

УДК 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

А. Г. Гулюк, д-р мед. наук, проф.,

Н. А. Борченко

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНОЙ РАНЫ И ИНТЕГРАЦИИ ВНУТРИКОСТНОГО ИМПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ КІСТКОВОЇ РАНИ ТА ІНТЕГРАЦІЇ ВНУТРІШНЬОКІСТКОВОГО ІМПЛАНТАТА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Метою цього дослідження було вивчення впливу початкового стану кісткової тканини на результат загоєння кісткової рани та інтеграцію внутрішньокісткового імплантата у щурів репродуктивного віку і старих тварин. Було встановлено, що при загоєнні кісткової рани, а також при інтеграції імплантата простежується чіткий взаємозв'язок між початковим станом КТ і розвитком продуктивної або деструктивної запальної реакції. З віком в умовах дії системного стресового фактора принципово змінюються механізми відповіді кісткової тканини на локальну травму. Немає вірогідних відмінностей між активністю маркерів репаративної регенерації кісткової тканини при інтеграції та дезінтеграції імплантата в умовах системного остеопорозу. Сформульовані схеми реакції кісткової тканини на локальну травму і введення чужорідного тіла залежно від її початкового стану в експериментальних тварин різного віку.

Ключові слова: кісткова тканина, імплантат, інтеграція, системний остеопороз, вік.

UDC 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

A. G. Gulyuk, N. A. Borchenko

PECULIARITIES OF BONE WOUND HEALING AND ENDO-OSSEOUS IMPLANT INTEGRATION ON EXPERIMENTAL SYSTEMIC OSTEOPOROSIS IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of following study was to investigate influence of initial condition of the bone on the result of bone wound healing and endo-osseous implant' integration in reproductive and old rats are given. It was found out that close interconnection between initial condition of the bone and development of either productive or destructive inflammatory process can be followed in bone wound healing as well as in implant integration. Mechanisms of bone tissue response to local trauma influenced by action of systemic stress factor are distinct in kind at different age. There are no significant differences in bone regeneration markers' activity between integration and disintegration of an implant. Schemes illustrating bone response on local trauma and implantation depending on its initial condition in experimental animals of different age are given.

Key words: bone, implant, integration, systemic osteoporosis, age.

Прогнозирование результатов лечения выступает одним из важнейших аспектов планирования любых хирургических вмешательств, в том числе связанных с травмой костной ткани (КТ). Особую актуальность эта проблема приобретает при планировании внутрикостной имплантации. Однако на сегодняшний день недостаточно конкретных данных о том, какие факторы и механизмы играют решающую роль при заживлении

костной раны, особенно при введении в нее инородного тела, которым, по сути, есть имплантат. Тем не менее, ясно, что одним из важнейших факторов при этом является исходное состояние КТ.

Очевидно, что для прогнозирования исхода заживления костной раны с учетом влияния опеределенных факторов прежде всего необходимо выяснить патофизиологические механизмы их действия. В связи с этим целью настоящего ис-

следования стало изучение влияния исходного состояния КТ на результат заживления костной раны и интеграцию внутрикостного имплантата.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводился на 40 самках белых крыс линии Вистар в возрасте 17 мес на момент начала эксперимента. Были сформированы следующие группы животных:

— здоровые;

— ложнооперированные — лапаротомия с ревизией брюшной полости и последующим послойным ушиванием передней брюшной стенки;

— крысы с системным остеопорозом (ОП) — эстрогендефицитно-алиментарная модель ОП, включающая овариоэктомию и получение низкокальциевой диеты [1].

Через 1 мес после начала эксперимента животным всех групп имплантировались титановые винты (Ш 1 мм, длина 3,5 мм, марка титана ВТ-01-1) в область диафиза бедренной кости; на второй бедренной кости формировалось костное ложе под имплантат. Препаровка КТ осуществлялась под охлаждением стерильным изотоническим раствором хлорида натрия на скорости вращения фрезы до 1500 об/мин. Все оперативные вмешательства выполнялись под кетаминным наркозом.

Выводили животных из эксперимента через 3 нед и 3 мес путем кровопускания из сердца под глубоким тиопенталовым наркозом. Выделялись бедренные кости, при этом проводилась визуальная оценка заживления костной раны. Исследование биохимических маркеров заживления костной раны проводилось через 3 нед, а патоморфологическое исследование — через 3 нед и 3 мес после имплантации. В качестве маркеров репаративной регенерации КТ нами использовались показатели активности эластазы [2], кислой и щелочной фосфатаз (КФ, ЩФ) [3], а также общей протеолитической активности (ОПА) [4] в над-

осадочной жидкости гомогената КТ. В дальнейшем полученные данные подвергались статистической обработке при помощи теста Стьюдента [5] и сравнению с результатами исследования аналогичного направления, проведенного нами на самках крыс репродуктивного возраста (10–12 мес) [6]. Точные значения показателя Р рассчитывали по Е. В. Монцевичюте-Эрингене [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При визуальной оценке заживления костной раны и интеграции имплантата группы животных были следующим образом разделены на подгруппы (табл. 1).

Можно видеть, что осложнения при заживлении сформированного костного ложа наблюдались в группе ложнооперированных крыс и животных с ОП и отсутствовали у здоровых особей. Очевидно, это указывает на влияние общего состояния организма (операционный стресс) на ход заживления костной раны.

Особое внимание необходимо акцентировать на результатах имплантации у животных с ОП. Дезинтеграция имплантата в условиях смоделированного системного ОП наблюдалась вдвое чаще, чем у здоровых, и вчетверо чаще, чем у ложнооперированных крыс. Это согласуется с результатами, полученными нами ранее у животных репродуктивного возраста [6].

1. Здоровые животные

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста снижалась активность эластазы, однако не было отличий в активности КФ. Также не было отличий в активности ЩФ; ОПА при имплантации снижалась. В целом это свидетельствует об относительно низкой интенсивности резорбции вокруг инородного тела в нормальной КТ. Интенсивность остеогенеза при этом не изменялась. Снижение ОПА, возможно, есть следствием угне-

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных по характеру заживления костной раны при выводе из эксперимента, %

Срок	Вмешательство	Исход	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
3 нед	Имплантация	Интеграция	80,0	90,0	58,3
		Дезинтеграция	20,0	10,0	41,7
3 мес	Формирование костного ложа	Заживление	100,0	90,0	91,7
		Осложнения	—	10,0	8,3
3 нед	Имплантация	Интеграция	—	100,0	66,7
		Дезинтеграция	—	—	33,3
3 мес	Формирование костного ложа	Заживление	—	100,0	10,0
		Осложнения	—	—	—
Σ	Имплантация	Интеграция	80,0	91,7	60,0
		Дезинтеграция	20,0	8,3	40,0
Σ	Формирование костного ложа	Заживление	100,0	91,7	93,3
		Осложнения	—	8,3	6,7

тающего влияния имплантата на продуктивное воспаление как начальный этап репаративной регенерации КТ.

У старых крыс, напротив, при неизменной активности КФ активность эластазы при имплантации была сравнительно выше, что указывает на усиление резорбции КТ при введении имплантата (табл. 2). На фоне сниженной активности ЩФ повышалась ОПА. Снижение активности ЩФ указывает на торможение остеогенеза (возможно, обусловленное влиянием инородного тела), а более высокая, чем при травме, ОПА наряду с повышением активности эластазы, вероятно, указывает на более интенсивное течение продуктивной воспалительной реакции вокруг имплантата, чем при заживлении костной раны без инородного тела.

Таким образом, у здоровых животных репродуктивного возраста при введении имплантата тормозится резорбция КТ, интенсивность остеогенеза остается прежней. Однако неясно, отража-

ет ли снижение активности маркеров резорбции только лишь снижение ее интенсивности либо торможение во времени по сравнению с заживлением костной раны; у здоровых старых крыс при введении имплантата усиливается резорбция КТ, при этом тормозится остеогенез.

При нормальной интеграции имплантата у старых животных активность эластазы, КФ и ОПА была достоверно выше, чем у животных репродуктивного возраста, наряду с этим наблюдалась выраженная тенденция к снижению активности ЩФ. При заживлении костной раны без введения имплантата у старых крыс активность эластазы, КФ и ОПА также была выше, чем у животных репродуктивного возраста, при этом не было отличий в активности ЩФ.

Следовательно, у здоровых животных с возрастом при заживлении костной раны возрастает интенсивность процессов резорбции, уровень же остеогенеза остается прежним; при протекании репаративных процессов вокруг имплантата

Таблица 2

Активность маркерных ферментов костной ткани при нормальном и патологическом течении процесса заживления при формировании ложа под имплантат и имплантацией у крыс через 3 нед, нкат/г

Маркеры	Манипуляция	Здоровые			Ложнооперированные			Остеопороз		
		Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р	Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р	Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р
Эластаза	Имплантация	8,51± ±0,52	7,17± ±1,44	-15,70 0,44	6,81± ±0,78	-	-	8,12± ±1,15	8,24± ±1,39	+1,50 0,92
	Формирование ложа Δ , %; Р	7,67± ±0,37 -9,90 0,21	-	-	7,17± ±0,66 +5,30 0,69	-	-	9,03± ±0,57 +1,50 0,92	-	-
КФ	Имплантация	23,30± ±0,57	25,99± ±8,67	+11,50 0,77	24,64± ±1,97	-	-	26,09± ±1,81	30,17± ±1,73	+15,60 0,15
	Формирование ложа Δ , %; Р	22,76± ±1,09 -2,30 0,69	-	-	23,81± ±1,20 -3,40 0,69	-	-	25,09± ±1,17 -3,80 0,62	-	-
ЩФ	Имплантация	156,16± ±14,30	316,60± ±5,98	+102,5 <0,001	232,11± ±16,51	-	-	191,15± ±19,51	415,16± ±54,18	+117,2 0,005
	Формирование ложа Δ , %; Р	182,19± ±15,81 +16,70 0,25	-	-	247,90± ±13,87 +6,80 0,49	-	-	184,52± ±15,31 -3,50 0,77	-	-
ОПА	Имплантация	1,15± ±0,08	0,95± ±0,24	-17,40 0,44	1,00± ±0,14	-	-	1,04± ±0,10	1,06± ±0,32	+1,90 0,92
	Формирование ложа Δ , %; Р	1,08± ±0,08 -6,10 0,56	-	-	0,84± ±0,07 -16,00 0,33	-	-	1,11± ±0,10 +6,70 0,62	-	-

Примечание. * — Показатели при патологии достоверно отличаются от нормальных; ** — показатели при травме достоверно отличаются от имплантации; здесь и далее: Δ — смещение показателя; Р — вероятность подтверждения нулевой гипотезы.

процессы резорбции интенсифицируются в еще большей мере, в то время как уровень остеогенеза снижается у старых животных по сравнению с животными репродуктивного возраста.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у крыс репродуктивного возраста повышалась активность эластазы и КФ, что отражает усиление резорбции; ОПА при этом не отличалась от таковой при нормальной интеграции. Активность ЩФ при этом повышалась, вероятно, за счет компенсаторного усиления остеогенеза и фракции лейкоцитарной ЩФ, активность которой при исследовании в гомогенате КТ выявляется наряду с костным изоферментом.

У старых крыс при этом снижалась активность эластазы, но повышалась активность КФ (см. табл. 2). Общая протеолитическая активность была ниже, чем при нормальной интеграции имплантата, активность же ЩФ существенно возрастала. На наш взгляд, снижение активности эластазы и ОПА при повышенной активности КФ и ЩФ свидетельствует о разбалансировке репаративной регенерации КТ, нарушении баланса процессов остеогенеза и резорбции. В то же время, снижение активности эластазы и ОПА указывает на торможение деструктивных явлений в костной ткани, но, опять-таки, неясно, снижается ли их интенсивность или они отсрочены во времени. Неясно также, почему при наличии воспалительного процесса с морфологически явной картиной деструкции не повышается ОПА, т. е. не регистрируется высокая активность протеаз. Возможно, имеются какие-то отличия в самом ходе воспалительной реакции, либо пик активности маркеров деструкции приходится на более поздние сроки.

Необходимо отметить, что у старых крыс по сравнению с животными репродуктивного возраста при дезинтеграции имплантата отмечались более высокие значения ОПА, в активности же остальных маркеров существенных отличий выявлено не было.

Таким образом, если у здоровых животных репродуктивного возраста дезинтеграция имплантата помимо усиления резорбции сопровождается компенсаторным усилением остеогенеза, то у здоровых старых крыс, вероятно, происходит разбалансировка этих процессов.

2. Ложнооперированные животные

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста снижалась активность эластазы и ОПА, однако не было отличий в активности КФ и ЩФ. Очевидно, что аналогичная картина — некоторое угнетение резорбции при сохраняющейся интенсивности остеогенеза — наблюдалась у здоровых крыс такого же возраста.

У старых крыс при этом активность эластазы, КФ и ЩФ была такой же, как при заживлении костной раны без инородного тела, однако ОПА повышалась (см. табл. 2).

Анализ этих данных позволяет отметить, что у ложнооперированных животных репродуктивного возраста введение инородного тела в костную рану приводит к некоторому торможению активности эластазы, т. е. более поздним этапам резорбции. Интенсивность остеогенеза при этом сохраняется. Повышение же ОПА, вероятно, отражает усиление реактивности организма как адаптивную реакцию на операционную травму. У старых ложнооперированных крыс введение инородного тела в костную рану не отражается на интенсивности процессов остеогенеза и резорбции, однако ОПА повышается.

При этом при нормальной интеграции имплантата у старых ложнооперированных крыс существенно выше активность эластазы, а также активность КФ и ЩФ; ОПА, однако, ниже, чем у животных репродуктивного возраста. При нормальном заживлении костной раны без инородного тела наблюдается аналогичная картина. Очевидно, у старых ложнооперированных крыс процессы резорбции протекают более интенсивно, чем у животных соответствующей группы репродуктивного возраста. Нельзя сделать однозначный вывод о ходе процессов остеогенеза, т. к. активность ЩФ у старых животных выше, чем у крыс репродуктивного возраста, при более низких значениях ОПА. Это может отражать нарушение созревания остеоида при высоком уровне его синтеза у старых крыс. Необходимо отметить, что увеличение интенсивности как резорбции, так и синтеза остеоида по сравнению с животными репродуктивного возраста больше при имплантации, чем при травме.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у ложнооперированных крыс репродуктивного возраста неизменной оставалась активность КФ, активность же эластазы, ЩФ и ОПА снижались. Таким образом, дезинтеграция имплантата у животных этой группы сопровождается угнетением остеогенеза при сохраняющейся активности КФ, при том, что снижается активность эластазы, обуславливающей более поздние этапы резорбции. Опять-таки, нельзя с уверенностью сказать, запаздывает ли пик активности эластазы или ее активность снижена, либо верно и то и другое.

По сравнению со здоровыми животными у крыс репродуктивного возраста при интеграции имплантата наблюдалось сравнительное снижение интенсивности резорбции и остеогенеза, но при этом повышалась ОПА. При дезинтеграции имплантата интенсивность резорбции и остеогенеза также была ниже, ОПА несколько повышалась. При заживлении костного ложа угнетались

Сравнение активности маркерных ферментов костной ткани в группах экспериментальных животных через 3 нед при заживлении костного дефекта без осложнений, нкат/г

Маркеры	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	7,67±0,37	7,17±0,66 $\Delta_1 = -6,5 \%$ ($P_1 = 0,49$)	9,03±0,57 $\Delta_1 = +17,7 \%$ ($P_1 = 0,06$) $\Delta_2 = +25,9 \%$ ($P_2 = 0,05$)*
КФ	22,76±1,09	23,81±1,20 $\Delta_1 = +4,6 \%$ ($P_1 = 0,56$)	25,09±1,17 $\Delta_1 = +10,2 \%$ ($P_1 = 0,15$) $\Delta_2 = +5,4 \%$ ($P_2 = 0,43$)
ЩФ	182,19±15,81	247,90±13,87 $\Delta_1 = +36,1 \%$ ($P_1 = 0,008$)*	184,52±15,31 $\Delta_1 = +1,3 \%$ ($P_1 = 0,92$) $\Delta_2 = -25,6 \%$ ($P_2 = 0,008$)*
ОПА	1,08±0,08	0,84±0,07 $\Delta_1 = -22,2 \%$ ($P_1 = 0,04$)*	1,11±0,10 $\Delta_1 = +2,8 \%$ ($P_1 = 0,84$) $\Delta_2 = +32,1 \%$ ($P_2 = 0,04$)*

как резорбция, так и остеогенез, однако не наблюдалось изменения ОПА.

Таким образом, у животных репродуктивного возраста, подвергавшихся операционному стрессу, снижается интенсивность ремоделирования КТ. При этом (возможно, за счет влияния системных регуляторных факторов) увеличивается активность протеаз КТ. Однако одновременно, видимо, срабатывают определенные механизмы компенсации, что приводит к дезинтеграции имплантата лишь в ограниченном проценте случаев.

При интеграции имплантата у старых ложнооперированных животных (при одинаковой по сравнению со здоровыми животными интенсивности резорбции по КФ) снижалась активность эластазы; ход процессов остеогенеза отражало повышение активности ЩФ при меньшей ОПА (табл. 3). При заживлении костного ложа интенсивность резорбции была такой же, как у здоровых животных (табл. 4). При анализе маркеров остеогенеза наблюдалась аналогичная картина.

Итак, у старых животных механизм изменения хода репаративной регенерации КТ под влиянием

Таблица 3

Сравнение активности маркерных ферментов костной ткани в группах экспериментальных животных через 3 нед при интеграции имплантата без осложнений, нкат/г

Маркеры	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	8,51±0,52	6,81±0,78 $\Delta_1 = -20,0 \%$ ($P_1 = 0,09$)	8,12±1,15 $\Delta_1 = -4,6 \%$ ($P_1 = 0,77$) $\Delta_2 = +19,2 \%$ ($P_2 = 0,39$)
КФ	23,30±0,57	24,64±1,97 $\Delta_1 = +5,8 \%$ ($P_1 = 0,49$)	26,09±1,81 $\Delta_1 = +12,0 \%$ ($P_1 = 0,16$) $\Delta_2 = +5,9 \%$ ($P_2 = 0,63$)
ЩФ	156,16±14,30	232,11±16,51 $\Delta_1 = +48,6 \%$ ($P_1 = 0,003$)*	191,15±19,51 $\Delta_1 = +22,4 \%$ ($P_1 = 0,18$) $\Delta_2 = -17,6 \%$ ($P_2 = 0,13$)
ОПА	1,15±0,08	1,00±0,14 $\Delta_1 = -13,0 \%$ ($P_1 = 0,38$)	1,04±0,10 $\Delta_1 = -9,6 \%$ ($P_1 = 0,39$) $\Delta_2 = +4,0 \%$ ($P_2 = 0,84$)

Примечание. В табл. 3, 4: Δ_1 — смещение показателя в опытных группах животных по сравнению со здоровыми; Δ_2 — по сравнению с ложнооперированными; P_1, P_2 — вероятности подтверждения нулевой гипотезы в соответствующих вариантах сравнения; * — отличия достоверны ($P < 0,05$).

операционной травмы, вероятно, иной. Интенсивность резорбции по КФ остается такой же, как у здоровых животных, несколько снижается активность эластазы, что отражает торможение более поздних этапов резорбции. При этом происходит увеличение интенсивности синтеза остеоида, но ОПА снижается, в результате чего, вероятно, не происходит полноценного созревания остеоида. Тем не менее, такие компенсаторные изменения в КТ существенно не влияют на результаты имплантации — не наблюдается значительного увеличения числа случаев дезинтеграции имплантата.

Тот факт, что не наблюдалось повышения ОПА, как у крыс репродуктивного возраста, вероятно, может быть следствием возрастных изменений в организме животных.

Таким образом, у животных различного возраста при действии системного стрессового фактора — операционной травмы — наблюдаем два принципиально различных типа реакции КТ на локальную травму (рис. 1).

3. Животные с остеопорозом

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста

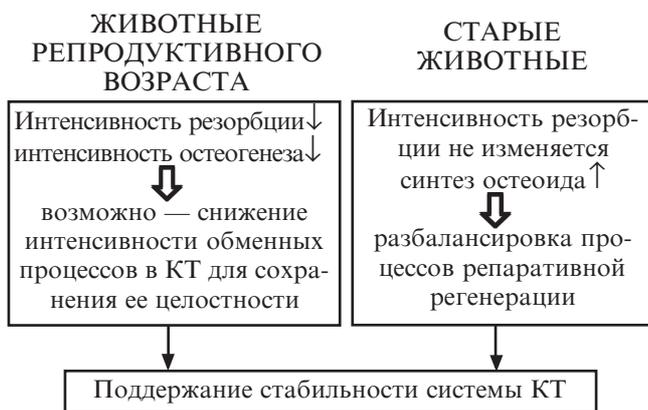


Рис. 1. Реакция костной ткани на локальную травму в условиях действия системного стрессового фактора (операционной травмы) у крыс различного возраста

та со смоделированным остеопорозом снижалась активность как эластазы и КФ, так и ЩФ и ОПА. Следовательно, как остеогенез, так и резорбция КТ вокруг имплантата в условиях системного ОП протекают менее интенсивно, чем в зоне костного дефекта без инородного тела.

У старых животных с ОП наблюдалось снижение активности КФ и некоторое снижение ОПА при неизменной активности эластазы и ЩФ (см. табл. 2). Это говорит о том, что интенсивность резорбции вокруг имплантата была несколько выше, чем в зоне травмы, а интенсивность остеогенеза при введении инородного тела оставалась прежней.

Таким образом, реакция на введение имплантата у крыс репродуктивного возраста с ОП — ослабление остеогенеза и резорбции; реакция на инородное тело у старых крыс с ОП — усиление резорбции при неизменной интенсивности остеогенеза.

Если у здоровых и ложноперирированных животных при имплантации в первую очередь и наиболее активно в процессы резорбции включалась КФ, а активность эластазы несколько угнеталась, то у крыс с ОП, напротив, реакция на введение имплантата заключалась в угнетении активности КФ при возрастающей активности эластазы. Видимо, это является следствием исходно имеющихся нарушений ферментативного баланса в КТ при ОП, усугубляющихся при введении инородного тела. Вероятно, в этом заключается причина изменения последовательности активации ферментов резорбции в ходе воспалительной реакции при введении инородного тела. Более того, возможно, именно этот факт и способствует переходу продуктивной воспалительной реакции в деструктивную в значительном проценте случаев. Более выражена такая тенденция у животных репродуктивного возраста, хотя отличается и у старых крыс.

При этом при интеграции имплантата у старых животных с ОП выше была активность эла-

стазы, КФ, ЩФ, ОПА же была снижена по сравнению с животными репродуктивного возраста с ОП. Аналогичная картина наблюдалась и при заживлении костной раны без осложнений.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у крыс репродуктивного возраста с ОП наблюдалось незначительное снижение активности эластазы и КФ; снижалась и активность ЩФ, и ОПА. Таким образом, интенсивность резорбции сохранялась практически на уровне нормальной интеграции имплантата, но тормозился остеогенез.

У старых животных с ОП при этом усиливалась резорбция по сравнению с нормальной интеграцией имплантата (несколько увеличивалась активность эластазы и КФ), отличий в ОПА не было, активность же ЩФ резко возрастала (см. табл. 2). Возможно, такой подъем активности ЩФ обусловлен ее лейкоцитарной фракцией, кроме того, он может отражать разбалансировку остеогенеза — высокий уровень активности ЩФ при низких значениях ОПА, то есть увеличение синтеза остеоида при неполноценном его созревании.

По сравнению со здоровыми животными у крыс репродуктивного возраста с ОП при интеграции имплантата не изменялась активность эластазы и КФ, снижалась активность ЩФ, возрастала ОПА. По сравнению с ложноперирированными — возрастала активность эластазы и незначительно — КФ, снижалась активность ЩФ, и повышалась ОПА.

В реакции КТ на моделирование остеопороза и последующую имплантацию можно выделить такие компоненты:

- реакция на операционную травму при овариоэктомии;
- локальная травма — препаровка костной ткани при формировании костного ложа;
- особенности интеграции имплантата как инородного тела в КТ с нарушенными морфофункциональными свойствами.

Реакция на операционную травму у животных репродуктивного возраста заключается в снижении интенсивности как резорбции, так и остеогенеза, при этом повышается ОПА. У животных с ОП резорбция протекает интенсивнее, чем у ложноперирированных, и с той же интенсивностью, что у здоровых животных, т. е. резорбция КТ вокруг имплантата, обусловленная реакцией КТ на перечисленные выше факторы, протекает с такой интенсивностью, что фактически нивелируется ее снижение после действия операционного стресса. Механизмы компенсации, направленные на сохранение структуры КТ, в данном случае не срабатывают. Остеогенез, напротив, угнетается в еще большей степени (снижен по сравнению с ложноперирированными, у которых он и так был ниже, чем у здоровых животных). В то же вре-

Сравнение активности маркерных ферментов костной ткани в группах экспериментальных животных через 3 нед при дезинтеграции имплантата

Маркеры, нкат/г	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	7,17±1,44	—	8,24±1,39 $\Delta_1 = +14,9\%$ ($P_1 = 0,64$)
КФ	25,99±8,67	—	30,17±1,73 $\Delta_1 = +16,1\%$ ($P_1 = 0,71$)
ЩФ	316,60±5,98	—	415,16±54,18 $\Delta_1 = +31,1\%$ ($P_1 = 0,15$)
ОПА	0,95±0,24	—	1,06±0,32 $\Delta_1 = +11,6\%$ ($P_1 = 0,85$)

Примечание. Δ_1 — Смещение показателя в опытных группах животных по сравнению со здоровыми; P_1 — вероятность подтверждения нулевой гипотезы; отличия достоверны.

мя возрастает ОПА. Это, помимо возможной реакции на операционный стресс, может отражать активацию механизмов деструкции КТ, особенно учитывая существенное увеличение активности эластазы.

При дезинтеграции имплантата у крыс с ОП по сравнению со здоровыми животными снижалась активность эластазы и фосфатаз, существенно повышалась ОПА. По сравнению с ложнооперированными активность эластазы и ОПА была существенно выше, незначительно повышена активность КФ и снижена — ЩФ. Нарастание резорбции в данном случае происходит преимущественно за счет эластазы; КФ, видимо, в этом процессе участия практически не принимает. Опять-таки, выражено угнетение остеогенеза и существенное повышение ОПА.

При заживлении костного ложа по сравнению со здоровыми животными не изменялась активность эластазы, возрастала активность КФ и существенно — ОПА. Активность ЩФ снижалась. По сравнению с ложнооперированными крысами возрастала активность эластазы, КФ и ОПА, снижалась — ЩФ. Тип реакции КТ фактически тот же, что и при условно удовлетворительной интеграции имплантата, однако более выражено усиление резорбции и менее — угнетение остеогенеза.

У старых животных с ОП интеграция имплантата сопровождалась возрастанием активности КФ и ЩФ при неизменной активности эластазы и снижением ОПА по сравнению со здоровыми животными (см. табл. 3). По сравнению с ложнооперированными крысами возрастала активность эластазы и в меньшей мере — КФ, несколько повышалась ОПА, и снижалась активность ЩФ.

Можно видеть, что по сравнению с истинным контролем — ложнооперированными животными — отмечается некоторое усиление резорбции. Под влиянием операционного стресса у старых крыс повышалась активность ЩФ и снижалась ОПА. Здесь же активность ЩФ ниже, чем у ложнооперированных: снижается интенсивность остеогенеза, возможно, угнетается синтез остеоида; тем не менее, активность ЩФ несколько выше, чем у здоровых животных, а ОПА несколько выше, чем у ложнооперированных. Нужно отметить, что этот прирост значительно менее выражен, чем у животных репродуктивного возраста, что в целом соответствует наблюдаемой тенденции: показатель ОПА у старых крыс значительно менее лабилен.

При дезинтеграции имплантата наблюдалось повышение активности всех маркеров по сравнению со здоровыми животными (табл. 5).

Сложно оценить полученные данные без сравнения с показателями у ложнооперированных животных; видимо, происходит усиление резорбции, повышение ОПА отражает деструктивные

процессы в КТ, а активность ЩФ возрастает, возможно, как компонент реакции КТ на системный стрессовый фактор и за счет лейкоцитарной фракции.

При заживлении костного ложа у старых животных с ОП по сравнению со здоровыми крысами повышалась активность эластазы, КФ и ОПА, активность ЩФ не изменялась (см. табл. 4). По сравнению с ложнооперированными животными также возрастала активность КФ, эластазы (в большей мере, чем КФ) и ОПА, а активность ЩФ снижалась. В данном случае снова наблюдалось усиление резорбции, в котором значительную роль играет эластаза. Остеогенез угнетался, ОПА же возрастала.

Необходимо особо акцентировать внимание на том, что практически нет достоверных отличий в интенсивности резорбции между интеграцией и дезинтеграцией имплантата при ОП как у животных репродуктивного возраста, так и у старых крыс (имеются лишь некоторые отличия в ходе процессов остеогенеза). Вместе с тем, при интеграции имплантата как у животных репродуктивного возраста, так и у старых крыс с ОП резорбция усилена по сравнению с контрольными группами. Фактически это означает, что стирается грань между интеграцией и дезинтеграцией имплантата в условиях системного ОП, т. е. даже условно удовлетворительная интеграция имплантата в данном случае таковой считается, видимо, не может. Для подтверждения этого

факта необходимы исследования отдаленных результатов имплантации. Произойдет ли в каждом конкретном случае интеграция имплантата, вероятно, зависит от индивидуальных компенсаторных возможностей костной ткани и особенностей реактивности организма в целом.

Реакцию КТ на введение инородного тела в зависимости от ее исходного состояния у животных различного возраста можно представить в виде схем (рис. 2 и 3).

Выводы

1. При заживлении костной раны, а также при интеграции имплантата прослеживается четкая взаимосвязь между исходным состоянием КТ и

развитием продуктивной либо деструктивной воспалительной реакции.

2. С возрастом в условиях действия системного стрессового фактора принципиально изменяются механизмы ответа костной ткани на локальную травму.

3. Нет достоверных отличий в активности маркеров репаративной регенерации КТ при интеграции и дезинтеграции имплантата в условиях системного ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // *Doktor.* — 2003. — № 6. — С. 48-52.



Рис. 2. Компенсаторные возможности костной ткани экспериментальных животных репродуктивного возраста при имплантации в условиях нормы и при смоделированном системном остеопорозе



Рис. 3. Компенсаторные возможности костной ткани старых экспериментальных животных при имплантации в условиях нормы и при смоделированном системном остеопорозе

2. Visser L., Blouf E. R. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alanine 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 // *Лаб. 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. экспер. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-67.

5. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

6. Гулюк А. Г., Борченко Н. А., Макаренко О. А. Механизмы дезинтеграции внутрикостного имплантата в условиях экспериментального системного остеопороза // *Пародонтология.* — 2006. — № 3. — С. 50-57.

7. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* — 1964. — № 4. — С. 70-78.

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056

Н. М. Рожковська, д-р мед. наук, проф.,

В. О. Ситнікова, канд. мед. наук, доц.

ПОЗАПЛАЦЕНТАРНІ ОБОЛОНКИ В НОРМІ, ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА І ЗАТРИМЦІ ЙОГО РОЗВИТКУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056

Н. Н. Рожковская, В. А. Ситникова

ВНЕПЛАЦЕНТАРНЫЕ ОБОЛОЧКИ В НОРМЕ, ПРИ ГИПОКСИИ ПЛОДА И ЗАДЕРЖКЕ ЕГО РАЗВИТИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследовано 120 последов при хронической плацентарной недостаточности, которая сопровождалась гипоксией плода и задержкой его развития. Установлено, что изменения во внеплацентарных оболочках были представлены дистрофическими, некробиотическими процессами в амниотическом эпителии, цитотрофобласте и децидуальных клетках. Коллагеновые волокна внеплацентарных оболочек теряют пучковую структуру, что приводит к их разрыхлению и потере упорядоченного расположения. Изменения во внеплацентарных оболочках влияют на параплацентарный обмен веществ и увеличивают риск возникновения патологии плода.

Ключевые слова: внеплацентарные оболочки, гипоксия плода, задержка развития плода.

UDC 618.33-001.8-02:616-055.26-056

N. M. Rozhkovska, V. O. Sitnikova

EXTRAPLACENTAL MEMBRANES IN NORM, IN FETAL HYPOXIA AND IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION OF FETUS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

120 placentas were examined at chronic placental insufficiency which was accompanied by hypoxia of fetus and restriction of its development. It is set that changes in extraplacental membranes were presented dystrophic, necrobiotic processes in amniotic epithelium, cytotrophoblast and decidual cells. The collagen fibres of extraplacental membranes lose a fascicular structure, which makes them light and they lose a well-organized location. Changes in extraplacental membranes influence paraplaental metabolism disorder and increase the risk of fetus pathology.

Key words: extraplacental membranes, hypoxia of fetus, intrauterine growth restriction of fetus.

Вступ

До позаплацентарних оболонок належать амніон, гладкий хоріон, децидуальна оболонка. Встановлена захисна функція плодових оболонок та їх значна роль у взаємовідносинах між матір'ю і плодом [1–8]. Наприкінці вагітності поверхня плодових оболонок становить $(0,14 \pm 0,02)$ м². Товщина коливається 15–30 мкм і залежить від віддаленості від плаценти. Амніон і хоріон мають плодове походження й розвиваються з позазародкових ембріональних частин і тісно пов'язані з децидуальною оболонкою, яка походить з ендометрія [7]. Амніон є внутрішньою оболонкою, що повернута до плода. Він покриває плаценту і переходить на пуповину, де зливається в ділянці пуповинного кільця з шкірним покривом плода. При доношеній вагітності амніон складається з п'яти шарів: амніотичного епітелію, базальної мембрани, компактного шару, шару фіброblastів і спонгіозного шару. Але не всі автори погоджуються з вищезазначеною будовою амніона й пропонують вважати, що амніон скла-

зані з децидуальною оболонкою, яка походить з ендометрія [7]. Амніон є внутрішньою оболонкою, що повернута до плода. Він покриває плаценту і переходить на пуповину, де зливається в ділянці пуповинного кільця з шкірним покривом плода. При доношеній вагітності амніон складається з п'яти шарів: амніотичного епітелію, базальної мембрани, компактного шару, шару фіброblastів і спонгіозного шару. Але не всі автори погоджуються з вищезазначеною будовою амніона й пропонують вважати, що амніон скла-