

ID: 2016-12-6-A-10867

Оригинальная статья

Лузин В.И.<sup>1</sup>, Пилавов А.М.<sup>1</sup>, Морозов В.Н.<sup>2</sup>, Морозова Е.Н.<sup>2</sup>**Остеометрические параметры нижней челюсти белых крыс различного возраста при нанесении дефекта в большеберцовых костях и введении кверцетина**<sup>1</sup>ГУ Луганский государственный медицинский университет;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университетLuzin V.I.<sup>1</sup>, Pilavov A.M.<sup>1</sup>, Morozov V.N.<sup>2</sup>, Morozova E.N.<sup>2</sup>**Osteometric parameters of the lower jaw in white rats of different ages by applying the defect in the tibia and using of quercetin**<sup>1</sup>State Institution Lugansk State Medical University;<sup>2</sup>Belgorod State National Research University**Резюме**

Целью исследования явилось изучить процессы роста и формообразования нижней челюсти белых крыс различного возраста при нанесении дефекта в большеберцовых костях, а также обосновать возможности коррекции выявленных отклонений кверцетином. Материал и методы. Эксперимент был проведен на 216 белых крысах 3 возрастных групп: неполовозрелых, половозрелых и периода выраженных старческих изменений. 1-ю группу составили интактные животные; 2-ю группу – крысы, которым стоматологическим бором наносили дефект в большеберцовых костях. Животным 3-й группы внутривенно вводили кверцетин в дозировке аналогичной 3 г для человека. Сроки эксперимента составили 7, 15, 30, 90 дней; при помощи штангенциркуля проводили остеометрию по стандартной методике. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. Результаты. У неполовозрелых и половозрелых крыс 2-й группы наблюдается угнетение темпов роста нижней челюсти с максимумом к 30 дню, а в период старческих изменений – 90 дню, а у крыс 3-й группы – сглаживание негативного влияния условий эксперимента: у неполовозрелых животных – с 15 по 90 день, у половозрелых – с 7 по 90 день, а в период старческих изменений – лишь на 90 день. Заключение. Нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождается угнетением темпов продольного и аппозиционного роста нижней челюсти и ее резца, выраженность и продолжительность которых зависит от возраста животных, а введение кверцетина на этом фоне – сглаживанием негативного влияния условий эксперимента.

**Ключевые слова:** крыса, большеберцовая кость, дефект, кверцетин, нижняя челюсть, остеометрические параметры

**Abstract**

The aim of the research was to study the processes of growth and morphogenesis of the lower jaw in white rats of different ages by applying the defect in the tibia, as well as justify the possibility to correct identified changes by quercetin. Material and methods. The study was carried out on 216 white rats of three age groups: immature, mature and senile. The rats of Group 1 were intact. The rats of Group 2 were applied defect in the tibia using a drill. The rats of Group 3 were intragastrically injected quercetin at a dose similar to 3 g for a man. The rats were taken out of the experiment on 7, 15, 30 and 90 day. Using a caliper osteometric parameters were measured according to standard procedures. The resulting digital data were processed by using the methods of variation statistics. Results. In immature and mature rats in Group 2 was observed inhibition of mandibular growth with a maximum on the 30 day and in senile rats – on the 90 day. In Group 3 was observed smoothing the negative influence of the experimental conditions: in immature rats – from 15 to 90 days, in mature rats – from 7 to 90 days and senile rats – on the 90 day only. Conclusion. Application of the defect in the tibia accompanied by inhibition of the longitudinal and appositional growth rate of the lower jaw and its incisor, the severity and duration of which depends on the age of the animals. Injection of the quercetin against this background smooths the negative effect of the experimental conditions.

**Keywords:** rat, tibia, defect, quercetin, lower jaw, osteometric parameters

**Введение**

Учитывая, что здоровье населения постоянно находится в центре внимания органов и учреждений здравоохранения, необходимо систематически изучать компоненты, формирующие уровни и структуру заболеваемости, инвалидности и смертности. Среди этих компонентов следует выделить травмы, которые продолжают оказывать крайне неблагоприятное влияние на все показатели общественного здоровья [1]. Так, травмы, в большинстве случаев, характеризуются наличием переломов костей, которые приводят не только к нарушению их анатомической целостности, но и развитию системной реакцией организма, именуемой «синдромом перелома» [2].

В результате многочисленных экспериментальных исследований было доказано, что «синдром перелома» приводит к торможению темпов продольного и аппозиционного роста, угнетению структурно-функционального состояния эпифизарных хрящей и надкостницы трубчатых костей, деминерализации и снижению прочности костей [3, 4]. В то же время, сведения об особенностях роста и формообразования нижней челюсти, имеющей, по сравнению с другими типами костей, целый ряд особенностей, связанных с происхождением, макро- и микроскопическим строением, способом роста и биомеханическими условиями [5] в данных условиях неполные и противоречивые, а в возрастном аспекте – отсутствуют вообще. Не описаны в литературе и возможности фармакологической коррекции возникающих изменений с использованием биофлавоноида кверцетина.

**Цель:** изучить процессы роста и формирования нижней челюсти белых крыс различного возраста при нанесении сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях, а также обосновать возможности коррекции выявленных отклонений биофлавоноидом кверцетином.

#### Материал и методы

Эксперимент был проведен на 216 беспородных белых крысах, распределенных на 3 возрастные группы: неполовозрелых (с исходной массой 40–45 г.), половозрелых (130–140 г.) и периода выраженных старческих изменений (300–315 г.).

1-ю группу составили интактные животные; 2-ю группу – крысы, которым под эфирным масочным наркозом стандартным стоматологическим бором диаметром 2 мм наносили сквозной дефект на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовых костей [6]. Поскольку переднезадний размер большеберцовой кости в этой области составляет не менее 3 мм, манипуляция не сопровождалась нарушением целостности костного органа и создавались условия для сохранения функциональной нагрузки. Животным 3-й группы внутривенно через зонд вводили кверцетин ежедневно в дозировке аналогичной 3 г для человека. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [7]. По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 90 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли и скелетировали нижние челюсти (НЧ), взвешивали их на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг и проводили их остеометрию штангенциркулем с точностью до 0,05 мм по общепринятой методике [8]. Программа остеометрии включала следующие показатели: наибольшая длина, высота ветви, толщина альвеолярного и восходящего контрфорсов, высота альвеолярного отростка, высота и ширина основания резца. Помимо этого рассчитывали индекс Симона (как соотношение максимальной длины и кубического корня массы нижней челюсти) [9]. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета Statistica 5.11 for Windows.

#### Результаты

Нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях белым крысам сопровождалось замедлением темпов роста НЧ, выраженность которого зависела от возраста животных.

У неполовозрелых крыс максимальная длина НЧ и высота ветви были меньше аналогичных значений 1-й группы на 15 и 30 день эксперимента на 3,02 и 4,52%, и на 3,13 и 4,90% (все приводимые здесь и далее в тексте отличия цифровых показателей от соответствующих контрольных групп являются достоверными –  $p \leq 0,05$ ). Замедление темпов прироста массы НЧ было более выражено, чем угнетение темпов продольного роста НЧ, в результате чего индекс Симона на 15 и 30 день эксперимента был больше значений 1-й группы на 2,15 и 2,80%. Также, толщина НЧ в области альвеолярного и восходящего контрфорсов на 30 день эксперимента была меньше контрольной на 4,55 и 4,82%.

В большей степени в условиях 2-й группы эксперимента замедлялись темпы роста альвеолярного отростка НЧ и нижнего резца. Высота альвеолярного отростка с 7 по 90 день эксперимента была меньше значений 1-й группы соответственно на 4,89, 5,11, 6,10 и 5,24%, а ширина и высота нижнего резца при выходе из собственной альвеолы с 15 по 90 день – соответственно на 6,42, 7,00 и 4,72% и на 5,85, 5,67 и 4,05%.

Высота ветви НЧ у половозрелых белых крыс 2-й группы эксперимента была меньше аналогичных значений 1-й группы с 15 по 90 день эксперимента соответственно на 3,25, 5,44 и 6,31%, а максимальная длина НЧ на 90 день – на 4,25%. Также, индекс Симона на 30 день эксперимента был больше контрольного значения на 2,54%, что свидетельствует о том, что к данному сроку происходит максимальная потеря массы костного органа.

При этом на 30 и 90 день эксперимента толщина НЧ в области альвеолярного контрфорса и высота альвеолярного отростка были меньше значений 1-й группы соответственно на 4,36 и 5,25% и на 4,82 и 5,17%. Наконец, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы была меньше значений 1-й группы с 7 по 30 день эксперимента на 4,94, 4,99 и 5,43%, а его высота с 15 по 90 день – соответственно на 5,00, 5,42 и 4,20%.

У подопытных животных старческого возраста 2-й группы эксперимента на 90 день эксперимента высота ветви НЧ была меньше значений 1-й группы – на 3,16%, а индекс Симона превосходил контрольный на 3,16%.

При этом толщина НЧ в области альвеолярного контрфорса была меньше значений 1-й группы с 15 по 90 день эксперимента соответственно на 3,85, 5,22 и 5,56%, толщина НЧ в области восходящего контрфорса на 30 и 90 день – на 4,18 и 4,38%, а высота альвеолярного отростка на 90 день – на 4,48%. Наконец, высота нижнего резца при выходе из альвеолы была меньше аналогичных показателей 1-й группы с 15 по 90 день эксперимента соответственно на 5,04, 4,90 и 4,43%, а его же ширина на 90 день – на 4,80%.

Таким образом, нанесение сквозного дефекта в проксимальных отделах диафиза большеберцовых костей у неполовозрелых белых крыс сопровождается угнетением темпов роста НЧ, которое достигает максимума к 30 дню эксперимента, в дальнейшем постепенно сглаживается, но и на 90 день все еще сохраняются достоверные отличия некоторых показателей от показателей интактных животных. У половозрелых крыс угнетение темпов роста НЧ достигает максимума преимущественно к 30 дню эксперимента, затем сглаживается, но и на 90 день все еще сохраняются достоверные отличия показателей от контроля. В период старческих изменений угнетение темпов роста НЧ проявляется с 15 дня эксперимента и достигает максимума к 90 дню.

Внутрижелудочное введение подопытным животным с дефектами в большеберцовых костях кверцетина в дозировке 0,32 г/кг массы тела сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ростовые процессы НЧ. Выраженность и длительность эффекта также зависели от возраста животных.

У неполовозрелых животных 3-й группы эксперимента максимальная длина НЧ и высота ее ветви на 30 день эксперимента были больше значений 2-й группы на 4,28 и 3,66%, а индекс Симона был меньше контрольного на 2,18%. При этом высота альвеолярного отростка НЧ была больше значений 2-й группы на 30 и 90 день эксперимента на 4,48 и 4,23%, высота нижнего резца при выходе из альвеолы на 30 день – на 5,95%, а его ширина с 15 по 90 день – на 4,95, 3,90 и 5,83% соответственно.

У половозрелых животных 3-й группы эксперимента максимальная длина НЧ на 90 день эксперимента была больше значений 2-й группы на 4,78%, высота ветви на 30 и 90 день – на 4,98 и 7,10%. При этом индекс Симона на 90 день эксперимента был меньше контрольного на 2,87%, что свидетельствует и о восстановлении массы НЧ. Также, на 90 день эксперимента толщина

альвеолярного контрфорса и высота альвеолярного отростка были больше контрольных на 4,61 и на 5,57%. Наконец, ширина резца при выходе из альвеолы на 7 и 30 день была больше значений 2-й группы на 5,68 и 4,35%.

В период старческих изменений на 90 день эксперимента толщина НЧ в области альвеолярного и восходящего контрфорсов была больше значений 2-й группы на 5,23 и 4,31%, а ширина нижнего резца при выходе из альвеолы – на 5,52%. Также, индекс Симона был меньше контрольного на 2,75%, что свидетельствует о восстановлении массы НЧ.

Таким образом, внутрижелудочное введение кверцетина в дозировке 0,32 г/кг массы подопытным животным на фоне нанесения дефектов в проксимальных отделах диафизов большеберцовых костей сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста НЧ. Это проявляется в преобладании остеометрических показателей НЧ над аналогичными показателями 2-й группы эксперимента у неполовозрелых животных в период с 15 по 90 день после нанесения дефекта, у половозрелых – с 7 по 90 день, а в период старческих изменений – лишь на 90 день эксперимента.

### Обсуждение

Полученные результаты у животных 2-й группы можно объяснить уменьшением функциональной активности хондроцитов мышечного хряща, остеобластов камбиального слоя надкостницы и одонтобластов резца, поскольку в условиях «синдрома перелома» наблюдается нарушение нейрогуморальной регуляции организма и как следствие изменение метаболического обеспечения клеток [10]. Также может иметь место мобилизация остеотропных элементов из скелета вообще и из нижней челюсти в частности в зону репаративного остеогенеза большеберцовой кости, что приводит к нарушению процессов ремоделирования костной ткани и роста органа [11]. Наибольшая амплитуда отклонений остеометрических показателей наблюдалась с 15 по 30 день эксперимента, что по данным литературы соответствует периоду наиболее выраженной перестройки формирующегося регенерата [12].

У животных 3-й группы сглаживание негативного влияния условий эксперимента можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, кверцетин повышает активность щелочной фосфатазы и стимулирует активность остеобластов, играющих ключевую роль в процессах костеобразования [13]. Во-вторых, кверцетин оказывает ингибирующий эффект как на остеокластогенез, так и на процессы резорбции кости [14].

Имеются также сведения о том, что применение кверцетина сопровождается оптимизацией процессов репаративной регенерации за счет стимуляции функциональной активности преостеобластов [15].

### Заключение

Таким образом, нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях с сохранением функциональной нагрузки на конечности сопровождается угнетением темпов продольного и аппозиционного роста нижней челюсти и ее резца, выраженность и продолжительность которых зависит от возраста подопытных животных. Внутрижелудочное введение биофлавоноида кверцетина в дозировке 0,32 г/кг массы тела сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти. Наиболее продолжительное корректирующее влияние было зарегистрировано у половозрелых крыс, а наименее – у животных периода старческих изменений.

### Конфликт интересов

Работа является фрагментом межкафедральной НИР Луганского государственного медицинского университета «Особенности роста, строения и регенерации трубчатых костей при пластике костных дефектов материалами на основе гидроксилатапата» (государственный регистрационный номер – 0103U006651).

### Литература

1. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2 (часть 1). С. 94–95.
2. Климовицкий В.Г. Травматическая болезнь с позиций современных представлений о системном ответе на травму // Травма. 2003. Т. 4, № 2. С. 123–130.
3. Лузин В.И., Прочан В.Н. Рост и формообразование костей скелета белых крыс при нанесении дырчатого дефекта большеберцовых костей на различных этапах постнатального онтогенеза // Украинський морфологічний альманах. 2008. Т. 6, № 4. С. 69–74.
4. Лузин В.И., Прочан В.Н. Влияние нанесения механических сквозных дефектов в проксимальных отделах диафизов большеберцовых костей на строение проксимального эпифизарного хряща плечевых костей // Украинський медичний альманах. 2010. Т. 13, № 5. С. 110–112.
5. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. М.: «Медицина», 1988. 288 с.
6. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных // Украинський медичний альманах. 2005. Т. 8, № 2 (додаток). С. 162.
7. 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.
8. Лузин В.И. Методика остеометрии нижней челюсти белых крыс // Украинський медичний альманах. 2005. Т. 8, № 3. С. 123–124.
9. Simon M.R., Holmes K.R., Olsen A.M. The effects of simulated increases in body weight for 60 days on robusticity and mineral content of limb bones of hypophysectomized rats // The Anatomical Record. 1984. Vol.210 (2). P.333–341.
10. Eid K., Labler L., Ertel W. Systemic effects of severe trauma on the function and apoptosis of human skeletal cells // The Journal of Bone and Joint Surgery. 2006. Vol. 88, № 10. P. 1394–1400.
11. Cattermole H.C., Cook J.E., Fordham J.N. Bone mineral changes during tibial fracture healing // Clinical Orthopaedics and Related Research. 1997. № 339. P. 190–196.
12. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. №1. С. 76–84.
13. Yamaguchi M., Hamamoto R., Uchiyama S. Effects of flavonoid on calcium content in femoral tissue culture and parathyroid hormone-stimulated osteoclastogenesis in bone marrow culture in vitro // Molecular and Cellular Biochemistry. 2007. Vol. 303 (1-2). P. 83–88.
14. Kim Y.J., Bae Y.C., Suh K.T. Quercetin, a flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells // Biochemical Pharmacology. 2006. Vol. 72 (10). P. 1268–1278.
15. Wong R.W., Rabie A.B. Effect of quercetin on preosteoblasts and bone defects // The Open Orthopaedics Journal. 2008. Vol.2. P. 27–32.