

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

А.Н. Накоскин^{1*}, А.Н. Ерохин², Б.Д. Исаков³, О.П. Айсувакова¹

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

² Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия

³ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

РЕЗЮМЕ. Цель настоящего исследования – изучить перераспределение микроэлементов костной ткани при дистракционном остеосинтезе в условиях высокогорья.

Материал и методы. Исследование проведено на 72 беспородных собаках обоего пола в возрасте 1–3 лет, массой 10–15 кг, 32 собакам удлиняли голень в условиях низкогорья, другой группе из 32-х животных удлинение производили в условиях высокогорья. Группу контроля составили 8 здоровых собак из низкогорной местности. В трубчатых костях и дистракционном регенерате был изучен микроэлементный состав атомно-абсорбционным методом. При обработке фактических данных вычисляли W-критерий Уилкоксона для несвязанных выборок.

Результаты. Полученные данные, свидетельствуют о кальциевом и микроэлементном дисбалансе при чрескостном дистракционном остеосинтезе в условиях высокогорья, вследствие чего происходят функциональные изменения в опорно-двигательной системе. В условиях высокогорья удлинение трубчатых костей вызывает выраженные фазные изменения содержания микроэлементов в формирующемся дистракционном регенерате.

Выводы. В процессе дистракционного остеосинтеза в условиях высокогорья формируются фазные изменения содержания микроэлементов в костном регенерате, что создает физиологические предпосылки для формирования ложного сустава.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костная ткань, костный регенерат, микроэлементы, высокогорье.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в состав важнейших макроэлементов для организма здорового человека входят Са, Сl, К, Mg, Na, P, S и 70 микроэлементов. Макро- и микроэлементы не синтезируются в организме, но поступают с пищевыми продуктами, водой, воздухом, при этом обмен минеральных веществ тесно связан с содержанием воды (Ушаков и др., 2005; Батретдинова и др., 2010; Фесюн, 2011). Остеотропные макро- и микроэлементы являются важнейшими структурными составляющими костной ткани и играют важную роль в реализации регенераторной активности кости при физиологических и патологических состояниях (Pimentel et al., 2016). Известно, что при переломах костей конечностей такие антагонисты кальция, как Mn, Si, Al,

Zn, Zr, Ti, Mo, способны непосредственно влиять на минерализацию костного регенерата (Leugn и др., 2004). Определено, что при чрескостном дистракционном остеосинтезе костей голени происходит выраженное перераспределение минералов, когда минералы вымываются из костей интактной голени и утилизируются в костях оперированной конечности (Richter et al., 1996). Вместе с тем практически не изучен процесс перераспределения минералов при чрескостном дистракционном остеосинтезе в условиях высокогорья.

Цель исследования – изучить процесс перераспределения микроэлементов костной ткани при чрескостном дистракционном остеосинтезе методом Илизарова в условиях высокогорья.

* Адрес для переписки:

Накоскин Александр Николаевич
E-mail: nakoskin_a@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены на 72 беспородных собаках обоего пола в возрасте 1–3 года, массой 10–15 кг в весенне-летний период. Первую экспериментальную группу животных составили 32 собаки, которым посредством аппарата Илизарова удлинляли голень в условиях низкогорья в г. Бишкек. Вторая группа экспериментальных животных ($n = 32$) была доставлена в п. Туя-Ашуу, расположенный на высоте 3200 м над уровнем моря, где им было проведено аналогичное оперативное вмешательство. До начала экспериментов в высокогорных условиях животные проходили адаптационный период в течение двух недель. Группу контроля составили 8 здоровых животных, проживавших в условиях низкогорной местности. Все животные содержались на стандартном полноценном рационе вивария без ограничения доступа к питьевой воде.

В трубчатых костях и дистракционном регенерате был изучен микроэлементный состав методом эмиссионной атомно-абсорбционной спектроскопии. Исследование проводили на атомно-абсорбционном спектрофотометре AAS 1 N (Германия) (Kubaszewski и др., 2014).

При обработке фактических данных вычисляли медиану и квартили. Для доказательства нулевой гипотезы использовали непараметричес-

кий W -критерий Уилкоксона. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические наблюдения экспериментальных животных, которым удлинляли конечность на перевале Туя-Ашуу, выявили нестабильность зоны перелома. Животные после снятия аппарата имели шадящий стереотип движения со снижением опороспособности оперированной конечности. Кроме того, наглядно изменялась геометрия оперированной конечности, наблюдалась микроподвижность кости в зоне перелома. В связи с этим был исследован регенерат конечности, в частности его минеральный матрикс.

Двухвалентные ионы второй группы главной подгруппы периодической системы играют важную роль в метаболизме неорганического матрикса костной ткани. Несмотря на разницу в ионном радиусе двухвалентные ионы могут встраиваться вместо кальция в кристаллическую решетку фосфатных соединений костной ткани, меняя тем самым её физиологические, механические и биологические свойства. Повышенное содержание магния костной ткани некоторые авторы связывают с развитием остеопоротических процессов (Castiglioni et al., 2013). Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Содержание основных неорганических элементов в костной ткани и регенерате собак в условиях низкогорья и высокогорья

Ион	Здоровые животные ($n = 8$)	Дни эксперимента					
		5-й день ($n = 5$)	15-й день ($n = 5$)	20-й день ($n = 5$)	25-й день ($n = 5$)	35-й день ($n = 6$)	45–55-й день ($n = 6$)
В условиях низкогорья							
Mg, г/кг	150,0±0,1	20,5±0,1*	3,2±0,3*	3,0±0,1*	2±0,1*	5,4±0,1*	3,2±0,1*
Sr, мг/кг	34,6±0,2	0	0	0	0	0	0
Ca, г/кг	420,1±4,0	121,0±0,1*	281,0±2,0*	282,0±0,1*	413,0±2,0	409,0±1,2	429,0±4,0
P, г/кг	417,0±4,0	80,0±2,0*	290,0±1,0*	207,0±1,0*	405,0±5,0	421,0±1,0	405,0±1,0
В условиях высокогорья							
Mg, г/кг	15,0±0,1	2,1±0,7*	15,0±1,2	15,1±1,6*	12,3±1,2*	4,1±1,7*	5,0±0,8*
Sr, мг/кг	34,6±0,2	23,0±1,0*	33,0±1,0*	27,0±1,0*	0	0	35,0±2,0*
Ca, г/кг	421,0±4,0	120,0±0,8*	286,0±7,0*	136,0±6,4*	50,0±0,2*	199,0±0,07*	302,0±1,4*
P, г/кг	417,0±4,0	58,0±0,1*	121,0±0,5*	208,0±1,0*	248,0±8,0	297,0±2,0*	277,0±3,0*

Примечание: * – значения отличающиеся от здоровых животных с уровнем значимости $p \leq 0,05$; 0 – значения показателя ниже уровня чувствительности прибора.

В целом полученные нами данные согласуются с литературными данными. Количество магния у здоровых животных составило 15 г/кг. В течение эксперимента у животных низкогорной серии наблюдалось значимо низкое содержание магния в костном регенерате. Исключение составил срок 5 дней после оперативного вмешательства, что может быть связано с резорбтивными процессами, протекающими в костной ткани, в ответ на оперативное вмешательство. В тоже время у животных высокогорной серии на протяжении всего эксперимента уровень магния оставался значимо высоким и лишь на заключительных этапах не отличался от животных низкогорной серии (табл. 1).

Интересным наблюдением стал тот факт, что у животных низкогорной серии на протяжении всего эксперимента количество стронция было ниже предела обнаружения прибора. В то время как у животных высокогорной серии до двадцатых суток эксперимента стронций обнаруживался в значимых количествах (табл. 1). Данное обстоятельство может свидетельствовать в пользу того, что при избытке стронция меняется структура кости.

Исследование основных ионов неорганического матрикса показало, что у животных низкогорной серии нарастание неорганических составляющих в регенерате было планомерным. К 25-м суткам эксперимента количество кальция и фосфора практически не отличалось от здоровых животных. У животных высокогорной серии накопление фосфатов и кальция в регенерате было неоднозначным. К концу эксперимента количество основных ионов минерального матрикса кости было ниже, чем у здоровых животных и составляло примерно 75% от нормы. Изменение показателей обмена минерального матрикса кости животных высокогорной серии можно объяснить изменением обмена кальция и фосфата на организменном уровне. Так как животные обеих опытных групп находились на одинаковом рационе питания, изменение внешних факторов среды, таких как парциальное давление кислорода и т.п., значимо повлияло на кальциево-фосфорный обмен и обмен микроэлементов.

Переходные металлы, в частности, d-элементы медь, железо и свинец, играют большую роль в клеточном метаболизме нежели в обмене

костного минерального матрикса. Медь и железо входят в состав энергетических ферментных комплексов. Так медь катализирует ряд весьма существенных ферментных систем в остеогенных клетках, способствуя тем самым поддержанию уровня дифференциации.

Кроме того, медь участвует в биохимических процессах как составная часть электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления субстратов молекулярным кислородом. Этой ролью она обязана своим особым свойством как переходного металла. Имея два обычных состояния, она в зависимости от природы и расположения лигандов позволяет медьсодержащим белкам охватывать широкий интервал окислительно-восстановительных потенциалов, а также обратимо связывать кислород и окись углерода. По полученным нами данным количество меди в костном регенерате обеих экспериментальных групп на всех этапах эксперимента было ниже, чем у животных контрольной группы (табл. 2). Также наблюдалось снижение содержания этого микроэлемента в экспериментальных группах на этапах эксперимента.

Количество свинца в костном регенерате обеих экспериментальных групп было ниже, чем в костной ткани здоровых животных. Нам представляется, что влияние этого элемента на формирование костного регенерата является незначительным, так как в рационе опытных животных отсутствовало избыточное его количество. Содержание ионов железа практически не изменялось во всех исследуемых группах животных. Данное обстоятельство может объясняться тем, что в процессе определения железа в озоляты кости и регенерата частично попадала кровь, богатая железом.

Интерпретация «минорных» элементов в костной ткани и регенерате весьма затруднительна (табл. 3). Каждый из этих элементов играет свою роль в метаболизме кости как на уровне минерального матрикса, так и на уровне метаболизма остеогенных клеток. В доступной литературе присутствует описание поведения имплантационных материалов (например, титановых сплавов), однако изложение исследований, направленных на изучение влияния ионов металлов, таких как Mo, Zr, Al и др., на метаболизм кости практически отсутствует.

Таблица 2. Содержание железа, свинца, марганца в костной ткани и регенерате собак, полученном в условиях низкогорья и высокогорья

Металл	Здоровые животные (n = 8)	Дни эксперимента					
		5-й день (n = 5)	15-й день (n = 5)	20-й день (n = 5)	25-й день (n = 5)	35-й день (n = 6)	45–55-й день (n = 6)
В условиях низкогорья							
Сu, мг/кг	31,5±0,1	20,01±0,6*	18,05±1,0*	15,01±1,0*	7,03±1,4*	12,03±1,2*	6,03±0,12*
Pb, мг/кг	13,0±0,9	3,01±0,7*	3,01±0,1*	2,03±0,1*	0	0	0
Fe, мг/кг	0,2±0,03	0,23±0,01*	0,22±0,0*	0,22±0,01*	0	0,3±0,01*	0
В условиях высокогорья							
Сu, мг/кг	31,5±1,1	20,03±0,01*	15,01±0,07*	20,12±0,05*	15,01±0,012*	12,02±0,01*	0
Pb, мг/кг	13,05±0,9	12,05±0,16*	9,02±0,007*	3,03±0,1*	5,02±0,01*	0	0
Fe, мг/кг	0,2±0,03	0,31±0,07*	0,34±0,02*	0,72±0,01*	0,13±0,00016*	0,05±0,0003*	0

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 3. Содержание некоторых элементов в костной ткани и регенерате собак

Металл	Здоровые животные (n = 8)	Дни эксперимента					
		5-й день (n = 5)	15-й день (n = 5)	20-й день (n = 5)	25-й день (n = 5)	35-й день (n = 6)	45–55-й день (n = 6)
В условиях низкогорья							
Ti, мг/кг	0	1,24±0,01*	0,53±0,1*	0,53±0,01*	0,42±0,07*	0,70±0,008*	1,21±0,008*
Mo, мг/кг	0	5,01±0,2*	0	0	0	0	0
Zr, мг/кг	0	4,04±0,01*	0	0	2,02±0,14*	2,04±0,014*	4,02±0,01*
Si, мг/кг	0,04±0,007	0,04±0,005	0	0	0,05±0,001*	0,07±0,001*	0,23±0,014*
Al, мг/кг	0,03±0,0	0,33±0,01	0,33±0,01*	0,24±0,01*	0	0,01±0,003*	0,02±0,001*
В условиях высокогорья							
Ti, мг/кг	0	0,74±0,01*	1,51±0,07*	2,03±0,01*	0	1,50±0,003*	1,23±0,01*
Mo, мг/кг	0	2,01±0,07*	4,02±0,05*	4,02±0,01*	0	5,01±0,005*	4,07±0,07*
Zr, мг/кг	0	0	0	4,01±0,0*	0	5,05±0,016*	8,04±0,008*
Al, мг/кг	0,03±0,0	0,03±0,0	0,05±0,005*	0,03±0,0	0,03±0,005	0,05±0,001*	0,02±0,01*

Примечание: см. табл. 1.

Проведенное исследование показало, что в период длительной (до 45 дней) адаптации организма к высокогорью при удлинении по Илизарову трубчатых костей в дистракционном регенерате формируются выраженные фазные изменения содержания микроэлементов. Это проявляется накоплением в эти сроки в регенерате Ti, Mo, Zr и уменьшением содержания Pb, Sr и Fe.

Таким образом, при адаптации организма к высокогорью происходит вытеснение кальция и фосфора на фоне послеоперационной гипокальциемии, что может замедлять дистракционный остеогенез.

ВЫВОДЫ

1. В процессе регенерации костной ткани в условиях высокогорья (3200 м выше уровня моря) формируются фазные изменения содержания микроэлементов в костном регенерате, проявляющиеся уменьшением концентрации кальция, магния, железа, меди, алюминия и увеличением уровня титана, молибдена, циркония, кремния.
2. Указанные сдвиги в микроэлементном составе дистракционного регенерата создают физиологические предпосылки для формирования ложного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

Бадретдинова Л.М., Скальный А.В. Характеристика макро- и микроэлементов у больных остеоартрозом при поступле-

нии на санаторно-курортное лечение. Вестник Оренбургского государственного университета. 2010. № 6. С. 55–58.

Скоблин А.П., Белоус А.М. Микроэлементы костной ткани. М.: Медицина, 1968. 232 с.

Ушаков И.Б., Симакова Т.Г., Солдатов С.К., Пожарицкая М.М., Скальный А.В., Вавилова Т.П. Состояние твердых тканей зубов и содержание кальция и фосфора в биосубстратах у летного состава. Военно-медицинский журнал. 2005. Т. CCCXXVI. № 6. С. 51–53.

Фесюн А.Д., Скальный А. В., Сухонос Ю. А., Суетов А.А. Клинико-лабораторные эффекты магнитолазерной терапии при остеоартрозе коленных суставов. Медицинский вестник МВД. 2011. Т. 55. № 6. С. 40–43.

Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013, 5(8):3022–3033.

Kubaszewski Ł., Ziola-Frankowska A., Frankowski M., Rogala P., Gasik Z., Kaczmarczyk J., Gasik R. Comparison of trace element concentration in bone and intervertebral disc tissue by atomic absorption spectrometry techniques. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014, 9(1):99.

Leung K.S., Cheung W.H., Yeung H.Y., Lee K.M., Fung K.P. Effect of weightbearing on bone formation during distraction osteogenesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004, 419:251–257.

Pimentel S.P., Casarin R.C., Ribeiro F.V., Cirano F.R., Rovaris K., Haiter Neto F., Casati M.Z. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2016, 24(1):45–51.

Richter D., Hahn M.P., Ostermann P.A., Josten C., Ekkernkamp A., Muhr G. Ultrasound follow-up of callus distraction of the tibia. Technique, possibilities and limits. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der Operativen Medizin*. 1996, 67(11):1152–1159.

SPECIAL ASPECTS OF MICROELEMENT COMPOSITION OF THE BONE TISSUE IN TRANSOSSEOUS DISTRACTION OSTEOSYNTHESIS BY ILIZAROV METHOD UNDER THE CONDITIONS OF HIGH ALTITUDE

*A.N. Nakoskin*¹, *A.N. Erohin*², *B.D. Isakov*³, *O.P. Ajsuvakova*¹

¹ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Grina str. 7/1, Moscow, 117216, Russia

² Russian Research Center «Academician G.A. Ilizarov Restorative Traumatology and Orthopedy of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, M. Ulyanova str. 6, Kurgan, 640014, Russia

³ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, I. Akhunbaeva str. 92, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

ABSTRACT. The aim of our work is to study the redistribution of the trace elements in bone distraction osteosynthesis in the conditions of high altitude.

Material and Methods. The study was performed on 72 outbred dogs of both sexes at the age of 1–3 years weighing 10–15 kg; 32 dogs were lengthened leg under lowlands conditions, elongation for another group among 32 animals were lengthened produced at the condition of high altitudes. The control group consisted of 8 healthy dogs from low mountain area. Technique of surgery used by us in research has been the standard. By atomic absorption spectro-

photometer AAS 1 N (Germany) was studied trace element composition in the long bones and the distraction regenerate. Student's t-test and Wilcoxon test for unpaired samples was used for processing of the data.

Results. Obtained data which testified of the calcium and microelement imbalance for transosseous distraction osteosynthesis in the high altitude conditions, which causes the functional changes in the musculoskeletal system similar clinical picture of Kashin – Beck disease. In conditions of high altitude the elongation of lone bones is cause of expressed phase changes of microelements in the emerging distraction regenerate.

Conclusion. During distraction osteosynthesis in high altitude conditions phase changes of trace elements in the bone regenerate are formed, which creates the physiological prerequisites for the formation of a false joint.

KEYWORDS: distraction osteosynthesis, trace elements, high altitude.

REFERENCES

Batretdinova L.M., Skalny A.V. Characteristics of macro- and microelements in patients with osteoarthritis upon admission to sanatorium-and-spa treatment. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2010, 6:55–58 (in Russ.).

Skoblin A.P., Belous A.M. Microelements of bone tissue. Moscow: Science, 1968. 232 s. (in Russ.).

Ushakov I.B., Simakova T.G., Soldatov S.K., Pozharitskaya M.M., Skalny A.V., Vavilova T.P. The status of hard dental tissues and the content of calcium and phosphorus in biosubstrates in flying personnel. *Voenno-meditsinsky zhurnal*. 2005, 6:51–53 (in Russ.).

Fesyun A.D., Skalny A.V., Sukhonos Yu.A., Suetov A.A. Clinical and laboratory effects of magnetolaser therapy for osteoarthritis of knee joints. *Meditsinsky vestnik MVD*. 2011, 6:40–43. (in Russ.).

Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013, 5(8):3022–3033.

Kubaszewski Ł., Ziola-Frankowska A., Frankowski M., Rogala P., Gasik Z., Kaczmarczyk J., Gasik R. Comparison of trace element concentration in bone and intervertebral disc tissue by atomic absorption spectrometry techniques. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014, 9(1):99.

Leung K.S., Cheung W.H., Yeung H.Y., Lee K.M., Fung K.P. Effect of weightbearing on bone formation during distraction osteogenesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004, 419:251–257.

Pimentel S.P., Casarin R.C., Ribeiro F.V., Cirano F.R., Rovaris K., Haiter Neto F., Casati M.Z. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2016, 24(1):45–51.

Richter D., Hahn M.P., Ostermann P.A., Josten C., Ekkernkamp A., Muhr G. Ultrasound follow-up of callus distraction of the tibia. Technique, possibilities and limits. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der Operativen Medizin*. 1996, 67(11):1152–1159.