

УДК 616.717.45-091.8:616.718.5-085
<https://doi.org/10.23888/HMJ202193359-368>

Структурное состояние диафиза плечевой кости после имплантирования в большеберцовую кость гидроксилатапата и перорального введения препаратов кальция

В. И. Лузин¹, А. Л. Кочьян², В. Н. Морозов^{3✉}, Е. Н. Морозова³

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика

²Старицкая центральная районная больница, Старица, Тверская область, Российская Федерация

³Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Виталий Николаевич Морозов, morozov_v@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Остеопороз и остеопении являются самыми распространенными метаболическими заболеваниями скелета, приводящими к потере костной массы, что в свою очередь способствует росту числа переломов, возникающих на их фоне. Необходимо отметить, что последние, часто требуют не только коррекции фосфорно-кальциевого обмена, но и проведения костно-пластических операций.

Цель. Изучить структуру середины диафиза плечевой кости после пластики материалом ОК-015 дефекта большеберцовых костей и обосновать возможности коррекции «Биомином МК» ее нарушений.

Материалы и методы. Эксперимент поставлен на 210 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г: А-группа — контроль, в Б-группе перфорировали большеберцовые кости, в В-группе производили пластику дефекта материалом ОК-015. В Г-группе после перфорации и в Д-группе после имплантации применяли «Биоин МК» внутривенно через зонд из расчета 90 мг/кг/сутки.

Результаты. Перфорация большеберцовых костей сопровождалась усилением резорбтивных процессов и угнетением костеобразования в диафизе плечевых костей с максимальными отклонениями к сроку в 30 суток после операции. Имплантирование материала ОК-015 сопровождалось до 15 суток усугублением выявленных отклонений; в более поздние сроки восстановление структуры середины диафиза происходит быстрее. При внутривенном зондовом введении «Биомина МК» после костной пластики к 7 и 15 суткам структура середины диафиза плечевых костей изменялась сильнее, но к 30 и 60 суткам после имплантирования толщина слоя наружных генеральных пластинок была больше, чем в В-группе на 3,77 и 4,27%, а толщина остеонного слоя, слоя внутренних генеральных пластинок и диаметр остеонов к 60 суткам — больше на 3,51, 6,46 и 18,64%.

Выводы. Введение «Биомина МК» при имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015 сопровождается восстановлением структуры середины диафиза плечевых костей, преимущественно с 30 по 60 сутки после операции.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, гидроксилатапатит, диафиз, остеон, препараты кальция

Для цитирования:

Лузин В. И., Кочьян А. Л., Морозов В. Н., Морозова Е. Н. Структурное состояние диафиза плечевой кости после имплантирования в большеберцовую кость гидроксилатапата и перорального введения препаратов кальция // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 3. С. 359–368. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193359-368>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202193359-368>

Structural state of diaphysis of humeral bone after implantation of hydroxylapatite into tibia and oral administration of calcium medications

Vladislav I. Luzin¹, Artur L. Koch'yan², Vitaliy N. Morozov³✉, Elena N. Morozova³

¹Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

²Staritsa Central Regional Hospital, Staritsa, Tver region, Russian Federation

³Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Corresponding author: Vitaliy N. Morozov, morozov_v@bsu.edu.ru

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteoporosis and osteopenias are the most common metabolic diseases of skeleton leading to loss of bone mass, which in turn contributes to increase in the incidence of fractures occur against their background. To note, bone fractures often require not only correction of phosphorus-calcium metabolism, but also bone-plastic operations.

AIM: To investigate the structure of the middiaphysis of the humeral bone after plastic surgery of the tibia defect with OK-015 material and substantiate the possibilities of correction of its damages by “Biomin MK”.

MATERIALS AND METHODS: The experiment involved 210 male laboratory rats with initial body weight from 135 to 145 g: group A — control, in group B perforation of the tibia, in group C filling of the defect with OK-015 material. In the group D after perforation and in the group E after implantation, “Biomin MK” was used intragastrically through a tube at a dose of 90 mg/kg/day.

RESULTS: Perforation of the tibia was accompanied by an increase in resorptive processes and inhibition of bone formation in the diaphysis of the humeral bone with maximum deviations by the 30th day after surgery. The implantation of the OK-015 material was accompanied by aggravation of the identified alterations within 15 days, but in the later period, the structure of the middiaphysis recovered faster. With intragastric administration of “Biomin MK” through a tube after the bone plasty, the structure of the middiaphysis of the humeral bones showed more evident changes by the 7th and 15th day, but by the 30th and 60th day after the implantation, the thickness of the layer of the external circumferential lamellae was greater than in group C by the 3.77% and 4.27%, and the thickness of the internal circumferential lamellae and the diameter of osteons by the 60th day — by 3.51%, 6.46% and 18.64%.

CONCLUSIONS: The administration of “Biomin MK” during implantation of OK-015 material into the tibia is accompanied by the restoration of the structure of the middiaphysis of the humeral bones, mainly from the 30th to 60th days after the surgery.

Keywords: rats, bone defect, hydroxylapatite, diaphysis, osteon, calcium medications

For citation:

Luzin V. I., Koch'yan A. L., Morozov V. N., Morozova E. N. Structural state of diaphysis of humeral bone after implantation of hydroxylapatite into tibia and oral administration of calcium medications. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):359–368. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193359-368>.

Обоснование

Остеопороз и остеопении являются самыми распространенными метаболическими заболеваниями скелета, приводящими к потере костной массы, к изменению строения скелета на разных уровнях структурной организации, и, как следствие, к снижению прочности костей и возникновению низкоэнергетических остеопоротических переломов [1]. Только в Российской Федерации в группу потенциального риска низкоэнергетических переломов входит 24% (34 млн.) жителей, а по прогнозам к 2050 г. эта цифра вырастет на 35% [2, 3].

Факторами риска развития остеопороза и остеопении выступают самые различные агенты: препубертатный скачок роста, старение, гиподинамия, применение различных лекарственных средств (глюкокортикоиды, антиконвульсанты и др.), заболевания пищеварительной, мочеполовой, эндокринной и иммунной систем и многие другие [4, 5].

К таким агентам относится и повреждение костей в результате переломов, которое сопровождается целым комплексом адаптивных реакций на уровне целостного организма: непосредственно после повреждения со стороны практически всех систем организма. В момент перелома происходит адаптивная реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на повреждение и болевой шок. Несколько позднее иммунная система обеспечивает острый неспецифический иммунный ответ. Затем эндокринная система обеспечивает метаболические изменения, направленные на мобилизацию минеральных веществ из депо — из неповрежденных отделов скелета. Данные метаболические изменения направлены на мобилизацию солей кальция и фосфора из неповрежденных отделов скелета для обеспечения процессов остеорепаляции [6]. Доказано, что любой перелом приводит к потере массы костного минерала в пределах 2–15%, в сравнении с аналогичными показателями у сопоставимых по возрасту лиц без переломов [7, 8]. Поэтому в месте формирования первичной костной мозоли имеется и высокий риск

развития вторичных переломов [3, 6]. Достаточно часто переломы костей в данном случае требуют и костно-пластического оперативного вмешательства.

Все это подразумевает клинически обоснованную необходимость коррекции фосфорно-кальциевого обмена после переломов костей, особенно при наличии остеопороза. Средства, содержащие кальций и витамин D₃ широко используются в травматологии и ортопедии при комплексной терапии остеопении и остеопороза, но обычно оценивается только их профилактическое воздействие на снижение риска переломов костей [9, 10]. Единичные экспериментальные исследования сообщают о положительных результатах применения препаратов кальция для коррекции состояния зубного ряда после наложения дефектов большеберцовой кости, прочности плечевой кости в тех же условиях [11–13]. Однако комплексная оценка морфогенеза костной системы после имплантирования гидроксилатапатитных материалов в одну из костей и одновременного использования препаратов кальция еще не проводилась.

Цель:

- 1) изучить влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости на структуру середины диафиза плечевой кости половозрелых крыс;
- 2) изучить структурное состояние середины диафиза плечевой кости после пластики дефекта большеберцовой кости материалом ОК-015;
- 3) обосновать возможности коррекции «Биомином МК» возникающих нарушений структуры середины диафиза плечевой кости на фоне имплантации в дефект большеберцовой кости материала ОК-015.

Материалы и методы

Эксперимент поставлен на 210 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г, с использованием 5-ти групп по 7 животных в каждой: А-группа — контроль, в Б-группе крысам перфорировали обе большеберцовые кости в проксимальном метадиафизарном отделе (дефект наносился бором диаметром 2,0 мм), пластику дефекта гид-

роксилатапатитом биологического происхождения «Остеопатит керамический» в виде блоков диаметром 2,0 мм (материал ОК-015) проводили в В-группе (производитель — ООО «ТЕРЕН» (Украина, г. Киев. Патент Украины № 43042, приоритет от 27.07.2009). Большеберцовая кость выбрана для исследования, поскольку она анатомически наиболее удобна для нанесения стандартного дефекта и заполнения его каким-либо костно-пластическим материалом. Поскольку в работе рассматриваются реакции на уровне костной системы плечевая кость избрана как наиболее удаленная из крупных трубчатых костей от места повреждения. В Г-группе животные после перфорации большеберцовых костей получали «Биомин МК» (разработчик — ООО НПП «КЕРГАП», Украина, г. Киев. Патент Украины № 47362 от 17.06.2002) в дозе 90 мг/кг/сутки; в Д-группе животные после пластики дефекта получали «Биомин МК» из расчета 90 мг/кг/сутки. Одна капсула «Биомин МК» содержала 200 мг кальция и 92 мг фосфора, что соответствует 500 мг гидроксилатапатита, 10 мкг (400 МЕ) холекальциферола, а также 10 мг аскорбиновой кислоты.

Содержание и манипуляции с лабораторными животными осуществляли руководствуясь правилами, принятыми European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (Strasbourg, 1986) [14]. Под эфирным наркозом проводили эктаназию спустя 7, 15, 30, 60, 90 и 180 суток после операции, из середины диафиза плечевых костей забирали фрагменты, осуществляли их фиксацию в 10% растворе нейтрального формалина, проводили декальцинацию — в 5% растворе муравьиной кислоты, обезживание — в спиртах возрастающей крепости, после чего заливали в парафин. На микротоме МС-2 изготавливали поперечные срезы толщиной 4–6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином. Полученные срезы середины диафиза (равноудаленная точка от проксимального и дистального концов большеберцовой кости) изучали под микроскопом Olympus VX 41 и фотографировали их с разрешением 600 dpi. Ка-

либровку изображений проводили при помощи объекта-микрометра (цена деления – 0,01 мм). Гистоморфометрическое исследование изображений проводили при помощи программы «Morpholog» («Свідощтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы: В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004), модифицированной для изучения реактивных отделов костей скелета [15]. С каждого гистологического препарата осуществляли по 8 измерений гистоморфометрических показателей середины диафиза плечевой кости крысы.

Все полученные цифровые данные оценивались с использованием статистического раздела Microsoft Office Excel и программы Biostat. Выстраивали вариационные ряды цифровых данных, вычисляли среднее арифметическое отклонение, ошибку средней, коэффициент вариации и величины отклонения показателя от контроля в процентах. Предварительно полученные цифровые данные подвергали анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую достоверность отклонений полученных результатов от соответствующего контроля оценивали с использованием параметрического метода сравнения двух независимых выборок – критерия Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок — критерий Манна–Уитни. Различие считали достоверным при вероятности ошибки 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе наблюдения (с 7 по 180 суток) у половозрелых контрольных крыс масса тела постепенно увеличивалась с 135–145 г до 240–245 г, что связано с активными процессами роста и развития животных в данный возрастной период.

Гистоморфометрическое исследование середины диафиза плечевой кости показало, что у контрольных животных А-группы за период с 7 по 180 сутки наблюдения площадь костномозговой полости и компактного вещества диафиза увеличилась с $1,44 \pm 0,02$ мм² до $1,65 \pm 0,02$ мм² и

с $1,65 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ до $1,89 \pm 0,02 \text{ мм}^2$. Вместе с этим, в ходе наблюдения уменьшались диаметры остеонов и их каналов — с $43,78 \pm 0,55 \text{ мкм}$ до $36,72 \pm 0,41 \text{ мкм}$ и с $15,64 \pm 0,20 \text{ мкм}$ до $11,56 \pm 0,12 \text{ мкм}$ соответственно. Здесь и далее в микрометрах даны значения контрольной группы для оценки возрастной динамики изменений гистоморфометрических показателей сере-

дины диафиза плечевой кости, а в процентах — отклонения в подопытных группах.

В то же время слой наружных генеральных пластинок расширялся с $119,39 \pm 1,44 \text{ мкм}$ до $143,53 \pm 1,59 \text{ мкм}$, остеонный слой — с $235,17 \pm 2,52 \text{ мкм}$ до $281,19 \pm 2,69 \text{ мкм}$, а слой внутренних генеральных пластинок — с $109,19 \pm 1,22 \text{ мкм}$ до $140,08 \pm 1,54 \text{ мкм}$ (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые показатели гистоморфометрии середины диафиза плечевых костей белых крыс после имплантирования ОК-015 и введения «Биомина МК» ($M \pm m$)

Группа	Сроки	Диаметры остеонов, мкм	Диаметры каналов остеонов, мкм	Толщина слоев диафиза, мкм		
				наружных генеральных пластинок	остеонного	внутренних генеральных пластинок
А	7	$43,78 \pm 0,55$	$15,64 \pm 0,20$	$119,39 \pm 1,44$	$235,17 \pm 2,52$	$109,19 \pm 1,22$
	15	$42,47 \pm 0,48$	$14,75 \pm 0,19$	$120,19 \pm 1,41$	$244,89 \pm 2,44$	$114,92 \pm 1,40$
	30	$41,42 \pm 0,49$	$13,83 \pm 0,18$	$128,69 \pm 1,40$	$254,56 \pm 2,71$	$121,47 \pm 1,37$
	60	$39,81 \pm 0,46$	$13,11 \pm 0,15$	$135,78 \pm 1,63$	$262,86 \pm 2,72$	$129,25 \pm 1,61$
	90	$36,72 \pm 0,49$	$12,08 \pm 0,12$	$140,75 \pm 1,69$	$272,36 \pm 2,67$	$134,78 \pm 1,68$
	180	$36,72 \pm 0,41$	$11,56 \pm 0,12$	$143,53 \pm 1,59$	$281,19 \pm 2,69$	$140,08 \pm 1,54$
Б	7	$42,44 \pm 0,54$	$16,56 \pm 0,22^*$	$114,22 \pm 1,37^*$	$229,69 \pm 2,85$	$111,06 \pm 1,40$
	15	$40,31 \pm 0,46^*$	$16,00 \pm 0,19^*$	$112,42 \pm 1,32^*$	$231,19 \pm 2,74^*$	$111,39 \pm 1,23$
	30	$37,83 \pm 0,47^*$	$14,94 \pm 0,17^*$	$115,03 \pm 1,32^*$	$229,56 \pm 2,54^*$	$113,75 \pm 1,31^*$
	60	$37,25 \pm 0,41^*$	$14,61 \pm 0,16^*$	$124,53 \pm 1,37^*$	$236,86 \pm 2,86^*$	$115,39 \pm 1,38^*$
	90	$36,33 \pm 0,39$	$12,50 \pm 0,16$	$131,00 \pm 1,53^*$	$253,75 \pm 2,75$	$126,53 \pm 1,44^*$
	180	$36,44 \pm 0,47$	$12,14 \pm 0,15^*$	$137,72 \pm 1,68^*$	$279,33 \pm 2,71$	$138,25 \pm 1,76$
В	7	$41,25 \pm 0,50^*$	$16,75 \pm 0,20^*$	$108,83 \pm 1,35^{\wedge*}$	$222,67 \pm 2,49^*$	$103,36 \pm 1,16^{\wedge\wedge}$
	15	$39,83 \pm 0,46^*$	$16,50 \pm 0,18^*$	$109,08 \pm 1,34^{\wedge\wedge}$	$224,53 \pm 2,54^*$	$107,72 \pm 0,44^{\wedge\wedge}$
	30	$38,61 \pm 0,45^*$	$14,19 \pm 0,18^{\wedge}$	$113,39 \pm 1,48^*$	$232,25 \pm 2,67^*$	$114,72 \pm 1,30^*$
	60	$36,06 \pm 0,44^*$	$13,67 \pm 0,16^{\wedge\wedge}$	$128,22 \pm 1,61^*$	$248,78 \pm 2,66^{\wedge\wedge}$	$124,33 \pm 1,46^{\wedge\wedge}$
	90	$37,78 \pm 0,44^{\wedge}$	$12,19 \pm 0,16$	$141,31 \pm 1,76^{\wedge}$	$269,06 \pm 3,01^{\wedge}$	$134,03 \pm 1,68^{\wedge}$
	180	$36,44 \pm 0,47$	$12,14 \pm 0,15^*$	$137,72 \pm 1,68^*$	$279,33 \pm 2,71$	$138,25 \pm 1,76$
Г	7	$42,17 \pm 0,55$	$16,94 \pm 0,20^*$	$115,08 \pm 1,32^*$	$227,06 \pm 2,53^*$	$108,72 \pm 1,26$
	15	$39,67 \pm 0,53^*$	$16,67 \pm 0,20^{\wedge\wedge}$	$108,44 \pm 1,25^{\wedge\wedge}$	$222,33 \pm 2,71^{\wedge\wedge}$	$105,56 \pm 1,25^{\wedge\wedge}$
	30	$38,56 \pm 0,48^*$	$14,22 \pm 0,19^{\wedge}$	$116,78 \pm 1,40^*$	$234,39 \pm 2,70^*$	$114,61 \pm 1,39^*$
	60	$38,53 \pm 0,4^{\wedge}$	$13,64 \pm 0,18^{\wedge\wedge}$	$132,17 \pm 1,54^{\wedge}$	$249,69 \pm 2,95^{\wedge\wedge}$	$123,56 \pm 1,52^{\wedge\wedge}$
	90	$38,50 \pm 0,50^{\wedge*}$	$12,22 \pm 0,15$	$141,97 \pm 1,75^{\wedge}$	$269,39 \pm 3,02^{\wedge}$	$132,31 \pm 1,55^{\wedge}$
	180	$36,78 \pm 0,43$	$11,50 \pm 0,14^{\wedge}$	$146,14 \pm 1,65^{\wedge}$	$276,31 \pm 2,98$	$140,53 \pm 1,67$
Д	7	$41,08 \pm 0,43$	$16,89 \pm 0,18$	$106,42 \pm 1,19^*$	$214,47 \pm 2,43^{\wedge\wedge}$	$102,00 \pm 1,21^*$
	15	$38,58 \pm 0,44^*$	$17,25 \pm 0,23^* \#$	$102,22 \pm 1,20^* \#$	$215,58 \pm 2,51^* \#$	$101,86 \pm 1,14^* \#$
	30	$38,97 \pm 0,44$	$14,14 \pm 0,18^*$	$117,67 \pm 1,29^{\wedge}$	$231,47 \pm 2,62$	$116,72 \pm 1,41$
	60	$42,78 \pm 0,47^* \#$	$13,31 \pm 0,15^*$	$133,69 \pm 1,62^* \#$	$257,50 \pm 2,89^* \#$	$132,36 \pm 1,60^* \#$
	90	$38,61 \pm 0,49^*$	$12,47 \pm 0,14$	$138,75 \pm 1,68^*$	$274,31 \pm 2,79^*$	$136,44 \pm 1,66^*$
	180	$36,61 \pm 0,46$	$11,69 \pm 0,14$	$142,25 \pm 1,70$	$277,47 \pm 2,99$	$141,75 \pm 1,70$

Примечание: * — означает достоверное отличие от А-группы ($p < 0,05$); \wedge — означает достоверное отличие от Б-группы ($p < 0,05$); # — означает достоверное отличие от В-группы ($p < 0,05$)

Из этого следует, что в А-группе половозрелые крысы имеют стабильную структуру середины диафиза плечевых костей, что обеспечивается достаточно высокой кость-

образовательной активностью надкостницы.

Перфорация большеберцовой кости (Б-группа) сопровождалась увеличением площади костномозговой полости с 15 по

60 сутки после перфорации большеберцовой кости, в сравнении с А-группой на 4,30, 7,61 и 6,76%, и уменьшением площади компактного вещества на 4,51, 6,33 и 5,95%.

Одновременно диаметр канала остеонот от 7 до 180 суток после операции превышал показатели А-группы на 5,86, 8,47, 8,03, 11,44, 3,45 и 5,05%, а диаметр остеонот от 15 до 60 суток отставал от значений группы сравнения на 5,10, 8,65 и 6,42%. Параллельно толщина слоя наружных генеральных пластинок от 7 до 180 суток после операции отставала от значений А-группы на 4,33, 6,47, 10,62, 8,29, 6,93 и 4,04%, толщина остеонного слоя от 15 до 90 суток — на 5,59, 9,82, 9,89 и 6,83%, а толщина слоя внутренних генеральных пластинок от 30 до 90 суток — на 6,36, 10,72 и 6,12%.

Из этого следует, что перфорация большеберцовых костей в проксимальной метадиафизарной области сопровождалась явлениями угнетения процессов костеобразования и активизацией процессов резорбции в диафизе плечевых костей в ходе всего эксперимента. Максимальные проявления регистрировались через 30 суток после перфорации.

После имплантирования в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 до 30 суток с момента операции угнетение процессов костеобразования и активизация процессов резорбции в диафизе плечевых костей было выражено сильнее, чем в Б-группе. Об этом свидетельствует отставание толщины слоя внутренних генеральных пластинок к 7 и 15 суткам от значений Б-группы на 6,93 и 3,29%, а толщины слоя наружных генеральных пластинок к 7 суткам — на 4,72%.

Однако с 30 суток после имплантирования восстановление гистологического строения диафиза плечевых костей происходило быстрее, чем в Б-группе. Диаметр канала остеонот к 30, 60 и 180 суткам отставал от значений Б-группы на 5,02, 6,46 и 5,49%, а площадь костномозговой полости к 60 и 90 суткам — на 4,11 и 4,23%. Также, толщина остеонного слоя и слоя внутренних генеральных пластинок к 60 и 90 суткам превышала значения группы сравнения на 5,03 и 6,03%, и на 7,75 и 5,93%,

толщина слоя наружных генеральных пластинок к 90 и 180 суткам — на 7,87 и 4,94%, а диаметр остеонот и площадь компактного вещества к 90 суткам — на 3,98 и 4,61%.

Следовательно, имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилатапитного материала ОК-015 также сопровождается явлениями угнетения процессов костеобразования и активизацией процессов резорбции в диафизе плечевых костей. Амплитуда отклонений от 7 до 15 суток превосходит показатели Б-группы, с 30 суток после имплантации адаптационные процессы протекают быстрее, чем в Б-группе.

Интрагастральное применение «Биомини МК» после перфорации большеберцовых костей сопровождалось более быстрым восстановлением структуры диафиза плечевых костей от 30 до 180 суток. Однако, до 15 суток выявленные отклонения несколько усугублялись: площадь костномозговой полости к 7 и 15 суткам после перфорации и диаметр каналов остеонот к 15 суткам превышали показатели Б-группы на 5,43, 4,82 и 4,17%, а толщина слоев наружных генеральных пластинок, остеонного и внутренних генеральных пластинок, а также площадь компактного вещества к 15 суткам — была меньше на 3,53, 3,83, 5,24 и 4,36%.

К 30, 60 и 180 суткам после перфорации диаметр канала остеонот уже отставал от показателей Б-группы на 4,83, 6,65 и 5,26%, а диаметр остеонот к 60 и 90 суткам превышал их на 3,43 и 5,96%. Также, толщина слоя наружных генеральных пластинок с 60 по 180 сутки превышала значения группы сравнения на 6,13, 8,38 и 6,11%, а толщина остеонного слоя и слоя внутренних генеральных пластинок к 60 и 90 суткам — на 5,42 и 6,16%, и на 7,08 и 5,96%.

Исходя из этого, введение «Биомини МК» интрагастрально после перфорирования большеберцовых костей, как и в Б-группе, сопровождалось угнетением костеобразования и активизацией костной резорбции в диафизе плечевых костей. До 30 суток после операции эти изменения проявлялись сильнее, чем в Б-группе, а с 30 суток быстро восстанавливались.

Наконец, при применении «Биомини МК» после пластики дефекта большебер-

цовых костей материалом ОК-015 к 7 и 15 суткам после имплантации толщина остеонного слоя отставала от показателей В-группы на 3,68 и 3,98%, а толщина слоев наружных и внутренних генеральных пластинок к 15 суткам — на 6,29 и 5,44%. Также, к 15 суткам диаметр остеонов и площадь костномозговой полости превышали значения В-группы на 4,55 и 3,88%,

а площадь компактного вещества отставала от них на 3,98%.

К 30 и 60 суткам после имплантации, толщина слоя наружных генеральных пластинок была больше, чем в В-группе на 3,77 и 4,27%, а толщина остеонного слоя, слоя внутренних генеральных пластинок и диаметр остеонов к 60 суткам — на 3,51, 6,46 и 18,64% (рис. 1).

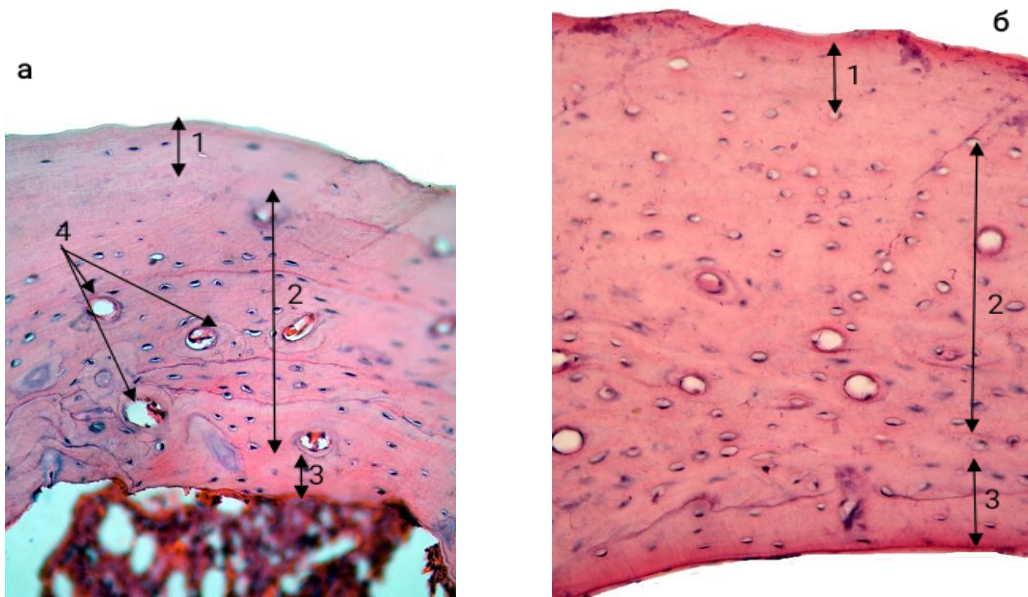


Рис. 1. Участок середины диафиза плечевой кости половозрелых крыс после имплантации в большеберцовую кость материала ОК-015 (а) и материала ОК-015 и введения «Биомина МК» (б) на 30 сутки эксперимента: 1 — слой наружных генеральных пластинок; 2 — остеонный слой; 3 — слой внутренних генеральных пластинок; 4 — остеоны. Окраска: гематоксилин-эозин. Окуляр — 10^x , объектив — 40^x .

Таким образом, внутрижелудочное введение «Биомина МК» на фоне имплантации в большеберцовые кости гидроксилапатитного материала ОК-015, так же, как и в В-группе сопровождается признаками угнетения процессов костеобразования и активизацией процессов резорбции в диафизе плечевых костей. На 7 и 15 сутки после имплантации данные изменения манифестировали сильнее, чем в В-группе, а от 30 до 60 суток восстанавливались быстрее.

Известно, что 1,25-дигидроксивитамин D₃, паратиреоидный гормон и FGF23 (фактор роста фибробластов 23, ключевой регулятор метаболизма фосфатов и витамина D) являются основными факторами поддержания гомеостаза кальция в крови и уровня фосфатов путем регулирования

двух противоположных процессов: всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, и реабсорбции их в почках, а также костной резорбции. Основным индуктором этой сложной регуляторной сети является изменение уровня кальция в сыворотке [16].

При повреждении (переломе) одной из костей кальций накапливается в области формирования регенерата и развивается гипокальцемия [17]. Инактивация чувствительных к кальцию рецепторов в параситовидных железах, возникающих в результате падения уровня кальция в сыворотке после повреждения одной из костей, стимулирует высвобождение паратиреоидного гормона. Циркулирующий паратиреоидный гормон связывается со своим рецептором в почках, где он усиливает

реабсорбцию кальция, экскрецию фосфатов и синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃ [8]. Паратиреоидный гормон и 1,25-дигидроксивитамин D₃ связывают собственные соответствующие рецепторы на остеобластах, таким образом увеличивая экспрессию RANKL (лиганд рецептора активатора NF-κB (ядерного фактора-κB)), которая в свою очередь стимулирует остеокластическую костную резорбцию на системном уровне и, как следствие, выделение кальция и фосфатов в кровотоки [18].

В результате уровень кальция крови восстанавливается и запускаются механизмы обратной отрицательной связи, в том числе высвобождение кальцитонина из щитовидной железы, которое уменьшает реабсорбцию кальция в почках и в кишечнике, а также тормозит остеокластическую резорбцию кости, таким образом, поддерживая уровень кальция в физиологическом диапазоне. Параллельно повышение уровня фосфатов в крови во время повышения секреции паратиреоидного гормона и 1,25-дигидроксивитамина D₃ требует также действия FGF23, который снижает уровень фосфатов, независимый от паратиреоидного гормона [19].

При имплантации в большеберцовую кость гидроксилапатита возникает необходимость в его биологической резорбции, и уровень резорбтивных процессов в ранние сроки после костной пластики нарастает [20]. Однако, при биорезорбции костно-пластического материала выделяются ионы кальция и фосфатов, поэтому их уровень в крови восстанавливается раньше, и восстановление структуры диафиза плечевых костей также происходит быстрее.

Интрагастральное введение «Биомин МК» после оперативного вмешательства после его всасывания в кишечнике также сопровождается восстановлением уровня кальция и фосфатов в крови, что приводит к активизации восстановительных процессов в скелете, как при перфорации, так и при имплантации в костный дефект гидроксилапатита.

Выводы

1. Сквозная перфорация большеберцовых костей между проксимальным метафизом и диафизом у половозрелых белых крыс сопровождалась явлениями угнетения процессов костеобразования и активизацией процессов резорбции в диафизе плечевых костей в ходе всего эксперимента; максимальные проявления регистрировались через 30 суток после перфорации.

2. Имплантация в дефект большеберцовой кости костно-пластического гидроксилапатита ОК-015 также сопровождается явлениями угнетения процессов костеобразования и активизацией процессов резорбции в диафизе плечевых костей; амплитуда отклонений от 7 до 15 суток превосходит показатели Б-группы, с 30 суток после имплантации адаптационные процессы протекают быстрее, чем в Б-группе.

3. Интрагастральное применение кальцийсодержащего препарата «Биомин МК» как при перфорации большеберцовой кости, так и при костной пластике дефекта материалом ОК-015 сопровождается восстановлением гистологической структуры середины диафиза плечевой кости с 30 суток после операции.

Список источников

1. Court-Brown C.M., Biant L., Bugler K.E., et al. Changing epidemiology of adult fractures in Scotland // *Scottish Medical Journal*. 2014. Vol. 59, № 1. P. 30–34. doi: 10.1177/0036933013518148
2. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52, № 6. С. 643–649. doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649
3. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model // *Archives of Osteoporosis*. 2012. Vol. 7. P. 67–73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
4. Poursmaeili F., Kamalidehghan B., Kamarehei M., et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018. Vol. 14. P. 2029–2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000
5. Yao P., Bennett D., Mafham M., et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Network Open*. 2019. Vol. 2, № 12. P. e1917789. doi: 10.1001/jama-networkopen.2019.17789

6. Лунова С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., и др. Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 55–60. doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60
7. Новиков П.И., Моисеев С.В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 2. С. 70–76. doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-70-76
8. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Amling M., et al. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover // *European Cells & Materials*. 2018. Vol. 35. P. 365–385. doi: 10.22203/eCM.v035a25
9. Hu Z.-C., Tang Q., Sang C.-M., et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. P. e024595. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024595
10. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation // *Osteoporosis International*. 2016. Vol. 27, № 1. P. 367–376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
11. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., и др. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015 // Травма. 2007. Т. 8, № 4. С. 387–389.
12. Северина-Смирнова А.С. Влияние перорального применения «Биомин» и имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксиапатита на структурно-функциональное состояние мышечного хряща нижней челюсти крыс // Украинський морфологічний альманах. 2012. Т. 10, № 2. С. 199–201.
13. Северина-Смирнова А.С., Пляскова Ю.С. Особенности гистоморфометрии резца нижней челюсти белых крыс, подвергавшихся имплантации блока ОК-015 и применению «Биомин МК» // Украинський морфологічний альманах. 2014. Т. 12, № 2. С. 82–85.
14. Council of Europe. *European Treaty Series – № 123*. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg; 18.03.1986. Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Accessed: 2021 September 16.
15. Овчаренко В.В., Маврич В.В. Компьютерна програма для морфометричних досліджень «Morpholog». Свідотство про реєстрацію авторського права на твір № 9604, 19.03.2004.
16. Vorland C.J., Stremke E.R., Moorthi R.N., et al. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health // *Current Osteoporosis Reports*. 2017. Vol. 15, № 5. P. 473–482. doi: 10.1007/s11914-017-0398-4
17. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Prystaz K., et al. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 7223. doi: 10.1038/s41598-017-07511-2
18. Emami A.J., Toupadakis C.A., Telek S.M., et al. Age Dependence of Systemic Bone Loss and Recovery Following Femur Fracture in Mice // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019. Vol. 34, № 1. P. 157–170. doi: 10.1002/jbmr.3579
19. Vervloet M.G., van Ittersum F.J., Büttler R.M., et al. Effects of Dietary Phosphate and Calcium Intake on Fibroblast Growth Factor-23 // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. Vol. 6, № 2. P. 383–389. doi: 10.2215/CJN.04730510
20. Бонарцев А.П., Мураев А.А., Деев Р.В., и др. Материал-ассоциированная костная резорбция // СТМ. 2018. Т. 10, №4. С. 26–33. doi: 10.17691/stm2018.10.4.03

References

1. Court-Brown CM, Biant L, Bugler KE, et al. Changing epidemiology of adult fractures in Scotland. *Scottish Medical Journal*. 2014;59(1):30–4. doi: 10.1177/0036933013518148
2. Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):643–9. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649
3. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model. *Archives of Osteoporosis*. 2012;7:67–73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
4. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:2029–49. doi: 10.2147/TCRM.S138000
5. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789
6. Luneva SN, Matveeva EL, Gasanova AG, et al. The Role of Calcium and Vitamin D₃ in the Repair of Fractured Bones. *Doctor.Ru*. 2019;(2):55–60. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60
7. Novikov PI, Moiseev SV. Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(2):70–6. (In Russ). doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-70-76
8. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, et al. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *European Cells & Materials*. 2018;35:365–85. doi: 10.22203/eCM.v035a25
9. Hu Z.-C, Tang Q, Sang C.-M, et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9:e024595. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024595
10. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*. 2016;27(1):367–76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
11. Luzin VI, Ivchenko VK, Ivchenko DV, et al. Prochnost' plechevoy kosti pri implantatsii v bol'shebertsovyu kost' gidroksiapatitnogo materiala OK-015. *Travma*. 2007;8(4):387–9. (In Russ).
12. Severina-Smirnova AS. Effect of oral administration of "Biomin" and implanted into the tibia of biogenic hydroxyapatite on the structural and functional state of the condylar cartilage of the mandible of rats. *Український морфологічний альманах*. 2012;10(2):199–201. (In Russ).
13. Severina-Smirnova AS, Plyaskova YuS. Features of the histomorphometry of the lower incisors white rats which are exposed the implanted block OK -015 during the oral use "Biomin MK". *Український морфологічний альманах*. 2014;12(2):82–5. (In Russ).

14. Council of Europe. European Treaty Series – № 123. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg; 18.03.1986. Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Accessed: 2021 September 16.
15. Ovcharenko V.V., Mavrich V.V. Computer program for morphometric studies "Morpholog". Svidotstvo pro reestratsiyu avtors'kogo prava na tvir № 9604, 19.03.2004.
16. Vorland CJ, Stremke ER, Moorthi RN, et al. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15(5):473–82. doi: 10.1007/s11914-017-0398-4
17. Fischer V, Haffner–Luntzer M, Prystaz K, et al. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):7223. doi: 10.1038/s41598-017-07511-2
18. Emami AJ, Toupadakis CA, Telek SM, et al. Age Dependence of Systemic Bone Loss and Recovery Following Femur Fracture in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(1):157–70. doi: 10.1002/jbmr.3579
19. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, et al. Effects of Dietary Phosphate and Calcium Intake on Fibroblast Growth Factor-23. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(2):383–9. doi: 10.2215/CJN.04730510
20. Bonartsev AP, Muraev AA, Deyev RV, et al. Material-Associated Bone Resorption. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2018;10(4):26–33. (In Russ). doi: 10.17691/stm2018.10.4.03

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этика. Все эксперименты выполнены с соблюдением принципов международной декларации Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Информация об авторах:

Владислав Игоревич Лузин — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 6952-0387, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2257>.

Артур Леонидович Кочьян — врач-хирург хирургического отделения, SPIN: 1350-6089, <https://orcid.org/0000-0001-5151-9804>.

✉ *Виталий Николаевич Морозов* — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института, morozov_v@bsu.edu.ru, SPIN: 8977-1015, <https://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Елена Николаевна Морозова — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института, SPIN: 4593-5360, <https://orcid.org/0000-0002-6117-080x>.

Вклад авторов:

Лузин В. И. — научное руководство эксперимента, всех этапов подготовки статьи, анализ результатов исследования, участие в формулировке выводов.

Кочьян А.Л. — проведение гистоморфометрического исследования диафиза плечевой кости, статистической обработки полученных данных. Написание материалов и методов исследования.

Морозов В. Н., Морозова Е. Н. — сбор информации для оформления актуальности исследования, списка литературы. Оформление сопроводительной документации. Оформление статьи по требованиям журнала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The study was not sponsored.

Ethics. All experiments were carried out in compliance with the principles of the International Declaration of the European Community (86/609/EEC) on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes.

Information about the authors:

Vladislav I. Luzin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, SPIN: 6952-0387, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2257>.

Artur L. Koch'yan — MD, Surgeon of the Surgical Department, SPIN: 1350-6089, <https://orcid.org/0000-0001-5151-9804>.

✉ *Vitaliy N. Morozov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the Medical Institute, SPIN: 8977-1015, <https://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Elena N. Morozova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the Medical Institute, SPIN: 4593-5360, <https://orcid.org/0000-0002-6117-080x>.

Contribution of the authors:

Luzin V. I. — scientific management of the experiment, all stages of the preparation of the article, analysis of the research results, participation in the formulation of conclusions.

Koch'yan A. L. — conducting a histomorphometric study of the humerus diaphysis, statistical processing of the obtained data. Writing materials and research methods.

Morozov V. N., Morozova E. N. — collecting information for the design of the relevance of the study, the list of references. Registration of the accompanying documentation. The design of the article according to the requirements of the journal.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.