

УДК 616.718.4-089.843:615.464]:616.15-074-092.9(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720182108-115>

Динаміка показників крові щурів після імплантації керамічного біоматеріалу в дефекти метафіза та діафіза стегнової кістки

В. М. Шимон, Ю. Ю. Меклеш

Ужгородський національний університет. Україна

Objective: on the base of blood markers dynamics we determined the influence of ceramic material on the rats' organism and bone regeneration after implantation in the femur methaphis and diaphysis. Methods: study was made on rats male, age of 4.5 months in 4 groups with 9 rats in each group. The 1st group — the methaphis femur defect was empty, in the 2nd group — the defect was filled with ceramic material. The 3rd and 4th groups – diaphysis defects were made correspondently. For implantation we used ceramic material consisted of 57.77 % of hydroxyapatite and 47.23 % of three-calciumphosphate beta. In 7, 14, 28, 56 days clinical and biochemistry analyses were made. Results: biochemistry indexes of the liver functional state, glucose, urea did not change after implantation of ceramic material. In 7 days after making of defect in the femur we have found moderate leukocytosis. After ceramic material implantation in rats indexes of hematology analysis did not change. We have found decreasing of creatinine level in 7 days in all groups: in the 1st — 28.2 %, in the 2nd — 29.2 %, in the 3rd — 21.6 %, in the 4th — 21.9 %. Glycoproteins, chondroitin sulfates, alkaline phosphatase activity in blood plasma have shown the revitalization of regeneration process on early stages and these indexes were decreased in late follow-up, it was more pronounced after ceramic material implantation. In 56 days the blood indexes did not differ from the data obtained from intact rats. Conclusions: it was found that after implantation of ceramic material there was not toxic effect on rats' organism. Indexes of glycoproteins, chondroitin sulfates, alkaline phosphatase activity found in blood testified of more pronounced regeneration in the place of bone defect with ceramic material implantation. Key words: bone, rats, methaphis, diaphysis, regeneration, bioceramic material, implantation.

Цель: на основе изучения динамики маркеров крови установить влияние керамического материала (КМ) на организм крыс и регенерацию костной ткани после имплантации в метафизарные и диафизарные дефекты бедренной кости. Методы: исследование выполнено на крысах-самцах возрастом 4,5 мес. в 4 сериях по 9 животных в каждой: дефект в дистальном метафизе бедренной кости пустой (1-я) и заполненный керамическим материалом (2-я), соответственно в диафизе — 3 и 4-я. Для имплантации использовали КМ, состоящий из 57,77 % гидроксипатита и 47,23 % трикальцийфосфата бета. Через 7, 14, 28 и 56 сут проведен клинический и биохимический анализы крови. Результаты: биохимические показатели функционального состояния печени, содержание в сыворотке крови мочевины и глюкозы не изменялись в течение эксперимента у крыс после имплантации КМ. Через 7 сут после воспроизведения дефекта в диафизе и метафизе бедренной кости установлен умеренный лейкоцитоз. У животных после заполнения дефектов КМ показатели общего клинического анализа крови были без изменений. Отмечено снижение уровня креатинина через 7 сут во всех сериях: 1-й — на 28,2 %, 2-й — на 29,2 %, 3-й — на 21,6 %, 4-й — на 21,9 %. Анализ содержания гликопротеинов и хондроитинсульфатов, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс показал активизацию остеорепарации на начальных стадиях и снижение исследуемых величин с увеличением срока эксперимента, более выраженное после имплантации КМ. На 56-е сут показатели не отличались от данных интактных крыс. Выводы: установлено отсутствие токсического воздействия на организм животных КМ после его введения в дефекты кости. Выявленные показатели гликопротеинов, хондроитинсульфатов и щелочной фосфатазы у крыс, которым дефекты в кости заполняли КМ, свидетельствуют о более быстрой регенерации в месте повреждения. Ключевые слова: костная ткань, крысы, диафиз, метафиз, регенерация, биокерамический материал, имплантация.

Ключові слова: кісткова тканина, щури, діафіз, метафіз, регенерація, біокерамічний матеріал, імплантація

Вступ

Останніми десятиріччями біоактивній кераміці приділяють багато уваги, оскільки вона здатна стимулювати проліферацію та диференціацію клітин, оптимізувати регенерацію кісткової тканини [1]. Керамічні матеріали утворюють хімічні зв'язки з клітинами та тканинами в організмі людини. Важливим на сьогодні є поглиблене вивчення механізмів взаємодії кераміки та клітин, а також розроблення композиційних матеріалів на її основі. Один із напрямів досліджень щодо застосування біоактивної кераміки — вивчення її здатності стимулювати регенерацію кістки [2]. Кальцій-фосфатні матеріали мають хімічний склад, подібний до мінерального матриксу кістки, є потенційно ефективними синтетичними імплантатами для заповнення кісткових дефектів. Тому їх пропонують для клінічного застосування в реконструктивній ортопедії у разі лікування пацієнтів із патологією кісток [3]. У результаті порівняння ефективності різних замісних матеріалів (Clot Group, аутогенна кістка, Bone Ceramic Group) для пластики дефектів кісток гомілки щурів встановлено переваги біополімерних композитів. Це було підтверджено гістохімічними дослідженнями та розрахунками мінеральної щільності кісткової тканини [4]. Доведено, що простим і ефективним способом забезпечення остеіндукції та покращення регенерації кістки є комбіноване застосування керамічних матеріалів і збагаченої тромбоцитами плазми крові, яка має остеогенні властивості [5]. Сьогодні активно вивчають довговічність біоактивної кераміки, яку використовують для виготовлення кісткових імплантатів [6], титанових ендопротезів із керамічним покриттям [7, 8]. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо регенерації кісткової тканини за умов застосування імплантатів на основі біокерамічних матеріалів.

Мета роботи: на підставі вивчення динаміки лабораторних маркерів крові встановити вплив керамічного матеріалу на організм щурів і регенерацію кістки після імплантації в метафізарні та діафізарні дефекти стегнової кістки.

Матеріал і методи

Роботу виконано на базі експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» на щурах-самцях віком 4,5 міс., лабораторні дослідження крові — на базі відділу лабораторної діагностики та імунології. Експеримент складався з 4 серій по 9 тварин у кожній: 1-ша — відтворення дефекту в діафізі стегнової

кістки (контроль); 2-га — у метафізі дистального відділу (контроль); 3-тя — заповнення відтвореного в діафізі стегнової кістки дефекту керамічним біоматеріалом (дослід); 4-та — пластика відтвореного в метафізі дистального відділу стегнової кістки дефекту керамічним біоматеріалом (дослід). Інтактну групу склали 5 щурів. Виведення тварин із експерименту і лабораторні дослідження крові проводили на 7, 14, 28 та 56-ту добу після операції. Для імплантації використовували синтетичний кістковий біоматеріал Біомін ТГг-2 — аналог натурального кісткового мінералу, який складається з 57,77 % гідроксилапатиту і 47,23 % трикальційфосфату-бета.

Експерименти на щурах виконані з додержанням правил асептики й антисептики, а також гуманного відношення до тварин. Проведення дослідження затверджено ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» (протокол № 161 від 23.01.2017).

Щурам проводили загальний клінічний (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити і лейкограму) та біохімічний аналізи крові. У їхній сироватці крові досліджували: активність АлАТ, АсАТ, ГГТП, лужної фосфатази, глікопротеїни, хондроїтинсульфати, загальний кальцій, глюкозу, загальний білок, сечовину, креатинін і загальний білірубін [9–11]. Статистичний аналіз здійснено за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп тварин у динаміці проведено за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів [12].

Результати та їх обговорення

Під час обстеження периферичної крові щурів через 7 діб після відтворення дефекту в діафізі стегнової кістки встановлено помірний лейкоцитоз, збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів і зменшення кількості лейкоцитів. Біохімічні показники функціонального стану печінки, вміст у сироватці крові сечовини та глюкози не змінювались упродовж експерименту. Проте на 7 та 14-ту добу відбулось зменшення на 28,2 та 17,1 % відповідно вмісту креатиніну в сироватці крові, який відображає функцію м'язів, що свідчить про зниження рухової активності тварин після травматизації кістки. Вміст глікопротеїнів на 7-му добу був збільшений на 47,7 %, на 14-ту — на 42,2 %, 28-му — на 34,1 % порівняно з показником в інтактній групі. Відомо, що до глікопротеїнів входить остеопонтин — адгезивний білок, який зокрема відповідає за прикріплення остеогенних клітин до кісткового

матриксу, контролює мінералізацію та резорбцію кісткової тканини [13, 14]. Таким чином, помірно підвищення рівня глікопротеїнів на ранніх термінах нашого дослідження можна розглядати як позитивний чинник у регенерації кістки,

а зниження на 28-му добу порівняно з 14-ю підкреслює стабілізацію репаративного остеогенезу. За оцінкою показників сполучної тканини, які свідчать про перебіг регенерації кістки в експериментальних тварин, встановлено, що рівень

Таблиця 1
Динаміка маркерів крові щурів після відтворення дефекту в діяфізі стегнової кістки (Me, 25–75 %)

Показник	Інтактні щури, n = 5	Динаміка маркерів за термінами спостереження (доба)			
		7	14	28	56
Загальний клінічний аналіз крові					
Еритроцити, Т/л	4,60 4,50–4,80	4,70 4,40–4,80	4,60 4,45–4,75	4,50 4,40–5,10	4,70 4,60–4,80
Гемоглобін, г/л	144,0 142,0–148,0	140,0 137,0–142,0	142,0 139,0–147,0	141,0 137,0–149,0	148,0 144,0–151,0
Лейкоцити, г/л	7,8 6,8–8,0	8,8* 8,2–9,1	7,2 6,5–8,4	7,7 6,8–8,0	7,3 6,4–7,1
Еозинофіли, %	3,0 3,0–5,0	4,0 3,0–6,0	4,0 4,0–5,0	5,0 2,0–7,0	5,0 3,0–6,0
Нейтрофіли, %:					
– юні;	0	0	0	0	0
– паличкоядерні;	1,0 1,0–2,0	5,0* 3,0–7,0	2,0 1,0–3,0	1,0 1,0–3,0	2,0 1,0–3,0
– сегментоядерні	33,0 30,0–34,0	34,0 31,0–37,0	30,0 28,0–32,0	32,0 29,0–35,0	34,0 30,0–36,0
Лімфоцити, %	58,0 56,0–62,0	52,0* 46,0–54,0	60,0 57,0–64,0	57,0 52,0–61,0	55,0 53,0–60,0
Моноцити, %	5,0 4,0–5,0	5,0 3,0–5,0	4,0 3,0–6,0	5,0 4,0–6,0	4,0 3,0–5,0
Біохімічний маркер сироватки крові					
Глюкоза, ммоль/л	5,40 5,10–5,60	5,80 5,20–6,00	5,50 5,20–5,70	5,45 5,10–5,90	5,60 5,40–5,75
Загальний білок, г/л	71,3 66,2–72,7	72,2 68,3–77,4	68,9 65,5–72,5	70,4 66,8–74,5	69,5 63,8–71,2
Сечовина, ммоль/л	4,30 3,90–4,50	4,00 3,70–4,40	4,50 4,10–4,70	4,40 3,85–4,50	4,35 4,15–4,90
Креатинін, мкмоль/л	62,0 58,0–77,2	44,5* 36,7–48,9	51,4* 44,7–54,3	68,0 54,5–73,5	71,0 62,0–79,4
АлАТ, U/L	68,0 64,5–78,4	67,5 63,5–77,9	71,0 62,5–74,7	66,5 62,8–73,9	72,6 62,0–75,8
АсАТ, U/L	202,4 194,0–209,0	194,5 188,4–207,5	208,0 197,6–215,6	205,2 195,6–204,0	198,0 187,5–208,4
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,70 3,80–4,90	4,40 3,56–4,84	5,10 4,10–5,34	4,70 4,10–4,95	4,85 4,25–5,05
Біохімічний показник сполучної тканини					
Глікопротеїни, г/л	1,32 1,27–1,44	1,95* 1,83–2,12	1,88* 1,81–1,98	1,77* 1,72–1,80	1,42 1,38–1,57
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,330 0,315–0,342	0,610* 0,575–0,693	0,454* 0,405–0,476	0,348 0,323–0,355	0,327 0,305–0,344
Лужна фосфатаза, U/L	450,0 417,0–538,0	710,0* 694,0–795,0	638,0* 590,0–685,0	575,0* 563,0–630,0	520,0 478,0–579,0
Загальний кальцій, ммоль/л	2,36 2,31–2,40	2,40 2,35–2,42	2,37 2,33–2,40	2,37 2,28–2,41	2,29 2,20–2,38

* Вірогідно за Вілкосоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$

хондроїтинсульфатів у сироватці крові на 7-му добу був збільшений на 84,8 %, а 14-ту зріс на 37,6 % порівняно з показником в інтактній групі. Активність лужної фосфатази підвищувалася на 7-му добу на 57,8 %, а 14-ту збільшувалася на 41,8 %,

28-му — на 27,8 % порівняно з показником в інтактній групі (табл. 1).

Динаміка вмісту хондроїтинсульфатів та активності лужної фосфатази у сироватці крові щурів свідчить про перебіг регенерації кісткової

Таблиця 2
Динаміка маркерів крові після відтворення дефекту дистального метафізі стегнової кістки (Me, 25–75 %)

Показник	Інтактні щури, n = 5	Динаміка маркерів за термінами спостереження (доба)			
		7	14	28	56
Загальний клінічний аналіз крові					
Еритроцити, Т/л	4,60 4,55–4,80	4,80 4,50–4,95	4,70 4,60–4,85	4,60 4,50–5,00	4,80 4,65–4,95
Гемоглобін, г/л	144,0 142,0–148,0	145,0 140,0–151,0	148,0 142,0–150,0	144,0 139,0–147,0	141,0 137,0–149,0
Лейкоцити, г/л	7,8 6,8–8,0	8,7* 8,5–9,6	6,8 6,2–8,7	7,0 6,5–8,3	7,6 6,0–7,9
Еозинофіли, %	3,0 3,0–5,0	5,0 3,0–5,0	3,0 3,0–4,0	3,0 2,0–5,0	5,0 3,0–6,0
Нейтрофіли, %:					
– юні;	0	0	0	0	0
– паличкоядерні;	1,0 1,0–2,0	6,0* 4,0–7,0	1,0 1,0–2,0	2,0 1,0–3,0	1,0 1,0–2,0
– сегментоядерні	33,0 30,0–34,0	33,0 32,0–39,0	31,0 27,0–34,0	34,0 30,0–36,0	32,0 28,0–38,0
Лімфоцити, %	58,0 56,0–62,0	51,0* 48,0–55,0	59,0 55,0–63,0	56,0 51,0–61,0	57,0 53,0–60,0
Моноцити, %	5,0 4,0–5,0	5,0 3,0–6,0	6,0 4,0–6,0	5,0 4,0–6,0	5,0 4,0–5,0
Біохімічний маркер сироватки крові					
Глюкоза, ммоль/л	5,40 5,10–5,60	5,60 5,10–6,30	5,65 5,40–5,85	5,55 5,30–5,80	5,70 5,50–5,86
Загальний білок, г/л	71,3 66,2–72,7	64,9 62,0–71,5	67,3 64,2–71,8	72,3 69,4–75,6	71,3 67,1–73,5
Сечовина, ммоль/л	4,30 3,90–4,50	4,10 3,80–4,50	4,30 4,20–4,50	4,50 3,67–4,80	4,35 4,15–4,90
Креатинін, мкмоль/л	62,00 58,00–77,20	43,90* 38,30–51,40	52,70* 49,10–57,30	68,00 54,50–73,50	76,50 67,60–73,90
АлАТ, U/L	68,00 64,50–78,40	62,60 61,00–72,30	74,00 64,70–72,30	63,90 58,80–72,10	75,50 68,00–77,90
АсАТ, U/L	202,40 194,00–209,00	198,00 187,20–210,40	210,50 195,50–218,00	201,30 185,70–213,00	192,50 180,70–205,60
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,70 3,80–4,90	4,67 3,80–4,80	4,95 4,50–5,23	4,65 4,15–4,75	4,95 4,55–5,10
Біохімічний показник сполучної тканини					
Глікопротеїни, г/л	1,32 1,27–1,44	1,91* 1,81–2,05	1,85* 1,78–1,91	1,69* 1,62–1,78	1,40 1,37–1,51
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,330 0,315–0,342	0,597* 0,551–0,678	0,441* 0,395–0,468	0,351 0,334–0,348	0,338 0,324–0,352
Лужна фосфатаза, U/L	450,0 417,0–538,0	695,0* 681,0–723,0	629,0* 578,0–673,0	569,0* 566,0–641,0	484,0 447,0–521,0
Загальний кальцій, ммоль/л	2,36 2,31–2,40	2,38 2,33–2,40	2,31 2,29–2,37	2,40 2,32–2,44	2,32 2,22–2,39

* Вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$

тканини з початковою активізацією та подальшим зниженням активності запально-репаративних процесів — на останню добу спостереження вміст цих показників не відрізнявся від даних в інтактних щурів. Виявлені зміни вка-

зують на позитивний вплив введеного біоматеріалу на регенерацію кісткової тканини.

У групі щурів після відтворення порожнини в метафізі дистального відділу стегнової кістки зміни метаболічного стану організму

Таблиця 3

Динаміка маркерів крові щурів після відтворення дефекту в діафізі стегнової кістки та заповнення його керамічним біоматеріалом (Me, 25–75 %)

Показник	Інтактні щури, n = 5	Динаміка маркерів за термінами спостереження (доба)			
		7	14	28	56
Загальний клінічний аналіз крові					
Еритроцити, Т/л	4,60 4,55–4,80	4,85 4,65–5,00	4,70 4,60–4,85	4,60 4,50–5,00	4,80 4,65–4,95
Гемоглобін, г/л	144,0 142,0–148,0	143,0 138,0–149,0	146,0 140,0–149,0	140,0 136,0–146,0	142,0 138,0–150,0
Лейкоцити, г/л	7,8 6,8–8,0	8,0 6,7–8,3	6,7 6,0–8,9	6,9 6,4–8,1	7,2 6,3–7,7
Еозинофіли, %	3,0 3,0–5,0	4,0 3,0–6,0	4,0 4,0–5,0	3,0 3,0–5,0	5,0 4,0–5,0
Нейтрофіли, %:					
– юні;	0	0	0	0	0
– паличкоядерні;	1,0 1,0–2,0	2,0 1,0–2,0	1,0 1,0–2,0	1,0 1,0–1,0	2,0 1,0–2,0
– сегментоядерні	33,0 30,0–34,0	34,0 31,0–35,0	32,0 29,0–33,0	35,0 32,0–37,0	33,0 30,0–36,0
Лімфоцити, %	58,0 56,0–62,0	56,0 51,0–58,0	58,0 53,0–61,0	57,0 52,0–59,0	56,0 51,0–58,0
Моноцити, %	5,0 4,0–5,0	4,0 3,0–5,0	5,0 4,0–5,0	4,0 3,0–5,0	4,0 3,0–4,0
Біохімічний маркер сироватки крові					
Глюкоза, ммоль/л	5,40 5,10–5,60	5,00 4,90–5,30	5,20 4,95–5,45	5,10 4,90–5,40	5,50 5,25–5,70
Загальний білок, г/л	71,3 66,2–72,7	72,2 69,3–75,7	70,6 65,5–72,6	74,0 71,6–75,5	72,3 67,7–78,4
Сечовина, ммоль/л	4,30 3,90–4,50	4,80 4,10–5,05	4,40 4,25–4,60	4,30 4,10–4,55	4,45 4,20–4,70
Креатинін, мкмоль/л	62,0 58,0–77,2	48,6* 44,4–54,5	63,7 55,3–67,0	71,3 62,3–73,4	67,0 63,0–75,5
АлАТ, U/L	68,0 64,5–78,4	72,2 66,3–77,8	70,4 67,8–75,3	67,5 63,6–74,5	71,9 64,4–74,3
АсАТ, U/L	202,4 194,0–209,0	198,5 188,7–208,9	205,5 190,0–210,3	208,5 195,4–208,9	195,7 189,1–207,0
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,70 3,80–4,90	4,80 3,95–5,00	4,50 4,15–4,70	4,30 4,10–4,75	4,95 4,35–5,05
Біохімічний показник сполучної тканини					
Глікопротеїни, г/л	1,32 1,27–1,44	1,78* 1,69–1,85	1,67* 1,52–1,74	1,40 1,32–1,49	1,37 1,29–1,41
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,330 0,315–0,342	0,510* 0,486–0,597	0,368 0,327–0,356	0,345 0,314–0,370	0,338 0,307–0,353
Лужна фосфатаза, U/L	450,0 417,0–538,0	634,0* 570,0–667,0	597,0* 563,0–620,0	462,0 405,0–530,0	447,0 404,0–520,0
Загальний кальцій, ммоль/л	2,36 2,31–2,40	2,38 2,30–2,43	2,40 2,32–2,41	2,37 2,32–2,40	2,40 2,30–2,45

* Вірогідно за Вілкосоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$

не відрізнялись від показників тварин із діафізарними дефектами. Під час гематологічного дослідження спостерігали помірний лейкоцитоз зі зменшенням ядра вліво, а також зменшення кількості лімфоцитів. Вміст креатиніну в сироватці крові

був знижений на 7 та 14-ту добу на 29,2 та 10,2 % порівняно з показником в інтактній групі. Концентрація глікопротеїнів на 7-му добу була збільшеною на 44,7 %, на 14-ту — на 40,2 %, 28-му — на 28,0 % порівняно з показником в інтактній

Таблиця 3

Динаміка маркерів крові щурів після відтворення дефекту в метафізі дистального відділу стегнової кістки та заповнення його керамічним біоматеріалом (Me, 25–75 %)

Показник	Інтактні щури, n = 5	Динаміка маркерів за термінами спостереження (доба)			
		7	14	28	56
Загальний клінічний аналіз крові					
Еритроцити, Т/л	4,60 4,55–4,80	4,70 4,50–4,80	4,50 4,40–4,60	4,80 4,55–4,95	4,65 4,40–4,70
Гемоглобін, г/л	144,0 142,0–148,0	147,0 141,0–149,0	145,0 142,0–150,0	149,0 144,0–153,0	143,0 140,0–152,0
Лейкоцити, г/л	7,8 6,8–8,0	7,4 7,1–7,9	6,9 6,6–7,5	7,0 6,3–7,4	7,3 6,9–7,9
Еозинофіли, %	3,0 3,0–5,0	4,0 3,0–5,0	3,0 3,0–4,0	5,0 4,0–6,0	4,0 3,0–5,0
Нейтрофіли, %:					
– юні;	0	0	0	0	0
– паличкоядерні;	1,0 1,0–2,0	2,0 1,0–2,0	1,0 1,0–2,0	1,0 1,0–3,0	2,0 1,0–3,0
– сегментоядерні	33,0 30,0–34,0	34,0 29,0–35,0	35,0 30,0–36,0	36,0 32,0–38,0	34,0 30,0–37,0
Лімфоцити, %	58,0 56,0–62,0	55,0 54,0–60,0	57,0 52,0–61,0	53,0 50,0–58,0	56,0 52,0–59,0
Моноцити, %	5,0 4,0–5,0	5,0 4,0–6,0	4,0 4,0–6,0	5,0 4,0–5,0	4,0 3,0–5,0
Біохімічний маркер сироватки крові					
Глюкоза, ммоль/л	5,4 5,1–5,6	5,5 5,3–5,7	5,2 5,0–5,5	4,9 4,3–5,4	5,5 5,1–5,6
Загальний білок, г/л	71,3 66,2–72,7	69,4 63,5–72,3	72,7 68,5–74,7	70,6 68,1–75,8	73,3 67,7–76,4
Сечовина, ммоль/л	4,30 3,90–4,50	4,10 3,80–4,40	4,15 3,95–4,36	4,70 4,20–4,95	4,40 4,05–4,76
Креатинін, мкмоль/л	62,00 58,00–77,20	48,40* 41,00–54,30	56,00 51,50–64,40	63,00 56,00–72,40	71,00 68,40–77,80
АлАТ, U/L	68,00 64,50–78,40	65,50 60,40–71,90	60,30 58,70–69,70	67,70 61,40–75,30	64,50 61,00–73,00
АсАТ, U/L	202,40 194,00–209,00	209,40 190,50–218,00	198,00 187,00–207,00	206,70 196,80–217,00	202,50 187,00–219,50
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,70 3,80–4,90	4,60 3,70–4,90	4,55 3,95–4,80	4,70 4,40–4,95	4,30 3,95–4,50
Біохімічний показник сполучної тканини					
Глікопротеїни, г/л	1,32 1,27–1,44	1,83* 1,65–1,95	1,63* 1,52–1,78	1,35 1,29–1,42	1,41 1,37–1,49
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,330 0,315–0,342	0,495* 0,410–0,530	0,350 0,320–0,425	0,321 0,305–0,370	0,340 0,314–0,385
Лужна фосфатаза, U/L	450,0 417,0–538,0	656,0* 590,0–685,0	584,0* 562,0–605,8	439,0 410,0–456,0	445,0 405,0–495,0
Загальний кальцій, ммоль/л	2,36 2,31–2,40	2,40 2,31–2,43	2,34 2,25–2,54	2,40 2,33–2,57	2,43 2,34–2,50

* Вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, p < 0,05

групі. Вміст хондроїтинсульфатів на 7-му добу зріс на 80,9 %, на 14-ту — на 33,6 % порівняно з показником в інтактній групі. Активність лужної фосфатази підвищувалася на 7-му добу на 54,4 %, 14-ту — на 39,8 %, 28-му — на 26,4 % порівняно з показником в інтактній групі (табл. 2).

У групі щурів після відтворення дефекту в діяфізі стегнової кістки і заповнення його керамічним біоматеріалом показники загального клінічного аналізу крові були без змін. У біохімічному аналізі крові вміст креатиніну зменшився на 7-му добу на 21,6 % порівняно з показником в інтактній групі. Концентрація глікопротеїнів на 7-му добу виявилася підвищеною на 34,8 %, на 14-ту — на 26,5 %; активність лужної фосфатази — на 40,9 і 32,7 % відповідно порівняно з показником в інтактній групі. Збільшення вмісту хондроїтинсульфатів встановлено лише на 7-му добу — на 54,5 % (табл. 3).

У групі щурів після відтворення дефекту в метафізі дистального відділу стегнової кістки та заповнення його керамічним біоматеріалом загальний клінічний аналіз крові був без змін, вміст креатиніну — знижений на 7-му добу на 21,9 % порівняно з інтактною групою (табл. 4).

Вміст глікопротеїнів на 7-му добу був збільшений на 38,6 %, на 14-ту він зріс на 23,5 %; хондроїтинсульфатів — лише на 7-му добу на 50,0 %. Активність лужної фосфатази в експериментальній групі тварин зросла на 7-му добу на 45,8 %, на 14-ту — на 29,8 % порівняно з інтактною групою.

Таким чином, результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів свідчать про відсутність токсичної дії на їхній організм синтетичного кісткового імплантата, аналогу натурального кісткового мінералу. Також за вмістом у крові біохімічних маркерів кісткової тканини (глікопротеїни, хондроїтинсульфати, лужна фосфатаза) показано, що введення зазначеного керамічного біоматеріалу в кісткові дефекти в діяфізі та дистальному метафізі стегнової кістки покращує регенеративні процеси на різних термінах після імплантації.

Висновки

Біохімічні маркери функціонального стану печінки та нирок у тварин після введення керамічного біоматеріалу не підвищувались, що свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів на організм. Зниження вмісту креатиніну на 7-му добу після імплантації свідчить про зменшення рухової активності.

У групах тварин, де відтворювали кісткові дефекти, а біоматеріал не застосовували, активність запалення була вищою, регенераторний процес — тривалішим порівняно з тими, яким в кісткові порожнини вводили керамічний біоматеріал.

Динаміка біохімічних маркерів (глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів і лужної фосфатази) у групах тварин, яким кістковий дефект заповнювали керамічним біоматеріалом, свідчить про швидшу регенерацію кісткової тканини.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Calcium-phosphate ceramics and polysaccharide-based hydrogel scaffolds combined with mesenchymal stem cell differently support bone repair in rats / S. Frasca, F. Norol, C. Le Visage [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2017. — Vol. 28 (2). — Article ID : 35. — DOI: 10.1007/s10856-016-5839-6.
2. Current progress in bioactive ceramic scaffolds for bone repair and regeneration / C. Gao, Y. Deng, P. Feng [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15 (3). — P. 4714–4732. — DOI: 10.3390/ijms15034714.
3. Comparison of three hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate/collagen ceramic scaffolds: an in vivo study / J. E. Maté-Sánchez de Val, P. Mazón, L. Guirado [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* — 2014. — Vol. 102 (4). — P. 1037–1046. — DOI: 10.1002/jbm.a.34785.
4. Bone repair access of BoneCeramic™ in 5-mm defects: study on rat calvaria / A. L. D. S. Fabris, L. P. Faverani, P. H. S. Gomes-Ferreira [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* — 2018. — Vol. 26. — Article ID : e20160531. — DOI: 10.1590/1678-7757-2016-0531.
5. Autologous platelet-rich plasma induces bone formation of tissue-engineered bone with bone marrow mesenchymal stem cells on beta-tricalcium phosphate ceramics / T. Yu, Y. Pan, Y. Hu [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2017. — Vol. 12 (1). — Article ID : 178. — DOI: 10.1186/s13018-017-0665-1.
6. Long-Term Durability of Ceramic Tri-Condylar Knee Implants: A Minimum 15-Year Follow-Up / S. Nakamura, H. Ito, K. Nakamura [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2017. — Vol. 32 (6). — P. 1874–1879. — DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.016.
7. Effects of titanium mesh surfaces-coated with hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate nanotubes on acetabular bone defects in rabbits / T. T. Nguyen, T. S. Bae, D. H. Yang, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18 (7). — DOI: 10.3390/ijms18071462.
8. Shokrollahi H. The fabrication and characterization of barium titanate/akermanite nano-bio-ceramic with a suitable piezoelectric coefficient for bone defect recovery / H. Shokrollahi, F. Salimi, A. Doostmohammadi // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* — 2017. — Vol. 74. — P. 365–370. — DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.06.024.
9. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / За ред. В. В. Влізла. — Львів : СПОЛОМ, 2012. — 764 с.
10. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. — Одесса : Экология, 2005. — 616 с.
11. Морозенко Д. В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтєва // *Молодий вчений : науковий журнал.* — 2016. —

- Vol. 2 (29). — С. 168–172.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 459 с.
13. Giachelli C. M. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization / C. M. Giachelli, S. Steitz // Matrix Biol. — 2000. — Vol. 19 (7). — P. 615–622.
14. Sase S. P. Osteopontin: a novel protein molecule [web source] / S. P. Sase, J. V. Ganu, N. Nagane // Indian Medical Gazette. — 2012. — P. 62–66. — Available from: <http://medind.nic.in/ice/t12/i2/icet12i2p62.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2018

THE DYNAMICS OF BLOOD INDEXES IN RATS AFTER CERAMIC BIOMATERIAL IMPLANTATION IN DEFECTS OF THE FEMUR METHAPHYSIS AND DIAPHYSIS

V. M. Shimon, Yu. Yu. Meklesh

Uzhhorod National University. Ukraine

✉ Vasył Shimon, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: kaftravm@rambler.ru

✉ Yurii Meklesh: kaftravm@rambler.ru