

ЦИТОКИНИ ТА МАТРИКСНОКЛІТИННІ БІЛКИ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЗАПОВНЕННЯ ДЕФЕКТУ В МЕТАФІЗИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ АЛОГЕННИМИ КІСТКОВИМИ ІМПЛАНТАТАМИ

©П. М. Воронцов, Ф. С. Леонтєва, В. О. Туляков, О. В. Шевцова

*Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка
Національної академії медичних наук України»*

РЕЗЮМЕ. Важлива роль у регуляції загоєння уражень кісткової тканини належить цитокинам і матриксноклітинним білкам.

Мета дослідження – на основі аналізу цитокинів та матриксноклітинних білків крові лабораторних щурів оцінити перебіг метаболічних процесів після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки алогенними кістковими імплантатами.

Матеріал і методи. На моделі транскортикального дефекту критичного розміру в метафізі стегнової кістки білих щурів досліджено вміст у сироватці крові інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, трансформуючого фактора росту- β , остеокальцину та остеопонтину.

Результати. У щурів з алоімплантатами концентрація інтерлейкіну-1 підвищувалася на 28-у добу, із зменшенням, на відміну від тварин із незаповненим дефектом, на 90-у добу.

У щурів з алоімплантатами у сироватці крові було більше трансформуючого фактора росту- β і остеокальцину та менше остеопонтину, ніж у щурів із незаповненим дефектом.

У щурів із алоімплантатами рівень остеокальцину у сироватці крові поступово підвищувався, а у щурів із незаповненим дефектом підвищувався на 28-у добу, а потім знижувався. Вміст трансформуючого фактора росту- β характеризувався піком на 28-у добу та зменшенням на 90-у добу.

У старших тварин був більший вміст інтерлейкіну-1 та остеопонтину.

Висновки. При заповненні дефекту алоімплантатом відзначено біохімічні ознаки більш швидкого ремоделювання кісткової тканини, ніж у щурів із незаповненим дефектом.

Для щурів із незаповненим дефектом характерним є триваліший розвиток запалення, ніж у щурів з алоімплантатами. У щурів із алоімплантатами на 90-у добу маркери запалення нормалізувалися, а у щурів із незаповненим дефектом залишалися на високому рівні.

У 12-місячних щурів зафіксовано активніший запальний процес та меншу швидкість кальцифікації, ніж у 3-місячних, із вищим рівнем інтерлейкіну-1 та остеопонтину в сироватці крові.

Результати досліджень показали необхідність додаткової стимуляції регенераторного процесу в кістковій тканині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алоімплантат; дефект; моделювання; регенерація; цитокін; матриксноклітинний білок.

Вступ. Сегментарні дефекти кістки є серйозними реконструктивними проблемами. Аутологічна кісткова пластика у багатьох випадках вважається золотим стандартом хірургічного лікування, але питання болючості донорської ділянки та пов'язані з ним післяопераційні ускладнення залишаються не вирішеними. Досягнення у використанні мезенхімальних стовбурових клітин із кісткового мозку та жирової тканини зробили можливим покращення регенерації кісткової тканини. Доступність, простота отримання та відсутність імуногенності зробили стовбурові клітини жирового походження (ASC) особливо привабливими для регенеративних стратегій [1].

В остеогенній диференціації ASCs беруть участь малі некодуєчі мікроРНК (міРНК), такі як міРНК-17, міРНК-23а та міРНК-31, а також цитокини. Зокрема, трансформуючий фактор росту β -1 (TGF- β 1) пригнічує експресію мікроРНК, що беруть участь у міогенному диференціюванні [1].

Wu M., Chen G., Li Y. P. зафіксували позитивний вплив TGF- β 1 у концентрації 5 нг/мл на міграцію

та проліферацію остеоцитів, потовщення до 35 % та подовження їх дендритних відростків, порівняно з таким в умовах без даного цитокину. Також під впливом 5 мг/кг TGF- β 1 у 2,75 раза було збільшено формування щільних контактів між остеоцитами. TGF- β 1-індуковані щільні контакти показали вищу швидкість передачі флуоресцентних барвників [2].

Трансформуючі фактори росту- β являють собою поліпептиди, що секретуються, і в основному зберігаються у вигляді латентного комплексу в позаклітинному матриксі й існують принаймні в трьох ізоформах: TGF- β 1, TGF- β 2 і TGF- β 3. У тому числі TGF- β 1 є найпоширенішим чинником зростання кісток людини, TGF- β 1 є індуктором проліферації остеобластів, диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин дорослої людини з кісткового мозку, а надлишкова експресія TGF- β 1 посилює хондрогенне диференціювання та проліферацію стовбурових клітин людини [3].

Передача сигналів TGF- β /кісткового морфогенного білка (BMP) бере участь у переважній

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення більшості клітинних процесів. TGF- β /BMP відіграють важливу роль у формуванні кісток та виконують інші регуляторні функції в організмі. TGF- β 1 може позитивно регулювати експресію Cx43 в остеокитах [4]. TGF- β 1-опосередковані ліганди Smad3 і Smad4 переміщуються в ядро. Cx43-опосередкована міжклітинна комунікація через щільні сполуки відіграє важливу роль у скелетній мережі, включаючи участь у резорбції ендокортикальної кістки та ремоделюванні кістки [5].

TGF- β 1-3 є унікальними багатофункціональними факторами росту, які в основному секретуються і зберігаються у вигляді латентного комплексу в позаклітинному матриксі. Біологічні функції TGF- β у дорослих можуть бути реалізовані тільки після активації ліганду, переважно у відповідь на збурення навколишнього середовища. Тимчасова та просторова активація TGF- β бере участь у залученні стовбурових клітин/клітин-попередників у процес регенерації та ремоделювання тканин [6].

При дослідженні цитокинового профілю крові у 20 пацієнтів віком від 20 до 55 років при переломі стегнової кістки відзначено вплив цитокінів на тяжкість ушкодження у початковій та пізній стадіях травми. Виявлено, що внутрішньоклітинна експресія цитокінів мала тенденцію до нормалізації на пізній стадії. У пізній фазі (10-й день) травми активність IL-8 та IL-6 підвищувалася, можливо, щоб компенсувати вищі рівні IL-1 β [7].

Гомеостаз кісток залежить від резорбції кісток остеокластами та утворення кісток остеобластами. Остеобласти та остеокласти можуть взаємодіяти між собою за допомогою прямого міжклітинного контакту та взаємодії позаклітинного матриксу. На активність остеобластів також впливають цитокіни, що вивільняються з резорбованого кісткового матриксу, такі як TGF- β та інсуліноподібний ростовий фактор-1 (IGF-1) [8].

Мета дослідження – на основі аналізу цитокінів та матриксноклітинних білків крові лабораторних щурів оцінити перебіг метаболічних процесів після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки алогенними кістковими імплантатами.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальна робота проведена з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин [9, 10] після ухвалення плану Комітетом із біоетики при Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (протокол № 191 від 22.04.2019).

В експерименті було проведено порівняльне дослідження метаболічних особливостей регенерації транскортикальних дефектів критичного розміру в метафізі стегнової кістки лабораторних

щурів при заповненні дефекту алогенними кістковими імплантатами та без заповнення. При цьому було використано 60 білих щурів-самців. З них 30 – 3-місячного віку і 30 – 12-місячного віку, яких рандомно поділили на чотири групи:

I – 15 щурів 3-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки;

II – 15 щурів 3-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки та заповнення його кістковим алоімплантатом;

III – 15 щурів 12-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки;

IV – 15 щурів 12-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки та заповнення його кістковим алоімплантатом.

Через 14, 28 і 90 діб після операції відповідно виводили з експерименту по 5 тварин кожної групи декапітацією під гексеналовим наркозом. При цьому проводили забір крові для біохімічних досліджень, що обумовлювало метод евтаназії.

Хірургічні втручання виконані в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньом'язово). Після вистригання шерсті на лівому коліні й оброблення ділянки антисептиком Бетадин® передньолатеральним доступом відкривали ділянку дистального метафіза стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект критичного розміру – мінімальний дефект, який не загоюється самостійно протягом життя тварини чи впродовж експерименту [11]. Для дистального метафіза стегнової кістки щурів мінімальний розмір критичного дефекту названий діаметром і глибиною 2,5 мм [12], а в разі діаметра 3,5 мм та глибини 4 мм автори [13] пропонують вже виконувати стабілізацію пластиною. В даному дослідженні обрано діаметр дефекту 3 мм, глибина 3 мм, що не потребує додаткової фіксації та перевищує мінімальний розмір критичного дефекта [12]. Циліндричні алоімплантати діаметром 3 мм, довжиною 3 мм розміщували в ділянці дефекту щурів в групах II та IV. В групах I та III дефект було залишено без заповнення. Після місцевої обробки антибіотиком пошарово зашивали м'язи та шкірну рану, ділянку хірургічного втручання обробляли антисептиком.

Підготовка кісткових алотрансплантатів

Донорами алотрансплантатів були 6-місячні щури (n=13), стегнові кістки яких видаляли після введення летальної дози анестетика (тіопентал натрію, 90 мг/кг внутрішньом'язово). Щоб видалити залишки крові та зберегти алогенну кістку донора стерильною, її зберігали в 10 % розчині перекису водню протягом двох годин. Для видалення жирів кістку витримували в розчині 96 % етилового спирту та 100 % діетилового ефіру (1:1)

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення протягом двох годин. Для зниження його антигенних властивостей, отриманих від залишкового неколагенового білка, кістки зберігали в розчині солей (0,45 М хлориду натрію, 0,1 М динатрію гідрофосфату) при -40°C протягом ночі. Потім стегнові кістки виймали і сушили за допомогою конвекційного нагрівача протягом 4–5 днів. Алотрансплантати (діаметр 3 мм, висота 3 мм) виготовляли з дистального метафіза стегнової кістки та стерилізували дозами опромінення від 15 до 25 кГр за допомогою лінійного прискорювача ЛУ-10 (10 МеВ; 10 кВт) [14]. Після стерилізації чотири зразки з кожної партії імплантатів перевіряли на стерильність з використанням рідкого тіогліколатного середовища для бактеріального культивування. Алотрансплантати вважали стерильними, якщо в живильному середовищі не було проростання колоній мікроорганізмів.

Лабораторні дослідження. Зібрану кров після природного зсідання звільняли від формених елементів 15-хвилинним центрифугуванням при 3000 об./хв. Надосадкову рідину відокремлювали і в ній вимірювали досліджувані показники.

У сироватці крові експериментальних тварин методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали вміст неколагенових білків (ОК, ОП) та цитокінових (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ТФР- β 1) маркерів метаболізму кісткової тканини. Дослідження виконані з використанням аналізатора імуноферментного «LisaScan» (Erba® Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина) у відповідності до інструкцій виробників наборів:

– ОК (набір «Human Osteopontin Platinum ELISA BMS2066/BMS2066TEN», Affymetrix Inc., eBioscience, Австрія);

– ОК (набір «N-MID® Osteocalcin ELISA», Immunodiagnostic Systems Limited, Великобританія);

– ІЛ-1 β (набір «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ», АО «ВЕКТОР-БЕСТ», А-8766, РФ);

– ІЛ-6 (набір «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», АО «ВЕКТОР-БЕСТ», А-8768, РФ);

– ТФР- β 1 (набір «Human TGF beta 1 Platinum ELISA BMS249/4 / BMS249/4TEN», Affymetrix Inc., eBioscience, Австрія).

Аналіз даних був виконаний з використанням програм «IBM SPSS Statistics 20» та «Microsoft Office Excel 2007». Результати вимірювань представлені як медіана та квартилі (25 %, 75 %) Для порівняння двох груп використовували аналіз Манна – Уїтні. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [15].

Результати й обговорення. 14-а доба. 3-місячні щури.

На 14-у добу експерименту в 3-місячних щурів із заповненням дефектів алоімплантатами спостерігали відсутність достовірних розбіжностей

із такими у 3-місячних щурів із незаповненим дефектом за вмістом у сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-6 та остеокальцину (табл. 1). В той же час, у розглянутої групи мало місце перевищення показників групи порівняння у 1,29 раза за рівнем TGF- β ($p=0,008$) із у 1,09 раза нижчим рівнем остеопонтину ($p=0,046$).

14-а доба. 12-місячні щури.

У групі 12-місячних щурів без заповнення дефекту на 14-у добу зафіксовано перевищення вмісту ІЛ-1 у 1,38 раза, порівняно з показником 3-місячних щурів із аналогічними умовами лікування ($p=0,008$), що вказує на більш розвинений запальний процес.

У 12-місячних щурів із алоімплантатами, порівняно із даними 3-місячних тварин із алоімплантатами, спостерігалось перевищення у 1,38 раза за вмістом у сироватці крові ІЛ-1 ($p=0,008$) та у 1,12 раза за рівнем остеопонтину ($p=0,008$).

У 12-місячних щурів із алоімплантатами при порівнянні із показниками 12-місячних щурів із незаповненим дефектом зафіксовано достовірну різницю за рівнем TGF- β – його у сироватці крові щурів розглянутої групи було більше у 1,24 раза ($p=0,016$). Вміст остеопонтину у сироватці крові 12-місячних щурів із алоімплантатами був у 1,08 раза меншим, ніж у групі порівняння ($p=0,008$), що свідчить про активніші процеси ремоделювання кісткової тканини (табл. 1).

28-а доба. 3-місячні щури.

При аналізі цитокінового профілю крові 3-місячних щурів із незаповненим дефектом на 28-у добу вказано на більш високі значення ІЛ-1 (у 1,55 раза, $p=0,008$) та TGF- β (у 1,23 раза, $p=0,008$) рівня даних показників у 3-місячних щурів із незаповненим дефектом на 14-у добу експерименту (табл. 1).

На 28-у добу в 3-місячних щурів з алоімплантатами зафіксовано достовірне перевищення рівня 3-місячних щурів із незаповненим дефектом за величиною вмісту ІЛ-1 (у 1,57 раза, $p=0,008$), TGF- β (у 1,26 раза, $p=0,008$), остеокальцину (у 1,35 раза, $p=0,008$), що свідчить про активацію запального процесу. Водночас, остеопонтину, який гальмує кальцифікацію матриксу новозбудованої кістки, в сироватці крові щурів із алоімплантатами було у 1,09 раза менше, ніж у аналогічних тварин без заповнення дефекту ($p=0,016$), що вказує на меншу активність перебудови кісткової тканини.

У аналізованій групі щурів на 28-у добу при порівнянні із даними 3-місячних щурів аналогічного віку та умов заповнення дефекту на 14-у добу спостерігалось збільшення у 1,20 разів вмісту TGF- β ($p=0,008$) та остеокальцину у сироватці крові у 1,35 раза ($p=0,008$), що вказує на збільшення швидкості ремоделювання кісткової тканини на даний термін експерименту (табл. 1).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Таблиця 1. Цитокіни та матриксноклітинні білки сироватки крові у білих щурів різного віку після моделювання дефекту в метафізі стегнової кістки з заповненням алогенними кістковими імплантатами або без заповнення (Me, (25 %; 75 %))

Термін після втручання	Показники	Групи тварин			
		незаповнений дефект		алоімплантат	
		3-місячні щури, (n=5)	12-місячні щури, (n=5)	3-місячні щури, (n=5)	12-місячні щури, (n=5)
14 доба	інтерлейкін-1, пг/мл	0,197 (0,169; 2,16)	0,272 (0,248; 0,301) p ₁ =0,008	0,177 (0,153; 0,201) p ₂ =0,185	0,244 (0,210; 0,273) p ₁ =0,008 p ₂ =0,128
	інтерлейкін-6, пг/мл	0,449 (0,380; 0,501)	0,390 (0,325; 0,445) p ₁ =0,256	0,455 (0,325; 0,510) p ₂ =0,956	0,395 (0,375; 0,430) p ₁ =0,637 p ₂ =0,956
	трансформуючий фактор росту-β, нг/мл	2,217 (1,954; 2,383)	2,375 (2,284; 2,518) p ₁ =0,056	2,852 (2,614; 3,078) p ₂ =0,046	2,935 (2,764; 3,189) p ₁ =0,565 p ₂ =0,016
14 доба	остеокальцин, нг/мл	193,6 (174,8; 211,1)	170,9 (167,4; 191,2) p ₁ =0,116	199,6 (173,2; 220,1) p ₂ =0,865	180,7 (163,5; 197,9) p ₁ =0,265 p ₂ =0,956
	остеопонтин, нг/мл	13,16 (12,69; 14,03)	14,67 (14,05; 15,24) p ₁ =0,046	12,13 (11,49; 12,65) p ₂ =0,008	13,56 (13,01; 14,03) p ₁ =0,008 p ₂ =0,046
	інтерлейкін-1, пг/мл	0,306 (0,252; 0,366) p ₃ =0,008	0,423 (0,369; 0,502) p ₁ =0,046 p ₃ =0,008	0,479 (0,404; 0,530) p ₂ =0,008 p ₃ =0,856	0,634 (0,574; 0,694) p ₁ =0,008 p ₂ =0,008 p ₃ =0,008
28 доба	інтерлейкін-6, пг/мл	0,533 (0,435; 0,650) p ₃ =0,116	0,461 (0,385; 0,555) p ₁ =0,556 p ₃ =0,116	0,515 (0,465; 0,575) p ₂ =0,956 p ₃ =0,421	0,452 (0,401; 0,505) p ₁ =0,095 p ₂ =1,000 p ₃ =0,056
	трансформуючий фактор росту-β, нг/мл	2,725 (2,601; 2,943) p ₃ =0,008	2,866 (2,702; 3,037) p ₁ =0,856 p ₃ =0,008	3,427 (3,304; 3,669) p ₂ =0,008 p ₃ =0,008	3,634 (3,450; 3,836) p ₁ =0,865 p ₂ =0,008 p ₃ =0,008
	остеокальцин, нг/мл	198,5 (180,9; 219,3) p ₃ =0,856	185,0 (166,8; 203,7) p ₁ =0,456 p ₃ =0,456	268,4 (241,1; 286,4) p ₂ =0,008 p ₃ =0,008	245,6 (225,3; 262,2) p ₁ =0,665 p ₂ =0,008 p ₃ =0,008
	остеопонтин, нг/мл	13,25 (12,86; 13,96) p ₃ =0,256	15,19 (14,43; 15,92) p ₁ =0,008 p ₃ =0,456	12,21 (11,97; 12,95) p ₂ =0,046 p ₃ =0,956	13,89 (13,11; 14,38) p ₁ =0,008 p ₂ =0,016 p ₃ =0,965
90 доба	інтерлейкін-1, пг/мл	0,371 (0,338; 0,402) p ₃ =0,008 p ₄ =0,256	0,488 (0,461; 0,518) p ₁ =0,008 p ₃ =0,008 p ₄ =0,116	0,202 (0,182; 0,229) p ₂ =0,008 p ₃ =0,256 p ₄ =0,008	0,279 (0,255; 0,304) p ₁ =0,008 p ₂ =0,008 p ₃ =0,256 p ₄ =0,008
	інтерлейкін-6, пг/мл	0,312 (0,286; 0,334) p ₃ =0,008 p ₄ =0,008	0,318 (0,265; 0,354) p ₁ =1,000 p ₃ =0,116 p ₄ =0,008	0,297 (0,276; 0,318) p ₂ =0,856 p ₃ =0,008 p ₄ =0,956	0,284 (0,267; 0,308) p ₁ =1,000 p ₂ =0,256 p ₃ =0,008 p ₄ =0,956
	трансформуючий фактор росту-β, нг/мл	2,438 (2,395; 2,580) p ₃ =0,856 p ₄ =0,016	2,556 (2,473; 2,700) p ₁ =0,856 p ₃ =0,856 p ₄ =0,022	2,734 (2,645; 2,960) p ₂ =0,016 p ₃ =0,856 p ₄ =0,008	2,960 (2,736; 3,199) p ₁ =0,856 p ₂ =0,016 p ₃ =1,000 p ₄ =0,008

90 доба	остеокальцин, нг/мл	174,5 (153,2;190,8) $p_3=0,056$ $p_4=0,116$	163,9 (151,7; 175,2) $p_1=0,748$ $p_3=0,965$ $p_4=0,256$	239,4 (221,9; 255,8) $p_2=0,008$ $p_3=0,046$ $p_4=0,116$	213,6 (199,9; 239,7) $p_1=0,956$ $p_2=0,016$ $p_3=0,016$ $p_4=0,116$
	остеопонтин, нг/мл	12,24 (11,72; 12,54) $p_3=0,008$ $p_4=0,008$	13,48 (13,05; 14,02) $p_1=0,008$ $p_3=0,008$ $p_4=0,008$	10,73 (10,11; 11,23) $p_2=0,008$ $p_3=0,008$ $p_4=0,008$	11,33 (10,65; 11,96) $p_1=0,116$ $p_2=0,008$ $p_3=0,008$ $p_4=0,008$

Примітка 1. p_1 – порівняння показників у щурів різного віку з однаковим типом заповнення дефекту на однаковий термін після втручання.

Примітка 2. p_2 – порівняння показників групи з алоімплантатом з показниками групи з незаповненим дефектом у щурів однакового віку на однаковий термін після втручання.

Примітка 3. p_3 – порівняння показників на різних термінах експерименту у тварин одного віку та типу заповнення дефекту з показниками тієї ж групи на 14-у добу після операції.

Примітка 4. p_4 – порівняння показників у груп щурів однакового віку та типу заповнення дефекту на 90-у добу після втручання із показниками на 28-у добу після втручання.

28-а доба. 12-місячні щури.

У 12-місячних щурів із незаповненим дефектом, порівняно із показниками групи аналогічних 3-місячних тварин, на 28-у добу зазначено перевищення вмісту у крові ІЛ-1 у 1,38 раза ($p=0,008$), що є ознакою більш інтенсивного запального процесу на даний термін. Також у 12-місячних щурів із незаповненим дефектом спостерігалось достовірне перевищення даних групи порівняння за вмістом у сироватці крові остеопонтину – у 1,15 раза ($p=0,008$), що вказує на повільніший темп кальцифікації новозбудованої кісткової тканини у старших щурів.

Відповідно, у 12-місячних щурів із незаповненим дефектом на 28-у добу експерименту при порівнянні із даними аналогічних тварин на 14-у добу виявлено достовірне збільшення вмісту у крові ІЛ-1 у 1,56 раза ($p=0,008$) та TGF- β у 1,21 раза ($p=0,008$), що вказує на активацію запальних процесів на даний термін експерименту (табл. 1).

У 12-місячних щурів із алоімплантатами на 28-у добу мало місце достовірне перевищення рівня 3-місячних щурів на той же термін експерименту за вмістом ІЛ-1 у сироватці крові у 1,32 рази ($p=0,008$), що вказує на більшу активність запального процесу в старших тварин.

Також у 12-місячних щурів з алоімплантатами на 28-у добу за вмістом ІЛ-1 у сироватці крові спостерігалось перевищення показників групи 12-місячних щурів із незаповненим дефектом у 1,50 разів ($p=0,008$). Окрім того, у аналізованій групі тварин на 28-у добу відносно даних 12-місячних тварин без заповнення дефекту алоімплантатом було відзначено більші значення за TGF- β – у 1,27 раза ($p=0,008$), остеокальцину – у 1,33 раза ($p=0,008$). Остеопонтину в сироватці крові аналізованої групи щурів було у 1,09 раза менше, ніж у

тварин без алоімплантатів ($p=0,008$), що вказує на більш активні ремодельовальні процеси у кістковій тканині в умовах заповнення дефекту алоімплантатом.

При порівнянні цитокинового профілю крові у 12-місячних щурів із алоімплантатами на 28-у добу із показниками аналогічних щурів на 14-у добу виявлено перевищення за вмістом ІЛ-1 у 2,60 раза ($p=0,008$), TGF- β – у 1,24 раза ($p=0,008$) та остеокальцину – у 1,36 раза ($p=0,008$), що у сукупності можна трактувати як активацію обмінних процесів у кістковій тканині водночас із запаленням.

90-а доба. 3-місячні щури.

На 90-у добу досліді у 3-місячних щурів із незаповненим дефектом спостерігалось підвищення вмісту у сироватці крові ІЛ-1 у 1,88 раза ($p=0,008$) водночас із зниженням вмісту в крові ІЛ-6 у 1,44 раза ($p=0,008$), порівняно із даними аналогічних тварин на 14-у добу експерименту (табл. 1).

Зазначені зміни супроводжувалися вищими значеннями концентрації у крові TGF- β (у 1,10 раза, $p=0,008$), та низьким рівнем остеопонтину (у 1,08 разів, $p=0,008$) що вказує на помірну активацію процесів загоєння кісткового дефекту.

У 3-місячних щурів із незаповненим дефектом на 90-у добу, при порівнянні із даними аналогічної групи на 28-у добу, відзначено зниження у 1,71 раза рівня у крові ІЛ-6 ($p=0,008$) та TGF- β у 1,12 разів ($p=0,008$). Водночас, у 1,08 раза зменшувався вміст остеопонтину ($p=0,008$), що у сукупності можна трактувати як затихання метаболічної бурі, викликаній нанесенням ураження стегнової кістки.

У 3-місячних щурів із дефектом, заповненим алоімплантатами, на 90-у добу зафіксовано у 1,84 раза менші значення концентрації у крові ІЛ-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

1, ніж такі у 3-місячних щурів із незаповненим дефектом ($p=0,008$), та остеопонтину – у 1,14 раза ($p=0,008$). За вмістом у сироватці крові аналізованої групи тварин TGF- β та остеокальцину, навпаки, спостерігалось перевищення даних групи порівняння у 1,12 раза ($p=0,008$) та 1,37 раза ($p=0,008$) відповідно. У сукупності це означає активізацію репаративних процесів на фоні стихання запалення.

При порівнянні результатів обстеження 3-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу із даними аналогічних тварин на 14-у добу виявлено перевищення за вмістом у сироватці крові остеокальцину у 1,20 раза ($p=0,008$), вміст остеопонтину був, навпаки, меншим у 1,13 раза ($p=0,008$), що у сукупності свідчить про активацію формування кісткової тканини.

У 3-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу, порівняно із даними аналогічних експериментальних тварин на 28-у добу, зафіксовано зниження рівня у сироватці крові ІЛ-1 у 2,37 раза ($p=0,008$), TGF- β у 1,25 раза ($p=0,008$), остеопонтину – у 1,14 раза ($p=0,008$).

90-а доба. 12-місячні щури.

На 90-у добу 12-місячні щури із незаповненим дефектом мали у сироватці крові більше ІЛ-1, ніж такі ж 3-місячні, у 1,32 раза ($p=0,008$) та остеопонтину у 1,11 раза ($p=0,008$), що, відповідно, є ознакою більш виразних запальних процесів та пригнічення процесу формування кісткової тканини в аналізованій групі, ніж у групи порівняння.

Водночас, у 12-місячних щурів із незаповненим дефектом на 90-у добу мало місце перевищення даних аналогічних тварин на 14-у добу експерименту за вмістом ІЛ-1 у сироватці крові у 1,79 раза ($p=0,008$), що також може свідчити про подальший розвиток запальних процесів у щурів аналізованої групи. Водночас мало місце зниження у 1,08 раза рівня остеопонтину в сироватці крові ($p=0,008$), що є ознакою пришвидшення мінералізації новозбудованої кісткової тканини.

При порівнянні показників цитокинового профілю 12-місячних щурів із незаповненим дефектом на 90-у добу із таким у аналогічних щурів на 28-у добу виявлено достовірне зниження концентрації у сироватці крові ІЛ-6 (у 1,45 раза, $p=0,008$), що вказує на затихання запалення, і, водночас, зменшення вмісту в сироватці крові TGF- β у 1,12 раза ($p=0,008$), що характеризує цю ситуацію як згасання формування нової кісткової тканини. В той же час, у 1,13 раза зменшувався і рівень остеопонтину в сироватці крові, що є ознакою пришвидшення мінералізації вже синтезованого матриксу кісткової тканини.

У 12-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу зафіксовано перевищення показників відпо-

відних 3-місячних тварин за вмістом ІЛ-1 у сироватці крові у 1,38 раза ($p=0,008$), що є супутником більшої активності запалення у їх організмі.

В той же час, при порівнянні показників цитокинового ряду 12-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу із даними 12-місячних щурів із незаповненим дефектом відзначено у 1,74 раза менші значення вмісту ІЛ-1 у сироватці крові ($p=0,008$), що супроводжувалося більшим у 1,30 раза вмістом остеокальцину ($p=0,008$) та в 1,16 вищим вмістом TGF- β ($p=0,008$) у сироватці крові щурів аналізованої групи, що є ознакою інтенсивнішого ремоделювання кісткової тканини. Зазначене підтверджується меншим рівнем у сироватці крові остеопонтину (у 1,19 раза, $p=0,008$).

У сироватці крові 12-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу зафіксовано менший у 1,39 раза вміст у крові ІЛ-6, ніж у аналогічних експериментальних тварин на 14-у добу досліду ($p=0,008$). Також у аналізованій групі тварин у крові було більше у 1,18 раза остеокальцину ($p=0,008$), що також характеризує цю ситуацію як інтенсифікацію процесу перебудови кісткової тканини. Зазначене супроводжувалося зниженням у 1,20 раза вмісту остеопонтину в сироватці крові експериментальних щурів із алоімплантатами на 90-у добу, порівняно із таким на 14-у добу ($p=0,008$), що підтверджує раніше наведене припущення.

При порівнянні показників цитокинового профілю в сироватці крові 12-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу із даними аналогічних дослідних тварин на 28-у добу експерименту відзначено зниження у 2,27 раза вмісту ІЛ-1 ($p=0,008$), що притаманно затиханню запального процесу, та падіння у 1,23 раза вмісту у сироватці крові TGF- β ($p=0,008$), що є ознакою зменшення швидкості перебудови кісткової тканини. Проте вміст остеопонтину у сироватці крові дослідних щурів аналізованої групи поступався такому в аналогічних тварин на 28-у добу у 1,23 раза ($p=0,008$), що може свідчити про неоднозначні тенденції в аналізованій групі щурів на даний термін експерименту.

В експериментальних щурів обох вікових груп з алоімплантатами мало місце більш бурхливе підвищення виразності маркерів гострого запального процесу, особливо концентрації ІЛ-1 у сироватці крові, яка відображає розвиток запальної реакції, що, зокрема, є у науковому мейнстрімі [2] на 28-у добу досліду, після чого, на 90-у добу прослідковувалася тенденція до пригнічення даного процесу. В щурів із незаповненим дефектом навпаки, мало місце більш в'яле підвищення маркерів запалення і вони залишалися на відносно високому рівні до кінця експерименту, можливо,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
запальний процес заважав результативній перебудові кісткової тканини у зоні дефекту.

При дослідженні виявлено, що в усі терміни експерименту як у 3-місячних, так і у 12-місячних дослідних щурів із алоімплантатами, у сироватці крові було знайдено більшу кількість ТФР- β та остеокальцину, які є позитивними маркерами формування нової кісткової тканини, ніж таке у аналогічних щурів із незаповненим дефектом, зокрема, як вказано у D. Chavergі та ін. (2022) [3]. Це супроводжувалося меншою кількістю остеопонтину, який, за даними літератури, може за рахунок своєї хімічної структури гальмувати кальцифікацію кісткової тканини на кінцевих етапах її ремоделінгу, що збігається з даними J. Agagoneses та ін. (2022) [16].

У щурів із незаповненим дефектом рівень позитивного маркера формування нової кісткової тканини – вмісту остеокальцину в сироватці крові, поступово підвищувався протягом всього експерименту, тоді як у щурів із незаповненим дефектом величина зазначеного маркера спочатку підвищувалася на 28-у добу, а потім знову верталася до початкових значень, аналогічних таким на 14-у добу досліду, що є ознакою вичерпання регенераторних потенцій організму тварин в умовах відсутності заповнення зони дефекту кістково-пластичним матеріалом. У той же час виразність підвищення вмісту трансформуючого фактора росту- β є однаковою у тварин із обома видами впливу на зону дефекту і характеризується піком на 28-у добу експерименту та зменшенням проявів даного маркера ремоделювання кістки на 90-у добу досліду, що свідчить про необхідність додаткових зусиль для стимуляції регенераторних процесів в ураженій кістці для їх повного загоєння у придатні терміни.

Для старших тварин у всі досліджувані терміни експерименту був характерний виразніший прояв маркерів запалення, особливо, вмісту ІЛ-1 у сироватці крові, ніж такий у 3-місячних щурів, що супроводжувалося вищими значеннями негативного маркера кальцифікації – остеопонтину, що, можливо, пов'язано із віковими особливостями метаболізму, як вказано у D. Tateiwa, T. Kaito (2023) [17].

Висновки. 1. У всі досліджувані терміни в обох вікових групах експериментальних щурів в

умовах заповнення зони дефекту критичного розміру кістковим алоімплантатом відзначено біохімічні ознаки швидшого ремоделювання кісткової тканини, ніж у щурів із незаповненим дефектом, про що свідчать вищі значення вмісту трансформуючого фактора росту- β і остеокальцину, та менші – остеопонтину.

2. За даними результатів аналізу інтерлейкінів та матриксноклітинних білків сироватки крові експериментальних щурів в обох досліджених вікових групах із обома варіантами впливу на зону дефекту пік метаболічної активності припадав на 28-у добу експерименту, після чого ознаки даної активності знижувалися, переважно у групи тварин із незаповненим дефектом.

3. Для експериментальних щурів із незаповненим дефектом характерним є більш тривалий розвиток запального процесу, ніж такий у щурів із алоімплантатами, про що свідчить той факт, що у тварин із обома варіантами впливу на зону дефекту в обох вікових групах на 28-у добу спостерігалося підвищення рівня інтерлейкіну-1, але у тварин з алоімплантатами на 90-у добу мало місце повернення до нижчих цифр, аналогічних таким на 14-у добу досліду, а у випадку щурів із незаповненим дефектом виразність даного маркера гострого запалення залишалася на високому рівні.

4. У 12-місячних щурів на всі досліджені терміни та при обох варіантах впливу на зону дефекту зафіксовано активніший запальний процес та меншу швидкість кальцифікації новосинтезованого матриксу кісткової тканини, ніж у 3-місячних, що відображалося в достовірно вищому рівні інтерлейкіну-1 та остеопонтину в сироватці крові.

5. Результати аналізу вмісту досліджуваних цитокінів та матриксноклітинних білків сироватки крові експериментальних щурів 3- та 12-місячного віку із метафізарним дефектом критичного розміру в стегновій кістці на терміни 14–90 діб після втручання показали необхідність додаткової стимуляції регенераторного процесу у кістковій тканині.

Перспективи подальших досліджень. Автори вважають перспективними подальші дослідження у напрямку додаткового стимулювання ремоделювання кісткової тканини після використання алоімплантатів.

1. Function of microRNAs in the Osteogenic Differentiation and Therapeutic Application of Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) / W. M. Hodges, F. O'Brien, S. Fulzele, M. W. Hamrick // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – P. 2597–2600. PMID: 29207475 PMCID: PMC5751200. DOI: 10.3390/ijms18122597.
2. Wu M. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease / M. Wu, G. Chen, Y. P. Li // *Bone Res.* – 2016. – Vol. 4. – P. 16009–16010. PMID: 27563484 PMCID: PMC4985055. DOI: 10.1038/boneres.2016.9.
3. A pilot study of circulating levels of TGF- β 1 and TGF- β 2 as biomarkers of bone healing in patients with non-hypertrophic pseudoarthrosis of long bones / D. Chaverri, D. Vivas, S. Gallardo-Villares [et al.] // *Bone Reports.* – 2022. – Vol. 16. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101157.
4. Transforming Growth Factor-B1 Up-Regulates Connexin43 Expression in Osteocytes via Canonical Smad-dependent Signaling Pathway / W. Liu, Y. Cui, J. Sun [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2018. – Vol. 38 (6). PMCID: PMC6294634. PMID: 30482881. DOI: 10.1042/bsr20181678.
5. Connexin 43 channels are essential for normal bone structure and osteocyte viability / H. Xu, S. Gu, M. A. Riquelme [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30. – P. 436–448. PMID: 25270829. PMCID: PMC4333056. DOI: 10.1002/jbmr.2374.
6. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis / X. Xu, L. Zheng, Q. Yuan [et al.] // *Bone Res.* – 2018. – Vol. 6. – P. 2–4. PMID: 29423331. PMCID: PMC5802812. DOI: 10.1038/s41413-017-0005-4.
7. Impact of monocytic cytokines in polytrauma patients with orthopedics injuries / V. Sharma, N. Bhardwaj, S. Khurana [et al.] // *J. Clin. Orthop. Trauma.* – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 750–754. PMCID: PMC6611960 PMID: 31316249. DOI: 10.1016/j.jcot.2018.08.004.
8. Osteoblast-osteoclast interactions / X. Chen, Z. Wang, N. Duan [et al.] // *Connect. Tissue Res.* – 2018. – Vol. 259 (2). – P. 99–107. PMID: 28324674. PMCID: PMC5612831. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.
9. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу до документа: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text.
10. Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Стаття 26). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
11. A standardized critical size defect model in normal and osteoporotic rats to evaluate bone tissue engineered constructs / L. Poser, R. Matthys, P. Schawalder [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. DOI: 10.1155/2014/348635.
12. Local administration of aspirin with β -tricalcium phosphate/poly-lactic-co-glycolic acid (β -TCP/PLGA) could enhance osteoporotic bone regeneration / Z. S. Tao, X. J. Wu, W. S. Zhou [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2019. – Vol. 37. – P. 1026–1035. PMID: 31076895. DOI: 10.1007/s00774-019-01008-w.
13. Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats / U. Thormann, S. Ray, U. Sommer [et al.] // *Biomaterials.* – 2013. – Vol. 34. – P. 8589–8598. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.036.
14. Патент України № 119699 МПК (2019.01) А61К 35/32 (2015.01) А61F 2/28 (2006.01) А61Р 19/00. Спосіб виготовлення імплантаційного дегідратованого кісткового біоматеріалу алогенного походження [UA] / Корж М. О., Воронцов П. М., Сльота О. М., Воронцова М. П.; заявка № а201709455; заявл. 27.09.2017; опубл. 25.07.2019. – Бюл. № 14. – 6 с. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1372114/>.
15. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. М. Сесик. – М.: Практическая Медицина, 2011. – 480 с. ISBN: 978-5-98811-173-3. <https://nashol.biz/searchdoc/76748>.
16. Bone Response to Osteopontin-Functionalized Carboxyethylphosphonic Acid-Modified Implants. Experimental Study in a Minipig Model / J. Aragonese, N. López-Valverde, A. López-Valverde [et al.] // *Front. Mater.* – 2022. – Vol. 9. DOI: 10.3389/fmats.2022.914853.
17. Tateiwa D. Advances in bone regeneration with growth factors for spinal fusion: A literature review / D. Tateiwa, T. Kaito // *North American Spine Society Journal.* – 2023. – Vol. 13. DOI: 10.1016/j.xnsj.2022.100193.

REFERENCES

1. Hodges, W.M., O'Brien, F., Fulzele, S., & Hamrick, M.W. (2017). Function of microRNAs in the Osteogenic Differentiation and Therapeutic Application of Adipose-Derived Stem Cells (ASCs). *Int. J. Mol. Sci.*, 18(12), 2597-2600. PMID: 29207475 PMCID: PMC5751200. DOI: 10.3390/ijms18122597.
2. Wu, M., Chen, G., & Li, Y.P. (2016). TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res.*, 4, 16009-16010. PMID: 27563484 PMCID: PMC4985055. DOI: 10.1038/boneres.2016.9.
3. Chaverri, D., Vivas, D., Gallardo-Villares, S., Granell-Escobar, F., Pinto, J.A., & Vives, J. (2022). A pilot study of circulating levels of TGF- β 1 and TGF- β 2 as biomarkers of bone healing in patients with non-hypertrophic pseudoarthrosis of long bones. *Bone Reports*, 16. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101157.
4. Liu, W., Cui, Y., Sun, J., Cai, L., Xie, J., & Zhou, X. (2018). Transforming Growth Factor-B1 Up-Regulates Connexin43 Expression in Osteocytes via Canonical Smad-dependent Signaling Pathway. *Biosci. Rep.*, 38. PMCID: PMC6294634. PMID: 30482881. DOI: 10.1042/bsr20181678.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

5. Xu, H., Gu, S., Riquelme, M. A., Burra, S., Callaway, D., & Cheng, H. (2015). Connexin 43 channels are essential for normal bone structure and osteocyte viability. *J. Bone Miner. Res.*, 30, 436-448. PMID: 25270829. PMCID: PMC4333056. DOI: 10.1002/jbmr.2374.
6. Xu, X., Zheng, L., Yuan, Q., Zhen, G., Crane, J.L., Zhou, X., & Cao, X. (2018). Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res.*, 6, 2-4. PMID: 29423331. PMCID: PMC5802812. DOI: 10.1038/s41413-017-0005-4.
7. Sharma, V., Bhardwaj, N., Khurana, S., Aggarwal, R., Sharma, N., & Mathur, P. (2019). Impact of monocytic cytokines in polytrauma patients with orthopedics injuries. *J. Clin. Orthop. Trauma*, 10(4), 750-754. PMCID: PMC6611960 PMID: 31316249. DOI: 10.1016/j.jcot.2018.08.004.
8. Chen, X., Wang, Z., Duan, N., Zhu, G., Schwarz, E.M., Xie, C. (2018). Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect. Tissue Res.*, 259(2), 99-107. PMID: 28324674. PMCID: PMC5612831. doi: 10.1080/03008207.2017.1290085.
9. Verkhovna Rada Ukrainy. Evropeyska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvarin, sho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley [European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes]. International document of the Council of Europe. Strasburg. zakon.rada.gov.ua. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text [in Ukrainian].
10. Zakon Ukrainy № 3447-IV vid 21.02.2006 (Statia 26). Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia [Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 (Article 26). "On the Protection of Animals from Cruelty" On the protection of animals from cruel treatment]. zakon.rada.gov.ua. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> [in Ukrainian].
11. Poser, L., Matthys, R., Schawalter, P., Pearce S., Alini M., & Zeiter, S. (2014). A standardized critical size defect model in normal and osteoporotic rats to evaluate bone tissue engineered constructs. *Biomed. Res. Int.*, 2014. DOI: 10.1155/2014/348635.
12. Tao Z.S., Wu X.J., Zhou W.S., Wu, X.-J., Liao, W., Yang, M., Xu, H.-G., & Yang L. (2019). Local administration of aspirin with β -tricalcium phosphate/poly-lactic-co-glycolic acid (β -TCP/PLGA) could enhance osteoporotic bone regeneration. *J. Bone Miner. Metab.*, 37, 1026-1035. PMID: 31076895. DOI: 10.1007/s00774-019-01008-w.
13. Thormann, U., Ray, S., Sommer, U., Elkhassawna, T., Rehling, T., Hundgeburth, M., ... Alt, V. (2013). Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats. *Biomaterials*, 34, 8589-8598. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.036.
14. Korzh, M.O., Vorontsov, P.M., Slota, O.M., Husakm, V.S., & Vorontsova, M.P. (2019). Patent Ukrainy № 119699 MPK (2019.01) A61K 35/32 (2015.01) A61F 2/28 (2006.01) A61P 19/00. Sposib vyhotovlennia implantatsiynoho dehidratovanoho kistkovoho biomaterialu alohenoho pokhodzhennia [UA] [Patent of Ukraine No. 119699 MPK (2019.01) A61K 35/32 (2015.01) A61F 2/28 (2006.01) A61P 19/00. The method of manufacturing an implantable dehydrated bone biomaterial of allogeneic origin [UA]]. Retrieved from: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1372114/> [in Ukrainian].
15. Lang, T.A., & Sesik, M.M. (2011). *Kak opisivat statistiku v medicine. Annotirovannoje rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov* [How to describe statistics in medicine. An annotated guide for authors, editors, and reviewers]. Moscow: Prakticheskaja medicina. ISBN: 978-5-98811-173-3 [in Russian].
16. Aragonese, J., López-Valverde, N., & López-Valverde, A., (2022). Bone Response to Osteopontin-Functionalized Carboxyethylphosphonic Acid-Modified Implants. Experimental Study in a Minipig Model. *Front. Mater.*, 9. DOI: 10.3389/fmats.2022.914853.
17. Tateiwa, D., & Kaito, T. (2023). Advances in bone regeneration with growth factors for spinal fusion: A literature review. *North American Spine Society Journal*, 13. DOI: 10.1016/j.xnsj.2022.100193.

CYTOKINES AND MATRIX CELL PROTEINS IN THE BLOOD OF RATS OF DIFFERENT AGES AFTER FILLING OF THE DEFECT IN THE METAPHYSIS OF THE FEMUR BONE WITH ALOGENEOUS BONE IMPLANTS

©P. M. Vorontsov, F. S. Leontjeva, V. O. Tuljakov, O. V. Shevtsova

State institution "M. I. Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

SUMMARY. Cytokines and matrix cell proteins play an important role in the regulation of bone tissue healing.

The aim – based on the analysis of cytokines and matrix cell proteins in the blood of laboratory rats, to evaluate the course of metabolic processes after filling the defect in the metaphysis of the femur with allogeneic bone implants.

Material and Methods. A model of creating a transcortical defect of critical size in the femur metaphysis of white rats was used. The content of interleukin-1, interleukin-6, transforming growth factor- β , osteocalcin and osteopontin in blood serum was studied.

Results. In rats with allo-implants, the concentration of interleukin-1 increased on the 28th day, with a decrease, unlike animals with an unfilled defect, on the 90th day.

Rats with alloimplants had more transforming growth factor- β and osteocalcin and less osteopontin in serum than rats with an unfilled defect.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

In rats with allo-implants, the level of osteocalcin in blood serum gradually increased, and in rats with an unfilled defect, it increased on the 28th day and then decreased. The content of transforming growth factor- β was characterized by a peak on the 28th day and a decrease on the 90th day.

Older animals had higher levels of interleukin-1 and osteopontin.

Conclusions. When the defect was filled with an alloimplant, biochemical signs of faster bone tissue remodeling were noted than in rats with an unfilled defect.

Rats with an unfilled defect have a longer development of inflammation than rats with allo-implants. In rats with allo-implants, on day 90, inflammatory markers normalized, while in rats with an unfilled defect, they remained at a high level.

A more active inflammatory process and a lower calcification rate were recorded in 12-month-old rats than in 3-month-old rats, with higher serum levels of interleukin-1 and osteopontin.

Research results showed the need for additional stimulation of the regenerative process in bone tissue.

KEY WORDS: alloimplant; defect; modeling; regeneration; cytokine' matrix cell protein.

Отримано 30.04.2023

Електронна адреса для листування: vorontsov63@ukr.net