

УДК 616.71-003.93:546.41:578.08

Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження)

Н.В. Дєдх, О.А. Нікольченко

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України», Харків

A morphological study of the effect produced by a low-calcium diet on the course of the reparative regeneration in an injury of the distal femoral metaphysis was made in an experiment on 140 white rats. The inflammatory-proliferative stage of osteorepair in animals with alimentary osteoporosis at the area of the defect developed a low functional activity of macrophages, as well as a smaller number of macrophages, tissue basophiles, and fibroblasts versus the control group. Also observed was some deceleration in the rate of catabolism of inflammation products and the process of cell differentiation of the fibroblastic and osteoblastic differon at early stages, thereby causing a delay in the reorganization of the regenerate tissues, a later formation of the osteoid, bone trabeculae and restoration of the cortical bone at subsequent stages.

Вступ

Репаративний остеогенез — це складний біологічний процес, який лежить в основі відновлення структурної організації кісткової тканини та цілісності кісток після ушкоджень. Кісткова тканина має генетично детерміновану властивість повної регенерації (реституції), але у 10–15% випадків спостерігається її порушення (дисрегенерація), що надає проблемі репаративної регенерації кістки фундаментального медико-біологічного значення. Визначено цілу низку факторів, які можуть викликати порушення перебігу регенерації, і серед них вагомими вважаються попередні захворювання, пов'язані з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини, а саме остеопороз. Низький вміст кальцію в раціоні харчування є одним з важливих чинників ризику виникнення таких порушень кістки, що доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями [6, 9, 17, 20, 22, 23]. Епідеміологічні

В эксперименте на 140 белых крысах проведено морфологическое исследование влияния низкокальциевой диеты на течение репаративной регенерации при травматическом повреждении дистального метафиза бедренной кости. На воспалительно-пролиферативной стадии остеорепаляции у животных с алиментарным остеопорозом в зоне дефекта выявлена низкая функциональная активность макрофагов, а также же меньшее количество макрофагов, тканевых базофилов, фибробластов по сравнению с контрольной группой. Наблюдается замедление темпа катаболизма продуктов воспаления и процесса дифференцировки клеток фибробластического и остеобластического дифферонов на ранних стадиях, что обуславливает задержку реорганизации тканей регенерата, более позднее формирование остеоида, костных трабекул и восстановление кортикальной кости на последующих стадиях.

дані за останні роки свідчать про недостатній вміст кальцію у фактичному харчуванні як дорослого, так і дитячого населення різних регіонів України [14], а також багатьох країн світу [10, 16, 19].

Мета дослідження: вивчити морфологічні особливості перебігу післятравматичної регенерації кістки в умовах аліментарного дефіциту кальцію в експерименті на щурах.

Матеріал та методи дослідження

Експеримент проведений на 140 білих лабораторних щурах-самцях. Дослідну групу тварин з місячного віку утримували на низькокальцієвій зерново-овочевій дієті протягом 5 місяців, а також впродовж подальшого післяопераційного періоду. Добовий раціон харчування тварин у дослідній групі містив 0,03 % кальцію (0,029 % фосфору, 233 МО вітаміну D₂), а щури контрольної групи отримували стандартну дієту з 1,2 % кальцію (0,8 % фосфору, 233 МО вітаміну D₂). Склад продуктів

з розрахунком вмісту кальцію та інших хімічних компонентів у раціоні харчування щурів контрольної та дослідної груп був визначений на підставі вітчизняних норм [7, 12] та міжнародних стандартів утримання лабораторних тварин [18, 21].

Для вивчення репаративного остеогенезу в умовах модельованого аліментарного дефіциту кальцію щурам у дистальному метафізі стегнової кістки було створено травматичне ушкодження у вигляді перфораційного (наскрізного дірчастого) дефекту. Оперативні втручання у щурів виконували під загальним тіопенталовим наркозом (25 мг/кг живої маси, в/м) в умовах асептики та антисептики. Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування дієтилового ефіру. Експерименти на щурах проведені з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [8]. Протокол експериментів на тваринах та відповідність проведених наукових досліджень сучасним вимогам біоетики затверджені Комітетом з питань біоетики ДУ «ПХС ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ» (протоколи № 11 від 23.06.2003 р. та № 37 від 23.04.2007 р.).

Гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження стегнової кістки з ділянкою травматичного дефекту були виконані відповідно до загальноприйнятих методів [13, 15], морфометрію проводили за Г.Г.Автандиловим [1].

Морфологічні характеристики регенерату були досліджені на різних термінах його перебудови відповідно до класифікації стадійності репаративного остеогенезу у щурів [5]:

- 1 стадія — ушкодження;
- 2 стадія (1–3 доба) — травматичне запалення, міграція клітин до зони ушкодження, реорганізація гематоми;
- 3 стадія (2–7 доба) — проліферація, диференціювання клітин, початок формування тканинних структур регенерату;
- 4 стадія (5–14 доба) — диференціювання різних видів сполучних тканин, їх реорганізація, початок мінералізації кісткової тканини;
- 5 стадія (13–21 доба) — мінералізація та початок ремоделювання регенерату;
- 6 стадія (20–45 доба) — ремоделювання кісткового регенерату;
- 7 стадія — завершення процесу.

Результати та їх обговорення

При дослідженні під світловим мікроскопом ділянки кісткового дефекту тварин контрольної та дослідної груп через 1 добу виявлено, що вона була заповнена згустками крові та масами з фібринових

тяжів, між якими розташована плазмоподібна набрякова рідина, дрібні кісткові відламки, клітини запалення (лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги). Крім того, у тварин контрольної групи спостерігалися тканинні базофіли. Материнська кістка у краях дефекту мала ділянки деструкції. Міжтрабекулярні простори, що прилягають до дефекту, містять згустки крові та відламки материнської кістки. Кровоносні судини кісткового мозку розширені.

Гістологічний аналіз через 2 доби показав, що у щурів дослідної та контрольної груп площа дефекту та прилеглих до нього міжтрабекулярних просторів зайнята переважно ділянками крововиливу зі скупченням еритроцитів серед фібринових волокон та відламків материнської кістки. Визначається велика кількість клітин запалення, насамперед, дегранульованих нейтрофілів. Запальна реакція має серозний характер і відповідає асептичному типу запалення. Серед фрагментів гематоми виявляється формування «стільниковоподібних» просвітів як прообразів синусоїдних капілярів. Навколо ділянок крововиливу, набрякової рідини та відламків материнської кістки визначаються лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, щільність яких більша порівняно з 1 добою після операції, а також порівняно зі щільністю клітин у дефектах щурів дослідної групи. Зафіксована наявність у дефекті фібробластів та тромбоцитів, функції останніх в репаративній регенерації багатогранні (згортання крові, розчинення тромбу, збільшення проникності стінок судин, що сприяє міграції клітин до осередку запалення, стимуляція хемотаксису лейкоцитів, макрофагів, фібробластів та проліферації лімфоцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин, а також міграція остеобластів) [3, 4]. Все це є запорукою нормального перебігу остеорепації.

При дослідженні зони кісткового дефекту щурів контрольної і дослідної груп серед фібринових мас та скупчень еритроцитів виявляються поодинокі тканинні базофіли з короткими цитоплазматичними відростками, помірно розвинутою ендоплазматичною сіткою, численними гранулами різної електронної щільності. Важливою ланкою дії цих клітин вважають їх участь у стимулюванні локальних процесів ангиогенезу та кровообігу, що пов'язано із синтезом та секрецією біологічно активних речовин — гепарину, гістаміну та серотоніну. Не менш важливою є катаболічна функція тканинних базофілів, яка здійснюється численними ферментами (триптаза, химаза, гексозамінідаза, пероксидаза та ін.) та спрямована на руйнування ушкоджених структурних компонентів міжклітинного матриксу (фібронектину, фібриногену,

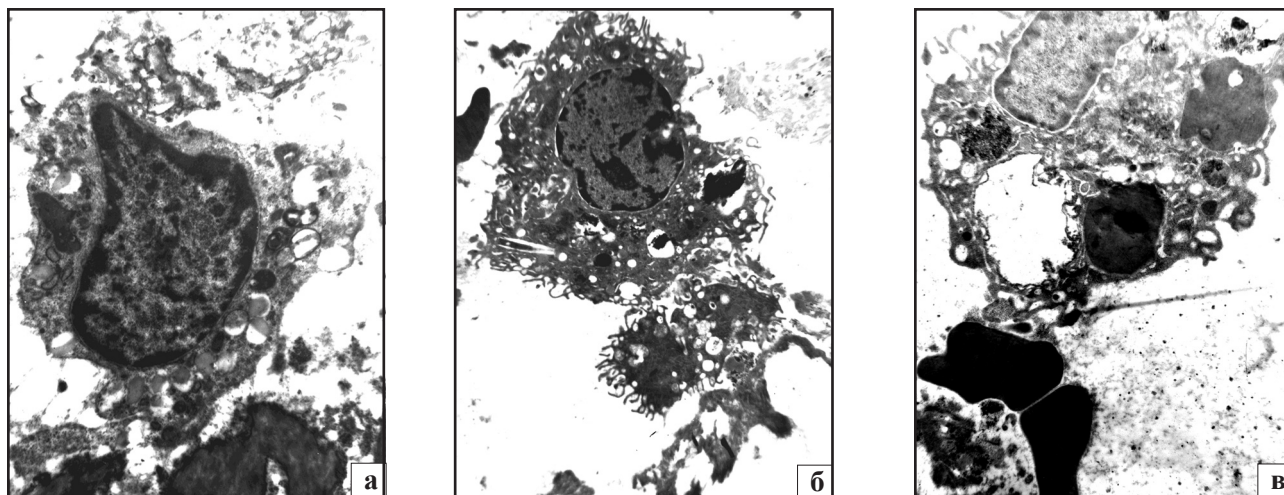


Рис. 1. Фото електроннограм. Макрофаги в зоні травматичного ушкодження кістки через 3 доби після операції. Трансмісійна електронна мікроскопія, контрастування за Рейнольдсом: а) макрофаг фагоцитуючого типу з осміюфільними вклученнями у цитоплазмі та численними цитоплазматичними відростками. Контроль. Зб. $\times 5900$; б) фагоцитоз еритроцитів. Контроль. Зб. $\times 10400$; в) макрофаг з вузьким шаром цитоплазми та секреторними вакуолями, який розташований біля фрагментів кісткового матриксу. Дослід. Зб. $\times 9200$

глікопротеїнів, протеогліканів, колагену та ін.). Тканинні базофіли також стимулюють хемотаксис нейтрофілів та еозинофілів за допомогою секретії факторів хемотаксису відповідних гранулоцитів. Активовані тканинні базофіли виробляють медіатори прозапалення (простагландини, лейкотрієни), які збільшують судинну проникність та сприяють міграції клітин запалення до осередку запалення, виникненню набряку [3]. Все це свідчить, що тканинні базофіли входять до «ансамблю» клітин запалення, які визначають та регулюють перебіг репаративного остеогенезу на стадії травматичного запалення. Результати численних досліджень, які наведено в літературі, підтверджують існування між цими клітинними популяціями зворотного зв'язку, що регулює розгортання запальної реакції, при порушенні якої відбувається пролонгація процесу та набуття хронічного характеру [2].

У зоні кісткового дефекту щурів обох груп через 3 доби після травматичного ушкодження спостерігаються ділянки грануляційної тканини, залишки кров'яного згустку та фібринових мас, відламки материнської кістки. Присутні клітини запалення (нейтрофіли, лімфоцити, макрофаги, поодинокі плазмоцити та тканинні базофіли), малодиференційовані сполучнотканинні клітини, а також фіброblastи на різних стадіях диференціювання та функціональної активності. Відмітною особливістю перебігу регенерації було те, що в ділянці дефекту у щурів контрольної групи спостерігаються переважно макрофаги з ознаками активної секретії та фагоцитозу (рис. 1 а, б), тоді як у тварин дослідної групи виявляється низька щільність макрофагів, будова яких свідчить про

їх малоактивний стан (рис. 1 в).

Відомо, що макрофаги беруть участь у «поєднанні» ексудативної та проліферативної фаз запалення, тому зниження їх кількості та активності негативно впливає на бактерицидну функцію, детоксикацію та «очищення» ділянки ушкодження від продуктів розпаду клітин і матриксу. Водночас самі макрофаги є джерелом факторів росту (ФРТ, ФРФ, ТФР- β , ФНП- α та ін.), монокінів, які беруть участь у процесах проліферації та диференціації фіброblastів, гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів та ін., тобто макрофаги виконують роль регуляторів запального процесу, які впливають на хемотаксис, забезпечуючи кооперацію клітин [2, 3, 11]. Саме незначною кількістю функціонально активних макрофагів у зоні дефекту тварин дослідної групи можна пояснити наявність обширних територій клітинного та тканинного детриту на даний термін дослідження.

У всіх тварин грануляційна тканина сформувалась переважно біля країв дефекту. У ній виявляються кровоносні судини з вузькими просвітами, біля яких розташовані фіброblastи. Втім, відмітною особливістю зони травматичного ушкодження дослідних щурів, яких утримували на низькокальцієвій дієті, є низька щільність клітин фіброblastичного диферону та висока щільність клітин запалення з переважанням нейтрофілів у грануляційній тканині. За даними літератури відомо, що ріст мікросудин у грануляційній тканині відбувається синхронно з проліферацією фіброblastів, тому при зниженні кількості фіброblastів у клітинному складі регенерату спостерігається порушення процесу ангіогенезу, а проліферація

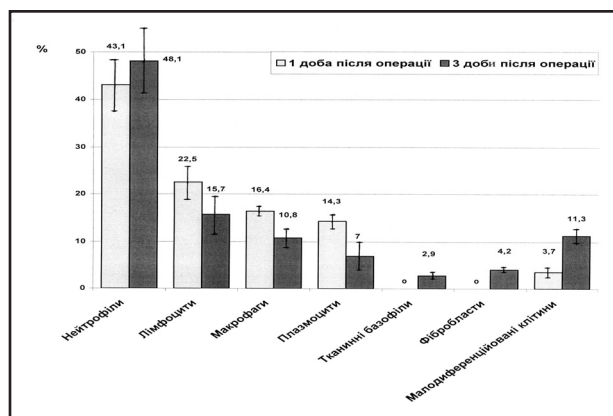
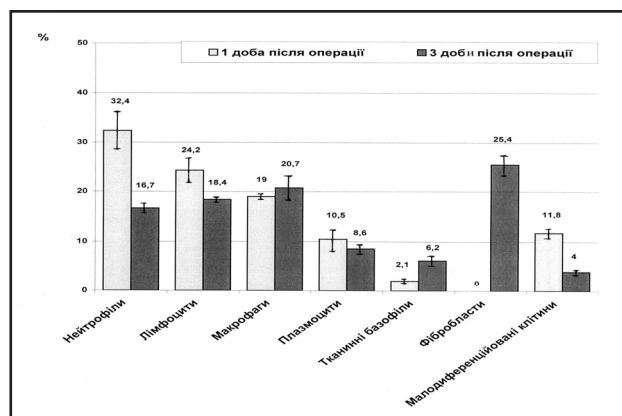


Рис. 2. Гістограма динаміки змін клітинного складу в зоні кісткового дефекту щурів: а) контрольна група; б) дослідна група, яку утримували на низькокальцієвій дієті.

фіброblastів гальмується як в умовах значно збільшеної кількості нейтрофілів (наприклад, при гнійному запаленні), так і в умовах їх невеликої кількості (наприклад, при лазерній обробці рани) [2], що може відбитись на подальшому формуванні тканин регенерату.

Динаміку кількісних змін клітинного складу у зоні кісткового дефекту між 1 та 3 добою після операції наведено на гістограмах (рис. 2). Так, у щурів контрольної групи в регенераті достовірно знижується кількість нейтрофілів та лімфоцитів у 1,9 та 1,3 разів відповідно (рис. 2 а), водночас у 3 рази зростає щільність фіброblastів та зменшується кількість малодиференційованих сполучнотканинних клітин, що свідчить про перехід репаративного процесу від запальної до проліферативної стадії.

У регенераті дослідних тварин, яких утримували на низькокальцієвій дієті, через 3 доби після операції залишається високим відсоток нейтрофілів, лімфоцитів, тоді як макрофагів в 1,9 рази менше, ніж у контрольній групі. Спостерігається низька щільність фіброblastів та малодиференційованих сполучнотканинних клітин (рис. 2 б). Отримані дані свідчать, що у зоні травматичного ушкодження кістки виявляються ознаки фази запалення зі слабо вираженою проліферацією клітин.

Через 5 днів у щурів контрольної групи в регенераті переважає фіброретикулярна тканина (40,8 %) з високою щільністю клітин фіброblastичного диферону, а також виявляються ділянки формування остеоїду. Зона дефекту у дослідних щурів у крайових ділянках виповнена грануляційною тканиною (47,8 %), а в центральних ділянках — фіброретикулярною тканиною, якою оточені залишки гематоми (скупчення фібринових мас) та кісткові відламки, а площі фіброретикулярної тканини та новоутво-

реної кісткової тканини були менші відповідно в 1,43 та 2,88 рази, ніж у тварин контрольної групи (рис. 2 а, б). У тварин обох груп на цей термін та на подальших термінах дослідження виявлялися ознаки реактивної перебудови періосту, прилеглого до зони дефекту, та формування періостального регенерату. Періост потовщений та представлений колагеноволоконистою тканиною з високою щільністю фіброblastів.

При електронно-мікроскопічному дослідженні регенерату контрольних та дослідних тварин визначаються капіляри, біля яких розташовані макрофаги з великою кількістю вторинних лізосом, фіброblastи з еухромним ядром, розширеними каналцями, що свідчить про активний функціональний стан цих клітин. У клітинному складі грануляційної тканини також виявляються нейтрофіли, еритроцити, малодиференційовані клітини, зрілі фіброblastи подовженої форми, біля яких виявляються як неупорядковано орієнтовані колагенові волокна, так і колагенові волокна, що формують щільно розташовані паралельні тяжі. Відмічено ділянки скупчення остеоblastів. У дослідної групи тварин у цитоплазмі остеоblastів присутня велика кількість пухирців значних розмірів, що утворились в результаті накопичення продуктів синтезу у цистернах ендоплазматичної сітки, що свідчать про затримку процесів екзоцитозу продуктів синтезу у цих клітинах.

У щурів контрольної групи через 7 днів регенерат кісткового дефекту представлений переважно фіброретикулярною тканиною, ділянками остеоїду та грубоволокнистих трабекул, які зосереджені по краю дефекту. За морфометричною оцінкою площа фіброретикулярної тканини перевищує площу новоутвореної кісткової тканини в 2,2 рази (таблиця). Виявляються також невеликі ділянки грануляційної тканини.

Таблиця. Площі тканин регенерату на різних термінах остеорепації метафізарного дефекту стегнової кістки щурів з аліментарним дефіцитом кальцію ($M \pm m$, %)

Група експерименту	Тип тканини	Термін дослідження				
		5 доба (n=5)	7 доба (n=5)	14 доба (n=5)	21 доба (n=5)	28 доба (n=5)
Контроль	грануляційна тканина	29,6±2,0	18,7±2,3 $P_2 < 0,001$	2,9±4,1 $P_2 < 0,001$	—	—
	фіброретикулярна тканина	40,8±2,6	52,4±3,1 $P_2 < 0,01$	39,6±2,7 $P_2 < 0,01$	27,8±3,0 $P_2 < 0,01$	15,7±1,2 $P_2 < 0,001$
	грубоволокниста кісткова тканина та остеїд	18,4±3,7	23,8±2,8	46,7±1,4 $P_2 < 0,001$	40,4±2,1	27,4±1,6 $P_2 < 0,001$
	пластинчаста кісткова тканина	—	—	2,8±0,5	13,1±2,4 $P_2 < 0,001$	22,7±2,1 $P_2 < 0,01$
	відламки материнської кістки та детрит	11,2±2,3	5,1±1,4 $P_2 < 0,05$	3,8±0,4	—	—
	кістковий мозок	—	—	4,2±1,1	18,7±3,7 $P_2 < 0,001$	34,2±2,5 $P_2 < 0,001$
Дослід	грануляційна тканина	47,8±3,5 $P_1 < 0,001$	42,3±1,4 $P_1 < 0,001$	29,3±0,9 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	—	—
	фіброретикулярна тканина	28,5±2,9 $P_1 < 0,01$	33,9±1,2 $P_1 < 0,001$	44,2±2,5 $P_2 < 0,001$	46,2±2,2 $P_1 < 0,001$	29,2±1,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
	грубоволокниста кісткова тканина та остеїд	6,4±1,9 $P_1 < 0,01$	8,4±2,3 $P_1 < 0,001$	18,5±3,6 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	29,2±1,7 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	37,5±3,3 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$
	пластинчаста кісткова тканина	—	—	—	7,5±2,8 $P_1 < 0,05$	12,0±4,2 $P_1 < 0,05$
	відламки материнської кістки та детрит	17,3±2,5	15,4±3,5 $P_1 < 0,01$	8,0±2,4	2,8±0,7 $P_2 < 0,05$	—
	кістковий мозок	—	—	—	14,3±2,9	21,3±3,1 $P_1 < 0,01$

Примітки: P_1 — порівняно з контрольною групою; P_2 — порівняно з попереднім терміном дослідження.

У дефектах дослідних щурів спостерігаються залишки кров'яного згустку, що перебудовується, їх площа була в 3 рази більша, ніж у тварин контрольної групи. Встановлено, що площа грануляційної тканини достовірно в 2,3 рази більша, ніж у контрольних тварин, а фіброретикулярної та новоутвореної кісткової тканин менша у 1,6 та 2,8 рази відповідно. Відмічаються також ділянки остеїду та новоутворені грубоволокнисті трабекули, які займають у 2,8 рази меншу площу у порівнянні з контрольною групою.

У прилеглих до дефекту материнських кісткових трабекулах щурів обох груп виявляються лакуни без остеоцитів. На поверхні материнських трабекул спостерігаються нашарування новоутвореної кісткової тканини. Утворені грубоволокнисті кісткові трабекули визначаються також у міжтрабекулярних просторах серед залишків фіброретикулярної тканини. Ширина періосту поблизу дефекту збільшена за рахунок гіперплазії волокнистого шару, відмічається проліферація клітин остеогенного шару з формуванням молодих трабекул.

У зоні кісткових дефектів контрольних щурів через 14 дів після травматичного ушкодження

переважає грубоволокниста кісткова тканина, яка представлена дрібнопетлястою сіткою новоутворених трабекул. У регенераті спостерігаються одиничні кісткові трабекули пластинчастої структури. В прилеглих до дефекту міжтрабекулярних просторах розташований червоний кістковий мозок.

Молоді трабекули, що утворені на поверхні кортикальної материнської кістки, виявляють з нею щільний контакт, але між ними визначається достатньо чітка межа.

За морфометричними даними, у зоні дефекту контрольних щурів відносна площа кісткової тканини (остеїд, грубоволокниста та пластинчаста) збільшилась у середньому в 1,7 рази порівняно з попереднім терміном дослідження, а площі грануляційної та фіброретикулярної тканин зменшились у 1,45 та 1,32 рази відповідно (таблиця).

Періост поблизу дефекту, як і на попередній термін дослідження, розширений за рахунок сформованих молодих кісткових трабекул (періостальний остеогенез) та розростання структур волокнистого шару. У щурів з аліментарним дефіцитом кальцію тканинний склад регенерату аналогічний контрольним тваринам, але площа грануляційної тканини була в 2,27 рази більшою,

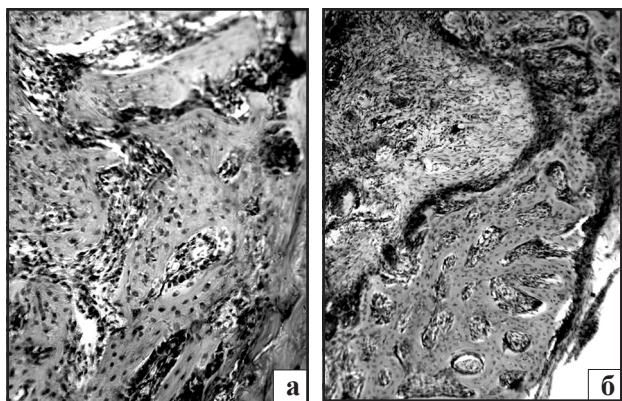


Рис. 3. Фото гістологічних препаратів. Тканини в зоні кісткового дефекту через 21 добу після операції. Забарвлення гематоксилином та еозином: а) новоутворені грубоволокнисті кісткові трабекули з високою щільністю остеоцитів. Контроль. Ок. 10°, об. 25°; б) ділянка фіброретикулярної тканини та новоутворені кісткові трабекули у кортикальній зоні дефекту. Дослід. Ок. 10°, об. 12,5°

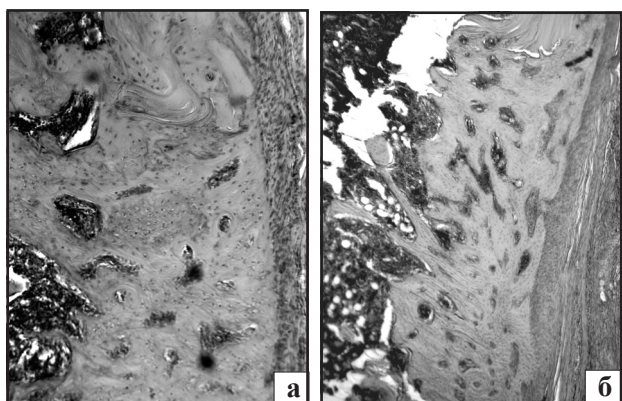


Рис. 4. Фото гістологічних препаратів. Новоутворена кісткова тканина у кортикальній зоні дефекту через 28 днів після операції. Забарвлення гематоксилином та еозином: а) новоутворена пластинчаста кісткова тканина, що поєднана з материнською кісткою. Контроль. Ок. 10°, об. 25°; б) низька інтеграція новоутвореної кісткової тканини з материнською кісткою. Дослід. Ок. 10°, об. 12,5°

а кісткової тканини — у 2,14 рази меншою, ніж у контролі. Значна територія дефекту зайнята фіброретикулярною тканиною, що свідчить про уповільнення як перебудови тканин регенерату, так і процесу кісткоутворення порівняно з контрольними тваринами.

Прилегли до дефекту ділянки кортикальної материнської кістки щурів, яких утримували на низькокальцієвій дієті, мають мікротріщини, ділянки остеолізу, лакуни без остеоцитів, а у кістковому мозку виявляється багато розширених кровоносних судин.

У тварин контрольної групи в зоні дефекту через 21 добу після травматичного ушкодження спостерігаються обширні території новоутворених трабекул як грубоволокнистої, так і пластинчастої структури, з високою щільністю остеоцитів (рис. 3 а). На поверхні окремих трабекул визначається

щільний ряд остеобластів, які формують остеоїд. Міжтрабекулярні простори виповнені фіброретикулярною тканиною або червоним кістковим мозком. При ультраструктурному дослідженні в регенераті виявлені великі остеокласти з ядрами, які містять гетерохроматин по поверхні каріолеми та еухроматин у центральних ділянках. У цитоплазмі остеокластів розташовані численні мітохондрії, дрібні первинні лізосоми, фагосомоподібні пухирці.

За морфометричною оцінкою загальна площа кісткової тканини в 1,3 раза перевищує цей показник попереднього терміну, а площа фіброретикулярної тканини менша в 1,4 раза (таблиця). Все це свідчить про активність процесу кісткоутворення у зоні дефекту та відповідає, за класифікацією, стадії мінералізації кісткової тканини та початку ремоделювання кісткового регенерату.

У щурів з аліментарним дефіцитом кальцію регенерат представлений в основному фіброретикулярною тканиною та трабекулами новоутвореної кістки (рис. 3 б). Значну площу дефекту займає фіброретикулярна тканина (43 %), що в 1,55 раза більше, ніж у контрольній групі. Загальна площа новоутвореної кістки в 1,4 раза менша порівняно з контролем, а її трабекули представлені переважно грубоволокнистою кістковою тканиною. Площа пластинчастої кісткової тканини в 1,75 раза менша за аналогічний показник у щурів контрольної групи. Материнські кісткові трабекули, прилеглі до дефекту, містять лакуни без остеоцитів та ділянки деструкції, але на поверхні цих трабекул спостерігаються остеобласти та нашарування остеоїду.

При дослідженні зони дефекту у щурів контрольної та дослідної групи через 28 днів у зоні дефекту визначаються кісткові трабекули, які утворюють великопетлясту сітку, та має місце відновлення кортексу (рис. 4 а). Однак у зоні дефекту залишаються ділянки фіброретикулярної тканини, площа яких у дослідних тварин значно більше, ніж у контролі. Утворені міжтрабекулярні простори виповнені червоним кістковим мозком. У тварин дослідної групи спостерігаються ділянки низької інтеграції новоутвореної кісткової тканини з материнською кортикальною кісткою (рис. 4 б).

Морфометричний порівняльний аналіз тканинного складу регенерату визначив, що у дослідних тварин порівняно з контрольними щурами площа фіброретикулярної тканини більша в 1,8 раза, а площа пластинчастої кісткової тканини менша в 1,9 раза.

Висновки

В експерименті на 140 білих лабораторних щурах проведено дослідження морфогенезу репаратив-

ної регенерації в ділянці метафізарного дефекту стегнової кістки щурів в умовах аліментарного дефіциту кальцію в організмі тварин. Виявлено, що репаративний остеогенез у щурів дослідної та контрольної груп перебігає за типом первинного зрощення кістки, однак у дослідній групі спостерігається пригнічення регенерації. На запально-проліферативній стадії має місце порушення у співвідношенні клітин регенерату (зменшення кількості макрофагів та тканинних базофілів), відмічається низька фагоцитарна та секреторна активність макрофагів та зменшення пулу фібробластів. Спостерігається уповільнення катаболізму продуктів запальних реакцій з відставанням процесів диференціювання та утворення специфічних тканин, тобто відбувається зсув у часі перебігу стадій процесу остеорепації, що в результаті призводить до більш пізнього формування остеоїду та кісткових трабекул. Це свідчить, що у дослідних щурів на ранніх стадіях остеорепації закладаються передумови для порушення переходу фази травматичного запалення у фазу проліферації та диференціювання клітин фібробластичного та остеобластичного диферонів. У тварин з аліментарним дефіцитом кальцію в зоні ушкодження спостерігається уповільнення темпів реорганізації тканин регенерату. Морфологічно це проявляється достовірною різницею співвідношення тканин у складі регенерату дослідних тварин порівняно з контрольними щурами, а саме: у дослідних тварин більша площа фібронетикулярної тканини та менша площа новоутвореної кісткової тканини.

В цілому, аліментарний остеопороз, який викликаний дефіцитом кальцію в організмі тварин, накладає негативний відбиток на перебіг репаративного остеогенезу, що потребує коректної медикаментозної терапії.

Література

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: [руководство] / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Воспаление: [руководство для врачей] / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
3. Гистология (введение в патологию): учебник [для студентов медицинских вузов] / [Н.В. Бойчук, Р.Р. Исламов, Э.Г. Улумбеков, Ю.А. Чельшев]; под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. — М.: ГЭОТАР, 1997. — 960 с.
4. Гистология, цитология, эмбриология: справочник / [В.Д. Новиков, Г.В. Правоторов]. — М.: ООО «Изд-во ЮКЭА», 2003. — 336 с.
5. Дедух Н.В. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеонон / Н.В. Дедух, А.М. Дурсунов, С.В. Малышкина // Ортопед., травматол. — 2004. — № 2. — С. 40–45.
6. Дедух Н.В. Экспериментальное моделирование на животных как ступень познания патогенеза остеопороза / Н.В. Дедух, С.В. Малышкина, Л.М. Бенгус // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: [монография] / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — Глава 48. — С. 527–538.
7. Довідник по годівлі сільськогосподарських тварин / [Г.О. Богданов, В.Ф. Каравашенко, О.І. Зверев та ін.] ; за ред. Г.О. Богданова. — [2-е вид.]. — К.: Урожай, 1986. — 488 с.
8. Европейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
9. Калашніков А.В. Розлади репаративного остеогенезу у хворих із переломами довгих кісток (діагностика, прогнозування, лікування, профілактика): дис. ... доктора мед. наук: 14.01.21 / Калашніков Андрій Валерійович. — К., 2003. — 284 с.
10. Канадская ассоциация по остеопорозу. Школа для пациентов с остеопорозом. Роль кальция в здоровье костей и рациональное его потребление (зарубежный опыт) / пер. с англ. Т.О. Черновой // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 36–42.
11. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопед., травматол. — 2006. — № 1. — С. 77–84.
12. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк]. — К.: Вища школа, 1983. — 383 с.
13. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
14. Поворознюк В.В. Фактическое питание и метаболизм костной ткани / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, Ю.Г. Григоров, Т.Н. Семеско // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: [монография] / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — Глава 38. — С. 410–424.
15. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. — М.: Мир, 1975. — 325 с.
16. Angus R.M. Nutrition intake of pre- and postmenopausal Austrian women with special reference to calcium / R.M. Angus, N.A. Pocock, J.A. Eisman // Eur. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 63. — P. 950–953.
17. Effect of low or high dietary calcium on the morphology of the rat femur / H. Chen, D. Hayakawa, S. Emura [et al.] // Histol. Histopathol. — 2002. — Vol. 17, № 4. — P. 1129–1135.
18. Harlan Teklad Global Diets®. — Режим доступу до сайта: <http://www.teklad.com/global.asp>.
19. Hotzel D. The contribution of nutrition to the pathogenesis of osteoporosis / D. Hotzel, A. Zittermann // Z. Ernahrungswiss. — 1989. — Bd. 28, № 1. — S. 17–31.
20. Kunkel M.E. Comparison of chemical, histomorphometric, and absorptiometric analyses of bones of growing rats subjected to dietary calcium stress / M.E. Kunkel, D.L. Powers, N.G. Hord // J. Am. Coll. Nutr. — 1990. — Vol. 9, № 6. — P. 633–640.
21. LabDiet® [Електронний ресурс]. — Режим доступу до сайта: http://www.labdiet.com/products_frm.htm.
22. Pecker R.R. Prevention of osteoporosis: calcium nutrition / R.R. Pecker // Osteoporos Int. — 1993. — № 3, Suppl. 1. — P. 163–165.
23. Response of cortical and cancellous bones to mild calcium deficiency in young growing female rats: a bone histomorphometry study / J. Iwamoto, T. Takeda, Y. Sato, J.K. Yeh // Exp. Anim. — 2004. — Vol. 53, № 4. — P. 347–354.