

ПРОЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ГИДРОКСИЛАПАТИТА, ЛЕГИРОВАННОГО МЕДЬЮ В РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ

Лузин В.И., Петросянц С.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Доказано, что травматическое повреждение кости сопровождается изменением её продольного и аппозиционного роста, а также дисбалансом химического состава, как в области повреждения, так и в других отделах кости [1-3]. В то же время практически отсутствуют сведения о реакции кости на травматическое повреждение в тех случаях, когда производится заполнение дефекта различными костно-пластическими материалами различного состава.

Целью настоящего исследования явилось исследование механической прочности большеберцовых костей белых крыс при нанесении в них дефекта на границе проксимального метафиза и диафиза и имплантации в него биогенного гидроксиапатитного материала ОК-015, легированного медью в концентрациях 0,10%, 0,25% и 0,50%. Работа является фрагментом межкафедральной НИР ГУ «Луганский государственный медицинский университет» «Морфогенез костей скелета при заполнении костных дефектов гидроксилапатитными материалами различного состава» (гос. регистрационный № 0109U004621).

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 252 белых крысах-самцах с исходной массой тела 135-145 г, которые были распределены на шесть групп: 1-ая группа - интактные животные, 2-ая группа - животные, которым были сформированы сквозные костные дефекты на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости (ББК) диаметром 2,2 мм [4]. Поскольку переднезадний размер ББК в этой области составляет у крыс данного возраста в среднем 3,5-3,6 мм, целостность костного органа и функциональная нагрузка на него сохраняются. В 3-ей группе (ОК-015) в нанесенный дефект имплантировали блоки биогенного гидроксиапатита диаметром 2,2 мм, содержащего стеклофазу (материал ОК-015). В 4-й, 5-й и 6-й группах дефект заполняли блоками ОК-015, легированными медью в концентрации соответственно 0,10%, 0,25% и 0,50%. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [5].

Для биомеханического исследования выделяли и скелетировали большеберцовые кости. Биомеханические характеристики костей

определяли в дистальных отделах при изгибе на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 со скоростью нагружения 0,25 мм/мин до разрушения. Рассчитывали разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, предел прочности, модуль упругости и минимальную работу разрушения кости [6].

Полученные цифровые данные оценивали методами вариационной статистики с использованием Statistica 5.11 for Windows.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных с 7 по 180 день наблюдения разрушающий момент увеличился - с $123,63 \pm 2,36$ НмМ до $180,13 \pm 5,48$ НмМ, предел прочности - с $170,7 \pm 5,87$ ГПа до $207,69 \pm 4,38$ ГПа, модуль упругости - с $6,83 \pm 0,15$ ГПа до $7,83 \pm 0,28$ ГПа и минимальная работа разрушения кости - с $87,55 \pm 2,83$ мДж до $133,05 \pm 6,12$ мДж, а удельная стрела прогиба уменьшалась с $6,17 \pm 0,19$ мкМ/Н до $4,15 \pm 0,12$ мкМ/Н. Это свидетельствует об интенсивных процессах роста и костеобразования в данной группе и соответствует ранее полученным данным о механической прочности трубчатых костей у интактных животных репродуктивного возраста [6].

В группе, где в проксимальной части диафиза большеберцовых костей наносился дефект диаметром 2,2 мм, прочность этих костей изменялась следующим образом: на 30, 60 и 90 дни эксперимента значение удельной стрелы прогиба в сравнении с группой контрольных животных повышалось на 7,17%, 11,58% и 10% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). Модуль упругости превышал контрольные значения на 15 день эксперимента на 13,83% ($p < 0,05$). Во все остальные дни этот показатель был ниже показателей интактной группы, достоверно на 7 и 30 дни на 8,09% и 12,43% соответственно. Величина предела прочности достоверно изменялась с 30 по 90 дни эксперимента: на 30 и 90 дни наблюдений она была меньше контрольных показателей на 1,29% и 13,75% соответственно, а к 60 дню больше на 7,31% ($p < 0,05$ во всех случаях). Показатели минимальной работы разрушения были достоверно ниже контрольных значений на 7, 30, 90 и 180 дни - на 11,15%, 11,08%, 11,65% и 7,66% соответственно. Параллельно со значениями работы разрушения уменьшались и значения разрушающего момента: в 7, 30, 60 и 90 дни наблюдений на 7,43%, 6,9%, 12,39% и 10,8% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица. Некоторые показатели механической прочности большеберцовой кости белых крыс репродуктивного возраста при имплантации в неё материала ОК015, легированного медью в различных концентрациях.

Группа	Сроки в днях	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, НмМ	Предел прочности, гПа	Модуль упругости, гПа	Работа разрушения, мДж
Контроль	7	6,17±0,19	123,63±2,36	170,70±5,88	6,83±0,16	87,55±2,83
	15	5,59±0,16	131,41±2,58	187,84±4,99	7,25±0,39	90,30±1,99
	30	4,50±0,03	158,76±1,73	195,02±8,11	7,82±0,22	107,70±3,16
	60	4,29±0,11	170,30±3,55	199,92±3,99	7,90±0,24	121,79±3,32
	90	4,24±0,10	177,58±4,78	202,12±4,14	7,89±0,32	131,31±5,03
	180	4,15±0,12	180,13±5,48	207,69±4,38	7,83±0,28	133,05±6,12
Дефект	7	6,10±0,31	114,45±2,58*	165,30±3,39	6,28±0,18	77,78±1,03*
	15	5,62±0,14	121,22±2,16*	185,08±5,87	8,26±0,49	83,51±1,77*
	30	4,82±0,16	147,79±2,83*	192,50±4,56	6,85±0,29*	95,77±3,10*
	60	4,79±0,08*	149,21±1,04*	214,55±4,24*	7,89±0,50	99,02±2,41*
	90	4,67±0,21	158,40±5,54*	174,33±9,67*	7,13±0,60	116,01±2,42*
	180	4,29±0,06	173,53±3,45	212,04±8,33	7,69±0,26	122,86±5,40
ОК-015	7	6,56±0,38	111,35±3,35*	154,10±6,12	5,17±0,68*	70,33±3,47*
	15	6,07±0,16	115,80±2,41*	171,22±4,61*	7,42±0,46	80,16±1,85
	30	4,51±0,05	149,23±1,23*	199,41±1,18	7,12±0,26	99,58±4,53
	60	4,67±0,09*	156,16±1,88 [^]	202,80±3,83	7,64±0,34	109,98±3,23 [^]
	90	4,43±0,23	166,30±5,68	177,44±9,44*	7,00±0,48	119,74±2,62
	180	4,14±0,13	180,72±5,74	204,98±4,85	8,48±0,40	135,56±7,05
ОК-015+Cu 0,10%	7	6,81±0,33	109,02±3,62*	146,78±3,78 [^]	6,01±0,22*	75,55±1,50*
	15	5,86±0,15	123,99±1,63 [#]	164,32±1,58 [^]	6,43±0,17 [^]	85,87±1,42 [#]
	30	4,49±0,12	161,70±1,97 [^]	191,39±5,42	6,74±0,33*	106,01±2,30 [^]
	60	4,55±0,10	161,35±3,73 [^]	191,27±9,14	6,79±0,11	114,03±1,74 [^]
	90	4,28±0,16	174,31±2,88 [^]	197,29±8,13	7,26±0,15	122,68±3,44
	180	4,33±0,13	176,32±3,71	197,50±7,95	6,99±0,26 [#]	127,95±3,40
ОК-015+Cu 0,25%	7	6,89±0,20*	108,67±2,47*	136,68±3,45 [^]	5,77±0,29*	79,00±2,22*
	15	5,98±0,11	123,28±1,81 [#]	163,39±1,52 [^]	6,43±0,15 [^]	87,64±2,25 [#]
	30	4,48±0,12	162,64±2,24 [^]	189,76±6,01	6,57±0,30*	106,96±2,33
	60	4,55±0,09	166,06±1,81 [^]	205,52±2,28	6,99±0,15*	114,93±1,55 [^]
	90	4,48±0,08	170,24±1,12	188,50±6,78	6,96±0,15*	126,61±3,67 [^]
	180	4,24±0,11	178,32±3,18	211,60±7,06	7,62±0,20	126,78±2,18
ОК-015+Cu 0,50%	7	6,88±0,28	107,49±3,91*	142,22±6,34 [^]	5,40±0,26 [^]	74,53±1,40*
	15	5,96±0,12	121,63±1,17*	175,82±3,35	7,26±0,42	84,84±2,93
	30	4,60±0,08	159,11±1,55 [^]	188,85±5,03	6,46±0,31*	106,91±1,93 [^]
	60	4,57±0,08	166,06±1,81 [^]	204,45±2,23	7,09±0,17*	116,59±1,49 [^]
	90	4,55±0,07*	168,19±1,61	189,62±4,43	6,84±0,21*	121,18±1,38
	180	4,28±0,13	174,95±4,45	199,16±3,34	7,82±0,25	128,44±4,23

Примечание: * - обозначает достоверное отличие от показателей группы интактных животных ($p < 0,05$); [^] - обозначает достоверное отличие от группы с незаполненным дефектом ($p < 0,05$); [#] - обозначает достоверное отличие от группы ОК015.

Таким образом, нанесение дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей сопровождается снижением её механической прочности. Это проявляется в увеличении значений удельной стрелы прогиба в период с 30 по 90 дни эксперимента, уменьшении показателей модуля упругости к 7 и 30 дням наблюдения, снижении показателя предела прочности к 30 и 90 дням, а также уменьшением значений разрушающего момента и минимальной работы разрушения на протяжении всего периода наблюдения. Следует отметить, что пик выяв-

ленных отклонений приходился на 60 день наблюдения, то есть в период наиболее интенсивных процессов перестройки регенерата, сформировавшегося в области нанесенного дефекта. Подобные отклонения прочностных характеристик ББК следует рассматривать как увеличение ее хрупкости.

В том случае, когда дефект в большеберцовой кости заполнялся блоком гидроксиапатитного материала ОК-015, механические параметры большеберцовой кости в условиях изгибающей деформации изменялись следующим образом. Величина удельной стрелы про-

гиба возрастала к 15 дню эксперимента на 8,11% ($p < 0,05$), в последующем, наблюдалась малодостовверная отрицательная тенденция в сравнении с показателями группы с незаполненным дефектом. Показатели модуля упругости и предела прочности достоверно не отличались от показателей группы с незаполненным дефектом. Величина минимальной работы разрушения большеберцовой кости была меньше показателей группы Д к 7 дню на 9,58%, и превышала их к 30 дню эксперимента на 11,07% ($p < 0,05$ во всех случаях). Значение разрушающего момента достоверно отставало от показателей 2-й группы с начала эксперимента до 15 дня, достоверно к 15 дню на 4,47%, далее показатели 3-й группы превышали аналогичные параметры 2-й группы, вплоть до конца наблюдений, достоверно в 30 день на 4,66%.

Таким образом, заполнение дефекта, нанесенного на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей, гидроксиапатитным материалом ОК-015, сопровождается снижением механической прочности ББК к 15 дню эксперимента. Так же, как и в случае с незаполненным дефектом это проявляется в увеличении значения удельной стрелы прогиба и снижении показателей минимальной работы разрушения и разрушающего момента. При этом к 30 дню наблюдается увеличение показателей, характеризующих качественное состояние минерального компонента. Вероятно, это связано с более активными процессами перестройки костно-керамического регенерата.

При заполнении дефекта большеберцовой кости блоками ОК-015, легированными медью в концентрации 0,10% (4-я группа), было выявлено, что разрушающий момент к 15 и 30 дням эксперимента превосходил значений 3-й группы соответственно на 7,07% и 8,36%.

Значение минимальной работы разрушения кости было больше показателей 3-й группы в период с 7 по 30 дни – соответственно на 7,42% ($p > 0,05$), 7,12% и 6,46% ($p > 0,05$). Наконец, значение модуля упругости к 60 и 180 дням было меньше контрольных показателей на 11,17% и 17,56%. На фоне неизменной величины минимальной работы разрушения кости данный факт следует рассматривать как увеличение пластичности кости.

Увеличение концентрации меди в имплантате до 0,25% (5-я группа) сопровождалось усилением выявленных отклонений. Так, к 7 дню предел прочности был меньше, чем в 3-й группе на 11,31%, что может быть следствием активизации в присутствии ионов меди процессов репаративной регенерации и биологической резорбции имплантата к этому сроку.

В дальнейшем, разрушающий момент превосходил аналогичные показатели 3-й группы с 15 по 60 день соответственно на 6,46%, 8,99% и 6,34%. Значение минимальной работы разрушения кости было больше контрольного с 7 по 60 дни соответственно на 12,33% ($p > 0,05$), 9,32%, 7,42% ($p > 0,05$), 4,49% ($p > 0,05$)

и 5,74%. Другие исследуемые показатели от значений 3-й группы достоверно не отличались. Можно предположить, что при данной концентрации (0,25%) меди в имплантате, высвобождающиеся при резорбции имплантата, разнятся с током крови в пределах костного органа и оказывают оптимизирующее воздействие на компенсаторно-приспособительные процессы в этих условиях.

Дальнейшее увеличение концентрации меди в имплантате до 0,50% (6-я группа) не сопровождалось нивелированием отклонений прочности большеберцовой кости. Более того, лишь разрушающий момент превосходил аналогичные показатели 3-й группы с 15 по 60 дни соответственно на 5,03% ($p > 0,05$), 6,62% и 6,34%. При этом минимальная работа разрушения кости малодостовверно превосходила показатели 3-й группы с 7 по 60 дни эксперимента, а остальные показатели не отличались от контрольных вообще.

Данный факт, вероятно, объясняется уже избыточной концентрацией меди в имплантате, и, вероятно, развитием медного гипермикрэлементоза.

Заключение. Полученные результаты позволяют утверждать, что нанесение незаполненного дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей сопровождается снижением их механической прочности. Имплантация в область нанесенного дефекта биогенного гидроксиапатита ОК-015 сопровождалась снижением механической прочности ББК в ранние сроки эксперимента и повышением ее с 30 по 180 дни эксперимента, в сравнении с группой без заполнения дефекта. При заполнении дефекта блоками гидроксиапатита ОК-015, легированными медью в различных концентрациях в сравнении с группой без легирования наблюдали увеличение механической прочности пле. При концентрации меди в имплантате 0,10% наблюдали увеличение разрушающего момента и минимальной работы разрушения кости в период до 30 дня эксперимента. В поздние сроки увеличивалась пластичность кости.

Увеличение концентрации меди в имплантате до 0,25% сопровождалось снижением предела прочности к 7 дню эксперимента, однако в дальнейшем было отмечено манифестирование выявленных отклонений. Дальнейшее увеличение содержания меди в имплантате до 0,50% приводило к снижению оптимизирующего эффекта, вероятно, вследствие развития медного гипермикрэлементоза.

Полученные данные можно объяснить следующим образом: с одной стороны, медь выступает (вместе с O_2 , витамином С и α -кетоглутаратом) как катализатор в формировании стабильной трехспиральной молекулы костного коллагена [7], определяющей в дальнейшем течение процессов минерализации и отложения костного гидроксиапатита. С другой стороны,

как доказано [8], недостаток меди в системе цитохром С-оксидаза-цитохром С ингибирует энергетический цикл остеогенных клеток, нарушается синтез белка, что приводит к гибели клеток и сказывается на процессах минерализации. Следовательно, в условиях присутствия ионов меди создаются оптимальные условия для системы цитохром С-оксидаза-цитохром С, и, вероятно, создаются условия для оптимального течения

процессов репаративной регенерации и сглаживания ответной реакции большеберцовой кости на имплантацию.

Перспективы дальнейших исследований. Для подтверждения полученных результатов в дальнейшем будет проведено ультраструктурное химического состава различных отделов большеберцовой кости.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревелл П.А. Патология кости: Пер.с англ. / П.А. Ревелл - М.: Медицина. 1993.-386 с.
2. Виноградова Т.П. Регенерация и пересадка костей / Т.П. Виноградова, Г.И. Лаврищева - М.: Медицина. 1974. - 248 с.
3. Cattermole H.C. Bone mineral changes during tibial fracture healing / H.C. Cattermole, J.E. Cook, J.N. Fordham, [et al.] // Clin. Orthop. - 1997. - Vol.339. - P.190-196.
4. Лузин В.И. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В.И. Лузин, Д.В. Ивченко, А.А. Панкратьев, [и соавт.] / Украинский медицинский альманах. - 2005. - Том 8, №2 (додаток). - С. 162.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
6. Ковешников В.Г. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей / В.Г. Ковешников, В.И. Лузин // Украинский морфологичний альманах. - 2003.- Том 1, №2.- С.46- 51.
7. Скоблин А.П. Микроэлементы в костной ткани / А.П. Скоблин, А.М. Белоус. - М.: Медицина, 1968.- 232 с. Strause L.G.
8. Effects of Long-Term Dietary Manganese and Copper Deficiency on Rat Skeleton / L.G. Strause, J. Hegenauer, P. Saltman, et al. // J. Nutrition. - 1986. - Vol. 116, No. 1. - P. 135-141.

Лузин В.И., Петросянц С.В. Прочностные характеристики большеберцовой кости при имплантации гидроксилатапата, легированного медью в различных концентрациях // Украинский медицинский альманах. - 2011. - Том 14, №3. - С. 110-113.

Показано, что нанесение незаполненного дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей сопровождается снижением их механической прочности. Амплитуда отклонений зависела от активности процессов репаративной регенерации. Имплантация в область нанесенного дефекта биогенного гидроксилатапата ОК-015 сопровождается повышением механической прочности ББК в сравнении с группой без заполнения дефекта. При заполнении дефекта блоками гидроксилатапата ОК015, легированными медью в различных концентрациях в сравнении с группой животных ОК015 также происходит повышение механической прочности большеберцовых костей.

Ключевые слова: большеберцовая кость, репаративная регенерация, механическая прочность, биогенный гидроксилатапатит, медь.

Лузин В.И., Петросянц С.В. Міцність великогомілкової кістки при імплантації гідроксилатапату, легованого міддю в різних концентраціях // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, №3. - С. 110-113.

У статті доведено, що нанесення незаповненого дефекту діаметром 2,2 мм на межі проксимального метафіза і діафіза великогомілкових кісток супроводжується зниженням їх механічної міцності. Амплітуда відхилень залежала від активності процесів репаративної регенерації. Імплантація до нанесеного дефекту біогенного гідроксилатапату ОК015 супроводжується підвищенням механічної міцності ВК в порівнянні з групою без заповнення дефекту. При заповненні дефекту блоками гідроксилатапату ОК015, легованими міддю в різних концентраціях в порівнянні з групою тварин ОК015 також відбувається підвищення механічної міцності великогомілкових кісток.

Ключові слова: великогомілкова кістка, репаративна регенерація, механічна міцність, біогенний гідроксилатапатит, мідь.

Luzin V.I., Petrosyants S.V. Strength characteristics of the tibia when implanted hydroxyapatite doped with different concentrations of copper // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, №3. - С. 110-113.

The article shows that a plain defect on the border of proximal metaphysis and diaphysis of shinbone leads to decrease strength. Deviations amplitude depends on bone regeneration activity. Implantation of biogenic hydroxyapatite into the defect leads increase strength in comparison with group D rates. Implantation of biogenic hydroxyapatite alloyed copper into the defect leads increase strength in comparison with group ОК015 rates.

Key words: tibia, reparative regeneration, strength, biogenic hydroxyapatite, copper.

Надійшла 24.02.2011 р.
Рецензент: проф. С.А.Кашенко