

УДК 616.71-001.5-007.234-089.819.843-092.9

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.60-65

## Состояние костной ткани при экспериментальном остеопорозе с переломом диафиза бедренной кости при использовании различных титановых имплантатов

Ю.В. Майстровская<sup>1</sup>, С.В. Гнеденков<sup>2</sup>, Р.Е. Костив<sup>1</sup>, Е.А. Коцюрбий<sup>1</sup>, Л.Г. Угай<sup>1</sup>, М.А. Погорельый<sup>1</sup>, Е.В. Маслянцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Институт химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Изучали влияние гидроксиапатитного покрытия титановых стержней, используемых для остеосинтеза, на морфофункциональное состояние костной ткани у крыс-самцов линии Вистар с переломом диафиза бедренной кости при экспериментальном глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе. Морфометрическими и статистическими методами показано, что биоактивное покрытие имплантатов стимулирует раннюю регенерацию костной ткани и ускоряет заживление переломов при остеопорозе.

**Ключевые слова:** остеосинтез, кальций-фосфатное покрытие имплантатов, костная мозоль, морфометрия

Распространенность травматизма и спонтанных переломов среди лиц с остеопорозом или остеопенией обуславливает актуальность технологий, направленных на консолидацию костной ткани. Для полноценного заживления костной раны, регенерации окружающих тканей и восстановления функции конечности сегодня применяются имплантаты из титана, характеризующиеся высокой биосовместимостью, биоинертностью и коррозионной стойкостью [7]. Однако их низкие уровни предела текучести, сопротивления усталостному разрушению и износостойкости заставляют искать пути повышения эффективности использования металлоконструкций в травматологии. Перспективным методом улучшения фиксации имплантатов из титана считается активная модификация их поверхности путем нанесения биоактивных покрытий, в том числе из наноструктурного гидроксиапатита [11, 12].

Целью настоящей работы стал анализ эффективности использования титановых имплантатов на основе сплава ВТ-6 с кальций-фосфатным покрытием при переломах на фоне системного остеопороза.

### Материал и методы

Исследование выполнено на 27 половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 200–250 г, содержащихся в условиях вивария в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» (№ 1045–73 от 6.04.1973 г.). Все эксперименты выполнены с соблюдением правил бережного обращения с лабораторными животными и проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение 3 к Приказу № 755 от 12.08.1997 г. МЗ СССР). Порядок исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом ТГМУ по этике.

Майстровская Юлия Витальевна – канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; e-mail: maistr30175@mail.ru

Животные были разделены на пять групп: четыре группы по шесть особей в каждой и пятая группа из трех особей (контрольная). В четырех группах воспроизведена модель остеопороза путем ежедневного внутривенного введения преднизолона в дозе 50 мг/кг под эфирным наркозом в течение 14 дней. В первых трех группах затем смоделирован закрытый перелом диафиза бедренной кости. В двух первых группах фиксация отломков осуществлена методом закрытого интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза винтом с рассверливанием костно-мозгового канала (оперативное вмешательство проведено под наркозом – золетил 40 мг/кг массы, внутривенно). Для остеосинтеза в первой группе применены имплантаты, произведенные в стандартных заводских условиях с использованием марки титана ВТ-6 без покрытия, во второй – имплантаты с кальций-фосфатным покрытием, нанесенным методом плазменного электролитического оксидирования, разработанные в Институте химии ДВО РАН. Третья группа животных, которым имплантаты не устанавливались, рассматривалась в качестве группы сравнения.

Крысы, по две особи из 1–3-й групп, выводились из эксперимента (золетил 200 мг) на 14, 30 и 60-е сутки после операции. Гистологические срезы костной ткани в области перелома и поясничных позвонков после декальцинации и парафиновой проводки окрашивались гематоксилином и эозином с последующей морфологической оценкой на уровне световой микроскопии. В соответствии с рекомендациями Американского остеологического общества [10] изучались следующие показатели:

1. Параметры, отражающие количество костной ткани (объемная плотность трабекул) с оценкой минерализованной костной ткани, остеоида и ширины кортикального слоя.
2. Параметр, отражающий микроархитектонику губчатой кости (толщина трабекул).
3. Параметры костеобразования (средняя толщина пластов остеоида и количество остеобластов).

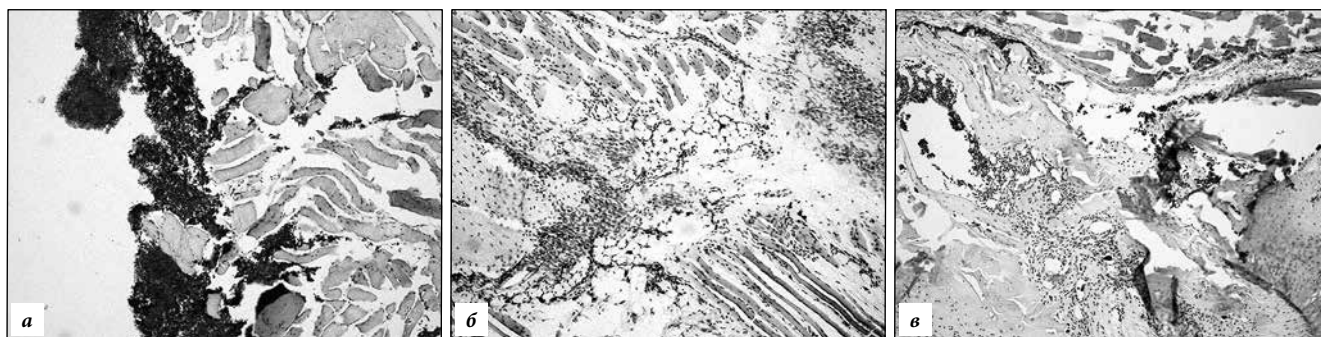


Рис. 1. Область перелома на 14-й день эксперимента:

*а* – фиброзная ткань со слабо выраженными признаками остеогенеза у крысы 3-й группы, *б* – скудные отложения остеоида у крысы 1-й группы, *в* – грубоволокнистая соединительная ткань с признаками минерализации у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

4. Параметры резорбции (доля эрозированной поверхности и число остеокластов на  $1 \text{ мм}^2$  среза кости).

Для морфометрии использовались окулярный микроскоп МОВ-1-15 и окулярная квадратно-сетчатая вставка для цитологических исследований с 289 точками [1]. Количественная оценка морфофункциональных показателей костных структур выполнена на обзорных препаратах при постоянном 100-кратном увеличении. Обработка количественных данных проведена с помощью программы Excel с привлечением возможностей программы Statistica 6.0. Рассчитывались средняя арифметическая ( $M$ ) и ее стандартное отклонение ( $s$ ). Для анализа различий использован критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,01$ .

#### Результаты исследования

В телах позвонков животных 1–4-й групп зарегистрировано истончение костных балок с уменьшением объемной плотности костной ткани за счет возрастания величины резорбируемой поверхности. Установлено расширение каналов гаверсовой системы с заполнением их фиброретикулярной тканью. В кортикальной части кости обнаружены пустоты вокруг остеоцитов, что расценивалось как периостеоцитарная резорбция (табл. 1). Истончение трабекул и, особенно, нарушение микроархитектоники трабекулярной структуры кости, по мнению ряда авторов, считается основным проявлением остеопороза [13, 14].

На 14-й день в 3-й группе животных на месте повреждения отмечена пролиферация соединительной ткани с единичными сосудами в виде «штрихов». Среди соединительной ткани располагались разрозненные фрагменты костных трабекул с периостеоцитарными пустотами. Местами пространство между трабекулами было заполнено костномозговым содержимым. Остеобласты располагались цепочками вдоль костных балок и сосудов. Костеобразование носило незавершенный характер: преобладал скудный новообразованный остеоид без минерализации (рис. 1, а). В отдаленных от травмы участках кость демонстрировала признаки выраженной структурной перестройки, свидетельствующей о процессах де- и реминерализации.

В 1-й группе животных, где использовался имплантат без покрытия, установлена положительная

динамика остеорегенерации, достигавшаяся благодаря стабильной репозиции отломков. В области репозиции неангиогенез был выражен слабо – встречались лишь единичные сосуды. Место повреждения заполнялось фиброретикулярной тканью со скудной лимфоидной инфильтрацией. Костные трабекулы располагались разрозненно, с фокусами периостеоцитарных пустот. Пространство между ними заполнялось костномозговым содержимым. Отложения остеоида выглядели скудными, без признаков минерализации (рис. 1, б). В отдаленных от травмы участках обнаруживалась костная ткань с обилием «линий склеивания».

У животных 2-й группы, которым остеосинтез был выполнен с использованием имплантатов с кальций-фосфатным покрытием, на 14-й день эксперимента на месте перелома отмечено формирование грубоволокнистой соединительной ткани. Основная зона неангиогенеза располагалась вокруг имплантатов. Перициты вновь образованных сосудов имели фокусы дифференцировки в остеобласты с увеличением их количества (рис. 1, в). Подобные изменения вокруг имплантатов расценены как формирование грубоволокнистой (ретикулофиброзной) костной ткани.

На 30-й день эксперимента в группе сравнения зарегистрированы фокусы дифференцировки фиброретикулярной ткани в остеоид с единичными зонами минерализации. Отмечено хрящобразование

Таблица 1

Морфологическая характеристика тел позвонков крыс с экспериментальным остеопорозом

Показатель <sup>1</sup>	Контроль	1–4-я группы <sup>2</sup>
CW, мкм	148,5 $\pm$ 1,3	126,2 $\pm$ 1,8
ТТ, мкм	61,2 $\pm$ 1,5	52,1 $\pm$ 3,9
NOb, на кв. мм	10,1 $\pm$ 2,8	27,1 $\pm$ 5,6
OTh, мкм	4,6 $\pm$ 0,9	9,2 $\pm$ 1,6
ES, %	5,8 $\pm$ 3,2	10,3 $\pm$ 2,6
NOc, на кв. мм	0,6 $\pm$ 1,0	1,3 $\pm$ 3,2
TbV, %	72,3 $\pm$ 2,1	63,5 $\pm$ 2,8

<sup>1</sup> Здесь и в табл. 2: CW (Cortical Width) – ширина кортикального слоя, ТТ (Trabecular Thickness) – толщина трабекул, NOb (Number of Osteoblasts) – количество остеобластов, OTh (Osteoid Thickness) – толщина пластов остеоида, ES (Eroded Surface) – эрозированная поверхность, NOc (Number of Osteoclasts) – количество остеокластов, TbV (Trabecular bone Volume) – минерализованный объем.

<sup>2</sup> Разница с контролем по всем показателям статистически значима.

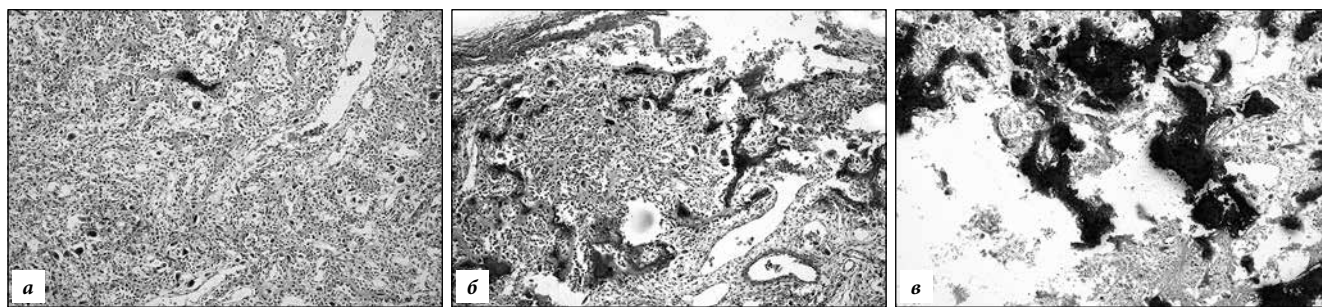


Рис. 2. Область перелома на 30-й день эксперимента:

*а* – фиброретикулярная ткань с единичными зонами минерализации у крысы 3-й группы, *б* – дифференцировка фиброретикулярной ткани в остеоид у крысы 1-й группы, *в* – губчатая кость с фокусами минерализации у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

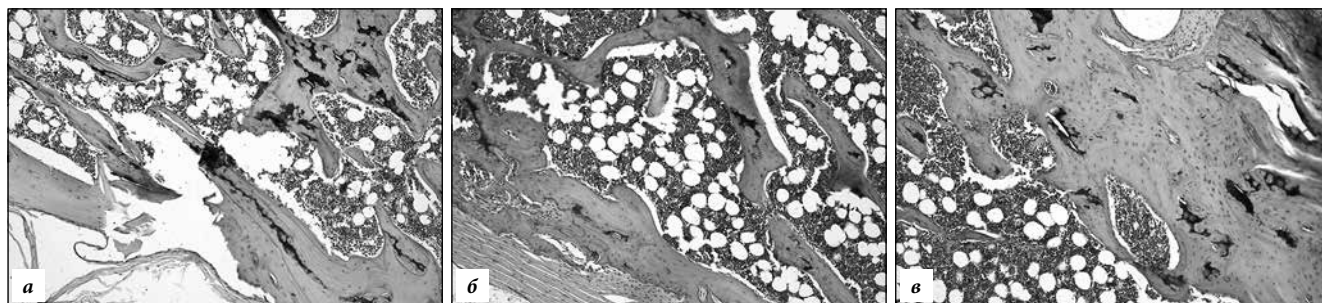


Рис. 3. Область перелома на 60-й день эксперимента

*а* – губчатая кость с зонами незавершенного остеогенеза у крысы группы сравнения, *б* – губчатая кость со слабовыраженными признаками минерализации у крысы 1-й группы, *в* – компактная пластинчатая кость на месте перелома у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

с присутствием небольших групп фиброзированных сосудов. Среди «гистиоцитарного муара» появлялись фокусы несовершенного остеогенеза. Остеобласты располагались цепочками вдоль костных балок без увеличения их количества по сравнению с контролем (рис. 2, а). Минерализации остеоида не зарегистрировано. В отдаленных от травмы участках кость имела признаки выраженной структурной перестройки с формированием зон резорбции вдоль периоста.

В костной ткани животных 1-й группы обнаруживались единичные зоны дифференцировки фиброретикулярной ткани в остеоид с микрофокусами минерализации и хрящобразования (рис. 2, б). Неоангиогенез по сравнению с 3-й группой демонстрировал более структурированный характер. Основная масса вновь образованных сосудов располагалась вдоль имплантата. Здесь же отмечено более высокое содержание остеобластов, обеспечивающих синтез неминерализованного костного матрикса. Толщина последнего была ниже, чем в группе сравнения за счет расширенных зон минерализации. Установлено более высокое содержание остеокластов с одновременной высокой объемной плотностью зоны резорбции кости. В отдаленных от травмы участках костная ткань имела признаки активной перестройки с увеличением объема резорбции со стороны периоста, что расценено как компенсаторная реакция, направленная на перераспределение недостающей минеральной части костной ткани.

Использование имплантатов с покрытием сопровождалось значительным увеличением объемной плотности губчатой кости, среди которой регистрировались фокусы минерализации (рис. 2, в). Толщина костных балок здесь была больше, чем в группе сравнения. Доля

остеоида на срезах уменьшалась пропорционально увеличению плотности минерализации. Зафиксировано начало трансформации грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую кость. Плотность лимфоидного инфильтрата снижалась, и он начинал замещаться грануляционной тканью, среди которой располагались комплексы активных остеобластов.

На 60-е сутки эксперимента морфологический рисунок зоны перелома у крыс группы сравнения демонстрировал пеструю картину. Основная масса костной мозоли состояла из фиброретикулярной ткани с очагами несовершенного остеогенеза. Остеоид, расположенный среди волокон соединительной ткани, имел размытые контуры и был окружен группами активных остеобластов. Регистрировались участки, представленные исключительно хрящевой тканью. Фокусы минерализации располагались бессистемно, преимущественно в дистальных отломках кости (рис. 3, а).

Очаг повреждения после установки непокрытого имплантата заполнялся пластинчатой губчатой костью с небольшими фокусами несовершенного остеогенеза (рис. 3, б). Пласты остеоида демонстрировали высокую толщину с низкой степенью минерализации. Количество остеобластов приближалось к таковому в группе сравнения, но было выше, чем в контроле. Бластные клетки в основном повторяли очертания сосудов. Волокна хрящевой ткани в виде непрерывных нитей располагались по линии бывшего перелома. С одновременным уменьшением содержания остеокластов снижалась плотность резорбции кости.

Костная ткань животных 2-й группы на 60-й день эксперимента характеризовалась достаточно упорядоченной картиной. Область дефекта была представлена

Таблица 2

## Показатели морфометрии костной ткани крыс с переломом диафиза бедра

Показатель <sup>1</sup>	4-я группа	14 день эксперимента			30-й день эксперимента			60-й день эксперимента		
		3-я группа	2-я группа	1-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа
CW, мкм	146,2±1,3	126,9±3,5 <sup>2</sup>	130,4±2,5 <sup>2</sup>	133,5±3,1 <sup>2,3</sup>	134,1±2,3 <sup>2</sup>	137,1±2,7 <sup>2,3</sup>	140,9±3,1 <sup>2,3</sup>	136,1±3,7 <sup>2</sup>	143,1±1,3	147,4±2,8 <sup>3</sup>
TT, мкм	53,3±2,2	42,6±3,2 <sup>2</sup>	44,7±2,2 <sup>2</sup>	48,6±2,1 <sup>2</sup>	47,8±1,1 <sup>2</sup>	50,8±1,7	57,6±2,6 <sup>3</sup>	49,8±1,1 <sup>2</sup>	57,8±1,1	64,6±3,2 <sup>2,3</sup>
NOb, на кв. мм	9,1±0,7	14,2±6,7	14,2±9,7	15,6±4,1	4,4±1,4	4,4±2,4	14,6±2,1	3,4±1,4	6,4±1,4	9,6±1,1
OTh, мкм	9,7±1,3	24,0±2,3 <sup>2</sup>	24,6±5,3 <sup>2</sup>	25,1±1,3 <sup>2,3</sup>	14,7±1,7 <sup>2</sup>	9,1±2,3	4,0±1,1 <sup>2,3</sup>	10,2±1,7	6,7±4,3	1,0±1,2 <sup>2,3</sup>
ES, %	4,7±2,1	6,7±3,2	6,5±1,2	6,1±4,2	19,1±4,6	16,1±3,1	6,7±3,2	19,1±4,6	8,1±3,6	6,7±3,2
NOc на кв. мм	1,8±1,3	4,1±1,4	2,9±4,4	3,8±1,2	6,1±1,2	6,7±4,2	2,1±0,2	6,1±1,2	5,3±2,2	2,1±0,2
TbV, %	31,1±5,1	18,8±2,4	24,8±3,2 <sup>2</sup>	26,5±2,8 <sup>2</sup>	32,5±4,6	34,7±4,6	39,5±2,2 <sup>3</sup>	38,7±1,6	40,1±1,3 <sup>2</sup>	45,8±2,2 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> См. примечание к табл. 1.

<sup>2</sup> Разница с 4-й группой (остеопороз без перелома) статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с 3-й группой (перелом без остеосинтеза) статистически значима.

пластинчатой костью с системой остеонов и гаверсовых каналов (рис. 3, в). Губчатая кость трансформировалась в компактную, толщина кортикального слоя нарастала. Отмечены единичные остеокласты, формирующие лакуны резорбции в проекции остеогенеза, также в отделах дистальнее перелома.

По данным морфометрии ширина кортикального слоя на 14, 30 и 60-й день в зоне перелома при использовании имплантатов с покрытием гидроксиапатитом достигала максимальных значений по сравнению с показателями 1-й и 3-й групп животных, и на 60-е сутки достоверно не отличалась от таковой у крыс 4-й группы. Данная тенденция сохранялась и в отношении толщины трабекул. Этот показатель у животных с покрытыми гидроксиапатитом имплантатами (2-я группа) по сравнению с 1-й экспериментальной группой свидетельствовал о более ранней и интенсивной регенерации костной ткани. Это доказывало и уменьшение средней толщины пластов остеоида с одновременным увеличением минерализованного объема костной ткани. Так, средняя толщина пластов остеоида достоверно снижалась у животных с применением гидроксиапатитных покрытий к 60-му дню эксперимента по сравнению с 1-й группой, где устанавливались имплантаты без покрытия, и с 3-й группой (без имплантатов). В свою очередь, минерализованный объем костной ткани у животных 2-й группы к 60-му дню был достоверно выше, чем у крыс, которым имплантировались титановые стержни без покрытия (табл. 2).

## Обсуждение полученных данных

Использование имплантатов с биоактивными покрытиями признается в качестве перспективного подхода в остеосинтезе. Одним из наиболее изучаемых покрытий считается гидроксиапатит, относящийся к классу биологически активных материалов с высокой биосовместимостью, имеющий сходную с костью кристаллическую структуру, и способный индуцировать прочное закрепление имплантатов [9, 12]. Исследования ряда авторов подтвердили эффективность применения такого покрытия, как в эксперименте, так и в лечебной практике [2, 3, 6, 8, 12]. Однако вопрос использования биоактивных имплантатов при переломах в условиях

системного остеопороза находится в зоне активной дискуссии в связи с трудностями хирургического лечения при выраженной остеопении [2, 3]. Известно, что при остеопорозе в силу нарушенной микроархитектоники костной ткани создаются неблагоприятные условия для успешного металлоостеосинтеза вследствие нестабильности имплантатов и высокого риска формирования ложных суставов. Однако, при имплантации металлоконструкций возрастает интенсивность резорбции костной ткани вследствие стрессового ремоделирования как между отломками, так и вокруг компонентов имплантата, что усиливает разрушение прилежащих костных структур и может привести к нестабильности фиксации.

Наше исследование продемонстрировало, что использование имплантатов с гидроксиапатитовым покрытием при остеосинтезе перелома бедренной кости в условиях остеопороза приводит к более ранней регенерации костной ткани. Так, показатели толщины кортикального слоя кости и толщины трабекул оказались достоверно выше у крыс при остеосинтезе покрытыми имплантами. На 14-й день эксперимента у означенной группы животных в зоне перелома появлялась грубоволокнистая соединительная ткань, которая на 30-й день начинала трансформироваться в пластинчатую кость, а на 60-й день происходило полное восстановление костного дефекта. В случае остеосинтеза непокрытым имплантатом к 60-му дню в зоне перелома сохранялись очаги несовершенного остеогенеза и остеоид с низкой степенью минерализации, а у животных, которым имплантат не устанавливался, сохранялась фиброретикулярная ткань. Полученные результаты могут быть объяснены уникальной способностью гидроксиапатита индуцировать остеогенез. Установлено прямое химическое соединение кальций-фосфатного покрытия с окружающей его костью благодаря присутствию свободного кальция и фосфата на поверхности материала и адекватности их взаимодействия с тканевыми компонентами кости [2–5, 12]. Утечка в окружающую ткань ионов и других элементов из кальций-фосфатного покрытия сопровождается интенсивной и быстрой абсорбцией молекул, в результате чего поверхность имплантата интимно соединяется с окружающими тканями.

V.J. Cuijpers et al. [10] также наблюдали более выраженное увеличение объема костной ткани вокруг имплантата с гидроксиапатитным покрытием при установке в коленный сустав у крыс с экспериментальным остеопорозом на 8-й неделе эксперимента. M. Rosca et al. [13] также были получены доказательства более ранней остеоинтеграции титановых имплантатов с кальций-фосфатным покрытием по сравнению с имплантатами без покрытия (на 6-й и 18-й неделях исследования у овец с экспериментальным остеопорозом). Однако в обоих исследованиях использовалась модель создания остеопороза методом овариоэктоми. Выбранная нами глюкокортикоидная модель ассоциируется с более выраженной деструкцией костной ткани в отличие от овариоэктоми, которая, по сути, имитирует естественный процесс старения организма.

Согласно полученным данным, использование гидроксиапатита при остеосинтезе усиливает адгезию и пролиферацию остеобластов, что частично подтверждено и исследованиями других авторов [13, 14]. Положительный эффект воздействия гидроксиапатита после его имплантации в костную полость объясняется, по-видимому, не только osteoconductive свойствами материала, но и его способностью сорбировать на своей поверхности белки, индуцирующие остеогенез [13]. Регенерирующая кость в условиях остеопороза получает дополнительный источник минералов, что способствует улучшению морфологических показателей заживления перелома.

#### Заключение

Динамика состояния костной ткани при переломах у крыс с моделью остеопороза свидетельствует об ускорении регенерации благодаря применению титановых имплантатов с покрытием гидроксиапатитом. Это позволяет расценивать использование таких устройств как перспективный способ улучшения результатов лечения переломов в условиях системного остеопороза.

Сложно переносить сроки регенерации костной ткани у животных на те же процессы у человека. Тем не менее, согласно нашим данным и данным других авторов, даже при использовании имплантатов с гидроксиапатитным покрытием заживление переломов в условиях остеопороза замедленно, что требует разработки иных, более прицельных методов восстановления костной ткани, возможно, с применением иных материалов, способных ускоренно и сбалансированно влиять на процессы остеогенеза.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 14-33-00009-П) и Правительства РФ (Федерального агентства научных организаций).*

#### Литература / References

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.  
Avtandilov G. G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: Medicine, 2002. 240 p.
2. Гринь А.А., Сергеев К.С., Козлов Л.Б. Использование имплантатов, покрытых гидроксиапатитом, в лечении поврежденных

- костей таза // Фундаментальные исследования. 2010. № 10. С. 95–99.
- Grin A.A., Sergeev K.S., Kozlov L.B. Use of hydroxyapatite-coated implants in the treatment of pelvic bone injuries // Fundamental Studies. 2010. No. 10. P. 95–99.
3. Загорский В.А. Проблема совместимости имплантатов и костной ткани // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. № 2. С. 14–19.  
Zagorsky V.A. The problem compatibility of implants and bone tissue // Actual problems of the humanities and natural sciences. 2016. No. 2. P. 14–19.
4. Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А., Попков А.В. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 7–8. С. 16–18.  
Iryanov Yu.M., Kiryanov N.A., Popkov A.V. Healing of a fracture under conditions of intramedullary introduction of spokes coated with hydroxyapatite // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014. No. 7–8. P. 16–18.
5. Казанин К.С., Басов А.В., Шпаковский М.С. [и др.]. Сравнительное исследование костного регенерата после остеосинтеза переломов шейки бедренной кости биоинертными и биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием // Травматология и ортопедия России. 2015. № 3. С. 51–60.  
Kasanin K.S., Basov A.V., Shpakovsky M.S. [et al.]. Comparative study of bone regenerate after osteosynthesis of femoral neck fractures with bioinert and bioactive implants with calcium phosphate coating (experimental study) // Traumatology and Orthopedics of Russia. 2015. No. 3. P. 51–60.
6. Коротких Н.Г., Бугримов Д.Ю., Ларина О.Е. [и др.]. Применение титановых конструкций с наноструктурным биопокрытием в комплексном лечении переломов нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. 2012. № 3. С. 16–18.  
Korotkikh N.G., Bugrimov D.Yu., Larina O.E. [et al.]. The use of titanium structures with nanostructured biocoating in the complex treatment of fractures of the mandible // Russian Dental Journal. 2012. No. 3. P. 16–18.
7. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 10–16.  
Kostiv R.E., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical significance // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 10–16.
8. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии // Гений ортопедии. 2014. № 3. С. 94–99.  
Popkov A.V. Biocompatible implants in traumatology and orthopedics // Genius of orthopedics. 2014. No. 3. P. 94–99.
9. Риггс Б.Л., Мелтон Дж. III. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. М.; СПб.: Бином 2000. 558 с.  
Riggs B.L., Melton J. III. Osteoporosis: etiology, diagnosis, treatment. Moscow; Saint Petersburg: Binom, 2000. 558 p.
10. Cuijpers V.M., Alghamdi H.S., van Dijk N.W. Osteogenesis around CaP-coated titanium implants visualized using 3D histology and micro-computed tomography // Journal of Biomedical Materials Research. 2015. Vol. 103, No. 11. P. 3463–3473.
11. Fini M., Giavaresi G., Torricelli P. Osteoporosis and biomaterial osteointegration // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2014. Vol. 58, No. 9. P. 487–493.
12. Pesce V., Speciale D., Giulio Sammarco Surgical approach to bone healing in osteoporosis // Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2009. Vol. 6, No. 2. P. 131–135.
13. Rocca M., Fini M., Giavaresi G. Osteointegration of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium screws in long-term ovariectomized sheep. Cortical bone implants // Biomaterials. 2002. Vol. 23. P. 1017–1023.
14. Shrestga Sh., Joshi S. Current concepts in biomaterial in dental implant // Science Research. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 7–12.

*Поступила в редакцию 25.10.2017.*

### THE CONDITION OF BONE TISSUE IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS WITH A FRACTURE OF THE FEMUR DIAPHYSIS WITH THE USE OF VARIOUS TITANIUM IMPLANTS

Y.V. Maistrovskaya<sup>1</sup>, S.V. Gnedenkov<sup>2</sup>, R.E. Kostiv<sup>1</sup>, E.A. Kotsurby<sup>1</sup>, L.G. Ugay<sup>1</sup>, M.F. Pogorely<sup>1</sup>, E.V. Masliantsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), <sup>2</sup> Institute of Chemistry of the FEB RAS (159 100-letiya Vladivostoka Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Objective.** The analysis of the effectiveness of titanium implants based on the BT-6 alloy with calcium-phosphate coating at fractures of the femur on the background of systemic osteoporosis in the experiment was carried out.

**Methods.** The work was performed on 27 rats of Wistar males, in 24 of which, divided into four groups, glucocorticoid-induced osteoporosis was reproduced, followed by modeling of the closed fracture of the diaphyseal part of the femur. In two groups of animals, fixation of fragments was performed by the method of closed intramedullary retrograde osteosynthesis using uncoated titanium implants and coated with hydroxyapatite. Comparison groups were formed by animals, the healing of fractures in which passed without the use of implants, and animals with osteoporosis without fracture. The control group included three healthy animals. On the 14<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> day of the experiment, a histological and morphometric assessment of the bone tissue condition was performed.

**Results.** The use of implants coated with hydroxyapatite in osteosynthesis in conditions of osteoporosis led to an earlier generation of bone tissue. Thus, the thickness of the cortical bone and thickness of trabeculae were significantly higher in rats with osteosynthesis covered with implants. On the 14<sup>th</sup> day of the experiment, the coarse-fibrous connective tissue appeared in the fracture zone of the designated group of animals, which on the 30<sup>th</sup> day began to transform into the lamellar bone, and on the 60<sup>th</sup> day the bone loss was completely restored. If an uncovered implant was placed on the 60<sup>th</sup> day, foci of imperfect osteogenesis and osteoid with a low degree of mineralization were preserved in the fracture zone, and in animals with which the implant was not installed, the fibreticular tissue was preserved.

**Conclusions.** The dynamics of the bone tissue condition in fractures in rats with the model of osteoporosis testifies to the acceleration of the regeneration process due to the use of titanium implants coated with hydroxyapatite. So we may regard the use of such devices as a promising way to improve the results of fracture treatment in conditions of systemic osteoporosis.

**Keywords:** osteosynthesis, calcium-phosphate coating of implants, callus, morphometry

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 60–65.

УДК 616.12-005.4-06:616.71-007.234:616.153.96:575

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.65-68

## Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью сердца и постменопаузальным остеопорозом

С.Ю. Царенюк, В.В. Горбунов, А.А. Дутова

Читинская государственная медицинская академия (672090, г. Чита, ул. Горького 39а)

На основе полимеразной цепной реакции изучена частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов С1444Т, С1846Т, С3872Т и А717G гена С-реактивного белка (СРБ) у 205 женщин русской национальности 60–76 лет, 162 из которых страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. 76 – в сочетании с остеопорозом. При ИБС выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов для полиморфизмов СРБ С3872Т и С1444Т по сравнению со здоровыми лицами. При этом среди здоровых чаще обнаруживается аллель Т и гомозиготный генотип ТТ полиморфного участка С3872Т. У пациенток с ИБС аллель Т и генотип ТТ полиморфизма С1444Т встречались чаще и были ассоциированы с увеличением риска ИБС в 1,5 раза. Не найдено взаимосвязи между наличием остеопороза и полиморфизмами СРБ. Установлено, что полиморфизм С1444Т ассоциирован с переломами лучевой кости, при носительстве генотипа СС их риск повышался в 1,5 раза. Полиморфизм С1846Т был связан с опасностью позвоночных переломов: у носителей генотипа СТ риск переломов этой локализации повышался в 4,5 раза.

**Ключевые слова:** С1444Т, С1846Т, С3872Т, А717G

Постменопаузальный остеопороз – многофакторное заболевание, обусловленное процессами старения организма и генетической предрасположенностью [11]. Наиболее полно изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. В исследованиях близнецов показано, что монозиготные сибсы имеют меньше различий в пиковой костной массе, чем дизиготные [1]. Генетическая составляющая остеопороза формируется за счет взаимодействия многих генов. В качестве кандидатов здесь выступают гены гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, гены их рецепторов, гены

рецепторов витамина D, эстрогенов, коллагена I типа и аполипопротеина E [12].

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы [3, 6]. Установлено, что у пациентов со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) чаще наблюдается увеличение уровня липидов, развивается более тяжелый коронарный атеросклероз, повышен риск инсульта и инфаркта [4]. По данным P. Van der Recke et al. [15], остеопоротические переломы позвоночника оказались независимым фактором риска летальности в связи с заболеваниями

Царенюк Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и внутренних болезней ЧГМА; e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru