, 2014. – 24 с.

9. *Gandhi A., Beam H.A., O'Connor J.P.* The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing // *Bone.* – 2005. – 37. – P. 482-490.
10. *Gooch H.L., Hale J.E., Fujioka H.* Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes // *Connect. Tissue Res.* – 2000. – 4. – P. 181-191.
11. *Brown M.L., Yukata K., Farnsworth C.W.* Delayed fracture healing and increased callus adiposity in a C57bl/6j murine model of obesity-associated type 2 diabetes mellitus // *PLOS ONE.* – 2014. – 9 (6). – P. 1-11.
12. *Macey L.R., Kana S.M., Jingushi S.* Defects of early fracture-healing in experimental diabetes // *J Bone Joint Surg [Am].* – 1989. – 71-A. – P. 722-733.
13. *Lin S.S.* Impaired bone healing in patients with diabetes mellitus / 2015. – Режим доступа: http://www.uhnj.org/specialized_services/trauma/impaired.htm.
14. *Bibbo C., Lin S.S., Beam H.A., Behrens F.F.* Complications of ankle fractures in diabetic patients // *Orthop. Clin. North Am.* – 2001. – 32. – P. 113-133.
15. *Islam S., Choi H.* Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study // *Pharmacology.* – 2007. – 79. – P. 243-249.
16. *Сикал О.О., Леонтьєва Ф.С.* Метаболічні показники організму щурів з модельованим цукровим діабетом 2 типу та травмою кістки // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 4, 1 (124). – С. 139-141.
17. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Текст] / Верховна Рада України. – Офіц. вебсайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
18. Закон України №3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Стаття 26).
19. *Саркисов Д.С., Перов Ю.Л.* Микроскопическая техника / М.: Медицина, 1996. – 542 с.
20. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия / М.: Медицина, 1990. – 381 с.
21. *Li X.J., Lei T., Gao J.H.* Detection of collagens in hypertrophic scars by picrosirius polarization method // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* – 2002. – 422 (3). – P. 217-219.
22. *Керн М., Модии Л., Дедух Н.В. и др.* Принципы поляризационно-оптического анализа в изучении соединительной ткани // Архив анат., гистол. и эмбриол. – 1985. – 88 (6). – С. 5-12.
23. *Дедух Н.В., Малышкина С.В., Дурсунов А.М.* Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – 2. – С. 40-45.
24. *Корж Н.А., Дедух Н.В.* Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – 1. – С. 77-84.
25. *Yamaguchi T.* Bone fragility in type 2 diabetes mellitus // *WJO.* – 2010. – 1 (1). – P. 3-9.
26. *Paglia D.N., Mehta S.K., Mason K. et al.* Diabetes affects fracture healing at cellular level // *Lower extremity review.* – 2010. – 11. – Режим доступа: <http://lermagazine.com/article/diabetes-affects-fracture-healing-at-cellular-level>.
27. *Gooch H.L., Hale J.E., Fujioka H.* Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes // *Connect. Tissue Res.* – 2000. – 41 (2). – P. 81-91.

BONE REPAIR UNDER TYPE 2 DIABETES MELLITUS (EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

Dedukh N.V.¹, Sykal A.A.²

¹ SE «Sytenko Institute Spine and Joint Pathology NAMS Ukraine»,

² Kharkiv Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

In developed countries diabetes mellitus occupies one of the leading places in structure of diseases. It is known that during the development of diabetes bone quality decreases, increases risk of fracture and nonunion.

Aim to study post-traumatic bone regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. No genetic forms of type 2 diabetes was reproduced according to the model developed by Islam S., Choi H. [2007]. For this purpose, 15 white laboratory rats (female, 2 months age) were intraperitoneally administered with nikotinamid (230 mg/kg), followed by intraperitoneal administration (65 mg/kg) of streptozotocin. Defect (2x2 mm) was reproduced using dental bor in the metaphysis of the distal femur. Bone regeneration at 3, 7 and 28 days in rats with type 2 diabetes and control group was studied by morphology methods. Histochemical topo-optical studies include an assessment of the main component of matrix bone – collagen types I and III, sulfated glycosaminoglycans.

Results. On 3^d day in animals with type 2 diabetes studies in the regenerate among cellular elements were prevailed by neutrophils, lymphocytes, and undifferentiated connective tissue cells. The density of macrophages and fibroblasts was low. Osteoblasts were absent. The density of blood vessels when compared to control animals was low, indicating a slowing of angiogenesis. On 28th day into regenerate of the animals with type 2 diabetes fibroreticular tissue area was at 342.1% more than in the control animals with defects. The area occupied by lamellar bone tissue was reduced by 46.8%. In the regenerates in animals with type 2 diabetes, type I collagen was present with different maturity and large areas of type III collagen, refraction of glycosaminoglycans was broken.

Conclusion. Slowing bone regeneration in animals with type 2 diabetes is associated with early stage – reduction of cell proliferation and differentiation, angiogenesis, in the later stages – in violation of the organic matrix of the bone – collagen and glycosaminoglycans.