

винтон — на 23,4 %. Пересекающиеся 95 % ДИ свидетельствуют о статистически не достоверных различиях по этому показателю между группами. По симптому «беспокойство» большая эффективность милдроната, относительно кавинтона, статистически достоверна. Под влиянием милдроната у 47 % детей спастический синдром отсутствует непосредственно после лечения. У детей, получавших кавинтон, отсутствие спастического симптома наблюдалось только в 2 (4,3 %) случаях, что статистически достоверно и клинически имеет важное значение.

Оценка отдаленных результатов в обеих группах проводилась в 12 мес жизни. По сохранению симптомов ПГП ЦНС к этому времени был сформирован основной бинарный клинический отклик — желаемый результат достигнут (то есть отсутствуют проявления заболевания) и желаемый результат не достигнут (то есть сохранение симптомов). В первой группе сохранение симптомов отмечено у 15 детей, а в группе получавших кавинтон — у 24.

На основании этих данных был рассчитан показатель относительного риска (RR), который показывает отношение вероятности сохранения ПГП в группе получавших милдронат и кавинтон:

$$RR_{\text{милдронат}} = 15/73 = 0,205;$$

$$RR_{\text{кавинтон}} = 24/47 = 0,51.$$

$$RR = 0,205/0,51 = 0,40 \text{ (95 \% ДИ} = 0,24 \div 0,68).$$

Снижение относительного риска (COR) =  $1 - 0,40 = 0,60$  (95% ДИ =  $0,32 \div 0,76$ ).

## Выводы

Проведенный анализ показал, что применение милдроната у детей с последствиями ПГП чаще приводит к нормализации изменений ЭЭГ по сравнению с кавинтоном ( $\chi^2 = 111,1$ ;  $P = 0,00001$ ) и сопровождается снижением числа детей с основными клиническими проявлениями, статистически достоверно по симптому «беспокойство» и «спастическому синдрому». Это в свою очередь приводит к снижению риска сохранения последствий гипоксии к 12 мес жизни на 60 % ( $32 \div 76$  %). Нижняя граница доверительного интервала имеет достаточно высокую клиническую значимость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Свтушенко С. К., Шестова О. П., Морозова Т. М.* Гіпоксичні ураження головного мозку у новонароджених та їхні наслідки: Навч.-метод. посібник. — Донецьк, 2001.
2. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2002. — 152 с.
3. *Платонов А. Е.* Статистический анализ в медицине и биологии. — М.: Изд-во РАНМ, 2000. — 21 с.
4. *Драгомирецкая Е. И.* Количественная оценка клинических характеристик в рамках понятия «доказательная медицина» // Тези доп. конф. «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині». — Одеса, 2002. — С. 14.
5. *Принципы клинической практики, основанной на доказанном* / Под ред. Гордона Гайятта и Драммонда Ренни. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2003 — 336 с.

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, д-р мед. наук, проф., Н. А. Борченко,  
О. А. Макаренко\*, канд. біол. наук

## МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗУ В ДИНАМІЦІ ПЕРИІМПЛАНТИТУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

*Одеський державний медичний університет,  
\*Інститут стоматології АМН України, Одеса, Україна*

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко, О. А. Макаренко\*  
МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА В ДИНАМИКЕ ПЕРИИМПЛАНТИТА  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА

*Одесский государственный медицинский университет,  
\*Институт стоматологии АМН Украины, Одесса, Украина*

Представлены экспериментальные данные, полученные при имплантации титановых винтов в бедренную кость крыс в условиях экспериментального системного остеопороза. Проанализирована активность маркеров остеогенеза при периимплантисте и при течении периода заживления без осложнений. Изучены паттерны остеогенеза при имплантации в условиях системного остеопороза.  
**Ключевые слова:** системный остеопороз, периимплантист, маркеры остеогенеза.

The data of experimental research on implantation of titanium screws in the rats' femur on experimental systemic osteoporosis are given in the article. Analysis of the activity of osteogenesis markers was provided on periimplantitis and normal healing. Patterns of osteogenesis on systemic osteoporosis are analysed.

**Key words:** systemic osteoporosis, periimplantitis, osteogenesis markers.

Неабияка розповсюдженість системного остеопорозу та його локальних проявів у зубо-щелепній системі надають цій проблемі особливої актуальності у стоматології. Одне з основних питань, що виникають у зв'язку з цим — це можливість застосування багатьох сучасних методів лікування в умовах системного остеопорозу. Чи не перше місце у цьому переліку посідає внутрішньокісткова дентальна імплантатія, одним із вирішальних факторів для успіху якої є вихідний стан кісткової тканини альвеолярних відростків. Саме тому дуже актуальним є вивчення процесів остеогенезу навколо імплантата, що остеоінтегрується, в умовах системного остеопорозу. Вивчення маркерів остеогенезу допоможе висвітлити патерни регенерації кісткової тканини при системному порушенні її метаболізму.

**Метою** нашого дослідження було вивчення можливості застосування біохімічних маркерів остеогенезу для аналізу процесів навколо внутрішньокісткового дентального імплантата в умовах експериментального системного остеопорозу у щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 96 самках щурів лінії Вістар віком 10–12 міс на початок експерименту. Стан системного остеопорозу моделювався за допомогою комбінованої естроген-дефіцитно-аліментарної моделі остеопорозу, що включає оваріоектомію тварин й отримання ними низькокальцієвої дієти [1]. Крім групи тварин з експериментальним остеопорозом, було створено 2 контрольні: групу здорових тварин та групу псевдооперованих, в яких передню черевну стінку розсікали й ушивали без здійснення оваріоектомії. Контрольні групи отримували стандартну дієту віварію. Через 1 міс усім групам тварин проводилася імплантатія титанових гвинтів (марка титану ВТ-01-1) у діафіз стегнової кістки; на другому стегні формували лише кісткове ложе для імплантата. Тварин виводили з експерименту у 3-тижневий та 3-місячний термін шляхом кровопускання із серця під глибоким тіопенталовим наркозом. Досліджувалися такі маркери остеогенезу: еластаза [2], кисла та лужна фосфатази [3], загаль-

на протеолітична активність [4] і катепсину [5]. Активність лужної фосфатази (ЛФ) свідчить про діяльність остеобластів, а кислої фосфатази (КФ) — остеокластів. Крім того, про діяльність остеокластів свідчать такі маркери, як еластаза та катепсину [6–8]. Загальна протеолітична активність (ЗПА) відбиває інтенсивність синтезу колагенових волокон. Крім того, підвищення ЗПА вказує на перебіг запальної реакції [9]. Отже, комплексна оцінка маркерів остеогенезу допоможе уявити цілісну картину регенерації кісткової тканини.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час виведення з експерименту групи тварин так розподілилися за станом кісткової рани (таблиця).

Ускладнення, що розвинулися під час загоєння сформованого ложа для імплантата та його остеоінтеграції, полягали в деструкції кісткової тканини, що в деяких випадках супроводжувалася патологічним переломом, та крайовим некрозом кісткової тканини навколо місця препарування. Перелічені патологічні процеси, що розвинулися під час остеоінтеграції імплантата, розцінювалися нами як періімплантит.

При загоєнні кісткового ложа у здоровій та псевдооперованій групі тварин ускладнень не

Таблиця

Стан кісткової рани у щурів через 3 тиж і 3 міс після операції, %

Групи	Імплантатія		Формування кісткового ложа	
	уклад-нення	без усклад-нень	усклад-нення	без усклад-нень
Через 3 тиж				
Здорові	30,0	70,0	—	100,0
Псевдооперовані	36,4	63,6	—	100,0
Остеопороз	58,8	41,2	50,0	50,0
Через 3 міс				
Здорові	20,0	80,0	—	100,0
Псевдооперовані	—	100,0	—	100,0
Остеопороз	26,3	73,7	5,3	94,7

спостерігалось як у 3-тижневий, так і 3-місячний термін. Відсоток тварин, в яких розвинувся періімплантит, був значно нижчим, ніж у групі зі змодельованим остеопорозом. Тим же часом у щурів з остеопорозом загоєння кісткової рани навіть без введення імплантата супроводжувалося розвитком ускладнень, що спостерігалися у 50,0 % самиць у 3-тижневий термін; у 5,3 % випадків прогресуючий запальний процес відзначався у 3-місячний термін.

Для оцінки динаміки розвитку періімплантиту й ускладнень, що розвинулися при загоєнні кісткової рани без введення імплантата, нами було проаналізовано зміни в активності перелічених вище маркерів регенерації кісткової тканини порівняно з їх активністю при нормальному загоєнні у відповідних групах (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у 3-тижневий термін у групі здорових тварин розвиток періімплантиту супроводжувався вірогідним підвищенням активності маркерів резорбції (еластази на 52,7 % і КФ на 47,9 %), остеогенезу (ЛФ на 79,7 %). Незначно знижувалася ЗПА, спостерігалася тенденція до зниження активності катепсинів (-11,2 %,  $P=0,27$ ). Тим же часом у групі псевдо-

оперованих тварин при розвитку періімплантиту відбувалося пригнічення активності маркерів резорбції і остеогенезу. В групі тварин з остеопорозом при розвитку періімплантиту спостерігалася аналогічна, але більш виражена тенденція; слід зауважити, що при розвитку запалення в кістковій рані без введення імплантата пригнічення активності ферментів було менш вираженим.

Надалі нами порівнювалася активність маркерів регенерації кісткової тканини при нормальному й ускладненому загоєнні кісткової рани в досліджуваних групах тварин (рис. 2).

Як можна побачити на рис. 2, спостерігалися певні відмінності у біохімічних патернах регенерації кісткової тканини залежно від її вихідного стану. Так, порівняно з показниками в групі здорових тварин, у групі псевдооперованих щурів при нормальній остеointegraції імплантата активність маркерів як резорбції, так і остеогенезу виявляла тенденцію до зниження, і лише у ЗПА спостерігалася стійка тенденція до підвищення (+72,3 %,  $P=0,07$ ). При періімплантиті в групі псевдооперованих щурів активність еластази та КФ майже не

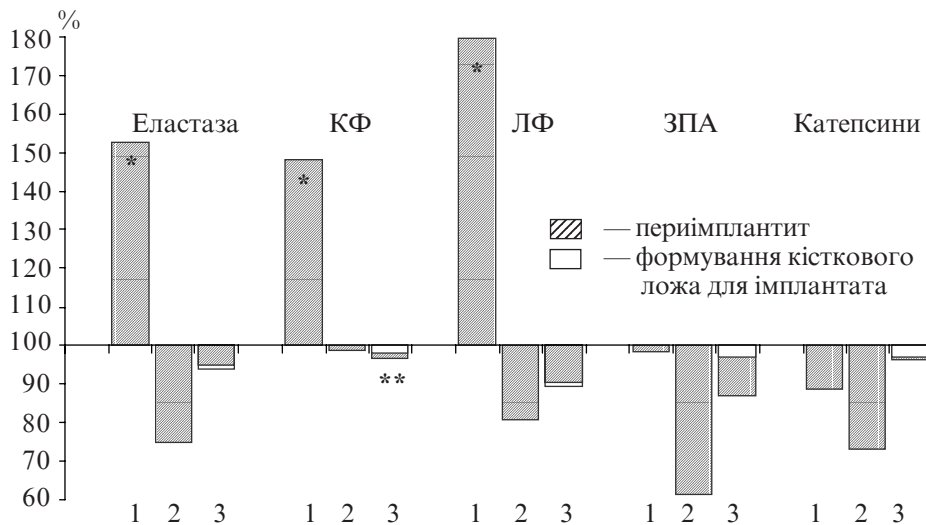


Рис. 1. Активність маркерних ферментів кісткової тканини при патологічному загоєнні кісткового ложа імплантата та при періімплантиті у щурів порівняно зі станом без патології (100 %) через 3 тиж:

1 — здорові тварини;  
2 — псевдооперовані;  
3 — тварини із змодельованим остеопорозом

Примітка. \* — відмінності вірогідні щодо показників при імплантації без розвитку патології; \*\* — відмінності вірогідні щодо показників при нормальному загоєнні кісткового ложа,  $P<0,05$ .

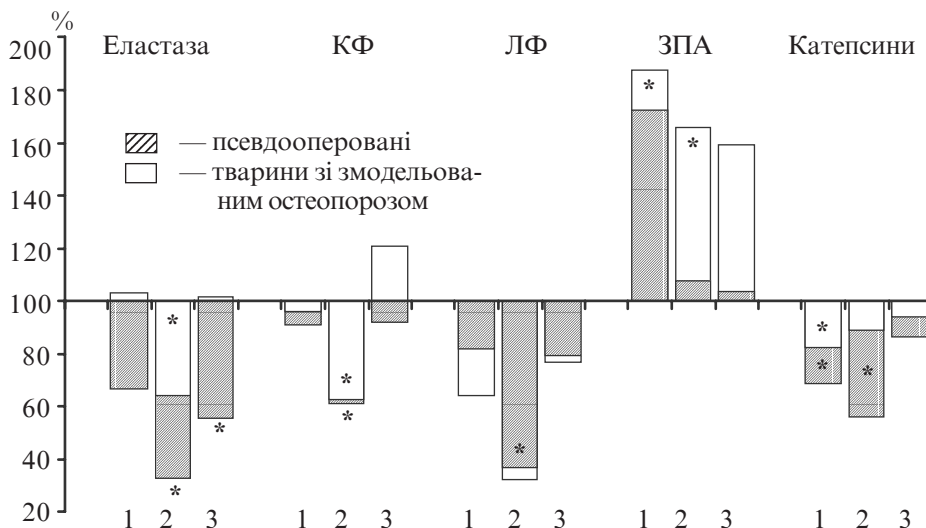


Рис. 2. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у псевдооперованих тварин і щурів із змодельованим остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами (100 %) через 3 тиж:

1 — імплантація без ускладнень;  
2 — періімплантит;  
3 — загоєння кісткового ложа без патології

Примітка. \* — відмінності вірогідні щодо показників у здорових тварин,  $P<0,05$ .

відрізнялася від здорових тварин, активність катепсинів вірогідно знижувалася на 31,7 %; у маркерів остеогенезу відзначалася досить виражена тенденція до зниження активності ЛФ (-18,0 %,  $P=0,16$ ); ЗПА вірогідно не відрізнялася ( $P=0,71$ ). При нормальному загоєнні ложа для імплантата у цій групі активність маркерів резорбції й остеогенезу була схожою з відповідними показниками у здорових тварин.

У групі з остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами при нормальній остеointegraції імплантата активність маркерів резорбції вірогідно не відрізнялася від контролю, крім активності катепсинів (-17,5 %,  $P=0,02$ ), але спостерігалася досить виражена тенденція до зниження активності ЛФ (-35,6 %,  $P=0,7$ ), а ЗПА була вірогідно вищою, ніж у контролі (+87,6 %). При періімплантиті у цій групі активність еластази та КФ була нижчою відповідно на 35,9 і

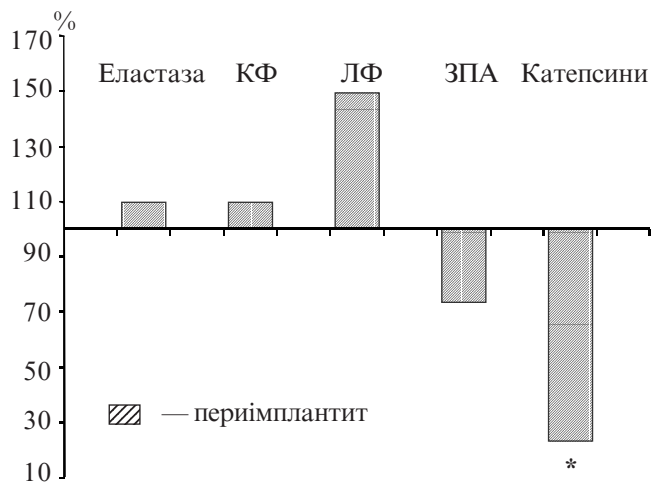


Рис. 3. Активність маркерних ферментів кісткової тканини при періімплантиті у групі здорових щурів порівняно зі станом без патології (100 %) через 3 міс

Примітка. \* — відмінності вірогідні щодо показників при імплантації без розвитку патології,  $P<0,05$ .

37,4 %, ніж у контролі, а активність катепсинів — на 10,7 % ( $P=0,39$ ). Щодо маркерів остеогенезу, активність ЛФ була нижчою на 67,6 % ( $P=0,30$ ), а ЗПА — вірогідно вищою, ніж у контролі, на 66,0 %. При нормальному загоєнні ложа для імплантата активність маркерів резорбції вірогідно не відрізнялася від контролю, ЛФ була нижчою на 22,9 % ( $P=0,22$ ), а ЗПА — вище, ніж у контролі, на 59,2 % ( $P=0,26$ ).

Аналогічно нами оцінювалися зміни активності маркерів регенерації кісткової тканини при розвитку періімплантиту в 3-місячний термін. Проте у зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних таке порівняння можна було провести лише у здоровій групі тварин (рис. 3).

Як можна побачити на рис. 3, при розвитку періімплантиту у кістковій тканині здорових щурів спостерігалася незначне підвищення активності еластази та КФ, проте вірогідно знижувалася активність катепсинів (на 76,5 %); активність ЛФ, як і в 3-тижневий термін, виявляла досить виражену тенденцію до зростання (+49,4 %,  $P=0,09$ ), а ЗПА знижувалася (-26,6 %,  $P=0,26$ ).

Далі нами також було проаналізовано відмінності між активністю маркерів регенерації кісткової тканини в групах тварин у 3-місячний термін (рис. 4).

На рис. 4 видно, що при нормальному перебігу регенерації кісткової тканини навколо імплантата як у групі псевдооперованих, так і в групі тварин з остеопорозом активність усіх маркерів резорбції та ЛФ була вірогідно нижчою, ніж у групі здорових тварин; ЗПА при цьому була незначно нижчою в групі псевдооперованих (-7,5 %,  $P=0,62$ ) і вищою, ніж у здорових, у групі з остеопорозом (+32,1 %,  $P=0,21$ ). При нормальному загоєнні сформованого ложа для імплантата в обох групах порівняно зі здоровими тваринами спостерігалася аналогічна

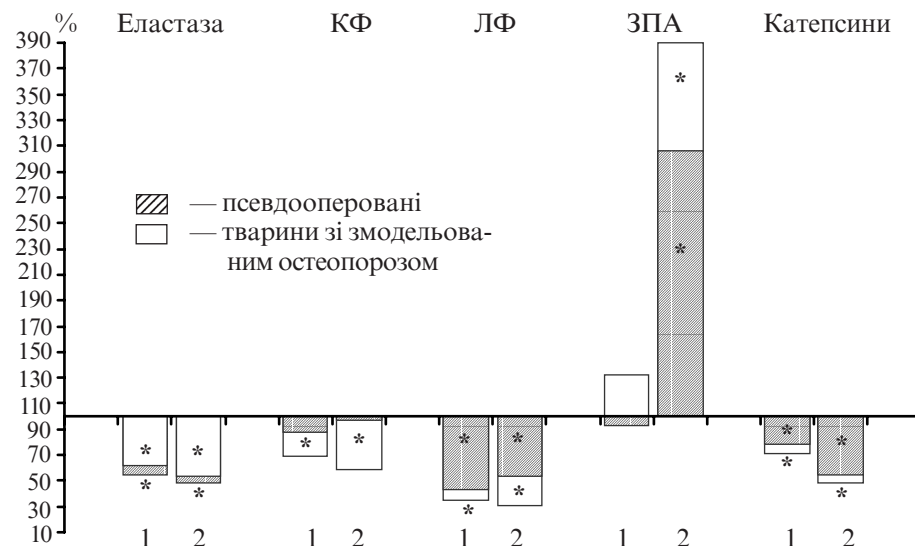


Рис. 4. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у псевдооперованих тварин та щурів зі змодельованим остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами (100 %) через 3 міс:

1 — імплантація без ускладнень;  
2 — загоєння кісткового ложа без патології

Примітка. \* — відмінності вірогідні щодо показників у здорових тварин,  $P<0,05$ .

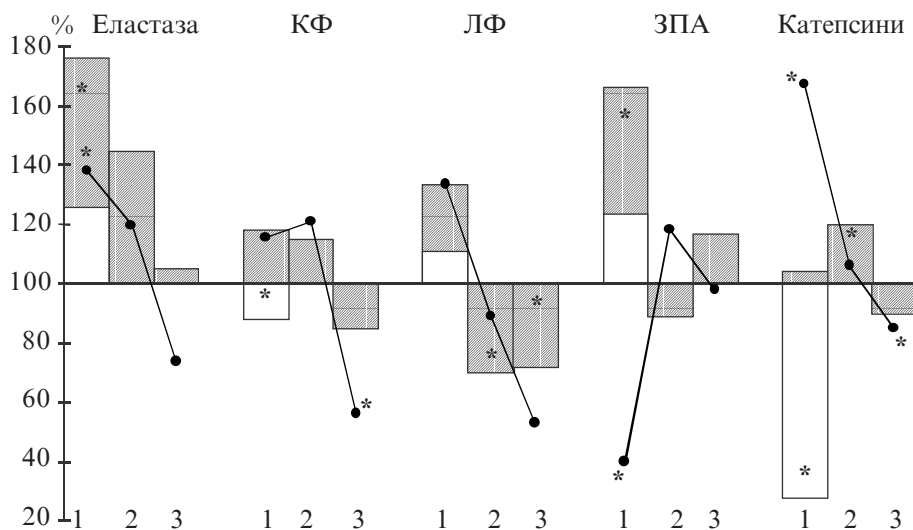


Рис. 5. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у щурів через 3 міс порівняно із показниками 3 тиж (100 %):

1 — здорові тварини;  
2 — псевдооперовані;  
3 — тварини із змодельованим остеопорозом

Примітка. \* — відмінності вірогідні щодо показників 3 тиж,  $P < 0,05$ .

картина, але як у групі псевдооперованих, так і в групі з остеопорозом ЗПА була значно вищою, ніж у контролі (+205,8 і +289,4 % відповідно,  $P < 0,001$  для обох варіантів порівняння).

Для виявлення динаміки зміни активності маркерів регенерації кісткової тканини нами було проаналізовано результати, отримані у 3-тижневий та 3-місячний термін (рис. 5).

Можна побачити, що при остеointegraції імплантата без ускладнень у групі здорових тварин з часом збільшувалася активність еластази (+75,4 %,  $P < 0,001$ ), кислої фосфатази (+18,2 %,  $P = 0,09$ ) і незначно — катепсинів (+4,1 %,  $P = 0,56$ ); щодо маркерів остеогенезу, то з часом також зростала активність ЛФ (+33,3 %,  $P = 0,08$ ) і ЗПА (+65,7 %,  $P = 0,04$ ). У групі псевдооперованих також зростала активність усіх маркерів резорбції (еластаза +44,3 %,  $P = 0,10$ ; КФ +14,8 %,  $P = 0,13$ ; катепсини +4,1 %,  $P = 0,56$ ). Проте активність маркерів остеогенезу з часом знижувалася (ЛФ -29,8 %,  $P = 0,001$ ; ЗПА -11,0 %,  $P = 0,56$ ). У групі з остеопорозом з часом активність еластази вірогідно не змінювалася, знижувалася активність КФ (-15,1 %,  $P = 0,07$ ) і катепсинів (-10,0 %,  $P = 0,18$ ); вірогідно знижувалася активність ЛФ (-28,2 %,  $P = 0,03$ ), проте підвищувалася ЗПА (+16,7 %,  $P = 0,39$ ).

При періімплантиті у здорових тварин спостерігалось підвищення активності еластази (+25,4 %,  $P = 0,54$ ), зниження активності КФ (-12,1 %,  $P = 0,02$ ) і катепсинів (-72,4 %,  $P = 0,007$ ). Активність маркерів утворення кісткової тканини підвищувалась, але невірогідно (ЛФ +10,8 %,  $P = 0,72$ ; ЗПА +23,7 %,  $P = 0,54$ ).

При загоєнні ложа імплантата без ускладнень у групі здорових тварин, як і при нормальній остеointegraції імплантата, підвищувалась активність еластази та КФ, проте також збільшувалась активність катепсинів (+67,2 %,  $P < 0,001$ ); активність ЛФ зростала, проте ЗПА вірогідно знижувалася порівняно з

3-тижневим рівнем (-60,1 %,  $P < 0,001$ ). У групі псевдооперованих щурів з часом підвищувалась активність усіх маркерів резорбції, активність ЛФ знижувалася, проте ЗПА зростала на 18,2 % ( $P = 0,38$ ). У групі тварин з остеопорозом у подальшому знижувалася активність усіх маркерів остеогенезу, крім ЗПА, що залишалася на рівні 3 тиж.

Отже, перебіг процесів остеогенезу й ускладнень, що виникають при цьому, різняться залежно від вихідного стану кісткової тканини. Дослідження маркерів остеогенезу виявилось досить інформативним для визначення цих розбіжностей, у тому числі для фіксування динаміки перебігу періімплантиту в умовах системного змодельованого остеопорозу. Застосування цього методу в експерименті разом із морфологічним дослідженням, на наш погляд, допоможе комплексній оцінці патернів регенерації кісткової тканини.

## Висновки

1. В експерименті під час імплантації в умовах системного остеопорозу розвивається значна кількість ускладнень, що полягають у деструкції кісткової тканини, зумовленої запальним процесом.

2. Через 3 тиж після операції розвиток періімплантиту в групі тварин з остеопорозом супроводжувався чималим пригніченням активності всіх маркерів остеогенезу.

3. За 3 міс після імплантації активність усіх досліджуваних маркерів продовжувала знижуватися, проте спостерігалось неабияке підвищення ЗПА, що свідчить про прогресування запального процесу та деструкцію кісткової тканини.

4. Використання маркерів регенерації кісткової тканини в експерименті дозволяє виявити комплексну картину регенерації кісткової тканини залежно від її вихідного стану.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Експериментальний остеопороз* / В. Фролькис, В. Поворозюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // *Doktor*. — 2003. — № 6. — С. 48-52.
2. *Visser L., Blouf E. R.* The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // *Biochem. of biophys. Acta*. — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.
3. *Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // *Лабор. дело*. — 1973. — № 10. — С. 624-625.
4. *Барабаш Р. Д., Левицкий А. П.* Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // *Бюл. exper. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-67.
5. *Anson M. L.* The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin // *J. Gen. Physiol.* — 1938. — Vol. 22, N 2. — P. 79-88.
6. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть I. Резорбция кости // *Клин. лаб. диагностика*. — 1999. — № 1. — С. 8-15.
7. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости // *Там же*. — № 4. — С. 11-17.
8. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1995. — 304 с.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*

# ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

**Передплатні індекси:**

- для підприємств та організацій — 08210;
- для індивідуальних передплатників — 08207

**Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті**