

- проф. Р.У. Хабрива. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО "Медицина", 2005. – 832 с.: ил.
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под общ. ред. В.П. Фесенко. – Минздрав РФ.: ЗАО "ИИА Ремедиум", Москва, 2000. – 398 с.
 4. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
 5. *Arzimanoglou A.* Treatment options in pediatric epilepsy syndromes // *Epileptic disorders*. – 2002. – N 3. – P. 217–225.
 6. *Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L.* Lamotrigine monotherapy in children // *Pediatr. Neurol.* – 2000. – Vol. 23, N 2. – P. 160–163.
 7. *Ben-Menachem E., Scheepers B., Stodieck S.* Epilepsy: from consensus to daily practice // *Acta Neurol. Scand.* – 2003. – Vol. 108 (Suppl. 180). – P. 5–15.
 8. *Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L.* Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy // *Seizure*. – 1997. – Vol. 6, N 1. – P. 5–6.
 9. *Betts T., Goodwin G., Withers R.M., Yuen A.W.C.* Human safety of Lamotrigine // *Epilepsia*. – 1991. – Vol. 32 (Suppl. 2). – P. 17–21.
 10. *Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al.* Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study // *Brain Dev.* – 2004. – Jan; Vol. 26, N 1. – P. 26–29.
 11. *Devinsky O., Vuong A., Hammer A., Barrett P.S.* Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – P. 973–975.
 12. *Dulac O.* The use of Lamotrigine in children // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1994. – N 5. – P. 133–139.
 13. *Edwards K.R., Sackellares J.C., Vuong A. et al.* Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double Blind Comparison with Valproate // *Epilepsy Behav.* – 2001. – N 2. – P. 28–36.
 14. *Sabers A., Dam M., Rogvi A. et al.* Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used // *Acta Neurol. Scand.* – 2004. – Vol. 109, N 1. – P. 9–13.
 15. *Tennis P., Eldridge R.R.* International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine // *Epilepsia*. – 2002. – N 10. – P. 1161–1167.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОИСКЕ НОВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА

© Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Дубровин Г.М.

Кафедра фармакологии, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии
Курского государственного медицинского университета

В исследовании принимали участие две группы самок крыс Wistar: интактные и крысы с остеопорозом, вызванным двусторонней овариэктомией. В обеих группах была оценена микроциркуляция в костной ткани проксимального метафиза бедра методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением проб на эндотелийзависимую вазодилатацию.

В результате исследования в группе крыс с остеопорозом был отмечен более низкий уровень микроциркуляции в надкостнице и костной ткани по сравнению с интактными животными. Кроме того, у этих крыс присутствовали косвенные признаки развития эндотелиальной дисфункции – снижение выраженности реакции на введение ацетилхолина. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли гипоестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции в развитии остеопоротических изменений у самок крыс Wistar.

Ключевые слова: остеопороз, овариэктомия, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция.

PROSPECTS OF BONE TISSUE MICROCIRCULATION STUDY IN THE SEARCH OF NEW OSTEOPOROSIS PATHOGENESIS ELEMENTS

Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Pokrovsky M.V., Dubrovin G.M.

Pharmacology Department, Traumatology, Orthopedic & Military Surgery Department
of the Kursk State Medical University

The research included two groups of Wistar female rats: intact ones and rats with osteoporosis due to bilateral ovariectomy. In both groups the microcirculation in bone tissue of proximal femur metaphysis was measured by the laser Doppler flowmetry with the tests on endothelium-dependent vasodilatation.

As a result of the research, in the group of rats with osteoporosis the lower level of microcirculation in periosteum and bone tissue was noted in comparison with the intact animals. Besides, these rats had the indirect signs of the endothelium dysfunction development – lowering the acetylcholine introduction reaction intensity. These findings testified the significant role of the hypoestrogen-induced endothelium dysfunction in the development of osteoporotic changes in Wistar female rats.

Key words: osteoporosis, ovariectomy, microcirculation, endothelium dysfunction.

Остеопороз относят сегодня к ведущим заболеваниям человека, таким как рак, инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть [1, 2]. Это связано не только с высокой его распространенностью, но и с тяжестью исхода – возникновением переломов. Достаточно сказать, что смертность при характерном для этого заболевания переломе шейки бедра в течение первых 6 месяцев после перелома достигает 30% [6].

Патогенетическая терапия остеопороза традиционно включает препараты, замедляющие костную резорбцию, стимулирующие костеобразование, и препараты многопланового действия [3, 8]. Однако увеличение частоты остеопороза и его осложнений показы-

вает, что в настоящее время нет надежных методов медикаментозного лечения и профилактики этого заболевания. Это указывает на актуальность поиска новых звеньев в патогенезе развития остеопороза.

Положение о значительном вкладе микроциркуляции в процессы ремоделирования костной ткани является общепризнанным [2, 3, 7, 8]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии – один из наиболее перспективных методов, дающих интегральную оценку изменениям, происходящим в микроциркуляторном русле костной ткани.

Название метода отражает содержание этого способа диагностики: для диагностики применяется зондирование ткани лазерным

излучением; обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов; в ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрия.

В свою очередь, среди активных факторов контроля микроциркуляции на передний план все чаще в последнее время выходит эндотелиальный механизм регуляции просвета и тонуса сосудов.

Целью исследования стало изучение особенностей микроциркуляции в надкостнице и костной ткани метафиза бедра у крыс при экспериментальном остеопорозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения микроциркуляции использовались 73 самки крыс Wistar массой 200-300 г. Для проведения исследования животные были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. В контрольную группу входили 43 интактные крысы; экспериментальную группу составляли 30 крыс с остеопоротическими изменениями костей скелета. Генерализованный остеопороз у крыс экспериментальной группы моделировался следующим образом: производилась двусторонняя овариэктомия по стандартной методике, затем исследуемые крысы содержались в течение восьми недель в условиях вивария. Остеопоротические изменения в костях у крыс подтверждались по истечении указанного срока путем микроскопического исследования срезов костей скелета: бедренной, плечевой костей, позвонков [5, 7]. Морфологическими критериями возникновения остеопороза считали истончение костных трабекул, спонгиозирование кортикальной кости, а также возникновение микропереломов трабекул.

В эти же сроки предварительно производилась оценка микроциркуляции в надкостнице и костной ткани в обеих группах исследуемых животных. Для получения данных микроциркуляции использовалось оборудование производства компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной до-

плеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным датчиком TSD144.

После измерения внутрикостного уровня микроциркуляции, не изменяя положения датчика, проводилась проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов путем внутривенного введения раствора ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного [4, 9].

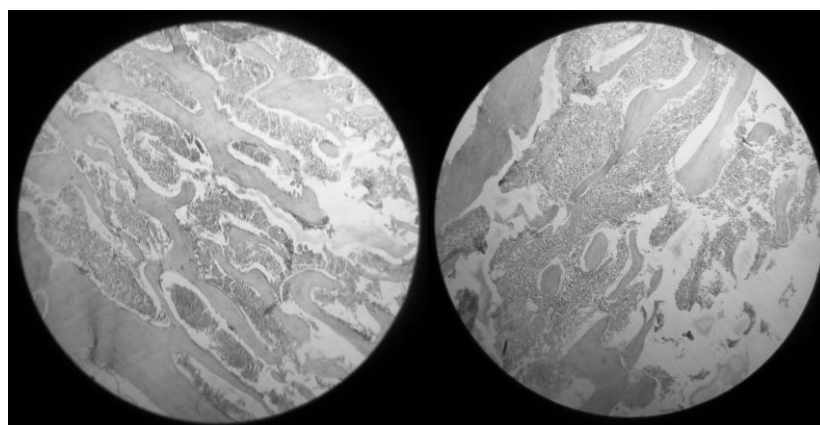
Регистрация и обработка данных производилась с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1., показатели микроциркуляции имели вид ЛДФ-грамм и выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся в программе Microsoft Excel 10.0 при помощи средств пакета анализа. "Описательная статистика" применялась для описания значений микроциркуляции в надкостнице и кости в каждой группе животных в отдельности; "Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями" использовался для сравнения соответствующих показателей в контрольной и экспериментальной группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопоротические изменения в костях скелета через 8 недель после овариэктомии были гистологически подтверждены у всех крыс экспериментальной группы (рис. 1). В губчатом веществе наблюдалось истончение и перфорация костных пластинок; решетчатая сеть трабекул была истончена, а местами частично прервана в результате исчезновения горизонтальных трабекул; кортикальная кость была истончена вследствие спонгиозирования эндостального слоя; отмечалось расширение гаверсовых каналов. Кроме того, наблюдались множественные микропереломы трабекул, свидетельством прижизненного возникновения которых являлось прорастание соединительной ткани в месте перелома трабекулы.

Измерение микроциркуляции проводили следующим образом: после наркотизации крысы этиловым эфиром разрезом кожи остро и тупо производился доступ к проксимальному метафизу бедренной кости, а именно к участку, расположенному дорсолатерально между большим и третьим верте-



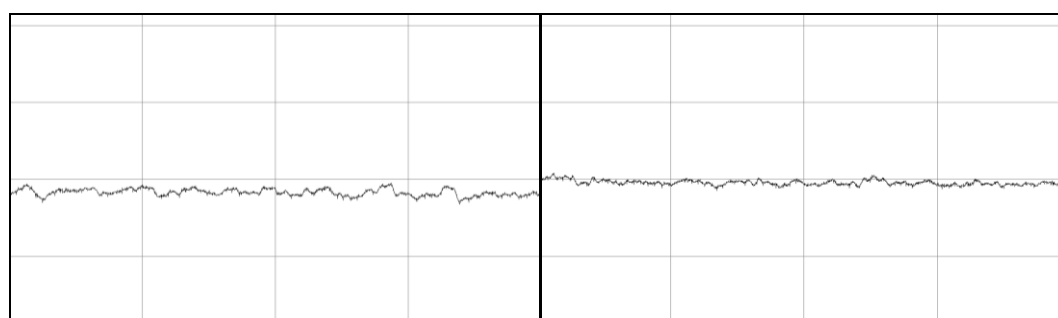
А

Б

Рис. 1. Гистологическая картина срезов метафиза бедренной кости самок крыс линии Wistar (окраска гематоксилином и эозином; А, Б – х 56):

А – intactных крыс,

Б – крыс экспериментальной группы.



А

Б

Рис. 2. Примеры ЛДФ-грамм:

А – уровень микроциркуляции в надкостнице,

Б – уровень микроциркуляции в костной ткани.

лами бедра. После оценки уровня микроциркуляции в надкостнице кортикальный слой метафиза перфорировался на глубину 2,5-3 мм, изучалась микроциркуляция в собственно костной ткани метафиза бедренной кости (рис. 2). Получены следующие результаты: средние уровни микроциркуляции в контрольной группе составили $75,4 \pm 5,1$ ПЕ для надкостницы и $100,5 \pm 6,9$ ПЕ для костной ткани; в экспериментальной группе средние показатели микроциркуляции были достоверно ниже (уровень значимости $\alpha=0,01$) и составляли $51,4 \pm 5,9$ ПЕ и $61,5 \pm 4,3$ ПЕ для надкостницы и костной ткани соответственно.

При изучении результатов проб на эндотелийзависимую вазодилатацию были получены следующие данные: в контрольной группе при введении ацетилхолина отмечалось снижение уровня микроциркуляции в

кости в среднем на $30,9 \pm 5,5$ ПЕ или на 30,7% относительно исходного значения; в экспериментальной группе соответствующий показатель составил $15,5 \pm 3,0$ ПЕ или 25,2%.

В настоящее время многими учеными ведется активное изучение функции эндотелия и препаратов, корригирующих эндотелиальную дисфункцию. Особого внимания заслуживает ряд методик, используемых исследователями для оценки развития эндотелиальной дисфункции, в частности с использованием проб на эндотелийзависимую вазодилатацию [4, 9]. Эти методики и натолкнули нас на мысль о возможности проведения проб на эндотелийзависимую вазодилатацию при оценке уровня микроциркуляции в костной ткани у крыс.

Совместное использование двух указанных методов и морфологического исследова-