

А. А. Никоноров, аспирант кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», Минздрав РФ

Е. Р. Фаршатова, ассистент кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрав РФ
e-mail: arshatova-ekaterina@rambler.ru

Э. Р. Бикметова, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологической химии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрав РФ

А. А. Никоноров, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», Минздрав РФ
e-mail: nikonorov_all@mail.ru

Ф. Х. Камилов, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрав РФ
e-mail: bro-raops@yandex.ru

Э. Ф. Аглетдинов, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрав РФ
e-mail: eagletdinov@yandex.ru

ПЕРСПЕКТИВНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОДИСПЕРСНОЙ ФОРМЫ КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ?

Гистологическими методами исследования показано, что ежедневное введение per os нанодисперсной формы кальция глюконата в течение 14 суток ускоряет формирование костной мозоли и заживление перелома диафиза трубчатой кости у экспериментальных животных.

Ключевые слова: нанодисперсная форма кальция глюконата, переломы костей.

Для получения нанодисперсной формы препарата из таблетированной формы кальция глюконата использован метод механоактивации (измельчение в энергонапряженном устройстве – активаторе) [3, 4], который является признанным методом модификации лекарственных препаратов, позволяющим изменять реакционную способность и биологическую активность известного официального лекарственного вещества, терапевтические характеристики которого и возможные побочные эффекты (в том числе отдаленные) хорошо известны [1]. Комплексный физико-химический анализ показал отсутствие в глюконате кальция критических химических превращений при механоактивации. Размеры частиц составляют от 50 до 300 нм, а их агломератов – до 500 нм. При механоактивации осуществляется переход исходного кристаллического порошка в рентгеноаморфное состояние, являющееся след-

ствием происходящей селективной деструкции химических связей с последующей трансформацией стереохимического строения молекулы глюконата кальция [2]. В результате проведенной обработки препарат становится наноразмерным аморфным порошком со значительно возросшей долей активной поверхности.

Механоактивированная аморфная (нанодисперсная) форма глюконата кальция прошла государственную регистрацию, имеет сертификат № 77.99.23.3. У.8864.10.08, что позволяет использовать её для профилактических и лечебных целей в качестве дополнительного источника кальция. Показана терапевтическая эффективность её применения при лечении заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция в организме: дистрофические и дегенеративно-дистрофические процессы, гипокальциемия, остеопороз, дефекты костных тканей, заболевания пародонта,

травматические и патологические переломы [4, 5].

Цель работы. Оценка эффективности применения нанодисперсной формы кальция глюконата на процессы регенерации при лечении переломов трубчатых костей.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 40 половозрелых крысах-самцах, которые были поделены на 3 группы: интактная, контрольная и основная. У животных контрольной и основной групп под эфирным наркозом вызвали перелом большеберцовой кости. Кость затем фиксировали металлическим стержнем. Животным основной группы ежедневно внутривенно вводили нанодисперсную форму кальция глюконата в дозе 253 мг/кг массы в виде суспензии в оливковом масле. Животным контрольной группы вводили только оливковое масло.

Крыс контрольной и основной групп забивали под легким эфирным наркозом на 3, 7, 14 сутки после травмы, выделяли травмированную большеберцовую кость, удаляли металлический фиксатор, отделяли зону перелома длиной 1 см. У интактных крыс под эфирным наркозом выделяли диафиз большеберцовой кости. Кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине и после промывки декальцинировали 7% раствором азотной кислоты с ежедневной сменой раствора. После стандартной гистологической проводки и фиксации парафином изготавливали на микротоме срезы и в последующем после обработки окрашивали гематоксилином-эозином. Изучение микроскопических срезов осуществляли под микроскопом МС-300 (Австрия) и микрофотографировали.

Результаты и их обсуждение. У контрольной группы животных после перелома трубчатой ко-

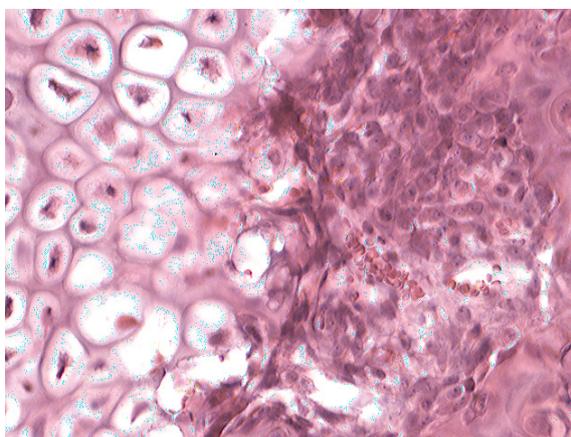


Рис. 1. Формирование соединительнотканной мозоли и дифференцировка хрящевых клеток между костными обломками через 7 дней после перелома кости

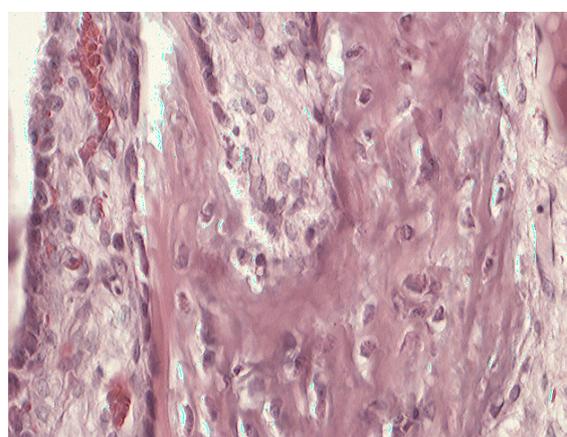


Рис. 2. Остеогистогенез на 14 день после перелома трубчатой кости.

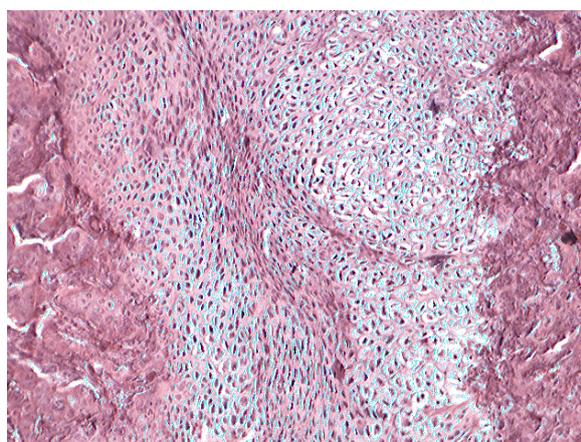


Рис. 4. Рыхлая соединительная ткань с кровеносными сосудами среди остеоида зоны перелома кости через 14 дней после лечения кальцием

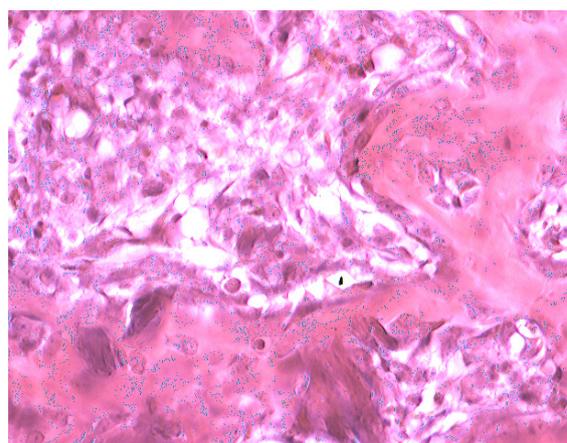


Рис. 3. Хрящевая мозоль между костными обломками через 7 дней после лечения кальцием первой группы животных

Примечание. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография. Ок. 10, об. 40.

сти развивается воспалительный процесс надкостницы, самой костной ткани и кровеносных сосудов. В зоне перелома определяется кровоизлияние и происходит стереотипная защитно-приспособительная реакция на местное повреждение. Воспалительный процесс характеризуется преимущественным накоплением нейтрофильных гранулоцитов, разрушающихся эритроцитов, белкового экссудата и фрагментов тканей, а также небольших обломков костной ткани. В последующем развивается заживление перелома вторичным костным сращением, т.е. начинается образование мозоли (рис. 1). Промежуток между костными обломками рыхлой соединительной тканью и островками заполняются гиалиновым хрящем, активными хондробластами, образующимися из малодифференцированных клеток. В значительной мере активированы клетки, синтезирующие межклеточное вещество – фибробласты, хондробласты, остеобласты (рис. 2). Однако даже через две недели после перелома контуры сросшихся обломков не определяются.

У подопытных групп крыс уже на 7-е сутки определяются полное заполнение щели между костными обломками в основном гиалиновым хрящем, появляются остеогенные клетки, дифференцирующиеся в остеобласты. Остеобласты начинают формировать анастомозирующие костные

трабекулы, внедряющиеся в сторону хрящевой и соединительной ткани (рис. 3).

Клетки располагаются плотно, веретенообразной или полигональной формы, контактируют отростками. Начинается спаивание концов костных обломков, способствующее формированию костной мозоли. Через 14 дней после перелома у животных, получавших нанодисперсную форму кальция глюконата, идёт ускоренное формирование остеогенных островков, трабекулы остеоида сливаются между костными отростками, выявляется большее, чем в контроле, количество активных остеобластов (рис. 4).

Таким образом, введение животным нанодисперсной формы глюконата кальция ускоряет развитие и рост костной ткани, заживление перелома кости, что, по всей вероятности, является следствием резкого усиления биодоступности кальция. Разрабатываемые технологии диспергирования традиционных лекарств и бионутриентов до частиц размером менее 100 нм является способом повышения их биодоступности, поскольку необычные физико-химические свойства наноматериалов, определяемые их высокой дисперсностью, могут привести к появлению у них способности проникать через биологические барьеры организма и взаимодействовать с клеточными структурами и макромолекулами [6].

Литература

1. Болдырев, В. В. Методы получения и модификации лекарственных препаратов, основанные на достижениях химии твердого тела / В. В. Болдырев // Бюллетень СО РАМН. – 2000. – № 2(96). – С. 143–148.
2. Коныгин, Г. Н. Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические, рентгеноэлектронные исследования / Г. Н. Коныгин, Ф. З. Гильмутдинов, С. Г. Быстров и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 249–252.
3. Патент на изобретение РФ №2268053 от 20.01.06 г.: Способ лечения гипокальциемий, остеопорозов, переломов / Г. Н. Коныгин, Н. С. Стрелков, Е. П. Тюлькин и др.
4. Патент на изобретение РФ №2373185 от 20.11.09 г.: Механоактивированные аморфные и аморфно-кристаллические кальциевые соли глюконовой кислоты, композиции, способы получения, фармацевтические препараты и способ лечения на их основе / Г. Н. Коныгин, Н. С. Стрелков, Д. С. Рыбин и др.
5. Стрелков, Н. С. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата: биохимическая совместимость и терапевтическая эффективность при лечении заболеваний, связанных с обменом кальция в организме / Н. С. Стрелков, Г. Н. Коныгин, Д. С. Рыбин и др. // Альманах клин. медицины. – 2008. – Т. XVII. – Ч. 2. – С. 366–370.
6. Хотимченко, С. А. Проблема обеспечения безопасности наноразмерных объектов на здоровье человека / С. А. Хотимченко, И. В. Гмошинский, В. А. Тутельян // Гигиена и санитария. – 2009. – № 5. – С. 7–14.