

УДК 616-001.18-043.2:611.018.3/.4](048.8)

Структурно-метаболическі характеристики кістки та хряща під впливом гіпотермії (огляд літератури)

С. В. Малишкіна, Н. В. Дєдух, І. В. Вишнякова, Д. М. Пошелок, К. М. Самойлова

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

The goal: to analyze the data presented in the scientific literature concerning the structural and metabolic features of bone and cartilage tissue after the action of total induced hypothermia. General idea of hypothermia and its existing classifications for humans and animals are given in the first section of the literature review. This section also contains the data concerning the influence of hypothermia on the human body, in particular older people. The second section presents the results of experimental research on the effect of hypothermic conditions on cultured bone cells (osteoblasts and osteoclasts) and articular cartilage (chondrocytes). The research results show the negative impact of induced total hypothermia of varying intensity on the structural-metabolic parameters of these cultured cells. Ultrastructural changes were noted in the cytoplasm and cells nuclei, as well as disturbances in the metabolism of matrix macromolecules. The third section deals with general questions of influence of total induced hypothermia on bone in normal and osteoporosis. It has been established that hypothermia directly affects bone tissue, destroying its structural-metabolic characteristics. Severe destructive changes in cells, matrix and micro elemental composition of bones have been noticed. It is shown that hypothermia causes systemic changes in the body (of the antioxidant system, hormone balance, blood supply, and others). Under the influence of hypothermia significant violations of osteoblasts ultrastructure, increased osteoclastogenesis, reduced osteoblastogenesis and activation of bone resorption were recorded in bone. The fourth section presents the data about structural-metabolic condition of articular cartilage after the action of severe hypothermia early after exposure. It is shown that severe hypothermia leads to pronounced ultra structural changes of articular cartilage cells and extracellular matrix. Key words: hypothermia, the culture of osteogenic cells and cartilage, structural-metabolic features of bone and cartilage.

Цель работы: проанализировать представленные в научной литературе данные о структурно-метаболических особенностях костной и хрящевой тканей после действия индуцированной обшей гипотермии. В первом разделе обзора литературы приведены общие представления о гипотермии и существующих ее классификациях у человека и животных. Раздел содержит также данные о влиянии гипотермии на организм человека, в частности пожилых и старых людей. Во втором разделе представлены результаты экспериментальных разработок о влиянии условий гипотермии на культивируемые клетки кости (остеобласты и остеокласты) и суставного хряща (хондроциты). Результаты исследований свидетельствуют о негативном влиянии индуцированной обшей гипотермии различной интенсивности на структурно-метаболические показатели указанных культивируемых клеток. Отмечены ультраструктурные изменения в цитоплазме и ядрах клеток, а также нарушения в метаболизме макромолекул матрикса. В третьем разделе рассмотрены вопросы влияния обшей индуцированной гипотермии на костную ткань в норме и при остеопорозе. Установлено, что гипотермия влияет непосредственно на кость, нарушая ее структурно-метаболические характеристики. Отмечены выраженные деструктивные изменения в клетках, матриксе и микроэлементном составе кости. Показано, что гипотермия вызывает системные изменения в организме (антиоксидантной системе, балансе гормонов, кровоснабжении и др.). Под действием гипотермии в костной ткани зафиксированы значительные нарушения ультраструктурной организации остеобластов, повышение остеокластогенеза, снижение остеобластогенеза и активизация резорбции кости. В четвертом разделе представлены данные о структурно-метаболическом состоянии суставного хряща в ранние сроки после действия глубокой (тяжелой) гипотермии. Показано, что тяжелая гипотермия приводит к выраженным ультраструктурным изменениям клеток суставного хряща и внеклеточного матрикса. Ключевые слова: гипотермия, культура остеогенных клеток и хряща, структурно-метаболические особенности кости и хряща.

Ключові слова: гіпотермія, культура остеогенних клітин і хряща, структурно-метаболическі особливості кістки і хряща

Вступ

Проблема гіпотермії охоплює широке коло теоретичних та практичних питань у галузі біології та медицини. Надмірний холодний вплив через природні умови та професійний зв'язок людини з низькотемпературним чинником можуть призвести до гіпотермії організму, внаслідок якої виникають структурно-функціональні зміни органів та систем [1–3]. У результаті численних досліджень встановлено, що значна кількість пацієнтів (від 12 до 66 %) з серйозними травмами страждають від випадкового переохолодження [4–7]. Крім цього, у пацієнтів з політравмою та гіпотермією часто спостерігають підвищений рівень захворюваності, посттравматичних ускладнень [8, 9], смертності [10], що можна пов'язати не тільки з тяжкістю травми, а й зі станом гіпотермії різного ступеня в пацієнтів. D. J. A. Brown і співав. [11] відмітили, що кожен рік у США приблизно 1 500 пацієнтів з різними травмами мають у свідоцтві про смерть запис про наявність гіпотермії.

Відомо, що фізіологічні та морфологічні зміни в організмі після дії холодного фактора залежать від його інтенсивності й тривалості [12–14]. У науковій літературі наведено результати досліджень щодо впливу гіпотермії, яка викликана холодовою дією, на функцію головного мозку, периферичних нервів, імунної системи, вентиляцію легенів, серцево-діяльність та кровообіг [15–20]. Проте питання щодо впливу гіпотермії на кісткову та хрящову тканини вивчено недостатньо. У зв'язку з цим *метою роботи* було дослідити структурно-функціональні особливості кісткової та хрящової тканин за умов індукованої гіпотермії на підставі аналізу наукової літератури.

Загальні відомості про гіпотермію

Гіпотермія (від грец. *hypo* — низу, *therme* — тепло) — патологічний стан організму, за якого внутрішня температура тіла людини сягає 35 °C і нижче (для тварини 32 °C і нижче), внаслідок чого порушується обмін речовин та функціонування систем організму. Існує чимало класифікацій гіпотермії в людини [21–29]. Н. Є. Міщук [28] та J. Marx [26] залежно від показників температури тіла розрізняють гіпотермію легку (32...35 °C), помірну (28...32 °C), тяжку (20...28 °C) і глибоку (менше ніж 20 °C). М. С. Безух [21] виділяє поверхневу (32...35 °C), помірну (27...32 °C) та глибоку (нижче ніж 27 °C) гіпотермію. К.-R. Lee [24] класифікує гіпотермію на слабку (33...36 °C), помірну (28...32 °C), глибоку (10...20 °C), абсолютну (5...10 °C) та ультраабсолютну (0...5 °C), М. L. Mallet [25] — на легку (32...35 °C) та тяжку (нижче ніж 27...28 °C). Для класифікації

гіпотермії у тварин використовують інші температурні параметри: 30...32 °C — слабка, 22...25 °C — помірна, нижче ніж 22 °C — тяжка [29].

За причинами розрізняють гіпотермію первинну (розвивається в здорових людей під впливом факторів зовнішнього середовища, старіння та фармакологічних препаратів) і вторинну (виникає як ускладнення внаслідок захворювання) [25, 28, 30].

У проведеному М. Mallet [25] дослідженні пацієнтів з легкою гіпотермією зазначено, що 85 % з них старші за 60 років. З віком температура тіла зменшується через зниження здатності організму виробляти тепло [31] та активності термогенезу в бурій жировій тканині, звуження периферичних судин [27, 32], уповільнення метаболічних процесів [33]. У людей похилого віку уповільнюються також процеси ремоделювання кісткової тканини з переважанням резорбції над кісткоутворенням, що супроводжується розвитком остеопенічних та остеопоротичних порушень [34]. Аналогічні закономірності виявлено й у старих тварин [35–37].

У процесі старіння уповільнюється та змінюється обмін речовин і енергії, що призводить до зниження адаптаційних можливостей організму. Насамперед це обумовлено змінами в біосинтезі білків. Також відбуваються порушення обміну вуглеводів та ліпідів, що пов'язано зі зміною активності певних ферментів і окислювальних процесів та накопиченням у тканинах перекисів ліпідів.

Виявлено, що обмін речовин уповільнюється в результаті переохолодження, яке може призводити до розвитку гіпотермії [26, 38]. Зокрема, зниження температури тіла на 1 °C супроводжується уповільненням загального метаболізму на 6 % (визначено за показниками зменшення споживання кисню) [39] внаслідок спаду білкового, вуглеводного та ліпідного обміну. В умовах гіпотермії відмічено ослаблення і основного метаболізму [26, 38], порушення дихальної функції крові, окислювальних процесів та кислотно-лужної рівноваги. Поєднання вказаних факторів (на фоні хронічної гіпотермії) призводить до змін регуляторних механізмів і може бути причиною патології органів і тканин, зокрема й опорно-рухової системи [40, 41]. Сьогодні дію гіпотермії на кісткову та хрящову тканини досліджують у двох напрямках — на рівні організму та в культурі клітин (остеобластів, остеокластів та хондроцитів). Вивчення *in vitro* дає змогу оцінити структурно-метаболічні особливості досліджуваного об'єкта без впливу ендогенних факторів на організм.

Вплив гіпотермії на культивовані клітини

У культурі клітин можна змоделювати дію температурних параметрів, які відповідають умовам

гіпотермії, що спостерігають у людей та тварин. Дію легкої (35,5 °C) та помірної (34 °C) гіпотермії досліджували на культивованих впродовж 14–16 діб остеобластах, виділених зі склепіння черепа новонароджених щурів, а також остеокластах, одержаних у культурі з моноцитів/макрофагів кісткового мозку мишей 6–8-тижневого віку [28]. Виявлено пригнічення проліферації та диференціації остеобластів за вказаних режимів гіпотермії. Кількість остеобластів у культурі після 14 діб культивування в умовах помірної гіпотермії (34 °C) зменшилась на 30 %. Крім того, знизився біосинтез лужної фосфатази, остеокальцину та колагену I типу. Формування кісткових вузликів остеобластами, культованими при 34 °C упродовж 16 діб зменшилось на 95 %, а при 35,5 °C — на 75 % порівняно з контрольною культурою (37 °C).

Встановлено, що під впливом гіпотермії (32 °C) у культурі фібробластів порушується мітотичний цикл через подовження фази G1 [34]. J. Patel і співавт. [27] вважають, що іншим механізмом пригнічення проліферативної активності остеобластів може бути порушення функції рецепторів TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) каналів, бо саме остеобласти експресують різні рецептори цих каналів (TRPV2 та TRPV4). Можливо, що TRPV-канали є температурними сенсорами клітин [42], проте це припущення потребує подальшого вивчення.

У культурі остеобластів людини (лінії NH0st) досліджували дію короткочасної (впродовж 12 год) легкої (35 °C) та тяжкої (27 °C) гіпотермії [23]. Доведено, що після впливу легкої гіпотермії остеобласти залишалися життєздатними та біосинтетично активними, однак у них підвищувалася інтенсивність флуоресценції актинових волокон цитоскелета, які беруть участь у руховій активності клітин та клітинних органел.

Після впливу на культивовані остеобласти тяжкої гіпотермії відмічено вираженіші (порівняно з дією легкої гіпотермії) зміни в структурі цитоскелета. Актинові волокна з інтенсивною флуоресценцією локалізувалися навколо ядра, а в нормі вони розташовані рівномірно в цитоплазмі та виявляють незначну флуоресценцію. Змін у тубулінових структурах (мікротрубочки) практично не виявлено. Крім того, спостерігали зниження активності лужної фосфатази та остеокальцину, а також експресії CD44 (поверхневого клітинного глікопротеїну, який відіграє важливу роль в адгезії та міграції клітин). Встановлено, що збільшення терміну дії легкої гіпотермії до 24 год призводило до появи апоптотичних клітин, кількість яких була на 3,54 %

більшою, ніж у контрольній культурі, проте остеобласти залишалися метаболічно активними [32]. В умовах тяжкої гіпотермії кількість апоптотичних клітин збільшилась на 13,2 %, зафіксовано зниження на 56,7 % біосинтезу остеобластами білків. Збільшення часу культивування остеобластів до 5 діб в умовах тяжкої гіпотермії (27 °C) призводило до значного зниження експресії мРНК, яка кодує матриксний білок SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine). Він відіграє важливу роль у формуванні позаклітинного матриксу, а також у регуляції проліферації, адгезії та руховій активності остеобластів, що є важливою ланкою остеогенезу. За його участю відбувається збалансування процесів формування кістки та її резорбції [43]. Під дією гіпотермії відмічено зниження експресії SPARC та проліферації клітин.

У випадку культивування впродовж 16 діб мононуклеарних попередників остеокластів на дисках зі слонової кістки з додаванням факторів, які стимулюють остеокластогенез, M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) і RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), встановлено значне збільшення кількості остеокластів у культурах після дії легкої (35,5 °C) і особливо помірної (34 °C) гіпотермії порівняно з контрольною культурою (37 °C) [28]. Збільшувалась також площа резорбції дисків, на яких культивували мононуклеарні попередники остеокластів, що свідчить про диференціацію та активацію остеокластів. Кількість остеокластів і лакун резорбції підвищувалась у 1,5 раза (при 35,5 °C) і у 2 рази (при 34 °C) порівняно з контрольною культурою. На думку авторів, результати, одержані в культурі клітин, дають змогу припустити негативний вплив гіпотермії на ремоделювання кістки в літніх людей через активацію процесу резорбції.

На відміну від наведених даних щодо активізації в умовах гіпотермії остеокластогенезу S. Meghji та співавт. [44] встановили, що в разі культивування остеобластів (клітинна лінія остеобластів MO63) упродовж доби (температура 33 °C) підвищувався біосинтез остеопротегіну, а експресія рецепторів RANKL залишалася на тому ж рівні, тобто створювалися умови для пригнічення активації остеобластів.

Відомі дослідження щодо впливу індукованої гіпотермії (легкої — до 32 °C, помірної — до 28 °C та тяжкої — до 20 °C за класифікацією Н. Є. Міщук [28], J. Marx [26]) на культивовані хрящові клітини, а саме: на фенотип хондроцитів, їх диференціацію, метаболізм та формування позаклітинного матриксу.

Зокрема, A. Ito і співавт. [45] під час вивчення метаболічних показників культивованих хондроцитів

свині у культурах (21 доба) з різною температурою (32, 37 і 41 °C) встановили вірогідне зниження показників вмісту колагену типу ІА1, сульфатованих глікозаміногліканів, мРНК та ДНК у культурах з температурою 32 °C порівняно з 37 °C. Значне пригнічення синтезу глікозаміногліканів та ДНК спостерігали в культурах з температурою 41 °C.

В іншому дослідженні проаналізований структурно-функціональний стан хондроцитів суглобового хряща свині, які культивували впродовж 8 діб з різною температурою (32 і 37 °C). Зафіксовані достовірно нижчі показники проліферації хондроцитів у культурах з температурою 32 °C порівняно з 37 °C, а кількість апоптотичних клітин була вірогідно вищою в культурах з нижчою температурою. Синтез MMP13 (матричної металопротеїнази) та ІІ типу колагену також був вірогідно нижчим у культурах з температурою 32 °C.

А. Іто зі співав. [47] вивчали вплив температур 32, 37 та 41 °C на культуру хондроцитів суглобового хряща людини високої щільності, яку вирощували впродовж 21 доби. Диференціацію хрящових клітин, формування позаклітинного матриксу оцінювали за показниками матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) за допомогою гістологічного та гістохімічного аналізів. Встановлено, що показники, які характеризують диференціювання хрящових клітин, мРНК — експресію колагену ІА1 типу і хрящового олігомерного матриксного білка були найвищими в культурі при 37 °C, а найнижчі — при 32 °C. У результаті гістологічного та біохімічного аналізу виявлено, що синтез колагену ІІ типу та протеогліканів значно знижувався при 41 °C. Під час культивування хондроцитів людини впродовж трьох діб встановлено достовірно вищий загальний рівень РНК у культурах, які культивували при 37 °C порівняно з 32 °C. Показники вмісту гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) та цитрат-синтетази (CS), які беруть участь у гліколізі та циклі лимонної кислоти, були значно нижчими у культурах з температурою 32 °C [48].

Метаболізм культивованих хондроцитів хряща свині досліджували в культурах (3 доби) при 24, 32 та 37 °C [49]. Найнижчі показники вмісту РНК, лактату та протеогліканів спостерігали в культурах з температурою 24 °C, а найвищі — з 37 °C. Автори зробили висновок про негативний вплив гіпотермічних температур на метаболізм хондроцитів.

Отже, результати досліджень *in vitro* свідчать про негативний вплив індукованої гіпотермії різної інтенсивності на структурно-метаболическі показники культивованих клітин — як остеобластів та остеокластів, так і хондроцитів.

Розглянемо, як гіпотермія діє на стан клітин (проліферативну активність, ультраструктурну організацію, особливості метаболізму) та структурну організацію матриксу кісткової та хрящової тканин на рівні організму.

Вплив гіпотермії на стан кісткової тканини

Механізм дії гіпотермії на кісткову тканину досі не розкритий. Відомо, що в умовах впливу на організм різних видів стресу, в тому числі й холодого, відбувається активація вільнорадикального окислення ліпідів [50, 51], що призводить до порушень гормональної регуляції, збільшення жорсткості мембран клітин, зменшення їх рухливості, посилення лабільності лізосомальних мембран [52]. Це, у свою чергу, поглиблює стресорне ушкодження і може бути причиною деструктивних змін у кістковій тканині [53, 54].

Структурно-метаболический стан та ремоделювання кісткової тканини досліджували в умовах дії слабкої гіпотермії, яку моделювали перебуванням 6- та 24-місячних щурів у холодівій камері (–20 °C) впродовж 5 діб по 5 год/день [36, 37]. Встановлено, що після закінчення дії холодого фактора температура тіла 6-місячних щурів становила 36,3 °C, а 24-місячних — 32,2 °C (нормальна температура тіла тварин становить 38,5 та 39,5 °C відповідно). Це свідчить про гіпотермічний стан організму. У компактній та губчастій кістці як молодих, так і старих щурів виявлені значні деструктивні порушення: зменшення щільності остеоцитів на поверхні кісткових трабекул, розширення лакун остеоцитів, остеолізис, розшарування кісткового матриксу з демаскуванням колагенових волокон, тріщини та щілини. Значуще більшими деструктивні зміни були в кістковій тканині старих щурів. Аналіз морфометричних показників ремоделювання кісткової тканини показав, що гіпотермія вказаного режиму активізує остеокластогенез і пригнічує остеобластогенез, що призводить до переважання (особливо в старих щурів) резорбції кістки [36, 37]. Гіпотермія негативно впливала на ультраструктурну організацію клітин стегнової кістки молодих і старих щурів. На 28-у добу після дії гіпотермії в кістковій тканині виявлені численні остеоцити з пікнозом ядра та апоптотичні клітини. В остеобластах та остеоцитах спостерігали порушення структури гранулярної ендоплазматичної сітки (деструкція мембран, зменшення щільності рибосом). Значно збільшувалась кількість лізосом у цитоплазмі клітин. Виражені деструктивні зміни відмічені в мітохондріях — набухання та лізис мітохондріальних мембран і крист на окремих ділянках [55]. Ці порушення позначаються на

енергетичному забезпеченні клітин, що є одним із механізмів їх деструкції. Доведено, що гіпотермія негативно впливає на стан мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, пригнічуючи їх проліферативну активність в умовах культивування і здатність утворювати клітинні колонії [56].

Виявлений негативний вплив тривалої гіпотермії (протягом 14 та 30 діб щурів утримували в кліматокамері при -15°C 3 год на добу) на мікроелементний (Mg, Ca, Al, P) склад матриксу стегнової кістки [54]. На 14-у добу вміст Mg підвищився на 37,6 %, а через 30 діб знизився на 4,8 % від початкового. Рівень Ca на 14-у добу підвищився на 13,7 %, а через 30 діб знизився на 12,6 %. Концентрація Al у цей термін була вищою на 3,2 % за контрольні показники, а через 30 діб знизилася на 32,3 %. Вміст P у кістці на 14 і 30-у добу значно знизився (67,0 і 68,1 % відповідно). Зафіксовано зміну вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів. Через 14 діб після дії холоду на організм щурів відзначали значуще накопичення (в 1,68 рази порівняно з контролем) дієвих кон'югатів.

Подібне дослідження провели О. Ю. Шаравов і співавт. [57], які вивчали кількісні показники вмісту мікроелементів (Fe, Mg, Ca) у кістковій тканині черепа щурів після тривалої гіпотермії. Тварини упродовж 14 та 30 діб по 3 год на добу перебували в кліматокамері з постійним режимом охолодження (-15°C). Доведено, що тривалий холодний вплив значно збільшує концентрацію мікроелементів у кістковій тканині дослідних тварин порівняно з інтактною групою. На 14-у добу вміст Fe становив 164,5 % від початкового рівня, а Mg був на 34,5 % вищим за контрольні показники. Зафіксовано незначне підвищення на 12,5 % концентрації Ca. С. В. Малишкіна і співавт. [58] встановили, що легка гіпотермія також порушує мінеральний склад (Ca, P, Mg, Zn, Fe, Cu) кістки 6- та 24-місячних щурів. Більш вираженою негативною дією гіпотермії була у 24-місячних щурів.

На 14-у добу після холодного впливу у 6-місячних щурів порівняно з контролем відмічено більший (на 6,5 %) вміст фосфору і менший (на 9,1 %) показник співвідношення Ca/P. На 28-у добу ці показники та вміст Mg, Zn, Fe, Cu не відрізнялися від контрольних, тобто спостерігали нормалізацію мінерального складу. У 24-місячних щурів на 14-у добу після гіпотермії виявлено підвищений вміст P (на 9,9 %), Mg (на 12 %), Fe (на 36 %) та зменшений (на 8,4 %) показник співвідношення Ca/P порівняно з контролем. На 28-у добу вміст фосфору та магнію перевищував контрольний показник на 10,2 та 9,3 % відповідно, а співвідношення Ca/P

залишалось меншим на 5,1 %. Вміст заліза знизився на 68,0 % порівняно з показником 14-ї доби.

Зменшення товщини коркового шару довгих кісток щурів на 7-у добу після холодової дії (плавання в холодній воді (8°C) по 10 хв протягом 10 діб) виявлено в експериментальному дослідженні А. Riesenfeld [59]. Пригнічення процесів росту в епіфізарному хрящі внаслідок загибелі хондроцитів та руйнування епіфізів довгих кісток кроликів під впливом холодової дії (охолодження кінцівки в етиловому спирті (96°) до 20 та 15°C) призвело до значущого зменшення довжини кінцівки [24].

В. Steinberg і співавт. [60] вивчали вплив холодного стресу через 7, 15, 21, 50 і 90 діб на стан стегнової кістки хом'яків, які перебували в холодній камері при 5°C . Контрольних тварин утримували при 27°C . Гістоморфометричний аналіз показав, що після 90 діб холодного стресу відбуваються зміни структурної організації кісткової тканини: збільшується кількість резорбційних порожнин, заповнених остеокластами, розширюється просвіт центральних каналів остеонів, зменшується кількість остеонів та площі кісткових трабекул. Зафіксовані зміни в кістковій тканині автори кваліфікують як остеопоротичні порушення.

В умовах холодової дії досліджено метаболічні зміни в кістковій тканині. В експерименті, проведеному Р. Patterson-Buckendahl і співавт. [61], щурів утримували в холодній камері (-8°C) протягом трьох тижнів (1,5 год на добу), після чого зафіксували зниження на $(21,8 \pm 1,4)$ % рівня остеокальцину в плазмі крові порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення біосинтетичної активності остеобластів та уповільнення перебудови матриксу кістки, оскільки в його органічній частині накопичується синтезований остеобластами остеокальцин.

Значуще зниження активності лужної фосфатази та вмісту анексіну V спостерігали в пульпі зуба щурів, які протягом 30 діб зазнавали холодової дії щоденно (10 хв) із зануренням у воду (4°C) [62]. Автори припустили, що зменшення вмісту анексіну V у пульпі зуба може бути причиною пригнічення транспорту іонів Ca^{2+} та зниження рівня мінералізації. В. С. Пікалюк та співавт. [63] підтвердили факт, що зменшення вмісту анексіну V та лужної фосфатази призводить до уповільнення процесу мінералізації органічного матриксу кістки.

Поряд із дослідженнями, які виконані на тваринах без патології, відомі роботи, де оцінюється дія гіпотермії в умовах індукованого порушення метаболізму кісткової тканини, зокрема остеопорозу. У щурів із експериментальним остеопорозом (шляхом оваріоектомії як моделі постменопаузальних

порушень у жінок) вивчали холодову дію (плавання у воді з температурою 8 °С по 5 хв протягом 7 днів), на обмін кальцію та його виведення із кістки [64]. Доведено, що в щурів з остеопорозом, які зазнали холодової дії, значуще підвищувався вміст у плазмі крові кортикостероїдів, тироксину і тиреотропного гормону порівняно з групою контролю та оваріо-ектомії без холодової дії. Виявлено зниження (у середньому на 31,8 % порівняно зі щурами після оваріоектомії без холодової дії) транспорту Ca^{2+} через слизову оболонку кишечника, статистично значуще зниження активності лужної фосфатази та кальцій-залежної АТФ-ази (Ca^{2+} -АТФ-ази). У плазмі крові дослідних щурів показники активності лужної фосфатази та концентрація Ca^{2+} були значуще вищими порівняно з контрольною групою та тваринами після оваріоектомії без холодової дії. Автори вважають, що холодова дія чинить негативний вплив на кісткову тканину в умовах дефіциту естрогенів [64]. Відомо, що підвищення рівня кальцію в крові супроводжується його накопиченням у клітинах організму. Згідно з гіпотезою Р. Носчачка [65], в умовах гіпотермії фактором, який дестабілізує метаболізм клітин і призводить до порушення їх функції, є іонізований Ca^{2+} , накопичений у цитозолі. Внаслідок відкриття вольтаж-залежних Ca^{2+} -каналів та швидкого накопичення Ca^{2+} , що призводить до фосфоліпідного гідролізу мембран, відбувається незворотне ушкодження клітин [66, 67]. Вказаний механізм деструкції може бути притаманним і для клітин кістки, однак це припущення потребує додаткових досліджень.

Структурну організацію кістки та її метаболізм, а також транспорт кальцію і ферментів слизової оболонки кишечника (лужна фосфатаза і Ca^{2+} -АТФ-аза) вивчали у щурів з модельованим остеопорозом [64] в умовах холодової дії різної інтенсивності: помірної (15 °С) та тяжкої (4 °С), модельованої примусовим 5-хвилинним плаванням щурів у холодній воді протягом 7 днів [68]. Встановлено, що помірна холодова дія суттєво не впливає на зазначені метаболічні показники експериментальних тварин. В умовах тяжкої холодової дії спостерігали значуще зменшення активності лужної фосфатази та Ca^{2+} -АТФ-ази порівняно з контрольними (оваріоектомізовані щури без холодового стресу) та дослідними тваринами після помірної холодової дії. Відмічено активацію резорбційних процесів у кістковій тканині та зменшення мінеральної щільності кістки. На активацію резорбції кістки також вказує значне підвищення в сечі показників екскреції фосфору та кальцію, а також відношення кальцію до креатиніну.

Внаслідок холодової дії розвиваються не тільки морфологічні та метаболічні порушення в клітинах і матриці кісткової тканини, а й негативні зміни в параосальних тканинах, що може впливати на стан кісткової тканини. Зокрема, дослідженню мікроциркуляторного русла м'язової тканини у щурів за умов гіпотермії присвячена робота А. С. Дмитренка [40]. Гіпотермію моделювали шляхом одnorазового утримання щурів у холодовій камері до зниження ректальної температури до 15 °С. Через 1, 3 і 7 діб після дії гіпотермії встановлено зменшення просвітів мікросудин і гемокапілярів м'язової тканини внаслідок набряку і вираженої деструкції ендотеліальних клітин. На думку авторів, виявлені зміни в мікроциркуляторному руслі можуть впливати на стан кісткової тканини через розвиток у ній гіпоксії, оскільки мікроциркуляторне русло кістки підтримує парціальний тиск кисню в тканинній рідині та виконує функцію доставки живильних і регуляторних речовин до клітин. Відомо, що кісткоутворення може відбуватися тільки за наявності кисню, тобто деструктивні зміни в мікроциркуляторному руслі кістки супроводжуються порушенням процесу диференціації клітин-попередників в остеогенному напрямку, пригніченням метаболізму остеоцитів та остеобластів, затримкою процесів регенерації кістки й порушенням процесів ремоделювання.

Гіпотермія може бути спричинена не тільки холодним впливом навколишнього середовища, а й дією деяких медикаментозних препаратів. За умов гіпотермії (33,5 °С), змодельованої в мишей шляхом внутрішньочеревного введення резерпіну протягом 4 діб, встановлено збільшення кількості мікронуклеарних клітин (діаметр ядра менше ніж 1/4 діаметру цитоплазми) у кістковому мозку [69]. Автори пов'язують зазначене явище з порушенням механізмів мітозу. Встановлені зміни в клітинах кісткового мозку є причиною зменшення кількості клітин-попередників остеобластів, що, в свою чергу, може призвести до пригнічення кісткоутворення.

Вплив загальної гіпотермії на хрящову тканину

Механізм ушкоджувальної дії загальної гіпотермії на хрящову тканину до цього часу не з'ясований, незважаючи на повідомлення в науковій літературі про морфофункціональний стан суглобового хряща та окремих компонентів суглоба під впливом холодового фактору та наявність клінічних спостережень, які свідчать про зв'язок розвитку запальних процесів у суглобах із загальним переохолодженням [35].

У проаналізованій літературі виявлені повідомлення про вплив на хрящ в основному тяжкої

(глибокої) гіпотермії. Зокрема, У. М. Дутчак [41] встановив, що загальна глибока гіпотермія (щурів утримували у холодовій камері при -32°C до досягнення ректальної температури 15°C (80–90 хв) негативно впливає на стан суглобового хряща колінного та надп'яtkово-гомiлкового суглобів. Дослідження виконували безпосередньо після холодової дії. Автори відмічали набряк хондроцитів, особливо виражений у проміжній зоні. У цитоплазмі хондроцитів виявлено значну кількість вакуолей та лізосом, що свідчить про порушення метаболізму клітин. Загальна глибока гіпотермія призводила до значних порушень ультраструктури клітин суглобового хряща в колінному та надп'яtkово-гомiлковому суглобах щурів на 1, 3 та 7-у добу після холодової дії [70]. Виявлено значну кількість хондроцитів з пікнозом ядра. У цитоплазмі клітин також спостерігали деструктивні зміни — порушену структуру мітохондрій (появу ділянок просвітленого матриксу та деструкції крист), зменшену щільність мембранних органел, редукцію ендоплазматичної сітки.

Після моделювання холодової дії на щурів шляхом утримання тварин упродовж 15 діб по 3 год щоденно у холодовій камері з температурою -15°C встановлено порушення процесів ліпідного обміну в хрящовій тканині [50]. Доведено, що модельований холодовий вплив призводить до збільшення продуктів перекисного окислення, а також вмісту вільних жирних кислот у гомогенаті хрящової тканини.

Т. Sunagawa і співавт. [71] в експерименті на 5-тижневих щурах встановили, що після 6-годинної помірної гіпотермії в мікроциркуляторному руслі епіфізів довгих кісток розвиваються значні ішемічні порушення, які супроводжуються вираженими дистрофічними змінами в хондроцитах усіх зон епіфізарного хряща. Відмічено пікноз ядер хондроцитів, зменшення кількості клітин у колонках, розшарування матриксу.

Досліджень щодо безпосередньої дії загальної гіпотермії на міжхребцевий диск у науковій літературі ми не виявили. Дію локальної гіпотермії на міжхребцевий диск застосовано в експерименті під час розроблення методу лікування болю, причиною якого могли бути дегенеративні зміни в міжхребцевому диску та нервах у ділянці його розташування [72]. Локальне зниження температури створювали спеціальним кріозондом, який вводили в ділянку деструктивно зміненого міжхребцевого диска на певний час. Терміни дії локального зниження температури встановлені експериментально — за тривалої холодової дії відбувалася деструкція нервових волокон та ділянок міжхребцевого диска, а за незначного терміну холодового впливу (терапевтич-

на дія) спостерігали індукцію загоєння, стимуляцію ангиогенезу.

Отже, на підставі результатів представлених досліджень *in vivo* та *in vitro* щодо дії гіпотермії на кісткову та хрящову тканини встановлено, що механізм дії гіпотермії складний. Гіпотермія впливає безпосередньо на кістку — порушує її структурно-метаболічні характеристики, змінює мікроелементний склад і мінеральну щільність, і опосередковано — провокує системні порушення в організмі, зокрема антиоксидантної системи, балансу гормонів, кровопостачання тощо. Під дією гіпотермії в кістковій тканині зафіксовані значні порушення ультраструктурної організації остеобластів, підвищення остеокластогенезу та зниження остеобластогенезу, що сприяє активізації резорбції кістки. Проте в літературі практично не представлена інформація щодо особливостей структурних змін компактної та губчастої кісток, перебудови кісткового матриксу, мікроциркуляторного русла кістки, клітин кісткового мозку. Не виявлено досліджень щодо дії гіпотермії на кісткову тканину та її ремоделювання у тварин різного віку. Такі дослідження є корисними для попередження розвитку остеопорозу в людей похилого віку.

Гіпотермія також негативно впливає на хрящові клітини, змінюючи їх життєздатність та метаболічну активність, що призводить до порушень структурної організації суглобового хряща. Це може бути причиною порушень функції суглобів. Необхідно відмітити, що в науковій літературі представлені дослідження стосовно дії загальної глибокої (тяжкої) гіпотермії на клітинний склад хряща, але немає даних про зміни, які могли бути в хрящовому матриксі за умов дії різних режимів гіпотермії. Автори експериментальних розробок використали короткі терміни дослідження, які дали змогу виявити деструктивні зміни у хрящі, проте їм не вдалося вивчити відновні процеси після дії гіпотермії, що важливо для теоретичної та практичної медицини. Немає досліджень про вплив гіпотермії на міжхребцевий диск. Невивченим залишається вплив на хрящові тканини загальної легкої гіпотермії, хоча відомо, що легку первинну гіпотермію спостерігають у людей, особливо похилого віку.

Таким чином, сьогодні не розкриті механізми прямої і опосередкованої дії гіпотермії на кісткову та хрящову тканини, тому дослідження дії модельованої загальної легкої гіпотермії на тканини опорно-рухової системи актуальні. Перспективним науковим напрямком є продовження досліджень впливу гіпотермії різних режимів на структурно-метаболічні показники кістки і хряща з метою

розкриття механізмів порушення структурної організації тканин опорно-рухової системи.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Іваночко В. М. Вплив загальної глибокої гіпотермії на органи і тканини (огляд літератури) / Актуальні питання медичної науки та практики. — 2015. — Вип. 82, Т. 2, Кн. 2. — С. 19–25.
2. Mallet M. L. Pathophysiology of accidental hypothermia / M. L. Mallet // *Int. J. Medicine*. — 2002. — Vol. 95 (12). — P. 775–785.
3. Polderman K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K. H. Polderman // *Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 37 (7 Suppl). — P. S186–S202, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
4. Comparison of three methods of rewarming from hypothermia: advantages of extracorporeal blood warming / J. S. Gregory, J. M. Bergstein, C. Arahamian [et al.] // *J. Trauma*. — 1991. — Vol. 31 (9). — P. 1247–1251.
5. Steinemann S. Implications of admission hypothermia in trauma patients / S. Steinemann, S. R. Shackford, J. W. Davis // *J. Trauma*. — 1999. — Vol. 30 (2). — P. 200–202.
6. Incidence and timing of hypothermia in trauma patients undergoing operations / J. S. Gregory, L. Flancabaum, M. C. Townsend [et al.] // *J. Trauma*. — 1991. — Vol. 31 (6). — P. 795–798.
7. Impact of hypothermia on the immunologic response after trauma and elective surgery / F. Hildebrand, M. van Griensven, P. Giannoudis [et al.] // *Surgical Technology International*. — 2005. — Vol. 14. — P. 41–50.
8. Injury-associated hypothermia: an analysis of the 2004 National Trauma Data Bank / R. S. Martin, P. D. Kilgo, P. R. Miller [et al.] // *Shock*. — 2005. — Vol. 24 (2). — P. 114–118.
9. Early hypothermia in severely injured trauma patients is a significant risk factor for multiple organ dysfunction syndrome but not mortality / G. J. Beilman, J. J. Blondet, T. R. Nelson [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249, № 5. — P. 845–850, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a41f6f.
10. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study / L. M. Gentilello, G. J. Jurkovich, M. S. Stark [et al.] // *Annals of Surgery*. — 1997. — Vol. 226 (4). — P. 439–447.
11. Accidental Hypothermia / D. J. Brown, H. Brugger, J. Boyd, P. Paal // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367 (20). — P. 1930–1938, doi: 10.1056/NEJMr1114208.
12. Венцовская Е. А. Терморегуляция, сон и температурные воздействия / Е. А. Венцовская, А. В. Шило, Г. А. Бабийчук // *Проблемы криобиологии*. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 362–378.
13. Ломако В. В. Вплив ритмічного охолодження та біохімічні показники шурів з експериментальною депресією / В. В. Ломако, Л. М. Самохіна // *Проблемы криобиологии*. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 22–33.
14. Facts and fiction: the impact of hypothermia on molecular mechanism following major challenge / M. Frink, S. Flone, M. van Griensven [et al.] // *Mediators of inflammation*. — 2012. — Vol. 2012. — Article 762840, doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/762840>.
15. Колінко Я. О. Стан провідникового апарату та мікроциркуляторного русла сідничного нерва щура на сьому добу після дії загальної глибокої гіпотермії / Я. О. Колінко // *Український морфологічний альманах*. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 91–94.
16. Baylor K. Peripheral nerve at extreme low temperatures 2: pharmacologic modulation of temperature effects / K. Baylor, M. M. Stecker // *Cryobiology*. — 2009. — Vol. 59, № 1. — P. 12–18, doi: 10.1016/j.cryobiol.2009.01.006.
17. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep / L. Bennet, V. Roelfsema, S. George [et al.] // *J. Physiol.* — 2007. — Vol. 578. — P. 491–506.
18. Особливості структурної реакції деяких видільних органів на вплив загальної глибокої гіпотермії / О. В. Саган, О. Г. Попадинець, В. М. Іваночко [та ін.]: зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. [«Морфологічні аспекти ангіології»] (Тернопіль, 24–25 жовтня 2013 р.). — Тернопіль, 2013. — С. 144–146.
19. Потяк О. Ю. Особливості дегенерації жувальних м'язів при холодовій травмі / О. Ю. Потяк // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2013. — Вип. 3, Т. 1 (120). — С. 175–179.
20. Cardiovascular effects of epinephrine during rewarming from hypothermia in an intact animal model / T. V. Kondratiev, E. S. Myhre, O. Simonsen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100 (2). — P. 457–464.
21. Безух М. С. Нейровегетативная блокада и гипотермия в системе нейрохирургического лечения больных с травмой черепа и головного мозга: дис. ... д-ра мед. наук / М. С. Безух. — Л., 1982. — 437 с.
22. Normal human osteoblast cells exerts an adaptive effect towards moderate hypothermia by retaining bone metabolism and cellular function in vitro / M. D. Aisha, M. N. Nor-Ashikin, R. Sharanisa [et al.]: abstract of European Calcified Tissue Society Congress 2013. — Lisbon, 2013. — PP193, DOI: 10.1530/boneabs.1.PP193.
23. The effects of cold upon bone growth: a preliminary study / B. Bierens de Haan, M. R. Wexler, S. Porat [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* — 1996. — Vol. 16 (6). — P. 509–515.
24. Effect of induced and spontaneous hypothermia on survival time of uncontrolled hemorrhagic shock rat model / K. R. Lee, S. P. Chung, I. C. Park, S. H. Kim // *Yonsei Med. J.* — 2002. — Vol. 43 (4). — P. 511–517.
25. Mallet M. L. Pathophysiology of accidental hypothermia / M. L. Mallet // *QJM*. — 2002. — Vol. 95 (12). — P. 775–785.
26. Marx J. Rosen's emergency: concepts and clinical practice / J. Marx. — Mosby/Elsevier, 2006. 2239 p.
27. Hypothermia inhibits osteoblast differentiation and bone formation but stimulates osteoclastogenesis / J. J. Patel, J. C. Utting, M. L. Key [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 2012. — Vol. 318 (17). — P. 2237–2244, doi: 10.1016/j.yexcr.2012.06.021.
28. Мишук Н. Е. Холодовая болезнь (гипотермия) / Н. Е. Мишук // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — Т. 4, № 5. — С. 42–47.
29. Tuli J. S. Hypothermia in animals [web source] / J. S. Tuli, R. C. Gilbert. — Mode access: <http://www.hypothermia.org/animalhypo.htm>.
30. Cold injuries / W. B. Long, R. F. Edlich, K. L. Winters, L. D. Britt // *J. Long Term. Eff. Med. Implants*. — 2005. — Vol. 15 (1). — P. 67–78.
31. Moderate hypothermia induces growth arrest in normal human osteoblast cells but retained mitochondrial metabolism in vitro / M. D. Aisha, M. N. Nor-Ashikin, R. Sharanisa [et al.]: abstract of European Calcified Tissue Society Congress 2013. — Lisbon, 2013. — PP192, DOI: 10.1530/boneabs.1.PP192.
32. Collins K. J. Urban hypothermia: preferred temperature and thermal perception in old age / K. J. Collins, A. N. Exton-Smith, C. Dore // *Br. Med. J.* — 1989. — Vol. 282. — P. 175–177.
33. A glycine-rich RNA-binding protein mediating cold-inducible suppression of mammalian cell growth / H. Nishiyama, K. Itoh, Y. Kaneko [et al.] // *J. Cell Biol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 899–908.
34. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, про-

- филактика и лечение / Н. А. Корж, В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 646 с.
35. Ткач Г. Ф. Вікові особливості остеометричних показників скелета тварин в умовах впливу гіпергідратації організму / Г. Ф. Ткач // Український морфологічний альманах. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 101–104.
 36. Пошелок Д. М. Влияние гипотермии на ремоделирование трабекулярной кости крыс / Д. М. Пошелок, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина: сб. статей по мат. XXXIII Междунар. науч.-практ. конф. [«Современная медицина: актуальные вопросы»]. — Новосибирск, 2014. — Т. 7, № 33. — С. 70–85.
 37. Пошелок Д. М. Структурная организация компактной кости после общей гипотермии / Д. М. Пошелок, С. В. Малышкина // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 1. — С. 197–201.
 38. Danzl D. F. Accidental hypothermia / D. F. Danzl, R. S. Pozos // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1756–1760.
 39. Wong K. C. Physiology and pharmacology of hypothermia / K. C. Wong // West J Med. — 1983. — Vol. 138. — P. 227–232.
 40. Дмитренко А. С. Гісто-, ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного руслу (ГМЦР) та скелетних м'язів у ранні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії / А. С. Дмитренко // Вісник морфології. — 2003. — Т. 2. — С. 294–295.
 41. Дутчак У. М. Морфофункціональний стан суглобового хряща на висоті дії загальної глибокої гіпотермії / У. М. Дутчак // Вісник морфології. — 2003. — Т. 2. — С. 229–230.
 42. Expression of transient receptor potential (TRP) channels in human and osteoblast-like cells / E. Abed, D. Labelle, C. Martineau // Mol Membr Biol. — 2009. — Vol. 26 (3). — P. 146–158, doi: 10.1080/09687680802612721.
 43. The effects of hypo- and hyperthermia on sparc in normal human osteoblast cells / M. D. Aisha, M. N. Nor-Ashikin, A. B. Sharaniza [et al.] // Regenerative Research. — 2012. — Vol. 1 (1). — P. 62–65.
 44. Meghji S. Osteoblasts respond to mild-heat stress by change in OPG/RANKI ratio / S. Meghji, A. Maddi, G. Vinayahah // Amer. Soc. Bone Mineral. Res. — 2006. — Vol. 3 (3). — P. 1155–1158.
 45. Optimum temperature for extracellular matrix production by articular chondrocytes / A. Ito, T. Aoyamac, H. Iijimaa [et al.] // Int. J. Hyperthermia. — 2014. — Vol. 30 (2). — P. 96–101, doi: 10.3109/02656736.2014.880857.
 46. Effects of the thermal environment on articular chondrocyte metabolism: a fundamental study to facilitate establishment of an effective thermotherapy for osteoarthritis / A. Ito, T. Aoyama, J. Tajino [et al.] // J. Jpn. Phys. Ther. Assoc. — 2014. — Vol. 17 (1). — P. 14–21, doi: 10.1298/jjpta.17.14.
 47. Culture temperature affects redifferentiation and cartilaginous extracellular matrix formation in dedifferentiated human chondrocytes / A. Ito, T. Aoyama, H. Iijima [et al.] // Journal of Orthopaedic Research. — 2015. — Vol. 33, Issue 5. — P. 633–639, doi: 10.1002/jor.22808.
 48. Culture temperature affects human chondrocyte messenger RNA expression in monolayer and pellet culture systems / A. Ito, M. Nagai, J. Tajino [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 5. — e0128082, doi: 10.1371/journal.pone.0128082.
 49. The effect of irrigation solution at different temperatures on articular cartilage metabolism / B. Kocaoglu, J. Martin, B. Wolf [et al.] // Arthroscopy. — 2011. — Vol. 27 (4). — P. 526–531, doi: 10.1016/j.arthro.2010.10.019.
 50. Процеси ліпидного обміну в хрящовій ткани експериментальних тварин при холодової адаптації і збудженні периферических м-холінорецепторів / В. И. Тиханов, Н. И. Воронин, А. В. Гризун [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2003. — № 1. — С. 26–29.
 51. Шабанов П. Д. Гипоксия и антигипоксанты / П. Д. Шабанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2003. — № 1 (9). — С. 111–121.
 52. Антиокислительная активность крови у пришлого и коренного населения Крайнего Севера / В. П. Казначеев, В. Ю. Куликов, Л. И. Колесников: мат. Рос. науч. конф. [«Механизмы адаптации человека на территории строительства БАМа»]. — Благовещенск: Вести, 1993. — С. 20–22.
 53. Воронин Н. И. Холодовое воздействие на живые организмы. Морфологические изменения в костной ткани / Н. И. Воронин, В. И. Кириченко // Травматология и ортопедия России. — 1995. — № 3. — С. 19–21.
 54. Киреев А. А. Регенерация костной ткани при холодовой травме в условиях лечения изотиорбаминном: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / А. А. Киреев. — Якутск, 2006. — 21 с.
 55. Морфологическая характеристика остеоцитов компактной кости у старых крыс после индуцированной общей легкой гипотермии / С. В. Малышкина, Л. М. Бенгус, О. А. Никольченко, И. В. Вишнякова // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». — 2015. — Вип. 82, Т. 2, Кн. 1. — С. 112–120.
 56. Пошелок Д. М. Особенности колониеобразования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга крыс после гипотермии / Д. М. Пошелок, С. В. Малышкина, О. А. Никольченко // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журнал. — Новосибирск, 2014. — № 10 (11).
 57. Количественные показатели содержания некоторых микроэлементов в костях висцерального черепа крыс на фоне введения антиоксиданта / О. Ю. Шарапов, В. И. Ионцев, А. В. Лемещенко, Ю. А. Парфенов // Фундаментальные науки. — 2012. — № 10. — С. 356–358.
 58. Мінеральний склад компактної кістки у щурів після змодельованої легкої гіпотермії / С. В. Малышкина, Д. М. Пошелок, О. А. Никольченко [та ін.] // Галицький лікарський вісник. — 2015. — Т. 22, № 3. — С. 123–127.
 59. Riesenfeld A. Compact bone changes in cold-exposed rats / A. Riesenfeld // Am. J. Phys. Anthropol. — 1982 — Vol. 4. — P. 111–112.
 60. Steinberg B. The effects of cold-stress, hibernation and prolonged inactivity on bone dynamics in the golden hamster / B. Steinberg, I. Singh, O. Mitchel // Journal of morphology. — 1981. — Vol. 167 (1). — P. 43–51.
 61. Regulation of plasma osteocalcin by corticosterone and norepinephrine during restraint stress / P. Patterson-Buckendahl, R. Kvetnansky, K. Fukuhara [et al.] // Bone. — 1995. — Vol. 17 (5). — P. 467–472.
 62. Влияние эмоционально-холодового стресса на фосфорно-кальциевый обмен в пульпе зубов крыс / Т. П. Вавилова, А. В. Митронин, И. Г. Островская, Ю. Г. Гаверова // Российская стоматология. — 2008. — № 1. — С. 12–14.
 63. Пикалюк В. С. Современные представления о биологии и функции костной ткани / В. С. Пикалюк, С. О. Мостовой // Таврический медико-биологический вестник. — 2006 — Т. 9, № 3. — С. 186–194.
 64. Cold stress facilitates calcium mobilization from bone in an ovariectomized rat model of osteoporosis / N. Islam, S. Chanda, T. K. Ghosh, C. Mitra // Jpn. J. Physiol. — 1998. — Vol. 48 (1). — P. 49–55.
 65. Hochachka P. W. Defense strategies against hypoxia and hypothermia / P. W. Hochachka // Science. — 1986. — Vol. 231 (4755). — P. 234–241.
 66. Boutilier R. G. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia / R. G. Boutilier // J. Exp. Biol. — 2001. — Vol. 204. — P. 3171–3181.
 67. Effects of hypothermia on the function, membrane integrity and cytoskeletal structure of hepatocytes / P. Stefanovich,

- R. M. Ezzel, S. J. Sheehan [et al.] // *Cryobil.* — 1995. — Vol. 32. — P. 389–403.
68. Islam M. N. Effects of different intensities of cold stress on certain physiological phenomena related to skeletal health in a hypogonadal rat model / M. N. Islam, S. Chanda, C. Mitra // *J. Physiology Pharmacology.* — 2000. — Vol. 51 (4). — P. 857–870.
69. Asanami S. Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells / S. Asanami, K. Shimono // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 393 (1–2). — P. 91–98.
70. Морфологічні зміни кровоносних судин, гемокапілярів і паренхіми простати на висоті дії холодового фактора та на першу добу постгіпотермічного періоду / Б. В. Шутка, О. Г. Попадинець, В. М. Іваночко, О. В. Саган: мат. II Всеукр. наук. морфологічної конференції [«Карповські читання»]. — Дніпропетровськ: Пороги, 2005. — 93 с.
71. Role of simple cold storage in preventing growth plate impairment after replantation surgery in immature rats / T. Sunagawa, O. Ishida, Y. Ikuta [et al.] // *J. Reconstr. Microsurg.* — 2005. — Vol. 21 (7). — P. 483–489.
72. Patent 0149007 US. Selective delivery of cryogenic energy to intervertebral disc tissue and related methods of intradiscal hypothermia therapy / M. J. Pandiscio; Inventor: Allen Carl, Slingerlands, NY (US). — № 10/653; заявл. 02.09.2003; опубл. 07.07.2005.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720161124-133>

Стаття надійшла до редакції 04.11.2015

STRUCTURAL-METABOLIC CHARACTERISTICS OF BONES AND CARTILAGE UNDER THE INFLUENCE OF HYPOTHERMIA (THE REVIEW OF LITERATURE)

S. V. Malyshkina, N. V. Dedukh, I. V. Vishnyakova, D. M. Poshelok, K. M. Samoilo

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

✉ Ninel Dedukh, DBSci: dedukh_ninel@ukr.net