
EUROPEAN of Journal of Medicine

Has been issued since 2013.
ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. Vol.(4). № 2. Issued 4 times a year
Journals Impact Factor 2013 - 1,05

EDITORIAL STAFF

Dr. Bykov Anatolii – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (Editor-in-Chief)
Dr. Goncharova Nadezhda – Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia
Dr. Khodasevich Leonid – Sochi State University, Sochi, Russia
Dr. Gordon Kirill – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
PhD Ovechkin Denis – Sumy State University, Sumy, Ukraine

EDITORIAL BOARD

Dr. Gurovich Isaak – Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia
Dr. Pogorielov Maksym – Sumy State University, Sumy, Ukraine
Dr. Fazal ur Rehman – Aligarh Muslim University, India
Dr. Ryazantseva Natal'ya – Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The journal is registered by Federal Service for Supervision of Mass Media, Communications and Protection of Cultural Heritage (Russian Federation). Registration Certificate **PI № FS 77 – 54156** 17.05.2013.

Journal is indexed by: **CrossRef** (UK), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Electronic scientific library** (Russia), **Global Impact Factor** (Australia), **Open Academic Journals Index** (Russia), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Postal Address: 26/2 Konstitutcii, Office 6
354000 Sochi, Russian Federation

Website: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Founder and Editor: Academic Publishing
House *Researcher*

Passed for printing 16.06.14.
Format 21 × 29,7/4.
Enamel-paper. Print screen.
Headset Georgia.
Ych. Izd. l. 4,5. Ysl. pech. l. 4,2.

Circulation 500 copies. Order № 4.

European Journal of Medicine

2014

№

2



Издается с 2013 г. ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. № 2 (4). Выходит 4 раза в год.
Journals Impact Factor 2013 - 1,05

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Быков Анатолий – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия (Гл. редактор)

Гончарова Надежда – Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, Сочи, Россия

Гордон Кирилл – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Овечкин Денис – Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Ходасевич Леонид – Сочинский государственный университет, Сочи, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гурович Исаак – Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия

Погорелов Максим – Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Рязанцева Наталья – Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Фазаль ур Рехман - Алигархе мусульманский университет, Индия

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (Российская Федерация). Свидетельство о регистрации средства массовой информации **ПИ № ФС 77 – 54156** 17.05.2013.

Журнал индексируется в: **CrossRef** (Великобритания), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (США), **Global Impact Factor** (Австралия), **Научная электронная библиотека** (Россия), **Open Academic Journals Index** (Россия), **ULRICH's WEB** (США).

Статьи, поступившие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

Адрес редакции: 354000, Россия, г. Сочи,
ул. Конституции, д. 26/2, оф. 6
Сайт журнала: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Учредитель и издатель: ООО «Научный
издательский дом "Исследователь"» -
Academic Publishing House *Researcher*

Подписано в печать 16.06.14.
Формат 21 × 29,7/4.
Бумага офсетная.
Печать трафаретная.
Гарнитура Georgia.
Уч.-изд. л. 4,5. Усл. печ. л. 4,2.
Тираж 500 экз. Заказ № 4.

C O N T E N T S

Aleksandr N. Bitsadze Possibilities of Application of the Method of Biological Feedback in Resort Treatment of Patients with Cerebrovascular Diseases	52
Andrii N. Bushtruk Growth and Microhardness of the Rat's Tibia in Different Ages after Fracture Modeling	57
Ekaterina A. Filippova, Alexander V. Korobeynikov, Denis V. Lozhkarev Clustering of the Parameters of Rhythmographic Analysis of Man's Electrocardiogram ...	65
Oleh N. Mishenko, Ivan N. Babich, Natalia V. Zaytceva, Maxim V. Pogorielov Morphological Estimation of Bone Tissue in Peri-implant Zone if Using Dental Implants of Different Composition	72
Alexandr N. Oleshko Age Futures of Wound Treatment With Chitosan Films Application	87
Shakhnoza E. Usmanova, Abdusalol V. Yakubov, Abror A. Khamraev Assessment of the Impact of Some Inhibitors of Angiotensin-converting Ferment, Omeprazole and Their Combinations on the Frequency of Erosive Ulcerous Disorders of Gastric Mucosa When Administered with Indometacin	101

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 4, No. 2, pp. 52-56, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513
www.ejournal5.com



UDC 61

Possibilities of Application of the Method of Biological Feedback in Resort Treatment of Patients with Cerebrovascular Diseases

Aleksandr N. Bitsadze

Sanatorium complex "Sochi" Russian Defense Ministry, Russian Federation
354002, Sochi city, Kurortnyj Prospect, 94
Doctor of Medical Science

Abstract. The article studies the possibilities of the application of the principle of biological rheoencephalogram feedback in rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases in resort environment, detects positive dynamics of rheoencephalogram measures and the symptom index in the patients with vascular dyscirculatory encephalopathy with the use of functional biocontrol, which proves the clinical efficiency of the method of treatment and rehabilitation procedures, applied in the patients with cerebrovascular diseases.

Keywords: cerebrovascular diseases; biological feedback; resort treatment.

Введение. Цереброваскулярные заболевания являются актуальной проблемой неврологии, так как в значительной мере определяют качество и продолжительность жизни больных. Одним из проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности является сосудистая дисциркуляторная энцефалопатия (СДЭ), которая определяется как медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга с развитием диффузных мелкоочаговых изменений мозговой ткани [1]. По этиологическому принципу различают четыре варианта СДЭ: атеросклеротическая, гипертоническая, венозная и смешанная. Процесс хронического нарушения гемодинамики с гипоксическими и метаболическими изменениями в мозге определяет клиническую картину СДЭ. Выделяют три стадии СДЭ: 1 – умеренно выраженная, 2 – выраженная и 3 – резко выраженная [1, 2, 3].

Параклинической объективизацией состояния мозгового кровотока, эластико-тонических свойств краниocereбральных сосудов, их кровенаполнения, оценки состояния венозного оттока, цереброваскулярной реактивности у больных СДЭ является реоэнцефалограмма (РЭГ) [4, 5]. Информативность РЭГ возрастает при проведении исследований в процессе динамического наблюдения в период лечения [1].

Среди современных реабилитационных мероприятий при СДЭ заслуживает внимание метод функционального биоуправления с использованием биологической обратной связи (БОС). Этот метод представляет собой комплекс процедур, при проведении которых посредством специальных технических устройств человеку в реальном времени предъявляется информация о произвольных и непроизвольных функциях организма (биотехническая обратная связь), что позволяет развить навыки саморегуляции. В качестве управляемого параметра использовалась РЭГ. В настоящее время установлено, что биоуправление по РЭГ способствует тенденции к изменению реографических характеристик

артериального и венозного бассейнов мозга [6, 7]. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся применения этого метода в реабилитации больных СДЭ, остаются недостаточно изученными.

Целью исследования являлось изучение возможности применения принципа обратной связи по РЭГ в реабилитации больных СДЭ в санаторно-курортных условиях.

Материалы и методы. В исследование было включено 150 больных СДЭ. Основную группу составили 130 человек (68 мужчин и 62 женщины в возрасте от 49 до 68 лет), в комплексном санаторно-курортном лечении которых был использован метод БОС по РЭГ. 20 человек контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту, получали традиционное санаторно-курортное лечение без БОС-терапии.

Этиологическим фактором развития заболевания явились: гипертоническая болезнь, атеросклероз, венозная недостаточность, а также смешанная СДЭ.

Проводилась объективизация общесоматического, неврологического, нейропсихологического статуса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы с использованием: общеклинического и биохимического исследования крови с анализом липидного спектра и коагулограммы, исследования глазного дна. С помощью модифицированного теста «Самочувствие, активность, настроение» (на каждого пациента составлялся фиксированный опросник с оценкой жалоб по 4-х бальной системе) проводилось психологическое тестирование для определения состояния эмоционально-волевой сферы. Всем больным проводилось комплексное санаторно-курортное лечение, включающее климато- и бальнеотерапию, лечебную гимнастику, массаж, физиотерапевтическое лечение. Помимо этого, в лечебно-реабилитационные мероприятия больных СДЭ основной группы было включено функциональное биоуправление по РЭГ.

Тренинг проводился на программно-аппаратном комплексе для биоуправления «РЕАКОР». Регистрация и анализ РЭГ осуществлялся с помощью реографического полианализатора «РЕАН-ПОЛИ» научно-производственно-конструкторской фирмы «МЕДИКОМ МТД», Россия. Для регистрации и проведения процедур БОС использовалось бимастоидальное отведение, которое является общим поперечным отведением и в целом характеризует суммарный кровоток сосудов головного мозга. Выбор бимастоидального отведения обусловлен еще и тем, что в этом отведении в меньшей степени проявляются глазодвигательные и другие виды артефактов, которых не избежать при открытых глазах во время биотренинга по визуальному сигналу. Внешняя обратная афферентация осуществлялась в виде визуальных и акустических сигналов-стимулов.

Сценарий биоуправления, целью которого было повышение или понижение кровенаполнения сосудов, понижение или снижение венозного оттока, нормализации тонуса сосудов, подбирали в зависимости от исходных показателей РЭГ. На основании ряда исследований [4, 5, 6] и наших наблюдений РЭГ при СДЭ гипертонического генеза характеризовался снижением амплитуды волн, тонуса сосудов и пульсового кровенаполнения. При длительном воздействии артериальной гипертензии повышался тонус сначала мелких, а затем и крупных магистральных сосудов, увеличивалось периферическое сосудистое сопротивление, затруднялся венозный отток. При атеросклеротическом поражении наблюдалось изменение формы и увеличение времени восходящей части, сглаживание или исчезновение дополнительных волн, снижение амплитуды. Сосудистый тонус повышался, снижалась эластичность сосудистой стенки, повышалось сосудистое сопротивление. При смешанном генезе заболевания картину изменений РЭГ определял атеросклероз.

В динамике проводимых процедур биоуправления, цикл которых состоялся из 10 сеансов по 30 минут, изучались следующие параметры РЭГ: реографический индекс (РИ) в Ом, время распространения пульсовой волны (ВРПВ) в мс, показатель периферического сопротивления сосудов (ППСС), индекс венозного оттока (ИВО), дикротический индекс (ДИ) и диастолический индекс (ДСИ) в процентах. Количественными показателями РИ оценивали состояние пульсового кровенаполнения. Тонус сосудов характеризовался показателями ППСС, ДСИ, и ДКИ. ИВО указывал на венозный отток.

Результаты исследования. В результате проведенного лечения достоверно значимые изменения в изучаемых параметрах РЭГ произошли в основной группе больных. Так, РИ изменился с 0,105 до 0,114, что указывает на повышение кровенаполнения сосудов.

Повысился показатель эластичности магистральных артерий (ВРПВ – с 128,9 до 133,1), снизился показатель периферического сопротивления сосудов (ППСС – с 84,4 до 80,6), увеличился индекс венозного оттока (ИВО – с 21,7 до 23,9), снизился тонус артерий среднего калибра (ДКИ – 61,2–57,8) несколько понизился тонус посткапиллярно-венулярных сосудов (ДСИ– 65,1 – 63,0).

В контрольной группе наблюдалась тенденция к улучшению показателей РЭГ (ППСС – с 80,7 до 81,8), но в основном существенных изменений не отмечено (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследований параметров РЭГ в лечебно-реабилитационных мероприятиях больных СДЭ основной (с БОС-тренингом) и контрольной групп

Параметры РЭГ	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
РИ	0,105±0,06	0,114±0,04	0,104±0,045	0,102±0,038
ВРПВ	128,9±21,7	133,1±18,6	131,9±22,1	123,9±19,0
ППСС	84,4 ±19,8	80,6±20,8	80,7±18,0	81,8±18,5
ИВО	21,7±12,5	23,9±9,24	23,3±6,7	23,3±5,8
ДКИ	61,2±21,0	57,8±23,3	59,4±20,9	63,5±21,1
ДСИ	65,1±19,8	63,0±18,5	67,0±15,8	67,0±15,5

Как в основной, так и в контрольной группе выявлено снижение систолического и диастолического давления, однако убедительной разницы изменений показателей в группах не отмечено.

Клиническая картина СДЭ, выраженность симптоматики были обусловлены стадией заболевания. При первой стадии преобладали субъективные нарушения в виде головных болей, головокружений несистемного характера, повышенной утомляемости, раздражительности, снижением памяти, внимания, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна. Объективно выявлялась анизорефлексия, глазодвигательная недостаточность, симптомы орального автоматизма, дискоординаторные расстройства. При второй стадии в жалобах преобладала частота мнестико-интеллектуальных и эмоциональных нарушений, более выраженной становилась очаговая симптоматика, пирамидная недостаточность, дискоординаторный и амиостатический синдромы. Значимые изменения выраженности субъективных клинических симптомов после лечения выявились в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменений показателей по данным субъективных клинических симптомов до и после лечения

Симптомы	Основная группа				Контрольная группа			
	Степень выраженности симптомов (в баллах)				Степень выраженности симптомов (в баллах)			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Головная боль								
- до лечения	–	6	19	5	2	14	4	4
- после лечения	10	17	3	–	5	13	2	2
Головокружение								
- до лечения	4	10	14	2	3	12	5	–
- после лечения	6	18	6	–	7	10	3	–
Раздражительность								
-до лечения	–	18	12	–	–	13	7	–
- после лечения	11	13	16	–	8	10	2	–

Нарушение сна								
- до лечения	2	11	17	–	2	14	4	–
- после лечения	8	19	13	–	7	11	1	–

Примечание: 0 – отсутствие симптома, 1 – легкая степень выраженности, 2 – умеренная степень выраженности, 3 – тяжелая степень выраженности.

Количество больных с умеренной и тяжелой степенью выраженности головной боли уменьшились в основной группе с 80 % до 10 %, в контрольной – с 90 % до 75 %; с головокружением, соответственно, с 53,3 % до 20 % и с 85 % до 65 %; с раздражительностью – с 40 % до 20 % и с 35 % до 10 %, с нарушением сна – с 56,6 % до 10 % и с 20 до 5 %.

Заключение. Объективная регистрация и количественная оценка РЭГ с помощью программно-аппаратного комплекса позволяет использовать выбранный параметр для осознанного управления (саморегуляции) в заданном направлении. Изменение стратегии БОС-тренинга в зависимости от наличия дисфункции церебральных сосудов позволила не только улучшить показатели РЭГ, но также и субъективную оценку состояния самими больными СДЭ. Это еще раз подтверждает возможность произвольного управления произвольными функциями организма человека (тонус сосудов) при предъявлении параметра функции, который при обычных условиях либо не ощущается, либо ощущается слабо. Искусственное усиление с помощью технических средств информационной компоненты способствует активизации сенсорного контроля, осуществляющегося по принципу управления с отрицательной обратной связью. Таким образом, механизм действия метода можно объяснить с позиций концепции сенсорного синтеза [4, 7, 8, 9].

Изменение показателей РЭГ, а также степени выраженности субъективных симптомов указывает на клиническую эффективность метода в лечебно-реабилитационных мероприятиях, проводимых у больных СДЭ.

На основании полученных данных разработаны дифференцированные программы обучения методом биотехнического управления с использованием обратной связи по реоэнцефалограмме, направленные на коррекцию показателей РЭГ и улучшение кровообращения головного мозга. Таким образом, этот метод может успешно применяться для реабилитационного и восстановительного лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями на санаторно-курортном этапе.

Примечания:

1. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб., 1998. С. 33, 60.
2. Волошин П.В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. М., 2012. 687 с.
3. Минц А.Я. Атеросклероз мозговых сосудов. М., 1970. С. 36-60.
4. Шток В.Н., Ронкин М.А., Анзимиров В.Г. Дополнительные подходы к классификации типа и степени нарушений тонуса кранио-церебральных сосудов // Ж. Неврологии и психиатрии. 1996. № 1. С. 79-82.
5. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. Л., 1987. 263 с.
6. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике. М., 1997. С. 31-35, 58, 83.
7. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Теремнцева Е.С. Эффективность различных типов головной боли напряжения методом биологической обратной связи. // Ж. Неврологии и психиатрии. 2014. № 3. С. 29-33.
8. Лобзин В.С., Решетников М.М. Аутогенная тренировка. Л., 1986. 264 с.
9. Коган О.Г., Найдин В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. М., 1988. 195 с.

References:

1. Odinak M.M., Mikhailenko A.A., Ivanov Yu.S., Semin G.F. Sosudistye zabolevaniya golovnoy mozga. SPb., 1998. S. 33, 60.
2. Voloshin P.V. Lechenie sosudistyykh zabolevanii golovnoy i spinnoy mozga. M., 2012. 687 s.
3. Mints A.Ya. Ateroskleroz mozgovykh sosudov. M., 1970. S. 36-60.

4. Shtok V.N., Ronkin M.A., Anzimirov V.G. Dopolnitel'nye podkhody k klassifikatsii tipa i stepeni narusheniya tonusa kranio-tserebral'nykh sosudov // Zh. Nevrologii i psikhiiatrii. 1996. № 1. S. 79-82.
5. Yarullin Kh.Kh. Klinicheskaya reoentsefalografiya. L., 1987. 263 s.
6. Ronkin M.A., Ivanov L.B. Reografiya v klinicheskoi praktike. M., 1997. S. 31-35, 58, 83.
7. Sorokina N.D., Selitskii G.V., Terementseva E.S. Effektivnost' razlichnykh tipov golovnoi boli napryazheniya metodom biologicheskoi obratnoi svyazi. // Zh. Nevrologii i psikhiiatrii. 2014. № 3. S. 29-33.
8. Lobzin V.S., Reshetnikov M.M. Autogennaya trenirovka. L., 1986. 264 s.
9. Kogan O.G., Naidin V.L. meditsinskaya reabilitatsiya v nevrologii i neirokhirurgii. M., 1988. 195 s.

УДК 61

Возможности применения метода биологической обратной связи в санаторно-курортном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями

Александр Николаевич Бицадзе

ФГКУ "Санаторно-курортный комплекс "Сочинский" МО РФ, Российская Федерация
354002, г. Сочи, Курортный проспект, 94
Доктор медицинских наук

Аннотация. Изучены возможности применения принципа биологической обратной связи по реоэнцефалограмме в реабилитации больных с цереброваскулярными заболеваниями в санаторно-курортных условиях. Выявлена позитивная динамика показателей реоэнцефалограммы, а также степени выраженности субъективных симптомов у больных сосудистой дисциркуляторной энцефалопатией при использовании функционального биоуправления, что указывает на клиническую эффективность метода в лечебно-реабилитационных мероприятиях, проводимых у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; биологическая обратная связь; санаторно-курортное лечение.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.

ISSN: 2308-6513

E-ISSN: 2310-3434

Vol. 4, No. 2, pp. 57-64, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513

www.ejournal5.com

UDC 616

Growth and Microhardness of the Rat's Tibia in Different Ages after Fracture Modeling

Andrii N. Bushtruk

Sumy State University, Ukraine
40007, Sumy, R-Korsakova St., 2
PhD Student
E-mail: buzina76@mail.ru

Abstract. Bone injury is a powerful factor that leads to remodeling of the entire organ. When this change rate adjustment processes dependent on many factors including the age. There is strong evidence of changes in the skeleton of a young, mature and old age in terms of long bone injuries. But it is poorly understood changes in other age periods.

The aim of our work was to study bone growth and bone microhardness after defect modeling of the tibia in animals of different age periods.

Under sterile operating was applied defect of medial surface of the body with the middle third of the tibia. After 10, 15 and 24 days after defect application were study osteometric parameters and bone microhardness.

Tibia injury leads to disruption of the longitudinal growth processes in animals of young and adult ages, which is probably due to dysfunction of the epiphyseal growth plate. Also seen the development of periosteal reaction, which is accompanied by changes in the transverse dimensions of the bone. In animals of presenile and senile ages were not observe changes of bone growth parameters.

Microhardness bone tends to lower in animals of all ages. While in rats of young and adult ages observed normalization of this parameter to the 24 day, in animals of presenile and senile age there is a decrease of microhardness, which is a risk factor for recurrent fractures.

Keywords: bone; reparative osteogenesis; age; osteometriya; microhardness.

Введение. Скелет является важной составляющей организма как в метаболическом, так и в биомеханическом плане. Костная ткань относится к соединительной ткани и отличается от последней меньшей ригидностью и большей механической стойкостью [1]. Данные характеристики кости обеспечиваются за счет импрегнации коллагенового матрикса минеральными солями и зависят от функционирования неколлагеновых протеинов [2]. Благодаря высокой прочности кости скелета обеспечивают поддержку тела в пространстве и его форму, защищают мягкие ткани от механических повреждений и является вместилищем красного костного мозга. Минеральный компонент скелета служит резервуаром макро- и микроэлементов, которые в случае необходимости поступают в кровоток для обеспечения постоянства ионного состава. При этом благодаря процессам ремоделирования, кость является самовозобновляющейся

системой, меняет форму, массу и биомеханические свойства в соответствии с внешними механическим нагрузкам в течение всего периода жизни [3].

Травма кости является мощным фактором, который приводит к ремоделированию всего органа. При этом степень изменения процессов перестройки зависит от многих факторов, в том числе и от возраста. Имеются убедительные данные об изменениях в скелете в молодом, зрелом и старческом возрасте в условиях травмы длинных костей [4, 5]. При этом недостаточно изучены изменения в другие возрастные периоды.

Поэтому **целью** нашей работы было изучение роста кости и микротвердости костной ткани после моделирования дырчатого дефекта большеберцовой кости у животных различных возрастных периодов.

Материалы и методы исследования. Изучение особенностей механических параметров было проведено на 168 белых лабораторных крысах самцах 7 возрастных групп – подсосного возраста (15 дней), инфантильного (30 дней), ювенильного (80 дней), молодого (210 дней), зрелого возраста (435 дней), предстарческого (630 дней) и старческого возраста (810 дней).

Все животные были разделены на 2 серии – контрольную и экспериментальную. Контрольную серию животных составили интактные крысы 7 возрастных групп по 6 животных в каждой.

Животным экспериментальной серии (126 крыс) в условиях стерильной операционной наносился дырчатый дефект с медиальной поверхности тела средней трети большеберцовой кости. Травма была выполнена в месте, где отсутствуют мышцы и магистральные сосуды, для уменьшения общего травматизма. Дефект наносился стоматологическим бором диаметром от 1 до 2 мм в зависимости от возраста под наркотановым ингаляционным наркозом с использованием наркозного аппарата. Операционную рану зашивали, животных выводили из наркоза и удерживали в стационарных условиях вивария.

Крыс экспериментальной серии выводили из эксперимента через 10, 15 и 24 суток после перелома

Для изучения особенностей биомеханических и ростовых параметров костей скелета в возрастном аспекте использовали следующие методы исследования:

1. Остеометрия.

Кости взвешивали на аналитических весах с точностью до 1 мг и измеряли штангенциркулем с точностью до 0,1 мм. Определение остеометрических параметров плечевой кости проводили по следующим показателям: наибольшая длина кости, наибольшая ширина проксимального и дистального эпифизов, наибольшая ширина и передне-задний размер середины диафиза.

2. Определение микротвердости кости.

Изучение микротвердости проводили на приборе ПМТ-3 в середине дефекта и на расстоянии в 10 мм от него. Перед проведением исследования поверхность кости зашлифовывали и фиксировали образец на металлическом столике с помощью эпоксидных смол. Для определения микротвердости в исследуемый образец под действием нагрузки Р вдавливали алмазную пирамиду. В наших опытах величина нагрузки составила 0,1 кгс. После действия нагрузки на поверхности образца остается отпечаток в виде пирамиды с квадратным основанием [6]. Для определения числа твердости Н (кгс/мм²) нагрузку Р делят на условную площадь боковой поверхности отпечатка:

$$HV = 18544 \left(\frac{P}{d^2} \right),$$

где Р - нагрузка на пирамиду;

d - диагональ отпечатка.

Результаты и их обсуждение. По данным отечественных и зарубежных ученых, процессы репаративной регенерации дырчатого дефекта у лабораторных животных происходит за счет формирования интрамембранозной модели без формирования хряща и завершаются в период от 24 до 30 дней в зависимости от возраста [7]. Учитывая данные литературы, мы можем утверждать, что через 10 дней после травмы происходит формирование тканеспецифических структур с формированием коллагенового каркаса через 15 дней и его кальцификацией и началом перестройки через 24 суток [3].

Анализируя показатели остеометрии большеберцовой кости животных разного возраста после нанесения травмы отмечается изменение показателей продольного и поперечного роста. Как видно из графика (рис. 1), длина кости через 10 дней после травмы достоверно уменьшается у животных подсосного, инфантильного, ювенильного и молодого возраста. Разница с контролем составляет от 7,98% ($p \leq 0,05$) у животных молодого возраста до 9,45% ($p \leq 0,05$) у крыс ювенильного возраста. Уменьшение разницы с контролем происходит за счет задержки продольного роста, морфологическим субстратом которого является эпифизарная пластинка, расположенная между проксимальным эпифизом и диафизом большеберцовой кости. Травма приводит к высвобождению целого ряда биологически активных соединений – простагландинов, костных морфогенетических белков, медиаторов воспаления, которые способны влиять на пролиферативную активность клеток эпифизарного хряща и вызвать задержку роста [4]. Несмотря на наличие постоянного роста костей крыс [8], он замедляется у животных зрелого возраста и почти прерывается у животных предстарческого и старческого возраста. Это связано с уменьшением пролиферативной активности клеток ростового хряща, которые также становятся менее чувствительными к воздействию внешних и внутренних факторов влияния. В нашем исследовании мы наблюдаем отсутствие достоверной разницы с контролем для показателя продольного роста у животных зрелого и последующих возрастных периодов, что подтверждает сведения об уменьшении пролиферативной активности хондроцитов эпифизарной пластинки роста.

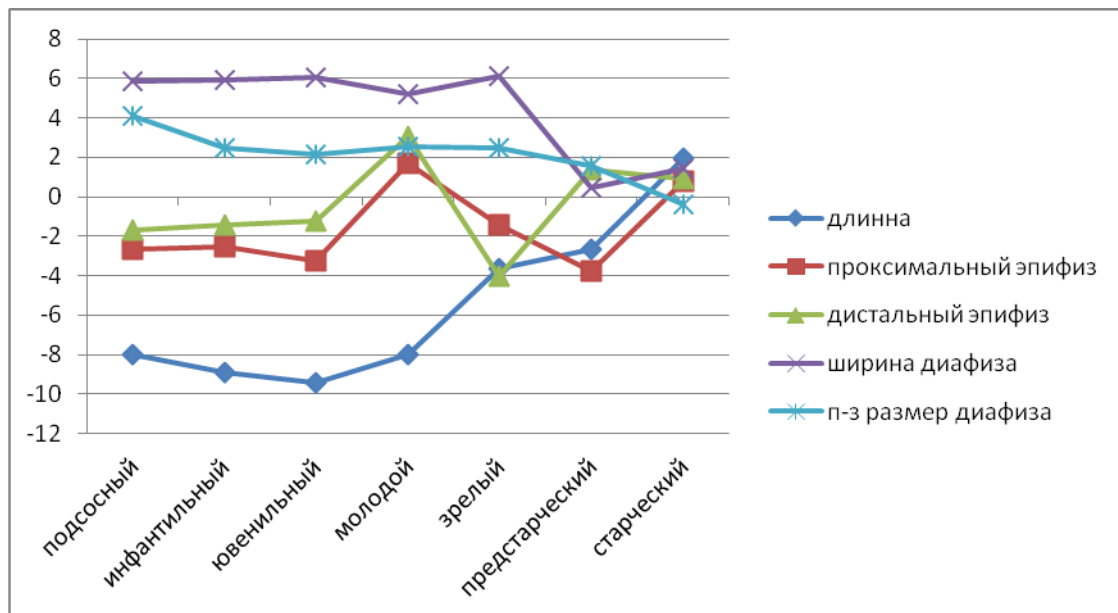


Рис. 1. Изменения остеометрических показателей большеберцовой кости животных разных возрастных групп через 10 дней после нанесения травмы

Кроме изменений процессов продольного роста отмечается нарушение показателей поперечных размеров диафиза. В эксперименте происходило нанесение дефекта с медиальной поверхности кости, поэтому основные изменения касаются показателей ширины органа. При этом отсутствуют достоверные изменения передне-заднего размера кости. Изменения ширины диафиза наблюдаются в диапазоне от 5,18% ($p \leq 0,05$) у животных молодого возраста до 6,09% ($p \leq 0,05$) - у крыс зрелого возраста. У животных предстарческого и старческого возраста не наблюдается изменений указанного показателя. Одним из возможных механизмов изменения ширины диафиза кости является развитие периостальной реакции. После нанесения перелома происходит активизация остеобластов, которые находятся под надкостницей и не выполняют синтетической функции в состоянии покоя [9]. После перелома за счет механической стимуляции и влияния медиаторов воспаления происходит их миграция в зону повреждения [3]. Кроме этого данные клетки приобретают способность синтезировать внеклеточный матрикс, что приводит к

активизации процессов аппозиционного роста и увеличение поперечных размеров диафиза. С возрастом происходит уменьшение пула остеобластических клеток надкостницы [8], что возможно является фактором отсутствия периостальной реакции у животных данной возрастной группы.

Ширина проксимального и дистального эпифизов на протяжении всех сроков наблюдения у животных разного возраста не меняется, что свидетельствует об отсутствии влияния травмы на показатели поперечного роста в отдаленных участках кости.

Через 15 дней наблюдения происходит уменьшение разницы с контролем для показателей продольного роста (рис. 2). Однако динамика является недостоверной, что позволяет говорить лишь о тенденции к восстановлению эпифизарного роста кости. У животных предстарческого и старческого возраста не происходит изменений длины кости.

У животных подсосных возраста происходит достоверное уменьшение ширины диафиза большеберцовой кости по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, что может свидетельствовать о высоком потенциале процессов ремоделирования. У животных всех других возрастных групп не происходит уменьшение ширины диафиза, что свидетельствует о выраженной периостальной реакции и меньшую выраженность процессов ремоделирования костной ткани. Как и в предыдущем сроке наблюдения не происходит достоверных изменений ширины передне-заднего размера диафиза и поперечных размеров эпифизов большеберцовой кости.

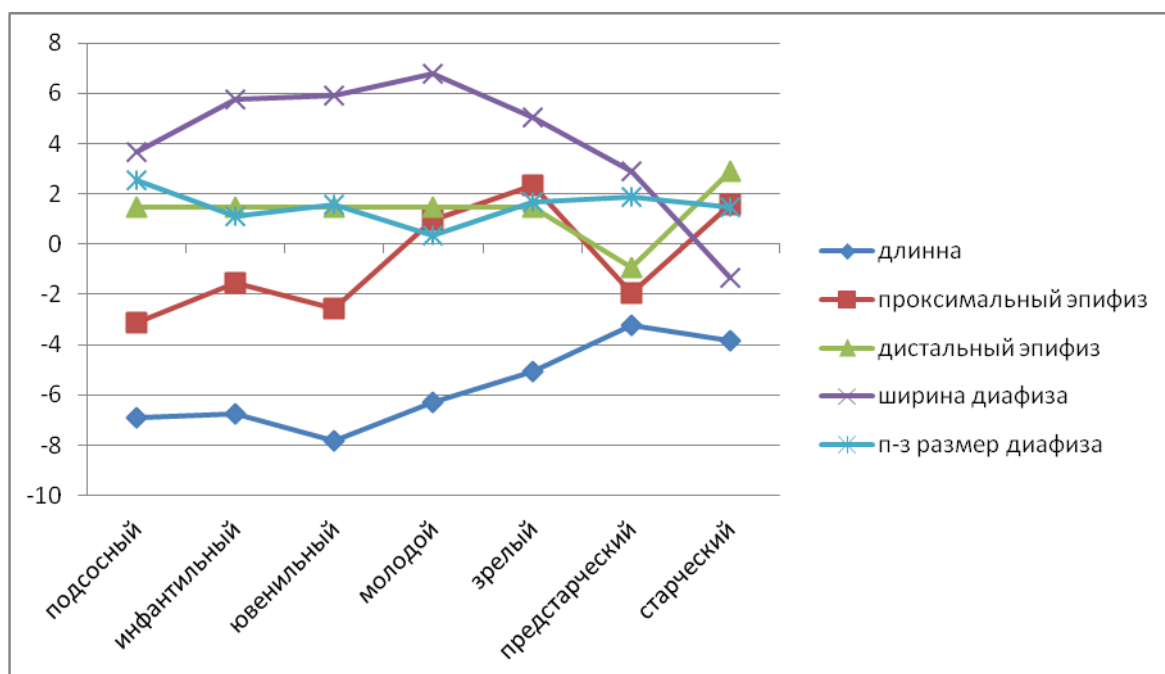


Рис. 2. Изменения остеометричных показателей большеберцовой кости животных разных возрастных групп через 15 дней после нанесения травмы

Через 24 дня после нанесения дефекта у животных подсосного возраста происходит активизация процессов продольного роста в травмированной кости (рис. 3). Разница с контролем является недостоверной и составляет лишь 2,93 % ($p \geq 0,05$). Хондроциты эпифизарного хряща животных данной группы имеют высокую пролиферативную активность и значительный потенциал регенерации, поэтому в течение 24 суток возможно их восстановление, что приводит к нормализации процессов продольного роста. У животных инфантильного, ювенильного и молодого возраста наблюдается тенденция к улучшению ростовых процессов, однако разница с контролем для длины кости является достоверной. Таким образом, задержка роста кости, вызванной ее травмой, остается значимой даже в условиях формирования костного регенерата.

В срок 24 суток после травмы происходит начало перестройки сформированного костного регенерата в соответствии с нагрузкой на конкретную кость. Таким образом, в настоящее время активизируются процессы остеокластической резорбции, направленные в

том числе и на элиминацию избыточной костной ткани [9]. Активизация этих процессов приводит к уменьшению поперечного размера кости у животных инфантильного, ювенильного и молодого возраста и отсутствия достоверной разницы с контролем.

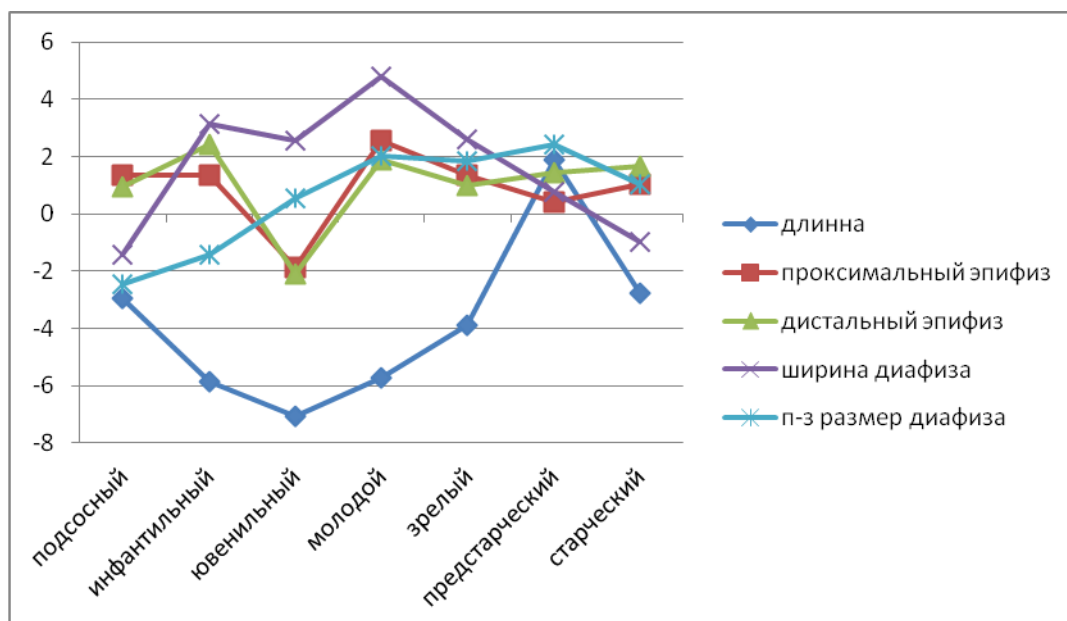


Рис. 3. Изменения остеометрических показателей большеберцовой кости животных разных возрастных групп через 24 дня после нанесения травмы

Показатель микротвердости предоставляет информацию о качестве костной ткани, которая имеет прямую зависимость как от ультраструктурного строения, так и от макроорганизации кости. Качество костной ткани обеспечивается в первую очередь за счет строения кристаллической фазы – ее соотношение с аморфной и от строения кристаллитов гидроксиапатита [10]. Большое значение в формировании качества кости также качество ее органической составляющей, в первую очередь коллагеновых волокон. Повреждения кости инициирует активацию процессов ремоделирования всей кости, что приводит к изменениям параметров микротвердости во все возрастные периоды. У животных контрольной серии наблюдается рост микротвердости с максимумом в зрелом возрасте и ее уменьшение у крыс старческого возраста, колеблясь при этом в диапазоне от 121,49 до 183,02 кг/см².

Травма большеберцовой кости приводит к уменьшению показателя микротвердости костной ткани. У крыс подсосного и молодого возраста наблюдается наименьшая разница с контролем, которая составляет 8,97 % ($p \leq 0,05$) и 9,11 % ($p \leq 0,05$) соответственно. У животных инфантильного, ювенильного, зрелого и предстарческого возраста число твердости уменьшается в диапазоне от 10,75 % ($p \leq 0,05$) до 12,45 % ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о наличии относительного равновесия между процессами резорбции и синтеза костной ткани в процессе ремоделирования. «Качество костной ткани» находится в пределах физиологических отклонений и может быть восстановлено в среднесрочной перспективе. При этом у животных старческого возраста происходит критическое уменьшение показателя твердости костной ткани, который является меньше контроля на 16,75 % ($p \leq 0,05$).

Через 15 и 24 суток после травмы не наблюдается дальнейшей потери «качества костной ткани» у животных от подсосного до зрелого возраста, однако микротвердость кости не восстанавливается (рис. 4). В течение всего репаративного остеогенеза происходят системные изменения в травмированном органе, что приводит к его перестройки на микроскопическом уровне [3]. При этом полное восстановление строения кости в соответствии с физиологическими нагрузками, которые действуют на орган, может завершаться в срок от 6 месяцев до 1,5 года. Отсутствие негативной динамики изменений микротвердости у животных указанных возрастных групп свидетельствует о равновесии в процессе ремоделирования травмированного органа.

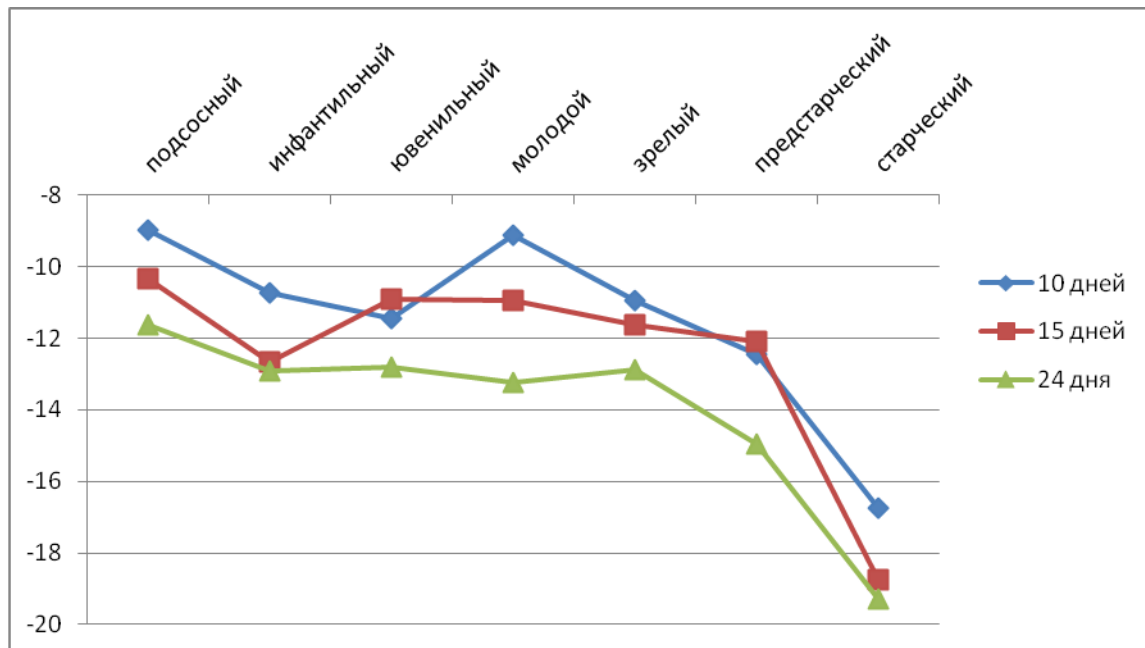


Рис. 4. Изменения числа твердости костной ткани большеберцовой кости животных разных возрастных групп в эксперименте

При этом у животных предстарческого возраста через 24 суток после травмы происходит рост разницы с контролем до 14,97 % ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об ухудшении микроскопического строения костной тканей. Уменьшение микротвердости у животных старческого возраста фиксируется в течение 15 и 24 суток после травмы. Механическое повреждение кости запускает процессы ремоделирования, однако, как известно, у особей старческого возраста процессы резорбции преобладают над синтезом [11, 14], что является одним из механизмов развития сенильного остеопороза. Таким образом, травма является пусковым механизмом ремоделирования, а физиологическое преимущество остеокластов резорбции приводит к ухудшению «качества костной ткани» у животных предстарческого и старческого возраста. Низкий уровень физической активности обуславливает недостаточную стимуляцию ОБ и снижает интенсивность процессов костеобразования [15, 16]. Так, доказано, что механическая стимуляция непосредственно активирует ионные каналы клеток зоны регенерата и запускает каскад реакций, связанных с синтезом веществ внеклеточного матрикса [12].

Другой возрастной особенностью метаболизма костной ткани является снижение синтеза коллагена и неколлагеновых костных протеинов. Нарушается также процесс формообразования коллагеновых волокон в межклеточном веществе кости. Уменьшается биосинтез и изменяется соотношение протеогликанов, а также кристаллическая и аморфная фазы минерального компонента, что не может не отражаться на скорости остеорепаляции [4]. Происходит снижение биохимических маркеров костного метаболизма в крови – Gla-белка и щелочной фосфатазы, играющих значительную роль в минерализации кости. Также возможно замедление ремоделирования в связи со снижением активности генов в клетках регенерата у лиц пожилого возраста (13). Таким образом, совокупность ряда факторов у животных предстарческого и старческого возраста приводит к снижению числа твердости до 24 суток наблюдения и может привести к повторным переломам.

Выводы.

1. Травма большеберцовой кости приводит к нарушению процессов продольного роста у животных молодого и зрелого возраста, что возможно связано с нарушением функционирования эпифизарной пластинки роста. Также наблюдается развитие периостальной реакции, что сопровождается изменениями поперечных размеров кости. У животных предстарческого и старческого возраста не наблюдается изменений параметров роста кости.

2. Микротвердость костной ткани имеет тенденцию к снижению у животных всех возрастных групп. При этом у крыс молодого и зрелого возраста наблюдается нормализация данного параметра к 24 дню наблюдения, в то время как у животных предстарческого и старческого возрастов происходит снижение микротвердости, что является фактором риска развития повторных переломов.

References:

1. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts / F. Shapiro / *Eur Cell Mater.* 2008. Vol. 15. P. 53-76.
2. Bone morphogenetic proteins/ Towler Dwight / *Blood.* 2009. Vol. 114(10). P. 2012-2013.
3. A review of fracture healing/ Webb J.C.J., Tricker J. / *Current Orthopaedics.* 2000. Vol. 14. P. 457-463.
4. The effect of age on gene expression in adult and juvenile rats following femoral fracture / B.J. Desai, M.H. Meyer, S. Porter [et all] / *J. Orthop. Trauma.* 2003. Vol. 17. P. 689-698.
5. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone/ J. Y.Rho, L.Kuhn-Spearing, P.Zioupos / *Med. Eng. Phys.* 1998. Vol.20. P. 92-102.
6. Stephen C. C. Bone mechanics handbook / C.C. Stephen. / *Informa Health Care.* 2001. 980 p.
7. Characterization and in vivo evaluation of chitosan-hydroxyapatite bone scaffolds made by one step coprecipitation method / S.N. Danilchenko, O.V. Kalinkevich, M.V. Pogorelov [et. all] / *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2011. Vol. 96A, № 4. P. 639 – 647
8. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage/ Ding M./ *Acta Othop. Scand.* 2000. Vol.29. P. 1-45.
9. The cell biology of osteoclast function / H.K. Vaananen, H. Zhao, M. Mulari, J.M. Halleen / *J. Cell. Sci.* 2000. №3. P. 377-381.
10. Mechanical testing of bone and the bone-implant interface / Yuehuei H. An, Robert A./ *Draughn.* CRC Press. 2000. 624 p.
11. Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response / Bignon, A., Chouteau, J., Chevalier, J. / *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2003. Vol. 14(3). P. 1089-1097.
12. Mechanical stimulation alters tissue differentiation and molecular expression during bone healing / Palomares Kristy T. Salisbury, Gleason Ryan E., Mason Zachary D. [et all] / *J Orthop Res.* 2009. Vol. 27(9). P. 1123-1132.
13. Perspective: On our age-related bone loss: Insights from a new paradigm / H.M. Frost / *J Bone Miner Res.* 1997. Vol. 12. P. 1539-1546.
14. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications / H.M. Frost / *Anat Rec.* 2001. Vol. 262. P. 398-419.
15. Perspectives: The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis / H.M. Frost / *J Bone Miner Res.* 1992. Vol. 7. P. 253-261.
16. Perspective: Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanical in skeleton physiology, disease, and research / H.M. Frost, J.L. Ferretti, W.S.S. Jee / *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 62. P. 1-7.

УДК 616

Параметры роста и микротвердости большеберцовых костей крыс различного возраста после нанесения перелома

Андрей Николаевич Буштрук

Сумский государственный университет, Украина
40007, Сумы, ул. Р-Корсакова, 2
Аспирант
E-mail: buzina76@mail.ru

Аннотация. Травма кости является мощным фактором, который приводит к стимуляции ремоделирования всего органа. Скорость и направленность процессов ремоделирования зависит от многих факторов, включая возраст. Существуют убедительные доказательства изменений параметром роста и микротвердости скелета животных молодого, зрелого и старческого возраста при повреждении кости. В то же время недостаточно изучены изменения данных параметров в других возрастных периодах.

Целью нашей работы было изучение роста кости и микротвердости костной ткани после моделирования дырчатого дефекта большеберцовой кости у животных различных возрастных периодов.

В условиях стерильной операционной наносился дырчатый дефект с медиальной поверхности тела средней трети большеберцовой кости. Через 10, 15 и 24 дня после нанесения дефекта были исследованы параметры роста и микротвердости исследуемых костей.

Травма большеберцовой кости приводит к нарушению процессов продольного роста у животных молодого и зрелого возраста, что возможно связано с нарушением функционирования эпифизарной пластинки роста. Также наблюдается развитие периостальной реакции, что сопровождается изменениями поперечных размеров кости. У животных предстарческого и старческого возраста не наблюдается изменений параметров роста кости.

Микротвердость костной ткани имеет тенденцию к снижению у животных всех возрастных групп. При этом у крыс молодого и зрелого возраста наблюдается нормализация данного параметра к 24 дню наблюдения, в то время как у животных предстарческого и старческого возрастов происходит снижение микротвердости, что является фактором риска развития повторных переломов.

Ключевые слова: кость; репаративный остеогенез; возраст; остеометрия; микротвердость.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 4, No. 2, pp. 65-71, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513
www.ejournal5.com



UDC 004.93 + 616.12-008.31

Clustering of the Parameters of Rhythmographic Analysis of Man's Electrocardiogram

¹Ekaterina A. Filippova
²Alexander V. Korobeynikov
³Denis V. Lozhkarev

¹Izhevsk State Technical University named after MT Kalashnikov, Russian Federation
E-mail: katty.filip @ gmail.com

²Kamsky Institute of Humanities and engineering technologies, Russian Federation
PhD, Associate Professor

³Izhevsk State Technical University named after MT Kalashnikov, Russian Federation

Abstract. The article considers the clustering of the parameters of man's heart rate variability. The technique of parameters calculation and diagrams of rhythmographic analysis construction are presented. The algorithm of conceptual clustering Cobweb, modified for quantitative data, is used for parameters clustering. The results of the experiments prove the efficiency of the division of the learning range of electrocardiograms into the groups similar in terms of rhythmographic parameters. The practical application of the offered method as a part of the software support of electrocardiograms analysis will enable to provide operational evaluation of the rhythmographic nature of heart function in the course of screening examinations or in the emergency medicine for diagnosing and prediction.

Keywords: electrocardiogram; ECG; heart rate variability; rhythmography; clustering; Cobweb algorithm; emergency medicine.

Введение. Электрокардиография (ЭКГ) – это наиболее широко известный метод неинвазивного (бескровного) исследования состояния сердечно-сосудистой системы организма [1]. Одной из основных методик анализа ЭКГ является анализ variability сердечного ритма (ВСР, другие названия: кардиоинтервалография, КИГ, ритмография) – это исследование изменчивости ритма следования кардиоциклов. Длительность последовательных кардиоциклов нормального ритма меняется с течением времени. Величину и скорость этих изменений определяют значения показателей ВСР. ВСР отражает работу сердечно-сосудистой системы и работу механизмов регуляции организма человека.

В данной работе рассматривается кластеризация параметров variability сердечного ритма человека. Практическое применение предлагаемого метода в составе программного обеспечения анализа электрокардиограмм позволит проводить оперативную оценку ритмографического характера сердечной деятельности при скрининговых обследованиях или в медицине катастроф для целей диагностики и прогноза.

Исходными данными для анализа служит сигнал ЭКГ (рис. 1). Модель сердечного ритма представлена на рис. 2.

Последовательность этапов анализа ЭКГ: предварительная обработка ЭКГ, выделение кардиоциклов, анализ ВСР.



Рис. 1. Пример сигнала ЭКГ

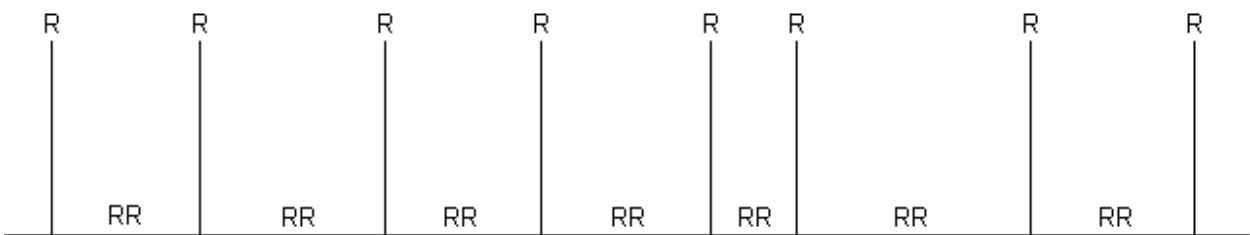


Рис. 2. Модель сердечного ритма

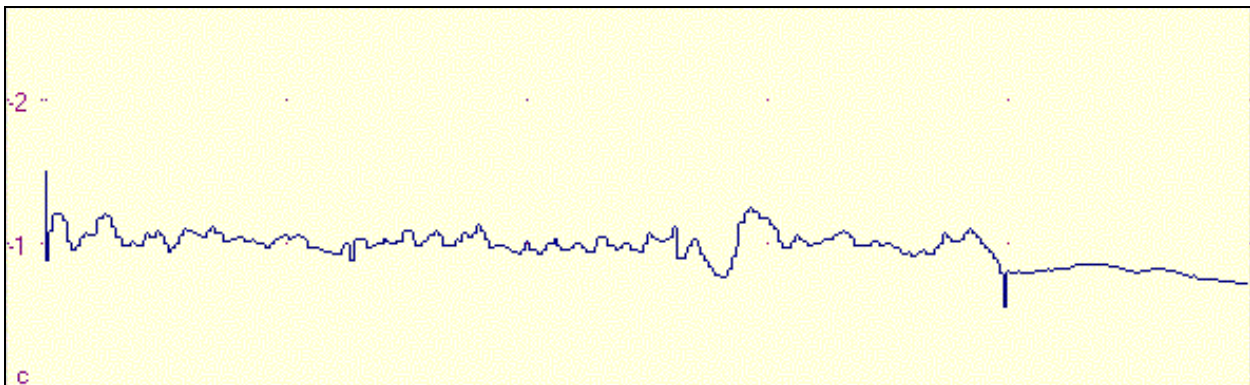


Рис. 3. Пример ритмограммы

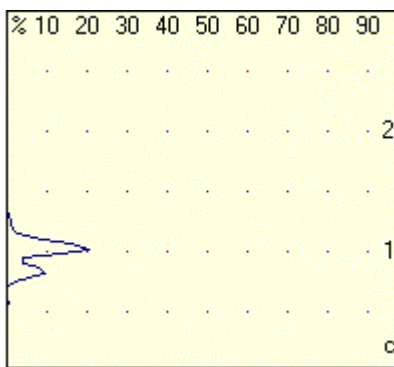


Рис. 4. Пример гистограммы

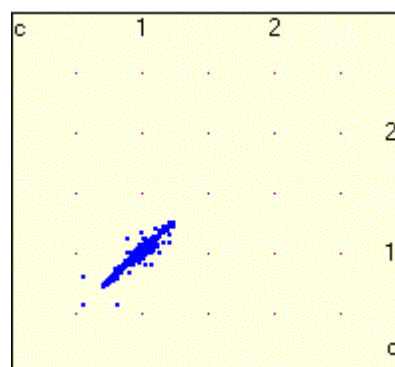


Рис. 5. Пример скатерограммы

Методика анализа ВСП. При анализе ВСП используют дополнительные диаграммы: ритмограмму (рис. 3), гистограмму (рис. 4) и скатерограмму (рис. 5) [2].

Ритмограмма – график вариационного ряда сердечных циклов, у которого по оси y отложены значения длительности кардиоцикла RR_i , а по оси x порядковые номера цикла i или время появления циклов t_i , что более предпочтительно, потому что в этом случае выдерживается временной масштаб графика. Ритмограмма является основным графиком и на её основе строятся остальные диаграммы.

Гистограмма – график сгруппированных значений RR -интервалов, где по одной оси откладывается их длительность, по другой – количество или процент от общего числа. Анализ гистограммы относят к геометрическим методам.

Скатерограмма (*Lorenz plot*) – это графическое отображение соответствия (корреляции) соседних RR -интервалов на 2-мерной координатной плоскости, по осям которой отложены временные значения интервалов RR_{i-1} и RR_i .

Статистический анализ ритмограммы выполняют по 2 методикам: по отечественному стандарту (по Баевскому) и по европейскому стандарту. Для полноты картины следует рассматривать оба стандарта.

По гистограмме определяются следующие параметры: M_0 – мода (мс), наиболее частое значение среди интервалов (пик); AM_0 – амплитуда моды (мс), доля циклов, соответствующая моде M_0 ; ΔX – вариационный размах (%), разность между длительностью наибольшего и наименьшего RR -интервалов.

Для статистического программного анализа используются следующие параметры анализа ВСП по Баевскому: ИВР – индекс вегетативного равновесия, определяет соотношение симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности; ВПР – вегетативный показатель ритма, позволяет судить о вегетативном балансе: чем меньше величина, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону преобладания парасимпатической регуляции; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, ПАПР отражает соответствие между уровнем функционирования синусового узла и симпатической активностью:

$$ИВР = \frac{AM_0}{\Delta X}; \quad ВПР = \frac{1}{M_0 \Delta X}; \quad ПАПР = \frac{AM_0}{M_0}. \quad (1)$$

Кластеризация показателей ВРС. При интерпретации показателей ВРС полученные значения следует отнести к той или иной условной группе значений – в пределах нормы или отклоняющееся от нормы. Целью же такой интерпретации является отнесение ритма записи ЭКГ конкретного пациента к одному из типов. Например ригидный синусовый ритм (со сниженной вариабельностью) является одним из симптомов острого инфаркта миокарда.

Для обучения системы анализа ВРС в части автоматического определения типа ритма целесообразно использовать методы кластерного анализа данных. Кластеризация [3] – это задача машинного обучения, в которой требуется разбить заданную выборку объектов (ситуаций) на непересекающиеся подмножества, называемые кластерами, так, чтобы каждый кластер состоял из схожих объектов, а объекты разных кластеров существенно отличались. Входные данные алгоритма кластеризации – это обучающая выборка, состоящая из m образцов: $A = \{a_1, \dots, a_m\}$. Для группировки образцов используется некая функция расстояния между ними $\rho(a_i, a_j)$. Необходимо произвести разбиение исходной выборки на непересекающиеся подмножества (кластеры), с таким условием, чтобы каждый кластер состоял из объектов, близких по метрике ρ , а объекты разных кластеров существенно отличались. При этом каждому объекту $a_i \in A$ приписывается метка (номер) кластера b_i .

Задача кластеризации – это задача раздела искусственного интеллекта, который изучает методы построения систем, способных обучаться. Эта задача относится к классу задач: обучение без учителя. Обучение без учителя отличается от обучения с учителем (классификации) тем, что метки кластеров b_i исходных образцов a_i изначально не заданы. Задача классификации решается на этапе применения результатов кластеризации.

Для решения задачи кластеризации (*clustering problem*) необходим набор неклассифицированных объектов и средства измерения подобия объектов. Целью кластеризации является организация объектов в классы, удовлетворяющие некоторому стандарту качества, например на основе максимального сходства объектов каждого класса.

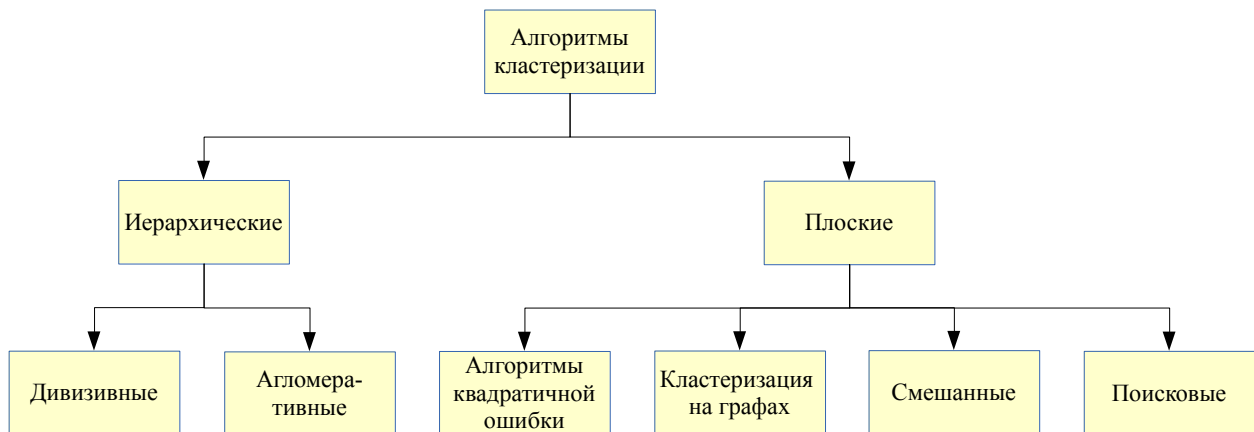


Рис. 6. Классификация методов кластеризации

Числовая таксономия (*numeric taxonomy*) – один из первых подходов к решению задач кластеризации. Числовые методы основываются на представлении объектов с помощью набора свойств, каждое из которых может принимать некоторое числовое значение. При наличии корректной метрики подобия каждый объект (вектор из n значений признаков) можно рассматривать как точку в n -мерном пространстве. Мерой сходства двух объектов можно считать расстояние между ними в этом пространстве. На рис. 6 представлена классификация известных методов кластеризации [4].

Алгоритм концептуальной кластеризации. В отличие от традиционной кластеризации, которая обнаруживает группы схожих объектов на основе меры сходства между ними, концептуальная кластеризация определяет кластеры как группы объектов, относящейся к одному классу или концепту – определённому набору пар атрибут-значение.

В алгоритме *Cobweb* [5] реализован инкрементальный алгоритм обучения, не требующий получения входных обучающих примеров одновременно до начала обучения. Решена проблема определения необходимого числа кластеров для разбиения входных данных – для определения количества кластеров, глубины иерархии и принадлежности категории новых экземпляров используется глобальная метрика качества. При предъявлении нового экземпляра алгоритм *Cobweb* оценивает качество отнесения этого примера к существующей категории и модификации иерархии категорий в соответствии с новым представителем. Критерием оценки качества классификации является полезность категории (*category utility*). Критерий полезности категории был определён при исследовании человеческой категоризации. Он учитывает влияние категорий базового уровня и другие аспекты структуры человеческих категорий.

Критерий полезности категории максимизирует вероятность того, что два объекта, отнесённые к одной категории, имеют одинаковые значения свойств и значения свойств для объектов из различных категорий отличаются. Полезность категории определяется формулой:

$$CU = \sum_{k=1}^n \sum_j \sum_i P(A_j = v_{ij}) P(C_k | A_j = v_{ij}) P(A_j = v_{ij} | C_k). \quad (2)$$

Значения суммируются по всем категориям C_k , всем свойствам A_j и всем значениям свойств v_{ij} . $P(A_j = v_{ij} | C_k)$ – предсказуемость, то есть вероятность того, что объект, для которого свойство A_j – принимает значение v_{ij} , относится к категории C_k . Величина $P(C_k | A_j = v_{ij})$ – предиктивность, то есть вероятность того, что для объектов из категории C_k свойство A_j принимает значение v_{ij} . Значение $P(A_j = v_{ij})$ – это весовой коэффициент, усиливающий влияние наиболее распространенных свойств. Благодаря совместному учету этих значений высокая полезность категории означает высокую вероятность того, что объекты из одной категории обладают одинаковыми свойствами, и низкую вероятность наличия этих свойств у объектов из других категорий.

Описанный выше вариант алгоритма *Cobweb* имеет недостаток, заключающийся в возможности работы только с качественными показателями. Данный недостаток

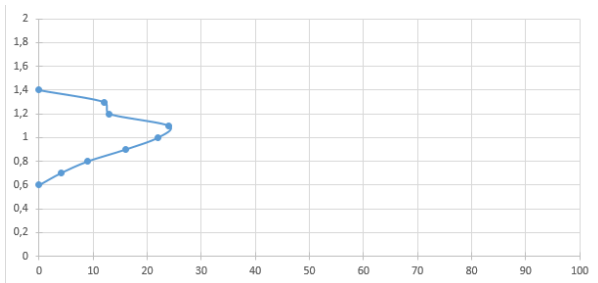
устраняется модификацией алгоритма для работы с количественными показателями [6].

- Кластер 0
Образец: ИВР 49, ПАПР 35, ВПР 3
- Кластер 1
Образец: ИВР 97, ПАПР 44, ВПР 3
Образец: ИВР 98, ПАПР 44, ВПР 3
- Кластер 2
Образец: ИВР 27, ПАПР 19, ВПР 2
- Кластер 3
Образец: ИВР 121, ПАПР 46, ВПР 4
Образец: ИВР 105, ПАПР 40, ВПР 4
Образец: ИВР 118, ПАПР 41, ВПР 4
- Кластер 4
Образец: ИВР 89, ПАПР 47, ВПР 3
Образец: ИВР 95, ПАПР 47, ВПР 3
- Кластер 5
Образец: ИВР 84, ПАПР 36, ВПР 3

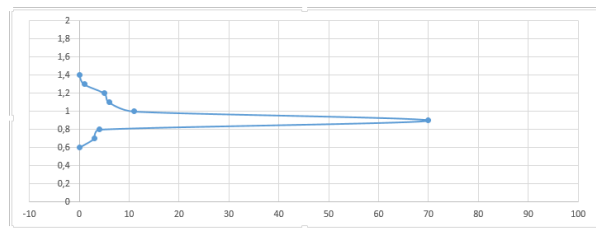
Рис. 7. Результат кластеризации статистических параметров

Результаты экспериментов. Для оценки применимости предложенного подхода были использованы 10 искусственно сгенерированных ритмограмм. Были построены гистограммы и вычислены статистические параметры согласно (1). Кластеризация образцов ритма, представленных параметрами выполнялась на основе модификация алгоритма *Cobweb* для количественно заданных показателей. В результате кластеризации был получен массив кластеров. Для проведения экспериментов было разработано программное обеспечение.

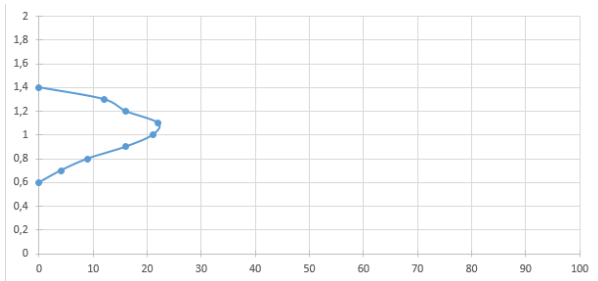
Результаты кластеризации представлены на рис 7. На рис. 8 представлены некоторые гистограммы образцов ритма.



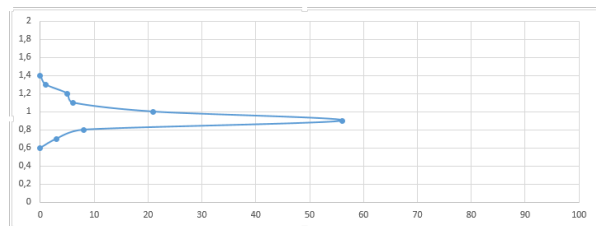
Кластер 1



Кластер 3



Кластер 1



Кластер 3

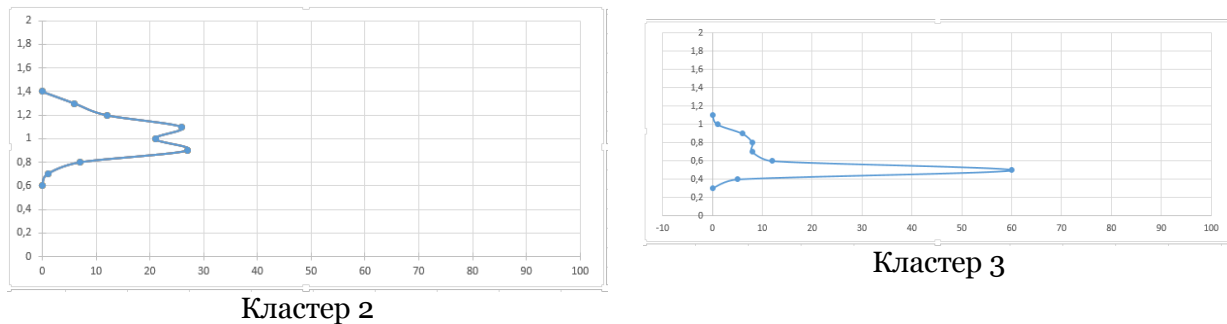


Рис. 8. Результат кластеризации гистограмм

Выводы. Результаты экспериментов подтверждают применимость кластеризации ритмографических параметров при анализе типа сердечного ритма. Практическое применение автоматического определения типа ритма требует дальнейших исследований.

Примечания:

1. Де Луна А. Б. Руководство по клинической ЭКГ. М.: Медицина, 1993. 704 с.
2. Коробейников А. В. Алгоритмы и комплексы программ мониторно-компьютерных систем для анализа морфологии и ритма электрокардиограмм: диссертация канд. техн. наук: 05.13.18, 05.11.16. Ижевск, 2004. 170 с.
3. Кошелева В. А. Концептуальная кластеризация как метод извлечения знаний из баз данных // IV международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Компьютерный мониторинг и информационные технологии». 13-14 мая 2008 г. URL: www.ami.nstu.ru/~vms/lecture/data_mining/kurs_klaster.htm (дата обращения 01.05.2014).
4. Филиппова Т. П., Коробейников А. В. Разработка методов кластеризации и классификации на основе алгоритма *Cobweb* // Информационные технологии в науке, промышленности и образовании: сб. тр. региональной научно-технической очно-заочной конференции. Ижевск: ИжГТУ, 2013. С. 110-115.
5. Люгер Д. Ф. Искусственный интеллект: стратегии и методы решения сложных проблем. 4-е изд. М.: Вильямс, 2003. 864 с.
6. Коробейников А. В., Исламгалиев И. И. Модификация алгоритма концептуальной кластеризации *Cobweb* для количественных данных с использованием нечеткой функции принадлежности // Приволжский научный вестник Ижевск: Самохвалов Антон Витальевич, 2013. № 3. С. 9-14.

References:

1. De Luna A. B. Rukovodstvo po klinicheskoy JeKG. M.: Medicina, 1993. 704 s.
2. Korobejnikov A. V. Algoritmy i komplekсы programm monitorno-komp'juternyh sistem dlja analiza morfologii i ritma jelektrokardiogramm: dissertacija kand. tehn. nauk: 05.13.18, 05.11.16. Izhevsk, 2004. 170 s.
3. Kosheleva V. A. Konceptual'naja klasterizacija kak metod izvlechenija znanij iz baz dannyh // IV mezhdunarodnaja nauchnaja konferencija studentov, aspirantov i molodyh uchenyh «Komp'juternyj monitoring i informacionnye tehnologii». 13-14 maja 2008g. URL: www.ami.nstu.ru/~vms/lecture/data_mining/kurs_klaster.htm (data obrashhenija 01.05.2014).
4. Filippova T. P., Korobejnikov A. V. Razrabotka metodov klasterizacii i klassifikacii na osnove algoritma Cobweb // Informacionnye tehnologii v nauke, promyshlennosti i obrazovanii: sb. tr. regional'noj nauchno-tehnicheskoy ochno-zaочноj konferencii. Izhevsk: IzhGTU, 2013. S. 110-115.
5. Ljuger D. F. Iskusstvennyj intellekt: strategii i metody reshenija slozhnyh problem. 4-e izd. M.: Vil'jams, 2003. 864 s.
6. Korobejnikov A. V., Islamgaliev I. I. Modifikacija algoritma konceptual'noj klasterizacii Cobweb dlja kolichestvennyh dannyh s ispol'zovaniem nechetkoj funkcii prinadlezhnosti // Privolzhskij nauchnyj vestnik Izhevsk: Samohvalov Anton Vital'evich, 2013. № 3. S. 9-14.

УДК 004.93 + 616.12-008.31

Кластеризация параметров ритмографического анализа электрокардиограммы человека

¹Екатерина Александровна Филиппова

²Александр Васильевич Коробейников

³Денис Вячеславович Ложкарев

¹Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова,
Российская Федерация
E-mail: katty.filip@gmail.com

²Камский институт гуманитарных и инженерных технологий, Российская Федерация
Кандидат технических наук, доцент

³Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова,
Российская Федерация

Аннотация. Рассматривается кластеризация параметров variability сердечного ритма человека. Изложена методика вычисления параметров и построения диаграмм ритмографического анализа. Для кластеризации параметров используется алгоритм концептуальной кластеризации Cobweb модифицированный для количественных данных. Результаты экспериментов подтверждают эффективность разделения обучающего множества образцов электрокардиограмм на группы похожих по характеру ритмографических параметров. Практическое применение предлагаемого метода в составе программного обеспечения анализа электрокардиограмм позволит проводить оперативную оценку ритмографического характера сердечной деятельности при скрининговых обследованиях или в медицине катастроф для целей диагностики и прогноза.

Ключевые слова: электрокардиограмма; ЭКГ; variability сердечного ритма; ВСР; ритмография; кластеризация; алгоритм Cobweb; медицина катастроф.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.

ISSN: 2308-6513

E-ISSN: 2310-3434

Vol. 4, No. 2, pp. 72-86, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513

www.ejournal5.com



UDC 616

Morphological Estimation of Bone Tissue in Peri-implant Zone if Using Dental Implants of Different Composition

¹Oleh N. Mishenko

²Ivan N. Babich

³Natalia V. Zaytceva

⁴Maxim V. Pogorielov

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine
69000, Zaporizhzhia, Prosp. Mayakovskogo, 26
Doctor of Medicine Sciences, Teaching assistant
E-mail: zircon-prior@i.ua

²Sumy State University, Ukraine
40007, Sumy, R-Korsakova St., 2
E-mail: vanothebig@mail.ru

³Zircon-Prior PE "Eksima"
69120, Zaporizhzhia, Kosygin St., 4, of. 1
Doctor of Medicine Sciences, Sales manager
E-mail: zircon-prior@i.ua

⁴Sumy State University, Ukraine
40007, Sumy, R-Korsakova St., 2
Doctor of Medicine Sciences, Professor
E-mail: pogorelov_max@mail.ru

Abstract. Modern implantology has a wide range of materials, which have established reputation throughout decades. The mostly wide used material is titanium and its alloys, which have demonstrated satisfactory biological properties and the lack of corrosion. Though, there are data on the possible spontaneous fatigue fractures of jaw because of the disconformity of the mechanical properties of the implant and the bone tissue and the forming of the connective tissue along the material.

This work compares the reaction of tissues to the implantation of different materials, both traditional (TiVT6, Ti-1, 3Si-20Nb, Ti-1, 9Si) and innovative, such as zirconium implants with hydroxylapatite coating with the use of microplasmous spraying. To evaluate the tissue reaction, stereoscanning microscopy with microanalysis was applied. It enables to evaluate both the morphology of peri-implant zone and detect the migration of implant elements into the surrounding tissues.

The results of the research have showed the advantages of the innovative materials, which become apparent in their high osteo-integration properties, providing adherence of implant to alveolar socket. Traditional materials have showed the migration of titanium and silicon into the surrounding tissues and the possible toxic impact on the osteoblastic differentiation.

Keywords: dental implant; peri-implant zone; bioceramic; zirconium; microplasmous spraying.

Введение. Использование сплавов на основе титана вызвало бурное развитие стоматологической имплантологии. Долгое время данные имплантаты были материалом выбора в стоматологии, что обусловлено их физическими и биологическими свойствами [1]. Титан характеризуется высокой стойкостью к коррозии, биоинертностью и высокими механическими свойствами. Многие исследования показали удовлетворительный рост костной ткани вокруг имплантата. Однако, данный материал имеет неудовлетворительное соотношение прочности-растяжения, что может вызывать развитие усталостных переломов [2, 3, 4]. Данные недостатки отсутствуют у имплантатов с составом – титан/алюминий/ванадий (Ti-6Al-4V), которые нашли широкое применение в стоматологии и ортопедии [5]. В тоже время последние исследования показывают возможность токсического влияния данных металлов на организм через способность к выделению алюминия и ванадия а также возможностью локальной тканевой реакции и иммунологического ответа [6, 7, 8].

Таким образом, поиск альтернативных имплантатов является актуальной задачей современной имплантологии. Имеются данные об использовании титан-циркониевых имплантатов, которые показали удовлетворительный биологический ответ и положительные отдаленные результаты. Введение циркония в имплант стабилизирует материал и предотвращает развитие реакции окружающих тканей, что приводит к полной интеграции протеза [9, 10]. В продолжение развития данного направления были разработаны керамические импланты из циркония, что позволило усилить биосовместимость [11]. Использование данного материала, по результатам исследований на моделях животных, показало отсутствие бактериальной нагрузки на поверхности материала, позитивный тканевой ответ и повышение остеоинтеграции [12, 13, 14].

В связи с тем, что металлы в чистом виде неспособны выдерживать функциональную нагрузку, которую несет имплантат, в практике мировой имплантологии возрастает заинтересованность имплантатами с биоактивным покрытием [15].

В настоящее время все более широкое распространение получают металлические имплантаты с покрытием из биокерамических материалов, где механическая прочность металлической основы сочетается с биологическими особенностями биокерамического покрытия. Эти материалы обладают тройным положительным эффектом: повышение скорости формирования костной ткани, возможность образования связи с костью (остеоинтеграция) и снижение образования продуктов коррозии металла. Одним из наиболее распространенных биокерамических материалов, применяющихся в качестве покрытий, является гидроксилapatит [16, 17].

Кроме гидроксилapatита, на поверхность имплантов наносился коллаген I типа, бисфосфонаты и факторы роста (костные морфогенетические белки) [18, 19]. В настоящее время доказательная база относительно преимуществ данных покрытий недостаточная, при этом данные материалы характеризуются значительной ценой. В свою очередь, при относительно низкой цене, гидроксилapatитные покрытия стимулируют адгезию ростовых факторов, что способствует дифференциации остеобластов и повышают остеоинтеграцию в зоне имплантации [16].

Для нанесения биокерамических покрытий из гидроксилapatита используют широкий круг различных методов (магнетронное напыление, электрофоретическое осаждение, золь-гель метод и др.) [20, 21, 22]. Метод нанесения покрытия обуславливает скорость резорбции гидроксилapatита и, соответственно, остеоинтеграционные свойства импланта. На данное время наиболее перспективным методом является плазменное напыление, получившее реальное практическое применение при производстве дентальных имплантатов системы Zircon-Prior.

Отличительными особенностями технологии микроплазменного напыления биокерамических покрытий, использованных в нашем исследовании, являются возможность управления соотношением кристаллической и аморфной фаз в покрытии, снижения степени разложения гидроксилapatита и опасности появления токсичных фаз (CaO), возможность формирования в покрытии нанотекстуры биокерамики,

соответствующей по своей морфологии костной ткани. В то же время, недостаточно исследована реакция тканей периимплантационной зоны на материалы различного состава, включая наноапатитное напыление.

Цель работы. Целью данного исследования было сравнение реакции костной ткани на имплантацию материалов различного состава и покрытия для определения оптимального состава зубных имплантатов.

Материалы и методы. Эксперимент по моделированию имплантации в кость группы зубных имплантатов был проведен на базе «Центра морфологических исследований» Сумского государственного университета. В эксперименте были задействованы кролики породы шиншилла в возрасте 4–5 месяцев, весом 3–3,5 кг, полученные из вивария Медицинского института Сумского государственного университета. Содержание животных и эксперименты проводились в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Планирование и проведение эксперимента было согласовано с Комиссией по биомедицинской этике Медицинского института СумГУ (протокол № 7/12 от 11.06.2013 года).

30 животных были разделены на 5 серий в зависимости от типа имплантата: 1 серия – имплантация TiVT6; 2 серия – имплантация Ti-1,3-Si-20Nb; 3 серия – имплантация Ti-1,9Si; 4 серия – Zircon-Prior flat; 5 серия – имплантация КТЦ125 с покрытием гидроксиапатитом. Под наркозом (кетамин 7 мг / кг и тиопентал 10 мг / кг) была проведена имплантация материалов в дистальный эпифиз бедренной кости с нагрузкой на имплантат от 30 до 35 Н. После операции рану зашивали и проводили профилактику послеоперационных бактериальных осложнений путем ежедневного введения антибиотиков в течение 1 недели. Животным иммобилизовали оперированную конечность в течение 1 недели для предотвращения нагрузки на имплантат, в дальнейшем кроликов содержали в обычных условиях.

Кроликов выводили из эксперимента через 1, 3 и 6 месяцев путем передозировки наркоза (кетамин в дозе 100 мг / кг), выделяли прооперированную бедренную кость и проводили ее исследования методом растровой электронной микроскопии.

Травмированную кость фиксировали в растворе глутаральдегида в течение суток, в дальнейшем образец дофиксировали в растворе осмия, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (50 – 70 – 80 – 90 и 100 %) и заливали в смесь смол «Эпон-аралдит». Для улучшения визуализации подготовленную поверхность напыляли серебром в стандартной вакуумной установке ВУП-5. Проводили изучение морфологических особенностей зоны имплантации и количественное содержание кальция и фосфора с помощью растрового электронного микроскопа РЕММА-102 при увеличении от 10 до 2500 раз.

Результаты и их обсуждение. TiVT6.

Через месяц после введения в кость имплантата из сплава TiVT6 определяется формирование вокруг него зоны рыхлого электронно-плотного вещества, которое практически не содержит кальция и фосфора, что говорит о формировании соединительнотканной «манжетки», окружающей имплантат (рис. 1).

В ткани, формирующейся вокруг имплантата отмечается отсутствие характерного остеонного или трабекулярного строения, она сформирована хаотично-ориентированными волокнами, напоминающими грубоволокнистую соединительную ткань с наличием значительного количества клеток веретеноподобной и сферической формы, что позволяет отнести их к клеткам фибробластического ряда (рис. 2).

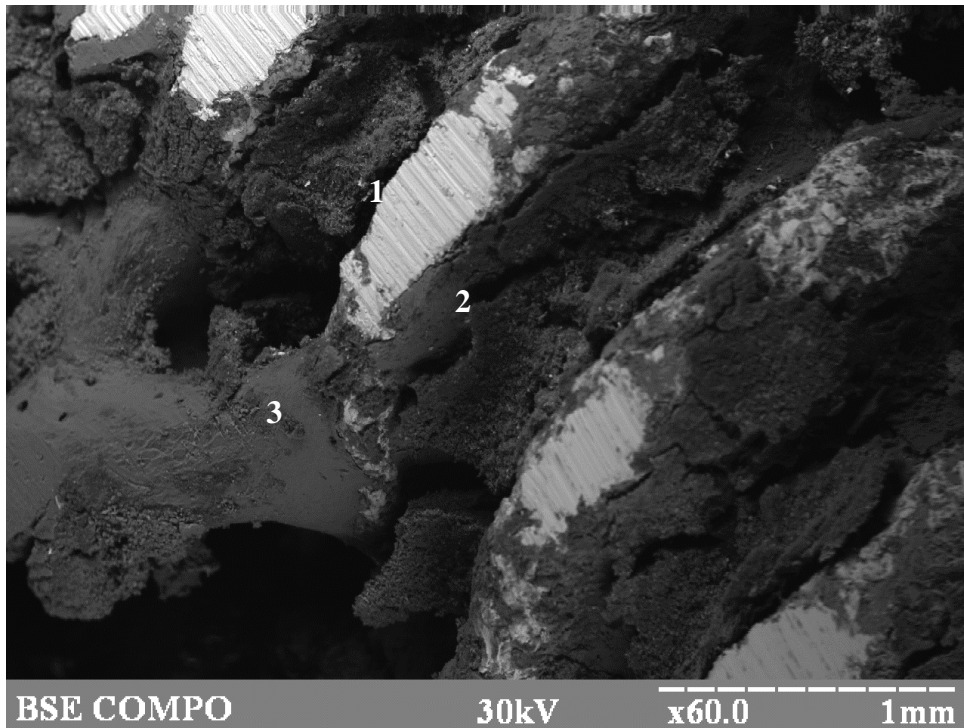


Рис. 1. Переимплантационная зона вокруг материала TiVT6 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 60X:

1. Имплантат;
2. Соединительнотканная «манжетка»;
3. Костная ткань

За слоем соединительной «манжетки» определяется формирование костной ткани, которая неплотно прилегает к имплантату. Ее можно отнести к грубоволокнистой костной ткани по хаотичному направлению формирующих ее костных трабекул. Слой грубоволокнистой кости шириной от 200 мкм до 1 мм окружен пластинчатой костной тканью, которая вероятно является остатками кости в которую проводили имплантацию.

Через 3 месяца наблюдений изменений тканевого состава вокруг имплантата не происходит. Визуализируется рыхлая ткань, которая плотно окружает имплантат. Определяется незначительная кальцификация «манжетки», содержание кальция и фосфора составляет соответственно $19,34 \pm$ вес% и $6,43 \pm 0,25$ вес %.

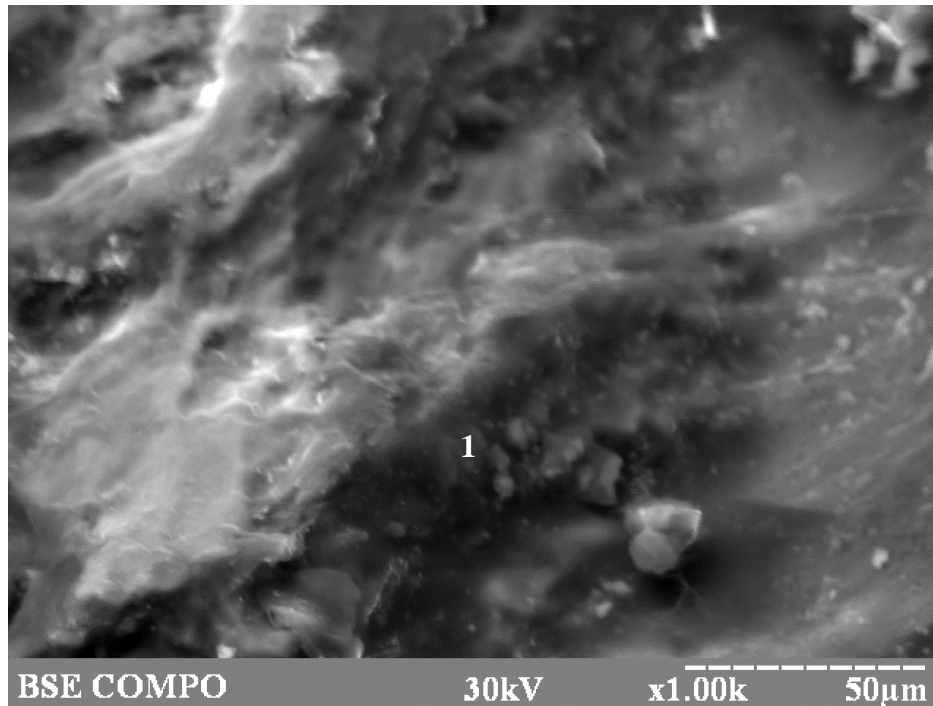


Рис. 2. Переимплантационная зона вокруг материала TiVT6 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 1000X:

1. Хаотично-ориентированные волокна;
2. Клеточные элементы

Указанные изменения не характеризуют создание костной ткани – строение зоны при большом увеличении не отличается от предыдущего срока, а соотношение кальция и фосфора дают возможность утверждать о наличии кальцийфосфата, а не гидроксилапатита.

Следующая зона, прилегающая к соединительнотканной «манжетке» представлена трабекулами губчатого вещества и не отличается от «материнской» кости. При детальном исследовании данной зоны обнаружены микропереломы трабекул, что свидетельствует о нарушении биомеханики зоны (рис. 3). Перестройка грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую сопровождается нормализацией соотношения Ca/P, содержание которых составляет соответственно $52,2 \pm 2,67$ вес% и $30,43 \pm 1,03$ вес%.

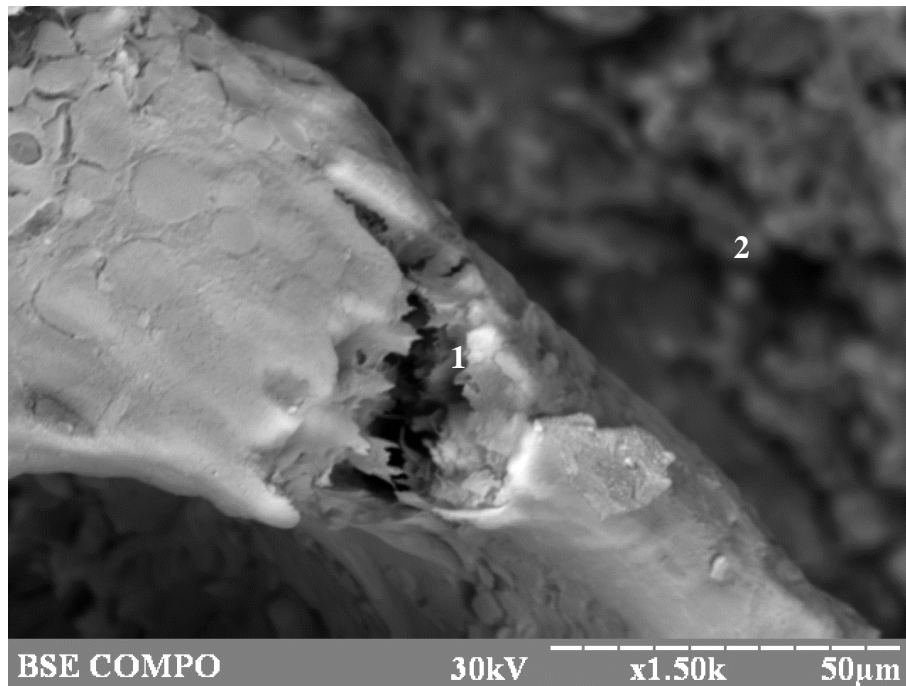


Рис. 3. Трабекула костной ткани в зоне имплантации материала TiVT6 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 3 месяца после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 1500X:

1. Микрорелом трабекулы;
2. Имплантат, окруженный соединительной тканью

Через 6 месяцев после имплантации структура переимплантатной зоны соответствует предыдущему сроку наблюдения. Визуализируются 2 зоны – «переимплантационной манжетки» и губчатой костной ткани. Соединительнотканная «манжетка» имеет неоднородную толщину и колеблется от 15 до 35 мкм.

Ti-1,3Si-20Nb; Ti-1,9Si

Через месяц после имплантации вокруг материалов Ti-1,3Si-20Nb и Ti-1,9Si визуализируется плотный слой соединительной ткани практически на всей поверхности имплантата толщиной от 20 до 50 мкм. Но в межвитковых пространствах визуализируется развитие костной ткани, преимущественно грубоволокнистой, что является благоприятным прогностическим фактором стабильности имплантата (рис. 4).

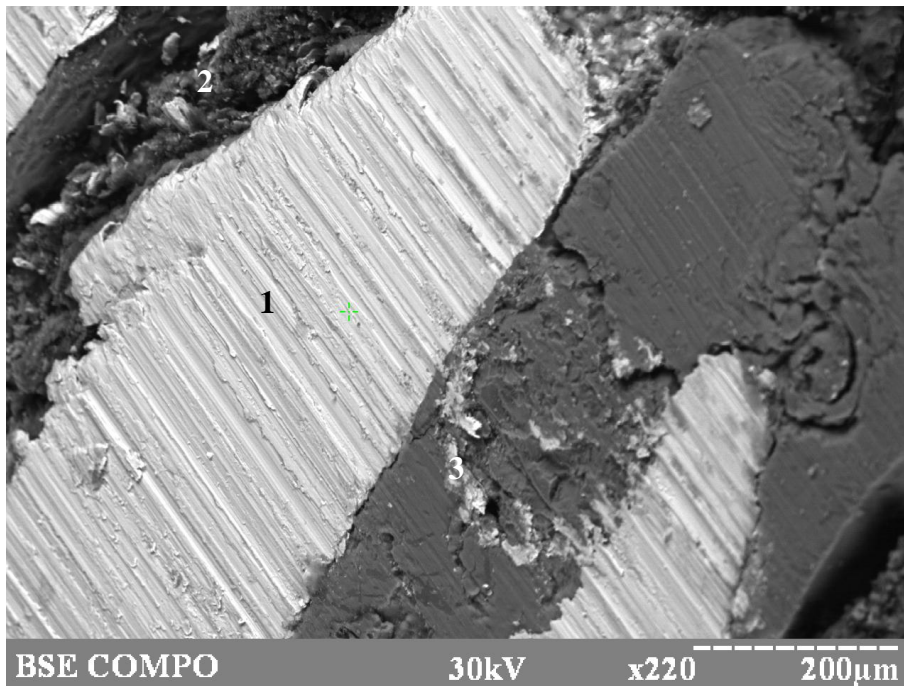


Рис. 4. Переимплантационная зона вокруг материала Ti-1,3Si-20Nb в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 3 месяца после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 220X: 1. Имплантат; Соединительнотканная «манжетка»; 2. Грубоволокнистая костная ткань

Формирование грубоволокнистой костной ткани вокруг имплантата свидетельствует о нормальном ходе остеогенеза и должно способствовать стабильному расположению материала внутри кости. Грубоволокнистая костная ткань сформирована хаотично расположенными костными трабекулами, на поверхности которых размещены удлиненные и округлые клетки, возможно остеобластического дифферона, принимающие участие в процессах ремоделирования костной ткани (рис. 5). Ширина слоя грубоволокнистой кости составляет от 250 мкм до 1,5 мм, что несколько больше, чем в группе с имплантацией чистого титанового материала.

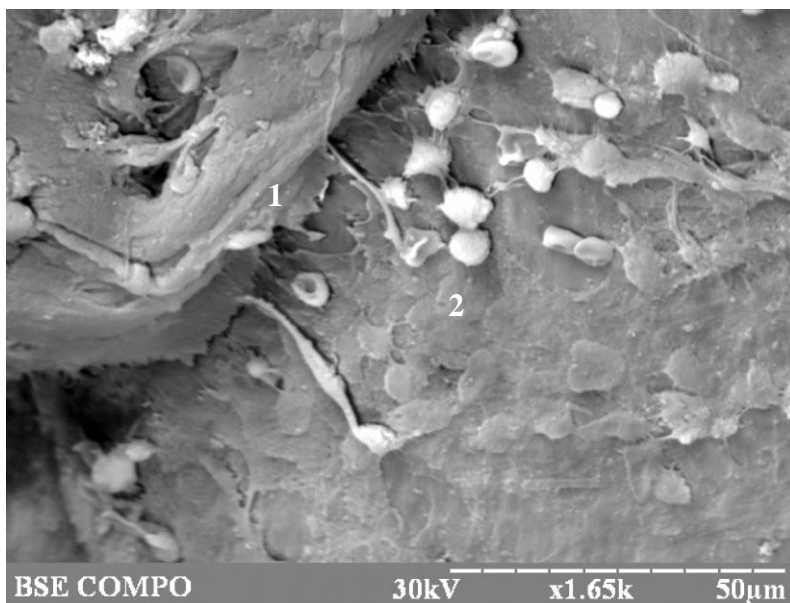


Рис. 5. Переимплантационная зона вокруг материала Ti-1,3Si-20Nb в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 3 месяца после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 1650X: Костная трабекула; Клеточные элементы

Следующий определяется слой пластинчатой костной ткани, который формирует трабекулы губчатого вещества проксимального диафиза бедренной кости. На поверхности трабекул не обнаружено микротрещин и переломов, в отличие от животных предыдущей серии. Таким образом, вокруг имплантата образуется соединительнотканная «манжетка», не полностью охватывающая материал. Параллельно, происходит формирование грубоволокнистой костной ткани, особенно внутри межвитковых пространств. Отсутствие четкой зональности не создает четкого градиента плотности от имплантата к кости, что возможно защищает трабекулы губчатого вещества от формирования микротрещин. Также следует отметить, что мы не наблюдали достоверных различий в строении зон вокруг имплантатов с составами Ti-1,3Si-20Nb и Ti-1,9Si. Метод рентгеновского микроанализа не выявил наличия кальция и фосфора в зоне «манжетки», что позволило отнести данную ткань к соединительной.

В отличие от предыдущей серии (TiVT6), при имплантации материалов с кремнием происходит реорганизация соединительнотканного вещества вокруг материала и замещение его грубоволокнистой костной тканью через 3 месяца эксперимента. Возможно, размер самой «манжетки» позволяет провести ее ремоделирование с помощью остеобластов зоны грубоволокнистой костной ткани. Ширина зоны грубоволокнистой кости уменьшается до 150–400 мкм, что должно увеличить стабильность имплантата внутри кости. Грубоволокнистая костная ткань представлена трабекулами, хаотично размещенными вокруг имплантата, костное вещество при этом плотно охватывает имплантат и проникает внутрь межвитковых пространств.

Губчатая костная ткань, которая размещается вокруг материала, представлена сетью костных трабекул с одиночными клеточными элементами на их поверхности, что свидетельствует об уменьшении активности процессов ремоделирования в ответ на имплантацию. При этом, в отличие от предыдущего срока наблюдения происходит формирование отдельных микротрещин на их поверхности. Образование трещин является следствием создания градиента плотности от имплантата к костной ткани. Однако их количество значительно меньше, чем при имплантации TiVT6, что возможно является следствием отсутствия соединительной ткани вокруг имплантата и его стабильности внутри кости (рис. 6).

Через 6 месяцев после начала имплантации вокруг материалов визуализируется только пластинчатая костная ткань, которая формирует трабекулы и плотно прилегает к имплантатам с составом Ti-1,3Si-20Nb и Ti-1,9Si. Костная ткань обычного строения, однако на поверхности трабекул определяются микротрещины, количество которых незначительно растет по направлению к имплантату. При этом ни одна из трещин не проходит всю толщину трабекул и не создает микропереломов.

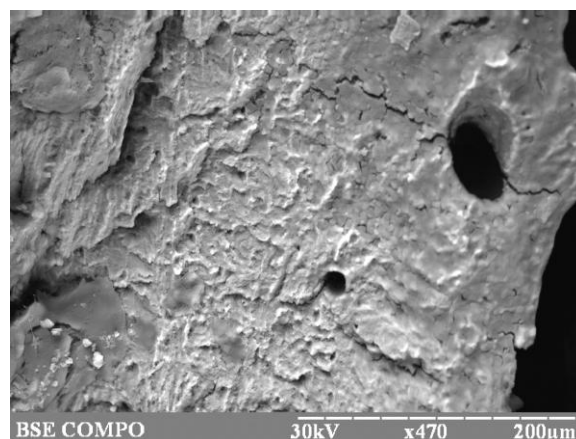


Рис. 6. Трабекула губчатого вещества бедренной кости в зоне имплантации материала Ti-1,3Si-20Nb в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 3 месяца после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 470X:

1. Микротрещина

Таким образом, имплантация материалов с составом Ti-1,3Si-20Nb и Ti-1,9Si приводит к образованию соединительнотканной «манжетки» вокруг имплантатов, однако четкая граница отсутствует - частично происходит формирование грубоволокнистой костной ткани, особенно в области межвитковых пространств. Через 3 месяца соединительная ткань отсутствует, а через полгода вокруг имплантатов находится лишь пластинчатая костная ткань, которая формирует губчатое вещество и стабилизирует имплантат внутри кости (рис. 7).

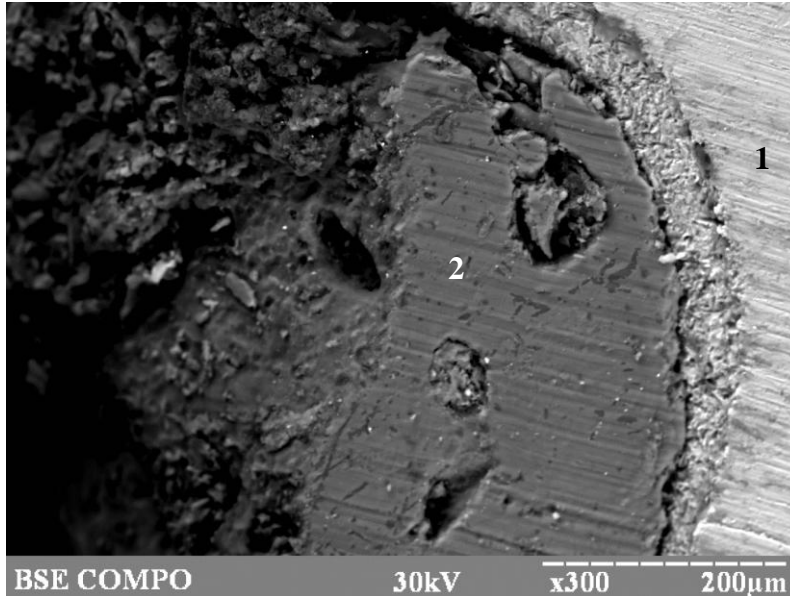


Рис. 7. Переимплантационная зона вокруг материала Ti-1,3Si-20Nb в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 6 месяцев после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 300X:

1. Имплантат;
2. Губчатая костная ткань.

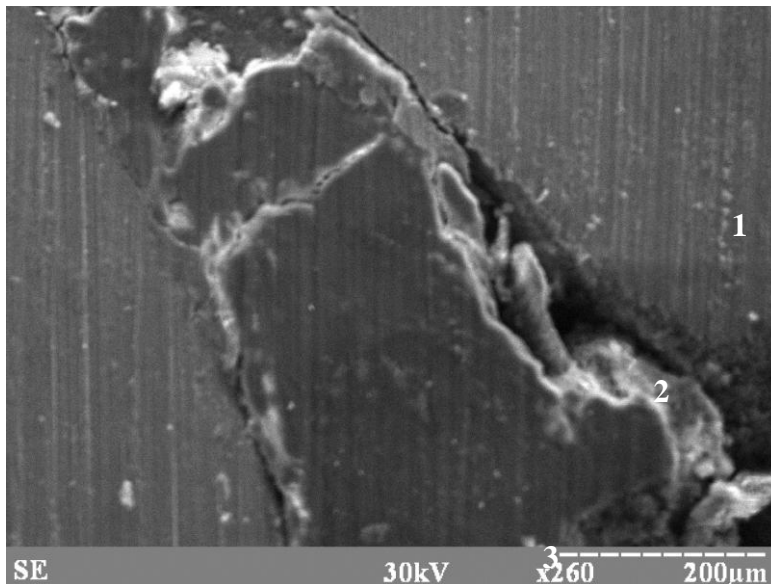


Рис. 8. Переимплантационная зона вокруг материала КТЦ-125 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 260X:

1. Имплантат; 2. Соединительнотканная «манжетка»; 3. Грубоволокнистая костная ткань. 4. КТЦ-125

Использование имплантата из сплава КТЦ-125 приводит к образованию соединительнотканной «манжетки» вокруг имплантата, однако ее толщина составляет от 10 до 25 мкм в первый месяц после имплантации, что значительно меньше показателей предыдущих серий. Вокруг соединительной ткани происходит формирование зоны грубоволокнистой костной ткани толщиной от 150 до 500 мкм, что также меньше по сравнению с предыдущими сериями. Характерным является уменьшение толщины соединительной ткани в межвитковых пространствах, где ее толщина не превышает 15 мкм (рис. 8).

Как видно из электронограммы (рис. 8), грубоволокнистая костная ткань местами плотно прилегает к имплантату. Балочки грубоволокнистой кости имеют на своей поверхности большое количество остеогенных клеток, что свидетельствует об активности процессов ремоделирования с возможным образованием пластинчатой костной ткани.

Балочки губчатой кости, которая непосредственно прилегает к поверхности имплантата и зона грубоволокнистой кости обычного строения без наличия микротрещин на поверхности. Несмотря на наличие градиента плотности от имплантата к костной ткани, его удовлетворительная фиксация не влечет нарушения строения «материнской» кости через месяц наблюдения.

Через 3 месяца после имплантации вокруг КТЦ-125 визуализируется пластинчатая костная ткань, которая замещает грубоволокнистую и соединительную ткань. Предпосылкой реорганизации временных тканей (соединительной и грубоволокнистой костной) в губчатую кость является малая толщина зон и высокая активность остеогенных клеток, обеспечивающих процессы остеогенеза. Однако на данном этапе появляются микротрещины на поверхности трабекул губчатого вещества (рис. 9).

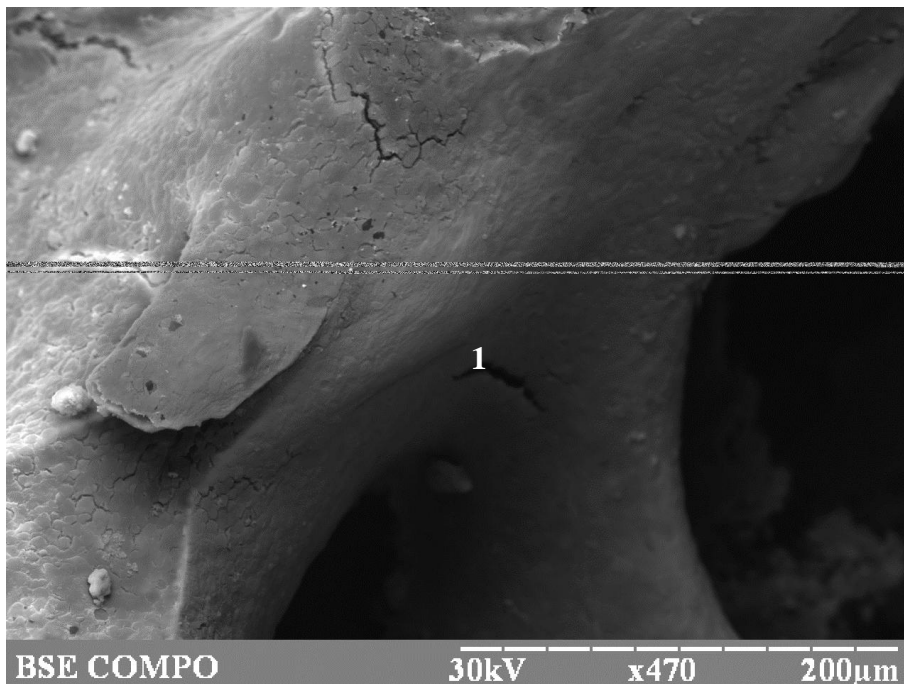


Рис. 9. Трабекула губчатого вещества бедренной кости в зоне имплантации КТЦ-125 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 3 месяца после имплантации.

Растровая электронная микроскопия, увеличение – 470X:

1. Микротрещина

Их количество незначительно, отсутствуют трещины, пересекающие всю поверхность трабекулы. Характерным является расположение трещин – на расстоянии не менее 500 мкм от имплантата, что свидетельствует о генерализованном влиянии имплантации на кость.

Через полгода после имплантации КТЦ-125 строение переимплантатной зоны и отдаленных участков кости остается неизменной и представлено губчатой костной тканью с наличием единичных микротрещин на поверхности трабекул. Характерно распространение трещин на трабекулы, находящихся у материала – первые из них визуализируются на

расстоянии 250–300 мкм. Пластинчатая кость, окружающая имплантат имеет обычное строение, на поверхности трабекул отсутствуют трещины и микропереломы. На поверхности почти не наблюдается клеток, что свидетельствует об отсутствии активного ремоделирования (рис. 10).

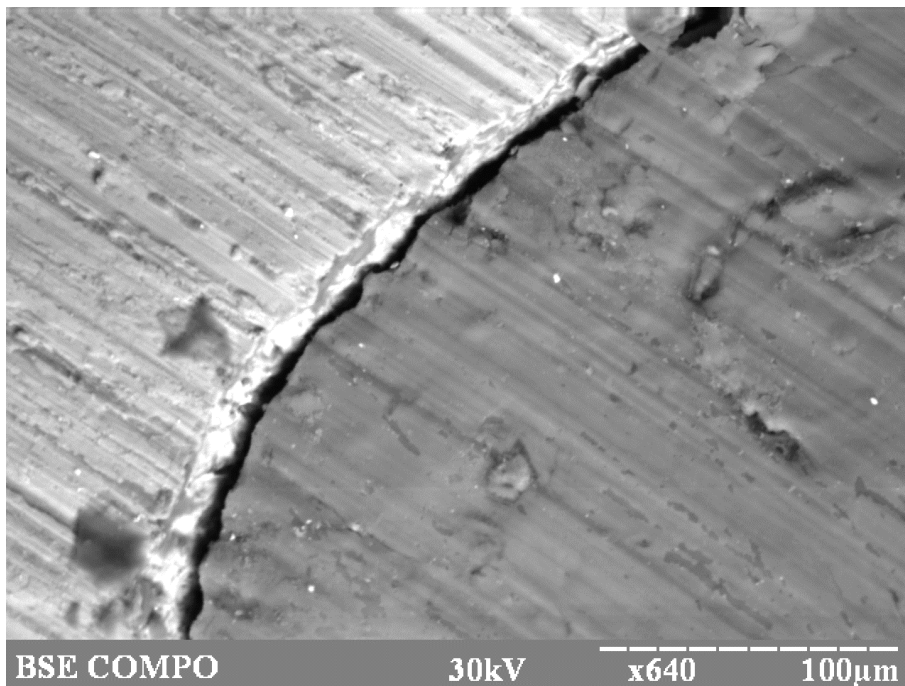


Рис. 10. Переимплантационная зона вокруг материала КТЦ-125 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через 6 месяцев после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 640X

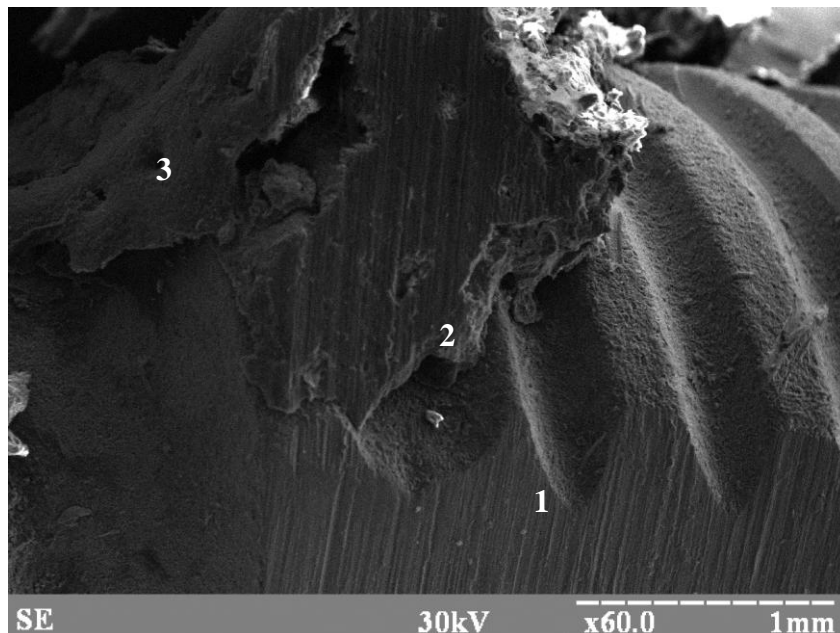


Рис. 11. Переимплантационная зона вокруг материала КТЦ 125 с покрытием гидроксилапатитом в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 60X:

1. Имплантат;
2. Грубоволокнистая костная ткань;
3. Трабекула пластинчатой кости.

КТЦ125 с гидроксилapatитовым покрытием

Имплантация материала КТЦ125 с покрытием из гидроксилapatита не приводит к образованию соединительнотканной манжетки. Поверхность имплантата покрыта грубоволокнистой костной тканью, плотно охватывающей материал (рис. 11). Ширина зоны грубоволокнистой кости незначительна – от 150 до 250 мкм. Сразу за ней отмечается формирование губчатой кости обычного строения.

Отсутствие формирования соединительной ткани вокруг имплантата может объясняться наличием слоя гидроксилapatита на его поверхности. Известно, что наличие кристаллов гидроксилapatита, особенно наноразмерного, на поверхности материалов стимулирует протекание остеогенеза без образования соединительной ткани или хряща. При увеличении от 400 раз на растровой электронной микроскопии визуализируется наличие «мостиков» между поверхностью имплантата и грубоволокнистой костной тканью. Морфологическим субстратом данных перемычек вероятно является гидроксилapatит (рис. 12).

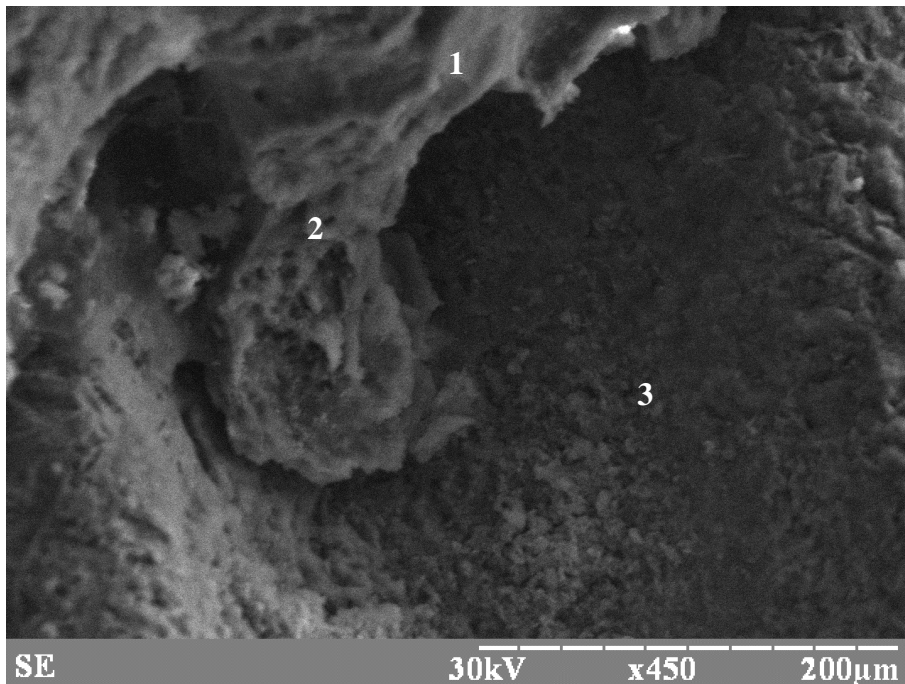


Рис. 12. Переимплантационная зона вокруг материала КТЦ 125 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 450х:

1. Грубоволокнистая костная ткань;
2. Связь костной ткани с имплантатом;
3. Имплантат, покрытый гидроксилapatитом

На отдалении от имплантата наблюдается обычная по строению губчатая кость (рис. 13). Поверхность трабекул без признаков повреждения. Строение костной ткани в области переимплантатной зоны через 3 и 6 месяцев является однотипным. Вокруг имплантата происходит формирование пластинчатой костной ткани, которая формирует сетку трабекул. Имплантат плотно удерживается в костной ткани. Микротрещины на поверхности трабекул появляются лишь через полгода, однако их количество незначительно и не должно повлиять на прочностные характеристики кости в целом.

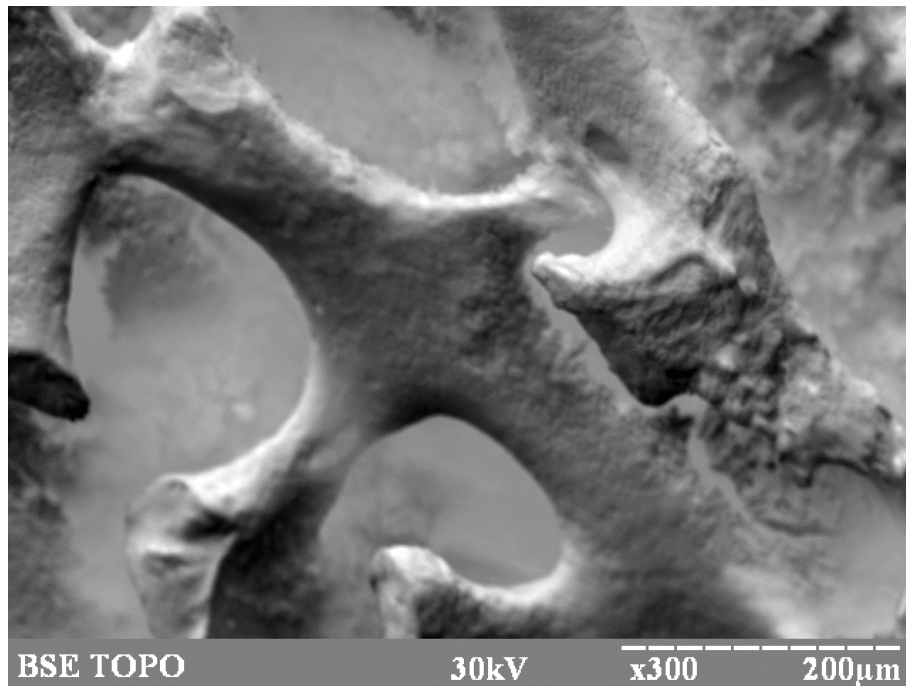


Рис. 13. Трабекула костной ткани в зоне имплантации материала КТЦ-125 в дистальном эпифизе бедренной кости кролика через месяц после имплантации. Растровая электронная микроскопия, увеличение – 300X

Выводы.

1. Методом растровой электронной микроскопии доказано формирование активных зон вокруг имплантатом с различным составом, что оказывает влияние на остеоинтеграцию и фиксацию имплантата в лунке.
2. Использование материалов с комплексным составом, а также имплантата с циркония приводит к уменьшению формирования соединительнотканной оболочки и предупреждению разрушения костной ткани в периимплантационной зоне.
3. Процесс интеграции был четким вокруг имплантатов с биоактивным покрытием из наноструктурированного гидроксилатапата без погружения эпителия между костью и покрытием. Подтверждено, что на границе биоактивное покрытие-кость образуется "реактивная зона", которая обеспечивает на ранних этапах имплантации формирования костно-керамического блока.
4. Покрытие имплантата наноструктурированным гидроксилатапатитом ведет к отсутствию формирования соединительной ткани вокруг него и способствует образованию грубоволокнистой кости, которая замещается на пластинчатую через 3 месяца наблюдения, что должно положительно влияет на фиксацию имплантата.

References:

1. Titanium for medical applications / D. F. Williams, D. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomson, Eds. // Titanium in Medicine / Springer: Berlin, Germany, 2001. pp. 14–24.
2. Clinical and radiographic evaluation of small-diameter (3.3 mm) implants followed for 1–7 years: A longitudinal study / E. Romeo, D. Lops, L. Amorfini [et al.] // Clin. Oral Implants Res. 2006. Vol. 17. P. 139–148.
3. Clinical evaluation of small-diameter ITI implants: A prospective study / B. Zinsli, T. Sagesser, E. Mericske, R. Mericske-Stern // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2004. Vol. 19. P. 92–99.
4. Schwarz M.S. Mechanical complications of dental implants / M. S. Schwarz // Clin. Oral Implants Res. 2000. Vol. 11. P. 156–158.
5. Parr G. R. Titanium – The mystery metal of implant dentistry – Dental materials aspects / G. R. Parr, L. K. Gardner, R.W. Toth // J. Prosthet. Dent. 1985. Vol. 54. P. 410–414.

6. The issue of corrosion in dental implants: A review / D. G. Olmedo, D. R. Tasat, G. Duffo [et al.] // *Acta Odontol. Latinoam.* 2009. Vol. 22. P. 3–9.
7. Khan M. A. Conjoint corrosion and wear in titanium alloys / M. A. Khan, R. L. Williams, D. F. Williams // *Biomaterials.* 1999. Vol. 20. P. 765–772.
8. Cytotoxicity of titanium and titanium alloying elements / Y. Li, C. Wong, J. Xiong [et al.] // *J. Dent. Res.* 2010. Vol. 89. P. 493–497.
9. The binary TiZr alloy – A newly developed Ti alloy for use in dental implants / N. Bernhard, S. Berner, M. De Wild, M. Wieland // *Forum Implantol.* 2009. Vol. 5. P. 30–39.
10. Improved biocompatibility of titanium-zirconium (Ti-Zr) alloy: Tissue reaction and sensitization to Ti-Zr alloy compared with pure Ti and Zr in rat implantation study / Y. Ikarashi, K. Toyoda, E. Kobayashi [et al.] // *Mater. Trans.* 2005. Vol. 46. P. 2260–2267.
11. Deville S. Influence of surface finish and residual stresses on the ageing sensitivity of biomedical grade zirconia/ S. Deville, J. Chevalier, L. Gremillard // *Biomaterials.* 2006. Vol. 27. P. 2186–2192.
12. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in Vitro and in vivo study/ L. Rimondini, L. Cerroni, A. Carrasi, P. Torricelli // *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002. Vol. 17. P.793–798.
13. Sundh A. A study of the bending resistance of implant-supported reinforced alumina and machined zirconia abutments and copies / A. Sundh, G. Sjogren // *Dental Materials.* 2008. Vol. 24. P. 611–617.
14. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing / Y. Akagawa, Y. Ichikawa, H. Nikai, H. Tsuru // *J Prosthet Dent.* 1993. Vol. 69. P. 599–604.
15. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs / D. Buser, R. K. Schenk, S. Steinemann [et al.] // *J Biomed Mater Res.* 1991. Vol. 25, № 7. P.889–902.
16. Material fundamentals and clinical performance of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings: a review / L. Sun, C. C. Berndt, K. A. Gross, A. Kucuk // *J Biomed Mater Res.* 2001. Vol. 58. P. 570–592.
17. Maxian S. H. Mechanical and histological evaluation of amorphous calcium phosphate and poorly crystallized hydroxyapatite coatings on titanium implants / S. H. Maxian, J. P. Zawadsky, M. G. Dunn // *J Biomed Mater Res.* 1993. Vol. 27, № 6. P. 717–728.
18. Rosen V. BMP and BMP inhibitors in bone / V. Rosen // *Ann N Y Acad Sci.* 2006. Vol. 1068. P. 19–25.
19. Effects of bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid on the osseointegration of hydroxyapatite-coated implants: an experimental study in sheep / N. Aebli, H. Stich, P. Schawalder, [et al.] // *J Biomed Mater Res A.* 2005. Vol. 73, №. 3. P. 295–302.
20. Advancing dental implant surface technology – from micron – to nanotopography / G. Mendonca, D. B. Mendonca, F. J. Aragao, L. F. Cooper// *Biomaterials.* 2008. Vol. 29. P. 3822–3835.
21. Use of sol-gel-derived titania coating for direct soft tissue attachment / S. Areva, H. Paldan, T. Peltola, [et al.] // *J Biomed Mater Res A.* 2004. Vol. 70. P. 169–178.
22. Marsh P. D. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style / P. D. Marsh // *J Clin Periodontol.* 2005. Vol. 32, № 6. P. 7–15.

УДК 616

Морфологическая оценка костной ткани в периимплантационной зоне при использовании зубных имплантатов различного состава

¹ Олег Николаевич Мищенко

² Иван Николаевич Бабич

³ Наталья Владимировна Зайцева

⁴ Максим Владимирович Погорелов

¹ Запорожский государственный медицинский университет, Украина
69000, Запорожье, проспект Маяковского, 26
Ассистент

E-mail: zirson-prior@i.ua

² Сумский государственный университет,
40007, Сумы, ул. Р-Корсакова, 2

E-mail: vanothebig@mail.ru

³ Zirson-Prior ЧП "Эксима"

69120, Запорожье, ул. Косыгина, 4, пом. 1
Коммерческий директор

E-mail: zirson-prior@i.ua

⁴ Сумский государственный университет,
40007, Сумы, ул. Р-Корсакова, 2

Доктор медицинских наук, доцент

E-mail: pogorelov_max@mail.ru

Аннотация. Современная имплантология имеет широкий арсенал материалов, которые зарекомендовали себя на протяжении десятилетий. Наиболее широко используемым материалом является титан и его сплавы, которые показали удовлетворительные биологические свойства и отсутствие коррозии. Тем не менее, имеются данные о возможности развития спонтанных «усталостных» переломов челюсти ввиду несоответствия механических свойств имплантата и костной ткани а также формирование соединительной ткани вокруг материала.

В данной работе проведено сравнение реакции тканей на имплантацию различных материалов, как традиционных (TiVT6, Ti-1, 3Si-2ONb, Ti-1, 9Si), так и инновационных – циркониевых имплантатов с гидроксилатапатитным покрытием с использование микроплазменного напыления. Для оценки реакции ткани использовали растровую электронную микроскопию с микроанализом, которая позволяет оценить как морфологию периимплантационной зоны, так и выявить миграцию элементов имплантата в окружающие ткани.

Результаты исследования показали наличие преимуществ инновационных материалов, которые проявляются в их высоких остеointеграционных свойствах, обеспечивающих плотную фиксацию имплантата в лунке. Традиционные материалы показали наличие миграции титана и кремния в окружающие ткани с возможным токсическим влиянием на остеобластический дифферон.

Ключевые слова: зубной имплантат; переимплантационная зона; биокерамика; цирконий; микроплазменное напыление.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 4, No. 2, pp. 87-100, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513
www.ejournal5.com



UDC 616

Age Futures of Wound Treatment With Chitosan Films Application

Alexandr N. Oleshko

Sumy State University, Ukraine
40007, Sumy, R-Korsakova St., 2
PhD Student
E-mail: gynekolog007@mail.ru

Abstract. Injuries are among the most frequent causes of hospitalization in emergency surgery clinics. Currently, the incidence of injuries in the population is 1:1000 per year, and the mortality rate ranges from 1.5 to 5.9 %. For treatment of wounds uses a wide range of the local application on the basis of natural and artificial ingredients. In recent decades, a number of studies devoted to the use of chitosan for the treatment of wounds of various etiologies. But data regarding the activities of chitosan-based materials on the treatment of wounds of mechanical etiology in age aspect are pure.

The aim of our research – the study of the parameters of wound surface in animals of different ages during the application of chitosan membranes.

The experiment was conducted on 180 laboratory animals – young, mature and old age, which simulated mechanical trauma in interscapular area. Experimental series were carried out daily apply innovative chitosan membranes. To control the process of skin regeneration was used method of planimetric study.

Age features of mechanical etiology wound healing are to reduce the speed of cleaning the surface of the necrotic mass and slowing the formation of the epithelial layer.

Application of chitosan membranes for the treatment of mechanical trauma leads to an acceleration of cleansing the wound from necrotic tissue, increased the speed of transformation of granulation in the connective tissue and as a result – complete epithelialization of the defect without scar formation.

Keywords: Skin trauma; planimetry; chitosan.

Введение. Травмы являются одними из самых частых причин госпитализации в клиниках неотложной хирургии [1]. В настоящее время заболеваемость травмами в популяции составляет 1:1000 в год, а смертность колеблется от 1,5 до 5,9 %. Травмы является одним из основных причин смерти, особенно у детей до 14 лет и взрослых в возрасте старше 55 лет [2, 3]. Наиболее частой причиной смерти является инфекция, которая занимает до 76,3 % в структуре смертности после травм. Поэтому эффективное лечение повреждений кожи является одной из приоритетных задач современной медицины.

Для лечения ран используется широкий спектр средств местного применения на основе природных и искусственных компонентов. В последние десятилетия целый ряд исследований посвящен вопросам использования хитозана для лечения ран различной

этиологии. Хитозан является линейным полисахаридом и получен путем деацетилирования хитина, который является структурным биополимером, присутствующим в экзоскелете ракообразных и моллюсков, а также клеточной стенке грибов [4]. Хитозан является вторым наиболее распространенным полисахаридом в природе после целлюлозы. Хитозан является нетоксичными, биodeградирующим, биофункциональным, биосовместимым полимером с наличием антимикробных свойств [5, 6]. Предыдущие исследования показали, что перевязочные материалы на основе хитина и хитозана могут ускорить контракцию раны и регулировать секрецию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 8, простагландин E, интерлейкин 1 β и др. [7]. Многочисленные исследования показали наличие выраженных антибактериальных свойств биodeградирующего хитина и хитозана, а также антифунгальное действие [8, 9]. При этом недостаточно данных относительно действия материалов на основе хитозана при лечении ран механической этиологии в возрастном аспекте.

Поэтому **целью** нашего исследования стало изучение параметров планиметрии поверхности механической раны у животных различного возраста при применении хитозановых мембран.

Материалы и методы исследования. Изучение процессов регенерации кожи проведено на 180 белых лабораторных крысах трех возрастных категорий (60 животных молодого возраста – 3 месяцев, 60 животных зрелого возраста – 9 месяцев и 60 животных старческого возраста – 22 месяцев). Во время эксперимента всех животных содержали на стандартном пищевом рационе и в условиях, что соответствуют «Санитарным правилам оснащения и содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 06.04.1973 г. и дополнениям от 04.12.1978 г. к Приказу МОЗ СССР № 163 от 10.03.1966 г. «О суточных нормах питания животных и процедуры». Содержание животных и проведение эксперимента проводилось согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986)» [10], «Общих этических принципов экспериментов на животных», утвержденных Первым национальным конгрессом с биоэтики (Киев, 2001).

Животных из каждой возрастной категории было разделено на 2 серии – экспериментальную и контрольную (табл. 1).

Таблица 1

Распределение животных на серии

Серия	Возраст	Сроки выведения с эксперимента				
		1 день	3 день	7 день	14 день	21 день
Контроль	Молодой возраст	6	6	6	6	6
	Зрелый возраст	6	6	6	6	6
	Старческий возраста	6	6	6	6	6
Эксперимент	Молодой возраст	6	6	6	6	6
	Зрелый возраст	6	6	6	6	6
	Старческий возраста	6	6	6	6	6

Всем животным в условиях стерильной операционной был нанесен стандартный дефект – механическая травма кожи, с полным разрушением всех ее слоев, по методике согласно патенту № 91169. Непосредственно перед нанесением дефекта была проведена подготовка лабораторного животного – введение в инъекционный кетаминный наркоз (10 мг на 1 кг массы тела животного) и обработка операционного поля путем удаления шерсти в межлопаточной зоне диаметром 2 см. С целью профилактики бактериальной контаминации, кожу обрабатывали 40 % раствором этилового спирта. Сам дефект наносился предварительно обработанной 70 % этиловым спиртом стоматологической алмазной

головкой диаметром 15 мм. Данный метод дал возможность стандартизировать полученный дефект с относительной погрешностью 1 мм.

Животные после выведения с наркоза находились с специально оборудованном виварии.

Животным контрольной серии проводили ежедневный стандартный туалет раны с использованием стерильных марлевых салфеток.

Экспериментальной серии животных в качестве местного лечения, ежедневно прикладывали к ране экспериментальные хитозановые пленки.

Материал для покрытия получали в Институте НАН Украины.

Животных выводили с эксперимента на 1, 3, 7, 14, и 21 сутки, что отвечает терминам, которые характеризуют основные этапы процессов регенерации кожи.

С целью изучения морфо-функциональных особенностей регенерации кожи в условиях эксперимента использовали следующие методы исследований:

1. Планиметрический метод. После выведения с эксперимента на область дефекта накладывали линейку с минимальной шкалой в 1 мм и фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата Nikon D3200, расширение изображений, которые получили, составило 1920x1080. При помощи программы морфометрии «SEo Image Lab 2.0» проводили расчет общей площади дефекта, относительной площади некроза, грануляционной ткани и эпителизации.

2. Статистический метод.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы «ATESTAT» для MS EXCEL на персональном компьютере. Достоверность расхождения контрольных и экспериментальных данных оценивали с использованием критериев Стьюдента, достоверной считали погрешность, которая ровняется или меньше 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования. Общая площадь раны у животных всех возрастных групп контрольной серии составляла от $1,75 \pm 0,08$ до $1,76 \pm 0,09$ см². Начало процесса регенерации (3 сутки) приводит к незначительному уменьшению площади, однако достоверные изменения наблюдаются лишь у животных молодого возраста. При этом общая площадь раны составила $1,65 \pm 0,11$ см², что на 5,71 % ($p = 0,032$) меньше чем в предыдущий срок.

Через 7 дней у животных молодого возраста площадь дефекта составляла $1,28 \pm 0,15$ см², что на 26,76 % ($p = 0,062$) меньше чем в день нанесения травмы. У крыс зрелого возраста площадь дефекта составляет при этом $1,36 \pm 0,11$ см² и у крыс старческого возраста – $1,44 \pm 0,19$ см². Таким образом мы наблюдаем более выраженную активацию репарации кожи у животных молодого и зрелого возраста.

Через 14 дней после травмы площадь дефекта у животных молодого возраста уменьшилась более чем в 3 раза и составила $0,57 \pm 0,06$ см². При этом у животных зрелого и старческого возраста данный показатель составляет $0,8 \pm 0,04$ см² и $1,0 \pm 0,12$ см² соответственно, что свидетельствует о замедлении процессов регенерации с возрастом (рис. 1).

В последний срок наблюдения происходит полное заживление механического дефекта у животных молодого возраста. У крыс зрелого и старческого возраста общая площадь дефекта составляет $0,16 \pm 0,02$ см² и $0,23 \pm 0,06$ см² - соответственно, несмотря на почти полную эпителизацию раны.

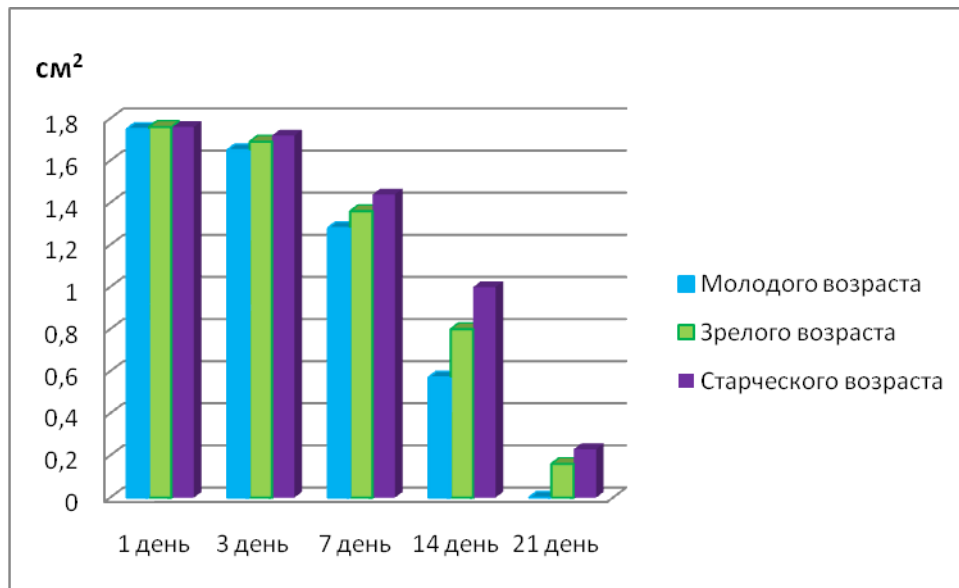


Рис. 1. Площадь дефекта кожи у животных разных возрастных групп после механической травмы в контрольной серии

Некротические измененные ткани занимают площадь от $21,28 \pm 0,39$ % у крыс молодого возраста до $21,41 \pm 0,31$ % у животных старческого возраста, в первый день после травмы. На начальных стадиях репарации кожи происходит очищение раны, от некротических измененных тканей клетками макрофагального ряда, которые мигрируют в очаг дефекта. Однако даже через 3 суток после моделирования механической травмы не наблюдается достоверных изменений площади некроза у животных зрелого и старческого возраста, которая составляет соответственно $20,01 \pm 0,47$ % и $20,39 \pm 0,63$ %. Только у животных молодого возраста отмечается незначительное, однако достоверное уменьшение площади некроза до $19,2 \pm 0,54$ % ($p=0,0059$).

До 7 суток после травмы происходит значительное уменьшение площади некротических тканей у животных всех возрастных групп. В данный срок площадь некроза составляет соответственно возрасту $6,19 \pm 0,19$ %, $7,21 \pm 0,21$ % и $7,89 \pm 0,29$ %. У животных молодого возраста происходит более быстрое очищение раны по сравнению с другими возрастными группами. В следствии механической травмы возникает меньшее повреждение тканей по сравнению с ожоговой или термической, поэтому, до 14 дня наблюдения происходит полное очищение поверхности дефекта от некротических измененных тканей, что способствует быстрой эпителизации поверхности раны.

Грануляционная ткань является первой, которая заполняет место дефекта кожи. Первые грануляции появляются уже через 3 суток после нанесения травмы, при этом их площадь составляет от $8,56 \pm 0,15$ % у животных старческого возраста до $10,12 \pm 0,11$ % у молодых крыс. До 7 суток происходит активный рост грануляций, которые выполняют почти всю поверхность раны. Мы не наблюдаем достоверной разницы площади грануляционной ткани у животных разных возрастных групп, которая составляет от $31,03 \pm 0,44$ % до $33,72 \pm 0,62$ %. В дальнейшем происходит трансформация грануляционной ткани и формирование соединительнотканной основы кожи. До 14 суток у животных молодого возраста количество грануляционной ткани уменьшается вдвое и составляет $16,15 \pm 0,09$ %. У животных зрелого и старческого возраста мы наблюдаем замедление трансформации грануляций, площадь которых составляет соответственно $20,27 \pm 0,13$ % и $21,34 \pm 0,15$ % на 14 день наблюдения. До 21 суток после травмы на поверхности дефекта не визуализируется грануляционная ткань у крыс всех возрастных групп (рис. 2).

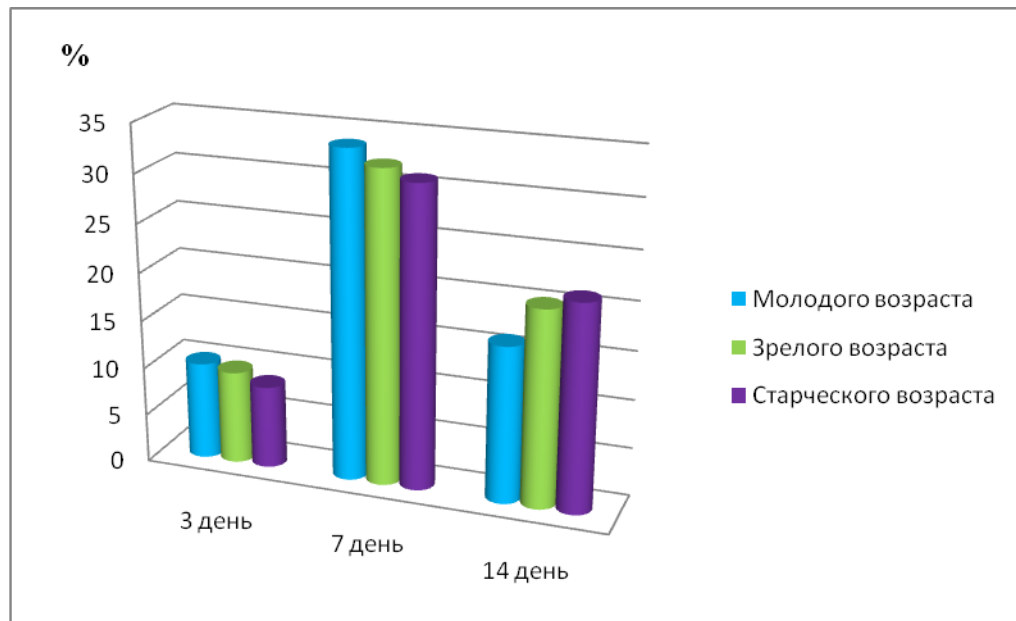


Рис. 2. Соотношение грануляционной ткани у животных разных возрастных групп после механической травмы в контрольной серии

Эпителизация дефекта является конечным этапом регенерации травмы кожи. Начало процессов эпителизации мы замечаем с 7 суток после нанесения травмы. Процент эпителизационной ткани при этом не значительный и колеблется от $2,98 \pm 0,13$ % у крыс старческого возраста до $7,12 \pm 0,09$ % у животных молодого возраста. До 14 суток на фоне уменьшения количества грануляций происходит рост площади эпителизации раны. При этом процент закрытия дефекта различается в зависимости от возраста. Наименьший процент площади эпителизации наблюдается у животных старческого возраста – $35,16 \pm 0,98$ %, несколько большая площадь у животных зрелого возраста – $40,48 \pm 1,03$ % и наиболее выраженная у животных молодого возраста – $47,82 \pm 1,24$ %. Интенсивность эпителизации сохраняется до 21 суток, площадь эпителизации составляет $76,34 \pm 1,14$ % у животных старческого возраста, $87,16 \pm 1,76$ % - зрелого и $93,71 \pm 2,12$ % - молодого возраста. Таким образом, мы наблюдаем почти полную эпителизацию у животных молодого и зрелого возраста и ее задержку в животных старческого возраста (рис. 3).

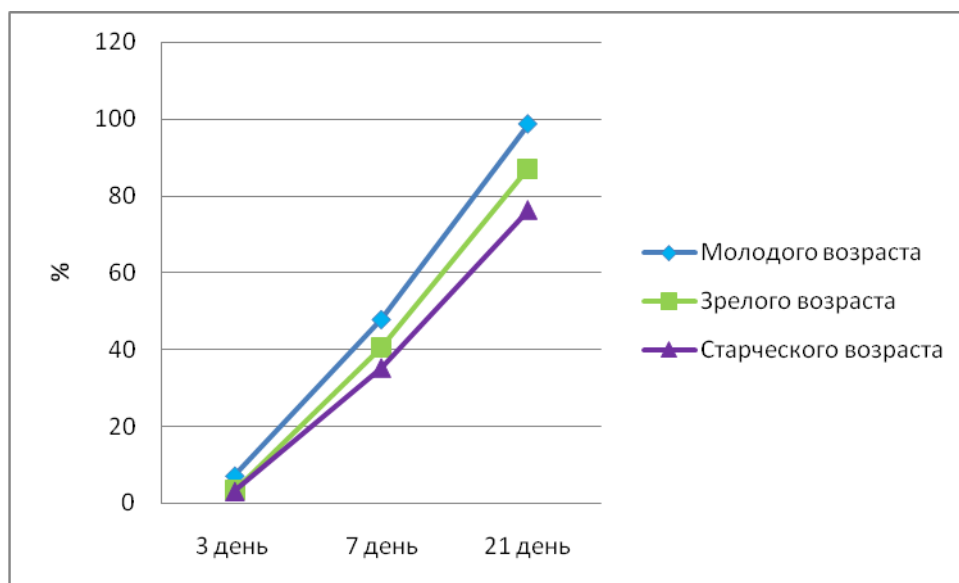


Рис. 3. Относительная площадь эпителизации у животных разных возрастных групп после механической травмы в контрольной серии

При использовании хитозановых мембран для лечения механической травмы у животных молодого возраста через сутки не наблюдается достоверной разницы общей площади дефекта. Однако уже через 3 суток после травмы она уменьшается на 8,48 % ($p=0,06$) и составляет $1,51\pm 0,09$ см². Через 7 дней наблюдается дальнейшая активация процессов заживления дефекта, что сопровождается уменьшением общей площади раны до $1,00\pm 0,06$ см² ($p=0,0001$) и до $0,35\pm 0,05$ см² ($p=0,0001$) на 14 сутки (рис. 4).

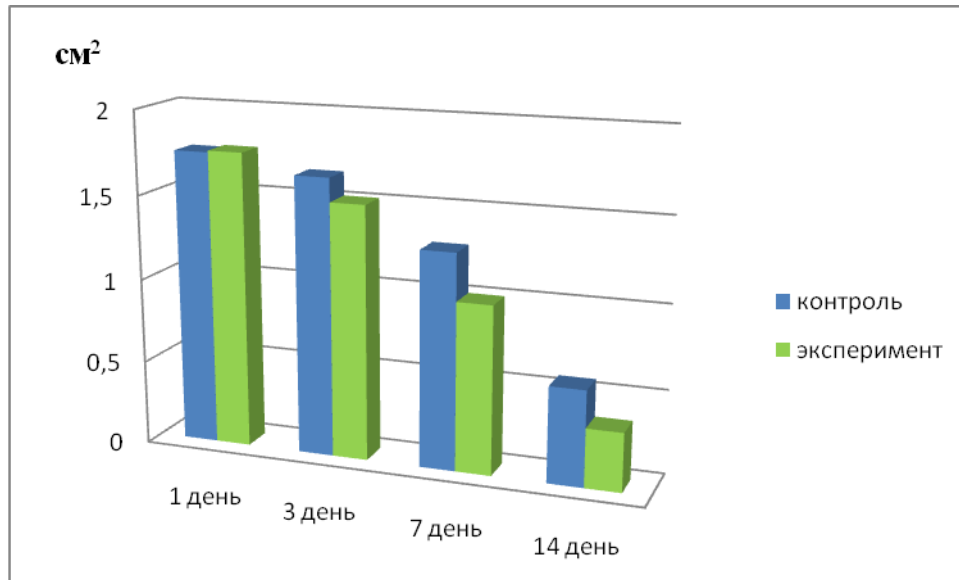


Рис. 4. Общая площадь дефекта кожи крыс молодого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

Использование хитозановых мембран у животных молодого возраста приводит к стремительному уменьшению площади некроза уже через 3 суток после травмы до $16,13\pm 0,14$ % ($p\leq 0,0001$), что свидетельствует о быстром очищении раны макрофагами. Данная тенденция наблюдается до 7 суток, при этом площадь некроза уменьшается на 40,06 % ($p\leq 0,0001$) по сравнению с контрольной группой и составляет лишь $3,71\pm 0,07$ %. Как и в контрольной группе животных на 14 и 21 сутки мы не наблюдаем наличия некротических масс в дефекте (рис. 5).

Через 3 суток после травмы при использовании хитозановых мембран происходит активация роста грануляций в дефекте. Количество грануляционной ткани возрастает на 30,53 % ($p\leq 0,0001$), что составляет $13,21\pm 0,16$ % от общей площади раны. Через 7 дней после травмы количество грануляционной ткани по сравнению с контрольной группой уменьшается на 12,06 % ($p=0,001$), что свидетельствует о более раннем начале трансформации грануляционной ткани в соединительно-тканую основу кожи. Это подтверждают данные об уменьшении количества грануляций на 14 сутки на 20,68 % ($p\leq 0,0001$), что составляет лишь $12,81\pm 0,07$ % от общей площади дефекта (рис. 6).

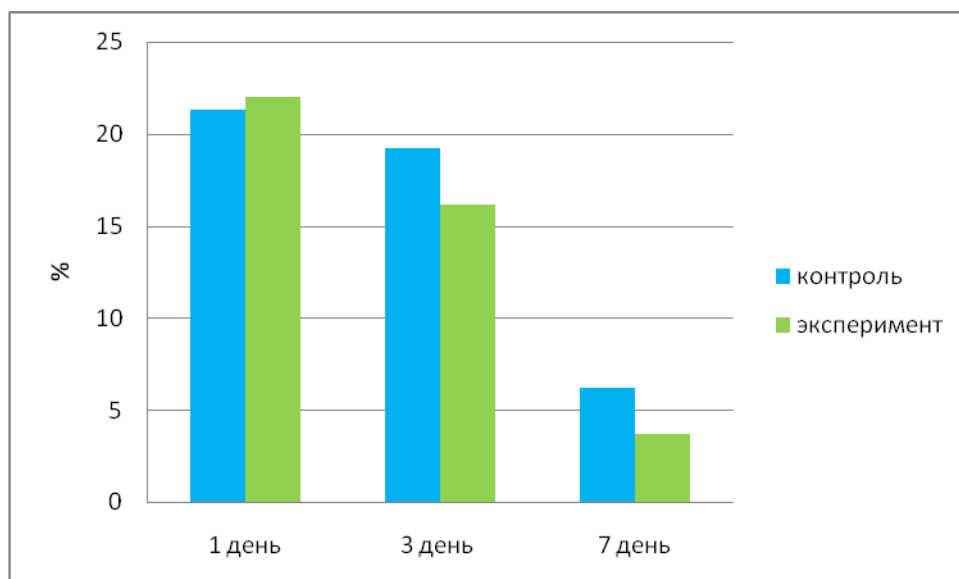


Рис. 5. Относительная площадь некроза кожи крыс молодого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

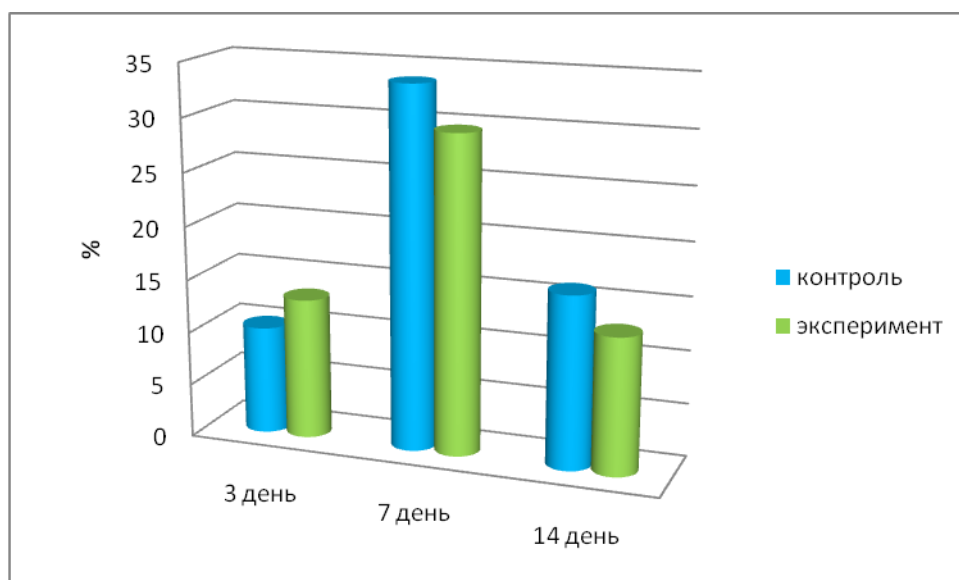


Рис. 6. Соотношение грануляционной ткани у крыс молодого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

У животных молодого возраста в условиях применения хитозана происходит более раннее начало эпителизации поверхности раны. Так уже на 7 сутки после травмы относительная площадь эпителизации составляет $12,21 \pm 0,17$ %, что на 71,48 % ($p=0,001$) превышает контроль. На 14 сутки процент эпителизации составляет $68,11 \pm 1,07$ %, что превышает контроль на 42,42 % ($p \leq 0,0001$), а в последний срок наблюдения – $98,37 \pm 2,71$ % (рис. 7).

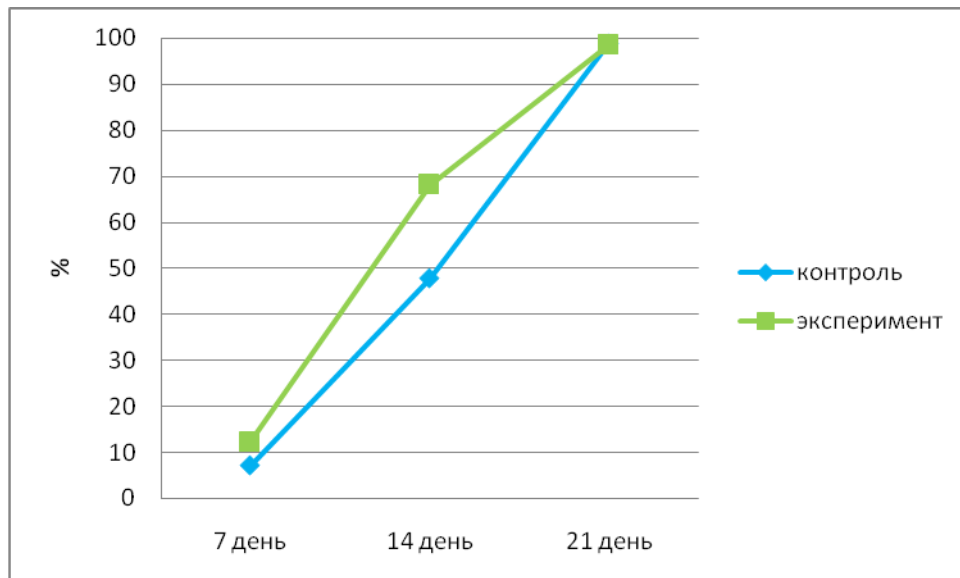


Рис. 7. Соотношение эпителиальной ткани у крыс молодого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

При использовании хитозановых мембран при лечении дефектов кожи механической этиологии у животных зрелого возраста на первые сутки отмечаются, незначительные изменения, в отношении общей площади дефекта. Но уже на 3 сутки общая площадь дефекта составляет $1,62 \pm 0,17 \text{ см}^2$, что на 4,14 % ($p=0,2649$) меньше чем в контрольной группе в аналогичные сроки. Общая площадь дефекта на 7 сутки наблюдения составляет $1,12 \pm 0,12 \text{ см}^2$, что на 17,64 % ($p=0,0002$) меньше по сравнению с показателями контрольной группы и свидетельствует о дальнейшей активации процессов заживления раны – это подтверждается уменьшением общей площади раны до $0,64 \pm 0,04 \text{ см}^2$, что на 20,00 % ($p \leq 0,0001$) меньше по сравнению с контрольной группой на 14 сутки после нанесения дефекта. На 21 сутки в экспериментальной группе животных мы наблюдаем полное заживление раны, в то время как в контрольной группе площадь дефекта составляет $0,16 \pm 0,02 \text{ см}^2$ (рис. 8).

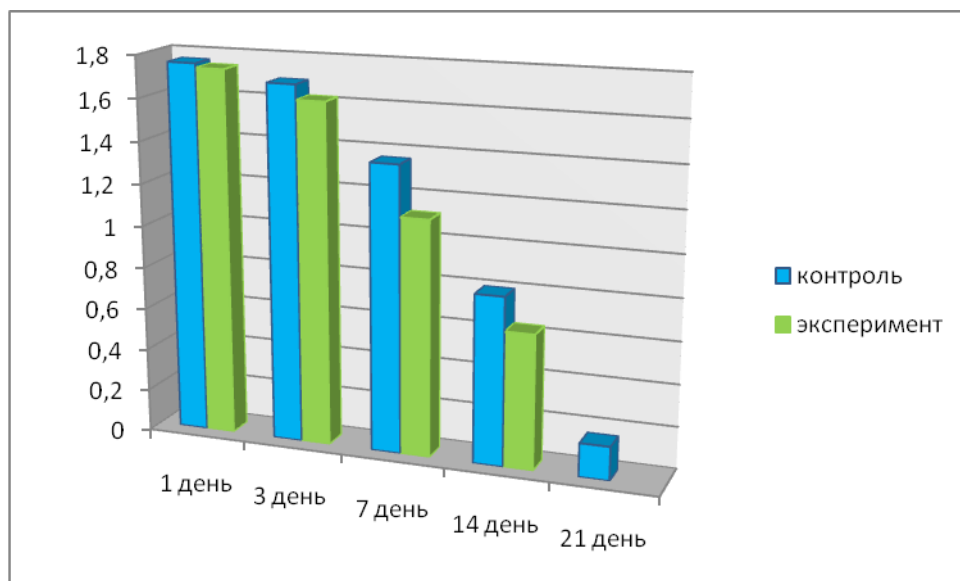


Рис. 8. Общая площадь дефекта кожи крыс зрелого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

Относительная площадь некроза у животных экспериментальной группы на 3 сутки составляет $18,97 \pm 0,11$ %, что на 1,19 % ($p=0,2034$) меньше, по сравнению с контролем и возможно свидетельствует о более выраженной миграции макрофагов в область дефекта и очищения раны. На 7 сутки после нанесения травмы площадь некроза составляет $4,04 \pm 0,09$ %, что на 43,96 % ($p \leq 0,0001$) меньше чем в контрольной группе животных. Это свидетельствует о высокой эффективности применения хитозановых мембран для лечения дефектов кожи. На 14 и 21 день наблюдения как и в контрольной группе животных мы не наблюдаем некротических масс (рис. 9).

На 3 сутки после нанесения дефекта при использовании хитозановых мембран мы наблюдаем активацию роста грануляционной ткани в дефекте. Данный показатель превышает контроль на 29,22 % ($p \leq 0,0001$) и составляет $12,47 \pm 0,23$ % от общей площади раны. Количество грануляционной ткани на 7 сутки уменьшается по сравнению с показателями контрольной группы на 11,23 % ($p \leq 0,0001$) и составляет $28,51 \pm 0,32$ %. Это является следствием более ранней трансформации грануляций в соединительнотканную основу. На 14 сутки количество грануляций составляет $15,27 \pm 0,09$ %, что на 24,66 % ($p \leq 0,0001$) меньше по сравнению с контрольной группой животных (рис. 10).

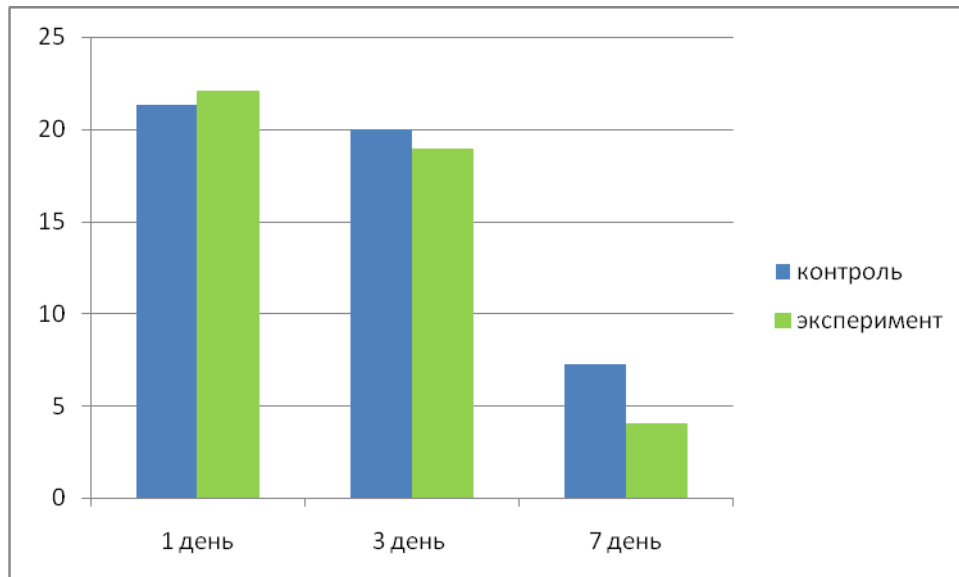


Рис. 9. Относительная площадь некроза кожи крыс зрелого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

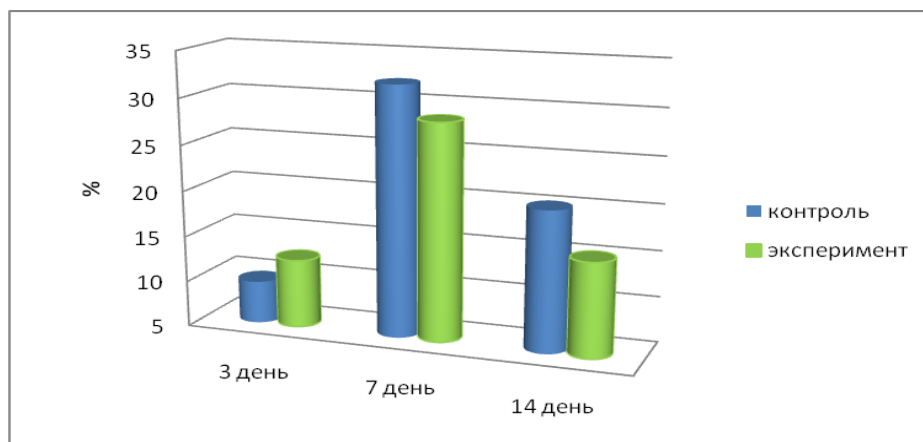


Рис. 10. Соотношение грануляционной ткани у крыс зрелого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

В условиях применения хитозановых мембран у животных зрелого возраста происходит более раннее начало эпителизации поверхности раневого дефекта. Так уже на 7-е сутки процент относительной площади эпителизации вдвое превышает контрольный показатель и составляет $6,48 \pm 0,11$ %. На 14 и 21 сутки наблюдения относительная площадь эпителизации раны составляет $56,10 \pm 0,54$ % и $91,44 \pm 1,32$ % соответственно, что на $38,58$ % ($p \leq 0,0001$) и $4,97$ % ($p \leq 0,0001$) превышает контроль (рис. 11).

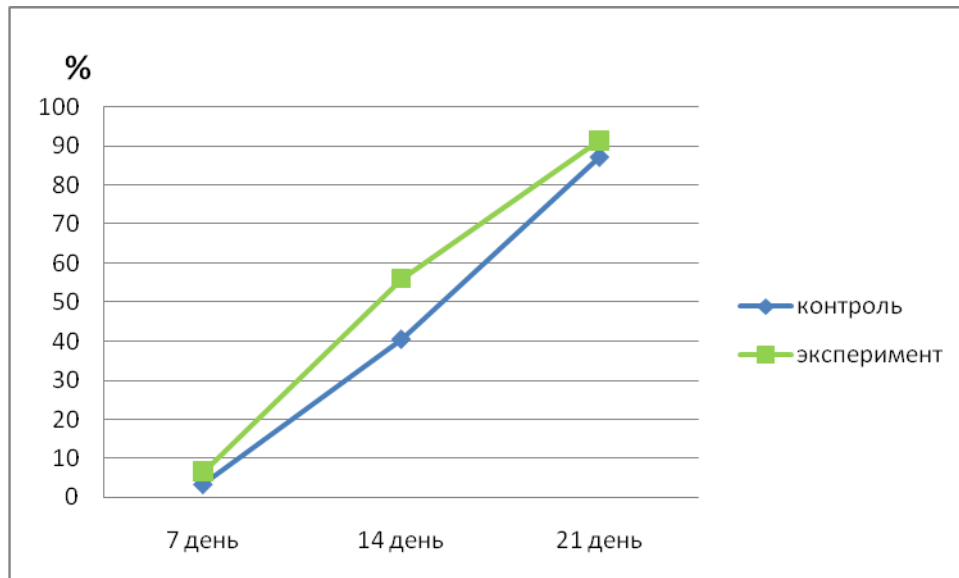


Рис. 11. Соотношение эпителиальной ткани у крыс зрелого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

Анализируя эффективность применения хитозановых мембран для лечения дефектов кожи у животных старческого возраста, надо отметить, что достоверная разница, относительно общей площади дефекта, отмечается лишь с 7 суток наблюдения. Площадь дефекта составляет $1,24 \pm 0,09$ см², что на $13,88$ % ($p = 0,0075$) меньше по сравнению с контрольной группой. На 14 сутки после травмы площадь дефекта составляет $0,84 \pm 0,11$ см², что на $16,00$ % ($p = 0,0061$) меньше по сравнению с контролем. На 21 сутки наблюдения в отличие от контрольной группы, где площадь дефекта составляет $0,23 \pm 0,01$ см², у крыс экспериментальной группы наблюдается полное заживление раны (рис. 12).

У крыс старческого возраста в условиях применения хитозана отмечается более раннее уменьшение относительной площади некроза в сравнении с контрольной группой животных, так уже на 3 сутки наблюдения разница составляет $6,32$ % ($p \leq 0,0001$). Данная тенденция продолжается до 7 суток при этом относительная площадь некроза уменьшается на $46,51$ % ($p \leq 0,0001$) и составляет лишь $4,22 \pm 0,11$ %. На 14 и 21 сутки наблюдения в дефекте некротических масс не отмечается (рис. 13).

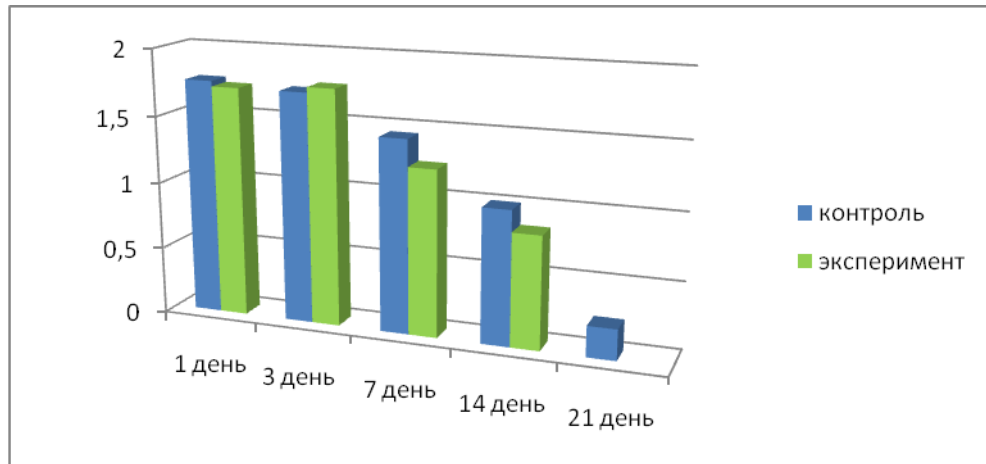


Рис. 12. Общая площадь дефекта кожи крыс старческого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

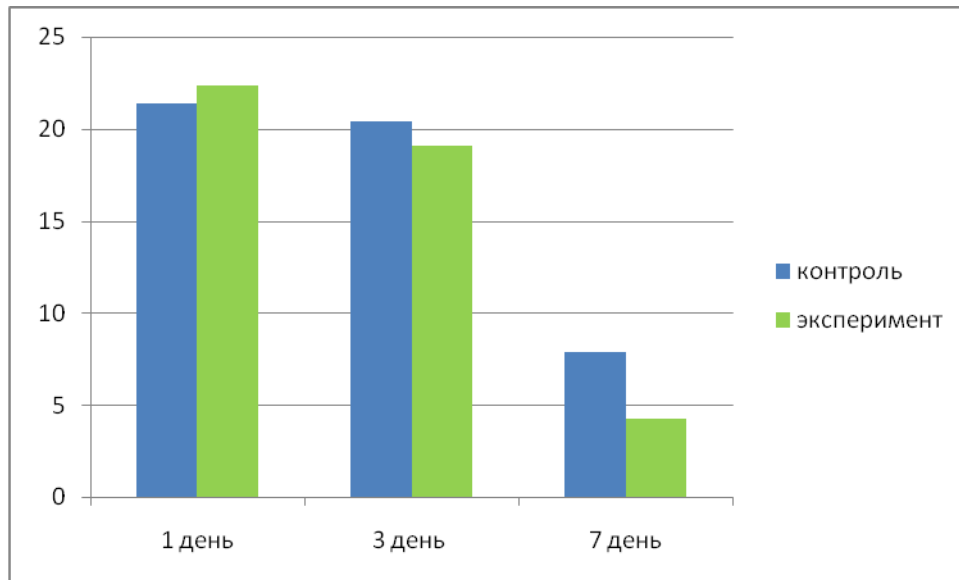


Рис. 13. Относительная площадь некроза кожи крыс старческого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

На 3 сутки после травмы при использовании хитозановых мембран активируется рост грануляций в дефекте. Их количество увеличивается на 40,42 % ($p \leq 0,0001$) и составляет при этом $12,02 \pm 0,31$ % от общей площади раны.

На 7 сутки наблюдения количество грануляционной ткани по сравнению с показателями контрольной группы уменьшается на 10,18 % ($p \leq 0,0001$), что является результатом более ранней трансформации грануляций в соединительнотканную основу кожи. На 14 сутки количество грануляций составляет $17,36 \pm 0,09$ %, что на 18,65 % ($p \leq 0,0001$) меньше контрольной группы (рис. 14).

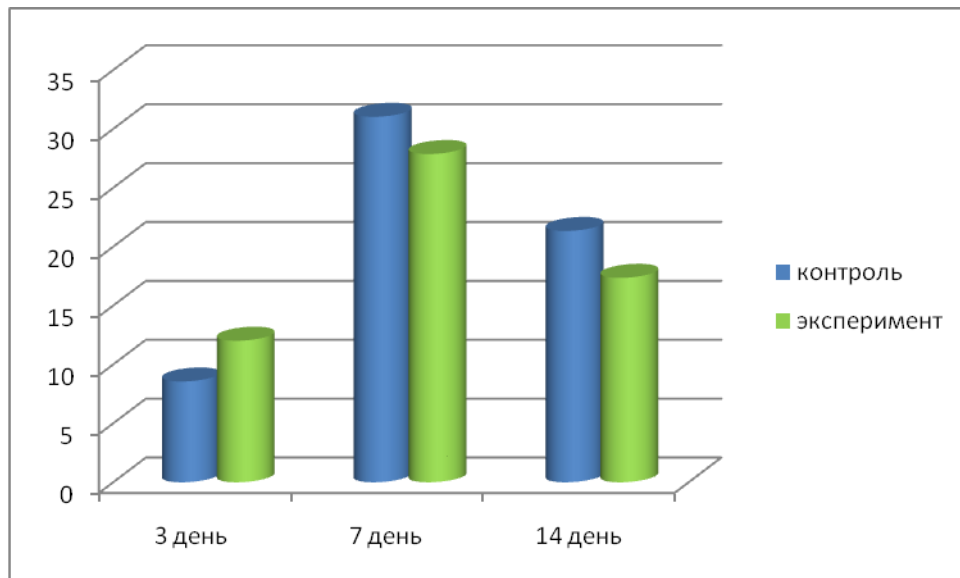


Рис. 14. Соотношение грануляционной ткани у крыс старческого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

У животных старческого возраста, как и у животных других возрастных групп, в условиях применения хитозана происходит более ранняя эпителизации поверхности раны. Так уже на 7-е сутки наблюдения относительная площадь эпителизации составляет $5,95 \pm 0,09\%$, что на $32,55\%$ ($p \leq 0,0001$) превышает показатели контрольной группы. На 14 и 21 день процент эпителизации составляет $45,91 \pm 0,93\%$ и $88,62 \pm 1,71\%$ - соответственно (рис. 15).

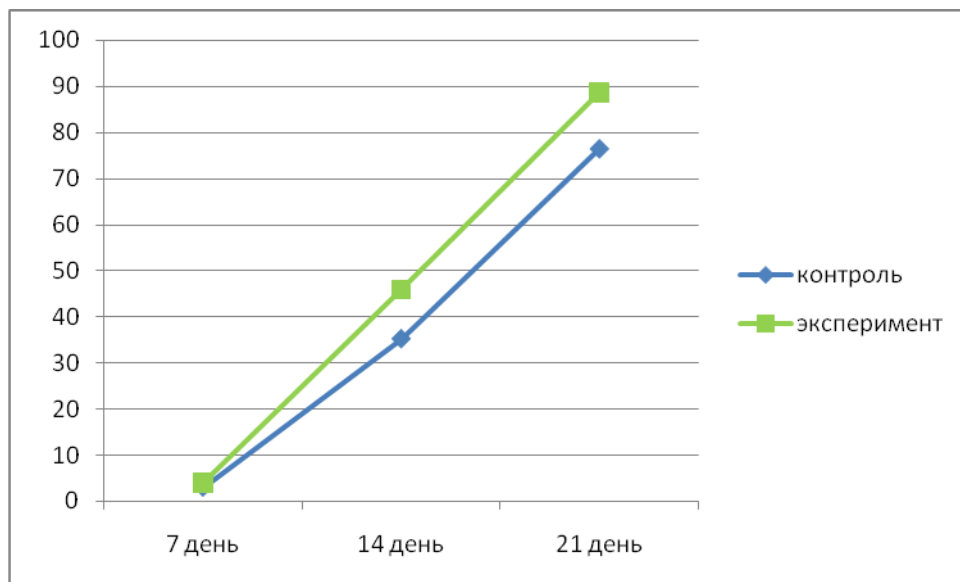


Рис. 15. Соотношение эпителиальной ткани у крыс старческого возраста в контрольной и экспериментальной серии после механической травмы

Выводы:

1. Возрастные особенности заживления ран механической этиологии заключаются в снижении скорости очистки поверхности от некротических масс и замедлении формирования эпителиального слоя.

2. Применение хитозановых мембран для лечения механической травмы приводит к ускорению очищения поверхности раны от некротически измененных тканей, усиление

скорости трансформации грануляций в соединительную ткань и как следствие – полной эпителизации дефекта без формирование рубца.

3. Возрастные особенности применения хитозана заключаются в меньшей чувствительности тканей раны к препарату у животных старческого возраста.

References.

1. Pruitt, B. A., C. W. Goodwin, and D. Mason Jr. 2002. Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury, p. 16-30. In D. Herndon (ed.), Total burn care. Saunders, London, England.
2. Maurice E. Asuquo, Rijami Ekpo, Ogbu Ngim A prospective study of burns trauma in children in the University of Calabar Teaching Hospital, Calabar, south-south Nigeria / Burns - Volume 35, Issue 3 , Pages 433-436, May 2009
3. Wibbenmeyer, L. A., M. J. Amelon, L. J. Morgan, B. K. Robinson, P. X. Chang, R. Lewis, and G. P. Kealey. 2001. Predicting survival in an elderly burn patient population. Burns 27:583-590.
4. Belgacem, M. N.; Gandini, A. Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources, 1st ed.; Elsevier: London, 2008. pp. 526–530.
5. Jayakumar, R., Nwe, N. T., Tokura, S., & Tamura, H. (2007). Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials. International Journal of Biological Macromolecules, 40, 175–181.
6. Jongrattiporn, S., Kungsuwan, A., & Rakshit, S. K. (2001). A study on the preservation of fishballs using chitosan. In European Conference on Advanced Technology for Safe and High Quality Foods-EUROCAFT, 5–7 December 2001, Berlin.
7. Bottomley KMK, Bradshaw D, Nixon JS, editors. Metalloproteinases as targets for anti-inflammatory drugs. Basel: Birkhauser; 1999.
8. Tomihata K, Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives. Biomaterials 1997; 18: 567. 73.
9. Muzzarelli R, Tarsi R, Filippini O, Giovanetti E, Biagini G, Varaldo PE. Antimicrobial properties of N-carboxybutyl chitosan. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2019. 23.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. № 123. 52 p.

УДК 616

Возрастные особенности лечения ран с использованием хитозановых мембран

Александр Николаевич Олешко

Сумский государственный университет, Украина
40007, Сумы, ул. Р-Корсакова, 2
аспирант
E-mail: gynekolog007@mail.ru

Аннотация. Травмы являются одними из самых частых причин госпитализации в клиниках неотложной хирургии [1]. В настоящее время заболеваемость травмами в популяции составляет 1:1000 в год, а смертность колеблется от 1,5 до 5,9 %. Для лечения ран используется широкий спектр средств местного применения на основе природных и искусственных компонентов. В последние десятилетия целый ряд исследований посвящен вопросам использования хитозана для лечения ран различной этиологии. При этом недостаточно данных относительно действия материалов на основе хитозана при лечении ран механической этиологии в возрастном аспекте.

Цель нашего исследования – изучение параметров планиметрии поверхности механической раны у животных различного возраста при применении хитозановых мембран.

Эксперимент проведен на 180 лабораторных животных молодого, зрелого и старческого возраста, которым моделировали механическую травму кожи межлопатковой области. Экспериментальной серии ежедневно проводили аппликацию инновационных хитозановых мембран. Для контроля процессов регенерации кожи использовали планиметрический метод исследования.

Возрастные особенности заживления ран механической этиологии заключаются в снижении скорости очистки поверхности от некротических масс и замедлении формирования эпителиального слоя.

Применение хитозановых мембран для лечения механической травмы приводит к ускорению очищения поверхности раны от некротически измененных тканей, усилению скорости трансформации грануляций в соединительную ткань и как следствие – полной эпителизации дефекта без формирования рубца.

Ключевые слова: Травма кожи; планиметрия; хитозан.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 4, No. 2, pp. 101-108, 2014

DOI: 10.13187/issn.2308-6513
www.ejournal5.com



UDC 616.33-002.44-018.73-085.2

Assessment of the Impact of Some Inhibitors of Angiotensin-converting Ferment, Omeprazole and Their Combinations on the Frequency of Erosive Ulcerous Disorders of Gastric Mucosa When Administered with Indometacin

¹ Shakhnoza E. Usmanova
² Abdujalol V. Yakubov
³ Abror A. Khamraev

¹⁻³ Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan
100109, Tashkent Farobi Str., 2
¹ PhD
E-mail: shakhnoza04@mail.ru
² Doctor of Medicine, Professor
³ Doctor of Medicine

Abstract. The examination of 144 white mature male rats of mixed population was conducted. Experimental rheumatoid arthritis model was used to study the impact of some ACE inhibitors: omeprazole, cytotek and combinations of omeprazole with ACE inhibitors and cytotek on frequency of erosive ulcerous injuries of gastric mucosa when administered within 5 and 10 days with indometacin. Drugs were administered per os in the form of water suspension.

It was established that the combined use of ACE inhibitors, omeprazole and cytotek with indometacin decreases the noci-influence of indometacin on gastric mucosa. Captopril is the most treatment medication among ACE inhibitors. Combined application of ACE inhibitors with omeprazole and cytotek increases the medicine efficacy. Combined use of omeprazole and captopril or omeprazole and cytotek is the most effective for prevention of side effect of indometacin on mucosa of gastroduodenal zone.

Keywords: stomach; indometacin; injury; damage; treatment.

Introduction. In the mean time it is obvious that early diagnosis, treatment and prevention of ulcers and erosion of the upper sections of gastrointestinal tract emerging in patients after taking non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID). Material expenditures on treatment of gastroduodenal complications are extremely high [1,2]. According to De Pawourvelle [3], total real cost of NSAID therapy is 1.5–2 times higher than nominal value of drugs due to expenses on treatment and prevention of NSAID-induced gastropathies.

Considering the above, the problem of safe application of NSAID, prevention and treatment of gastrointestinal side effects [4, 5] has attracted significant attention in recent years. New mechanisms of NSAID-gastropathy and therapeutic treatment and prevention drugs are under development, using the acquired data [6, 7, 8].

In the meantime, anti-secretory means and synthetic analogues of prostaglandins are mainly used for prevention and treatment of NSAID-gastropathies. Proton pump inhibitors are widely used out of these groups of drugs. Blockers of H₂-histamine receptors do not affect the frequency of erosive ulcerous disorders in the stomach and are useless for prolonged use due to addicting property, caused by the phenomenon of receptors fatigue [9]. Efficiency of synthetic prostaglandin analogue E₂ – misoprostol in NSAID-gastropathies therapy is confirmed by clinical studies but it should be emphasized that the drug has not found its wide application due to high prices and frequent adverse effects [10, 11, 12].

To resolve this issue we consider as necessary to study the efficiency of inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitors) for prevention of NSAID-induced gastropathy. Studies by O.M.Mikheyeva et al. [13], who established the ulcer-healing effects of enalapril in hypertension patients with concomitant ulcer disease served as primary prerequisite. Nafeeza Mohd Ismail et al. [14] studied the effects of captopril and ranitidine on composition of prostaglandin E₂, malon dialdehyde and activity of glutathione reductase on the model of aspirin-induced gastropathy in rats. It was established that captopril unlike ranitidine increases the activity of glutathione reductase, composition of prostaglandin E₂ and reliably decreases the composition of malon dialdehyde.

The research objective was aimed at studying the efficiency of some ACE inhibitors, omeprazole, cytotek and their combinations on the frequency of erosive ulcerous disorders of gastric mucosa in their combined application with indometacin.

Materials and methods. Experimental studies were carried out on 144 white male rats of mixed population with body mass of 160-200g by the start of the experiment. Twelve groups, each consisting of 6 animals have been investigated. This investigation was focused on the anti-ulcerous effects of enalapril, lisinopril, captopril, omeprazole and cytotek when administered within 5 and 10 days with indometacin. In addition, frequency and area of erosive ulcerous disturbances when indometacin is taken with omeprazole and enalapril, with omeprazole and lisinopril, with omeprazole and captopril, with omeprazole and cytotek have also been studied.

Frequency and area of erosive ulcerous disturbances were studied in the following groups of animals: 1st group – intact; 2nd group – animals with experimental rheumatoid arthritis (ERA); 3rd group – animals with ERA receiving indometacin; 4th group – ERA + indometacin+enalapril; 5th group – ERA + indometacin + lisinopril; 6th group – ERA +indometacin+captopril; 7th group – ERA +indometacin+omeprazole; 8th group – ERA +indometacin+cytotek; 9th group – ERA + indometacin + omeprazole+enalapril; 10th group – ERA + indometacin + omeprazole+lisinopril; 11th group – ERA + indometacin+omeprazole+captopril; 12th group – ERA +indometacin+omeprazole+cytotek.

Division of experimental animals into the above groups was determined by the desire to observe the protective effect of ACE inhibitors, omeprazole and cytotek against damaging effect of indometacin if taken simultaneously.

Commonly recognized model of experimental rheumatoid arthritis (ERA) in rats [15] was employed for investigation purposes. It was implemented by a single administration of 0.2 ml of Freund adjuvant into rear right leg. Severity of disease was assessed by circumference diameter of joints on posterior legs, development of secondary arthritis in joints of anterior legs and change in body mass of animals.

Indometacin was administered by 2.5 mg/kg dosage on experimental animals. By choosing such dosage of indometacin we relied on data from references where authors showed 100% erosive ulcerous damage of gastric mucosa when the drug is administered within 5 days [16]. Choosing the duration of research (5 and 10 days) was based on the fact that administration of indometacin within 5 days causes 100 % gastropathy in the form of erosive ulcerous disorders that progressively aggravates with continuous administration [16, 17].

Drug dosages were based on findings of experimental studies carried out on rats by other researchers. All drugs were administered per os in the form of water suspension in the following doses: enalapril in a dose of 10 mg/kg [18], lisinopril in a dose of 8 mg/kg [19], captopril in a dose of 7.5 mg/kg [20], omeprazole in a dose of 50 mg/kg [21], cytotek in a dose of 0.2 mg/kg [22, 23].

To examine the state of erosive ulcerous disorders and to determine the affected areas animals were decapitated by etherization. Extracted stomach was dissected on lesser curvature, cleaned and washed in saline solution. Stomach was fixed on sample surface. Damage from erosive

ulcerous, mainly located in antral section of the stomach was evaluated. Damaged areas had round shape 1-3 mm in diameter. Overall area of damages was expressed in mm².

Results and discussion. Table 1 exhibits results of the study of the frequency of erosive ulcerous disorders of gastric mucosa by indometacin when administered with ACE inhibitors, omeprazole and cytotek and their combinations.

Table 1: Frequency of erosive ulcerous disorders of gastric mucosa by indometacin when administered with ACE inhibitors, omeprazole, cytotek and their combinations

N ^o	Groups of animals	Number of animals	Frequency of erosive ulcerous disorders (number of animals, %)	
			5 days	10 days
1	Intact	6	0	0
2	ERA	6	0	0
3	ERA+indometacin	6	6 (100,0%)	6 (100,0%)
4	ERA+indometacin+enalapril	6	6 (100,0%)	4 (66,6%)
5	ERA+indometacin+lysinopril	6	5 (83,3%)	3 (50,0%)
6	ERA+indometacin+captopril	6	4 (66,6%)	1 (16,7%)
7	ERA+indometacin+omeprazole	6	5 (83,3%)	3 (50,0%)
8	ERA+indometacin+cytotek	6	4 (66,6%)	2 (33,4%)
9	ERA+indometacin+omeprazole+ enalapril	6	5 (83,3%)	3(50%)
10	ERA+indometacin+omeprazole+ lysinopril	6	5 (83,3%)	2 (33,4%)
11	ERA+indometacin+omeprazole+ captopril	6	3 (50,0%)	0 (0%)
12	ERA+indometacin+omeprazole+ cytotek	6	3 (50,0%)	1 (16,7%)

Presented table indicates that administration of indometacin in a dose of 2.5 mg/kg within 5 day period provoked erosive ulcerous disorders of gastric mucosa in 100 % of animals. These changes were also observed within 10 day administration of drug. Frequency of formation of erosive ulcerous damages when indometacin and enalapril are used simultaneously within 5 day term remained the same, and mucosal damage was observed in only 66.6 % of animals within 10 day use.

More significant effect was observed when indometacin and lysinopril were administered simultaneously. Erosive ulcerous damages were observed in 83.3 % of animals on the fifth day when administered simultaneously and in 50 % of animals on the tenth day. Similar changes were also observed in the group of animals, receiving indometacin with omeprazole.

Preventive properties of captopril and cytotek are the best. Disorders were observed in 66.6 % of animals in the group with indometacin and captopril on the fifth day of administration, and in 16.7 % of animals on the tenth day. Similar changes were also observed in the group with cytotek. But the efficiency of 10 day administration was less than in the group with captopril.

Combined application of omeprazole with ACE inhibitors and cytotek substantially prevents the damage of gastric mucosa by indometacin. Results obtained from 5 day combined administration were less obvious. However, results obtained from 10 day administration were more convincing. Erosive ulcerous damages of stomach were observed in only 50 % of animals in

the group receiving indometacin+omeprazole+enalapril. Almost similar changes were observed in the group of animals receiving indometacin+omeprazole+lysinoapril.

Damaged effect of indometacin was observed in 50 % of animals in the group receiving omeprazole and captopril within 5 day period, but the damaged effect of indometacin was not detected in animals treated within 10 days. Almost the same results were observed in the group of animals treated with omeprazole and cytotek. Only one animal (16.7 %) had erosions in gastric mucosa after 10 day administration of these drugs.

The obtained results of the study of the frequency of disorders also reflected on the area of erosive ulcerous damages.

Results of the study of the average area of erosive ulcerous destructions of gastric mucosa by indometacin when administered with ACE inhibitors, omeprazole and cytotek and their combinations are given in Table 2.

The data presented in Table 2 indicate that the preventive use of the studied drugs reliably reduces the average area of mucosal damage. Despite the 100 % damage to the area, 40 % less damage was observed in the group with indometacin and enalapril on the fifth day of administration if compared to the group with indometacin. The area of the damage decreased by 68 % if compared to the group with indometacin within 10 day combined administration. The area of damage decreased by 43.3 % and 77.2 % respectively in the group with indometacin and lysinoapril on the fifth and tenth days of treatment. Similar results were observed in the group of indometacin and omeprazole.

Top results were observed when indometacin was administered with captopril and cytotek. The area of damage decreased by 72.3 % (on the fifth day) and by 86.1 % (on the tenth day) respectively in the group of indometacin and captopril. The area of injuries decreased by 66.3 % and 86.5 % respectively in the group of indometacin and cytotek if compared to the group with indometacin.

Combined application of omeprazole and enalapril within 5 day period reduced the area of damage 1.9 times and 10 day administration almost 4 times. The area of damage in omeprazole and lysinoapril group reduced almost 2.5 and 5.5 times respectively on the fifth and the tenth day of treatment, whereas the frequency of destruction decreased only 1.2 and 3 times respectively. The obtained results were more significant in groups with omeprazole with captopril and omeprazole with cytotek. The area of damage reduced 3.9 and 4.9 times respectively on the fifth day of treatment. The efficiency of the use of such combinations was significant on the tenth day of treatment.

Table 2: The area of erosive ulcerous damage of gastric mucosa by indometacin when administered with ACE inhibitors, omeprazole, cytotek and their combinations

№	Groups of animals	Number of animals	Average area of erosive ulcerous injuries (mm ²)	
			5 days	10 days
1	Intact	6	0	0
2	ERA	6	0	0
3	ERA+indometacin	6	15,21±0,572	22,31±0,907
4	ERA+indometacin+enalapril	6	9,15±0,357	5,10±0,170
5	ERA+indometacin+lysinoapril	6	7,11±0,109	5,10±0,179
6	ERA+indometacin+captopril	6	4,22±0,151	3,11±0,128
7	ERA+indometacin+omeprazole	6	8,78±0,300	6,12±0,203
8	ERA+indometacin+cytotek	6	5,13±0,184	3,93±0,150
9	ERA+indometacin+omeprazole+ enalapril	6	8,12±0,287	5,65±0,238

10	ERA+indometacin+omeprazole+ Lysinopril	6	6,25±0,257	4,11±0,171
11	ERA+indometacin+omeprazole+ Captopril	6	3,93±0,154	0
12	ERA+indometacin+omeprazole+ Cytotek	6	3,13±0,135	1,78±0,105

We have detected that the cytoprotective effect of captopril is more significant than that of enalapril and lisinopril. It is likely caused by presence of sulfhydryl group in the structure of the drug. It is known that natural amino acids containing sulfhydryl (L-cysteine and methionine) as well as medicines, containing sulfhydryl prevent gastric erosion induced by ethanol in rats. That suggests that sulfhydryls protect mucosal membrane of stomach and that endogen sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection induced by prostaglandins (PG). Sulfhydryl groups are necessary for synthesis of prostanoids and activation of PG receptors and may be directly responsible for protection of mucosal membrane affecting permeability of membranes, cellular adhesion and free radicals or they may bind receptors and prevent the release or acting of injury mediators of mucosal membrane [24, 25].

It should be noted that cytoprotective effect of ACE inhibitors is likely caused by their antioxidant and corrective effect on the system of NO-formation in stomach. Available data show that captopril inhibits lipid peroxidation and prevents the reduction in the activity of superoxide dismutase and catalyses. [26, 27]. The analysis of ascorbate, total glutathione, activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase exhibited that captopril provokes the increase of antioxidant defense of the organism [28, 29], and in combination with natural antioxidants contributes to the normalization of indices of free radicals homeostasis [30]. The benefit of antioxidant effect of ACE inhibitors containing sulfhydryl group is also noted by other authors [31, 32]. It is commonly known that inhibition of angiotensin-converting enzyme restores balance between two vasoactive systems: angiotensin II and nitrogen oxide [33]. The latter, besides vasodilatation prevents thrombocytes aggregation and activation of a number of cells as well as inhibits proliferation of smooth muscular cells. It is necessary to note that correcting effect of I-ACE on system of NO-formation in stomach is caused by same mechanisms. ACE inhibitors contribute to the regulation of endothelial function, vascular system in general and increases the level of bradykinin that is a powerful stimulator of NO production. Besides, ACE inhibitors decrease oxidation stress resulting in activation of protective endothelial NO-system [34].

Literature contains contradictory proposals, concerning cytoprotective effect of omeprazole. Chandranath S.I. et al. [35] claim that inhibitors of proton pump impose cytoprotective action due to suppression of acid aggression and possibly due to other unknown mechanisms. Watanabe T. et al. [36] presume that protective action of IPP on the mucosal tissue of stomach when damaged by ethanol is accomplished by the regulation of formation system of nitrogen oxide while the quantity of prostaglandins does not change.

Our obtained results in application of cytotek conform to the data of other authors [37, 38]. As claimed by Abdulkhakov R.A., cytotek in analogy to endogen prostaglandins possesses the ability to amplify mucus formation and secretion of bicarbonates, improves blood stream, stimulates epithelial regeneration of gastric mucosal membrane and decreases the production of hydrochloric acid [39].

Conclusion. Consequently, the application of ACE inhibitors, omeprazole and cytotek reduces the damaging effect of indometacin on gastric mucosa. Captopril is the most efficient among ACE inhibitors. The combined use of ACE inhibitors with omeprazole and cytotek with omeprazole increases the efficiency of drugs. Combined use of omeprazole with captopril or omeprazole with cytotek is most reasonably aimed at the prevention of adverse effects of indometacin on mucosa of gastroduodenal zone.

References:

1. NSAID-associated disease of GIT in rheumatism in Russia / A.E. Karateyev, N.N. Konovalova, A.A. Litovchenko et al. // *Clinical Medicine*. 2005. №5. P. 33-39.
2. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk models / J.F. Fries, C.A. Williams, D.A. Bloch, B.A. Michel // *Amr. J. Med.*1991. Vol. 91. P. 212-222.

3. De Pouvoiroill G. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drugs/ G.De Pouvoiroill // Oxford Journals Medicine Rheumatology. 1995. Vol. 34, suppl. 1. P. 19-24.
4. Sheptulin A.A. Modern possibilities of treatment and prevention of NSAID-induced gastropathy / A.A. Sheptulin // Ros. journal. gastroenterol., gepatol., koloproktol.. 2006. №1. P. 15-19.
5. A multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, placebo-controlled, parallel-group comparison of the incidence of endoscopic gastric and duodenal ulcer rates with valdecoxib or naproxen in healthy subjects aged 65 to 75 years. / J.L. Goldstein, J. Aisenberg, F. Lanza et al. // Clin. Ther. 2006. Vol. 28, №3. P. 340-351.
6. Sanchez-Fidalgo S. Administration of L-arginine reduces the delay of the process caused by ibuprofen. Implication of COX and growth factors expression / S.Sanchez-Fidalgo, I. Martin-Lacave, M. Illanes et al. // Histol. Histopathol. 2005. Vol. 8, №1. P. 59-62.
7. Wang L. The protective effects of rutaecarpine on gastric mucosa injury in rats / L. Wang, C.P. Hi, P.Y. Deng et al. // Planta Med. 2005. Vol. 71, №5. P. 416-419.
8. A.E.Karateev. Criteria for assessing safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Karateev A.E. // Clinical Pharmacology and terapiya. 2011. № 1. P. 74-78.
9. Isaakov V.A. Gastropathy associated with taking NSAID: pathogenesis, treatment and prevention / Isaakov V.A. // Clinical Medicine & Pharmacology. 2005. №14. P. 34-38.
10. Prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in healthy volunteers-a randomized, double-blind, multicenter study comparing DA-9601 with misoprostol / K.N. Lee, O.Y. Lee, M.G. Choi et al. // J. Korean Med. Sci. 2011. Vol. 26, №8. P. 1074-1080.
11. Karaseva G.A. NSAID-induced gastropathy: from understanding mechanisms of development toward elaboration of treatment and prevention strategies / G.A. Karaseva // Medical News. 2012. №8. P. 21-22.
12. Lapina T.L. Gastropathy induced by NSAID: methods to solve a problem / T.L. Lapina // Rus. Med. Journ. 2009. №2. P. 54-57.
13. Clinical experimental substantiation of positive effect of hypotensive drugs on defect of gastric mucosal membrane in ulcer disease / O.M. Mikheyeva, L.B. Lazebnik, N.I. Belostotsky, S.G. Khomeriki // Experimental. & clin. gastroenterol. 2007. № 5. P. 11-20.
14. Effects of captopril on factors affecting gastric mucosal integrity in aspirin-induced gastric lesions in Sprague-Dawley rats / Nafeeza Mohd Ismail, Ibrahim Ab- del Aziz Ibrahim, Najihah M.B., Kamsiah Jaarin // Arch. Med. Sci. 2012. №1. P. 1-6.
15. Experimental rheumatoid arthritis / O.V. Synyachenko, E.F. Barinov, S.V. Zyablitsev et al. // Rheumatology. 1991. №3. P. 36-40.
16. Meshishen I.F. Effect of indometacin and voltaren on oxidation and restoration of glutathione in liver of white rats / I.F. Meshishen, S.V. Vasilyev // Pharmacol. & Toxicol. 1985. №1. P. 28-30.
17. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity / J.L. Wallace, A. Bak, Mckhight A. et al. // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 101-109.
18. Tiumoshin S.S. Implementation of neuropeptides in maintenance of tissue homeostasis of mucosal membrane of GIT / Tiumoshin S.S. // Materials of the 16th session of the Academic School-Seminar and modern problems of Digestion Physiology & Pathology // Ros. journal. gastroenterol., gepatol., koloproktol. Appendix №14. 2001. №4. P. 38-43.
19. Assessment of hypotensive effect and adverse effect of generic drug lysinopril / M.V. Kovaleva, V.Yu. Afonin, V.V. Shilov et al. // Materials of the Russian Science Conference with international participation: Actual problems of toxicology & radiobiology in Saint-Petersburg, 2011. P. 17.
20. Captopril increased mitochondrial coenzyme Q₁₀ level, improved respiratory chain function and energy production in the left ventricle in rabbits with smoke mitochondrial cardiomyopathy / A. Gvozdjaková, F. Šimko, J. Kucharská et al // J. Biofactors. 1999. Vol. 10, №1. P. 61-65.
21. Daminov Sh.N. Comparative assesment of outcome of quamatel and omez on glutathione system in different sections of digestive system in experimental duodenal ulcer / Sh.N. Daminov, F.H. Inoyatova // Exper. & clin. pharmacol. 1998. №4. P. 26-28.

22. de Oliveira P.G. Influence of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog, on the healing of colonic anastomoses in rats. / P.G. de Oliveira, E.G. Soares, F Aprilli // *Dis. Colon Rectum*. 1994. Vol. 37, №7. P. 660-663.
23. Effects of Misoprostol on Methotrexate-Induced Hepatic and Renal Damages / H. Asci, M.K. Ozer, M. Calapoglu et al. // *J. Biol. Life Sci*. 2011. Vol. 2, №1. P. 32-37.
24. Vinogradov V.A. Effect of enkefalin and cimetidin on development and persistence of duodenal ulcers in rats / V.A. Vinogradov, V.M. Polonsky, V.G. Smagin // *Bull. exper. biol & medicine*. 1982. V 94, №5. P. 40-42.
25. Szabo S. Early vascular injury and vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat / S. Szabo, I.S. Trier, A. Broun // *Gastroenterology*. 1985. Vol. 88, №3. P. 228-236.
26. Kedziofa-Komatowska K. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: effect of treatment with angiotensin convertase inhibitors / K. Kedziofa-Komatowska, M. Luciak, J. Paszkowski // *IUBMB Life*. 2000. №4. P. 303-307.
27. Effect of inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) on oxidation stress, endothelial function on patients with myocardial infarction / V.S. Zadion-chenko, K.S. Lexina, N.Yu. Timofeyeva et al. // *Cardiology*. 2009. №7-8. P. 32-37.
28. Enalapril and captopril enhance glutathione-dependent antioxidant defenses in mouse tissues / E. De Cavanagh, F. Inserra, L. Ferder et al. // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2000. №3. P. 572-577.
29. Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats / H. Gurer, R.Neal, P. Yang et al. // *Hum. Exp. Toxicol*. 1999. №1. P. 27-32.
30. Zuhair H. Pumpkin-seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats / H. Zuhair, A. Abdel-Fattah, M. El-Sayed // *Pharmacol. Res*. 2000. №5. P. 555-563.
31. Clinical hemodynamic effects of sulfhydryl ACE-inhibitor zopenopril and its effect on level of oxidative stress, insulin resistance in an early use on patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction / L.A. Goreva, E.P. Pavlikova, G.K. Kiyakbayev, V.S. Moiseev. // *Clin. pharmacol. & therapy*. 2009. 6.(additive). P. 142-143.
32. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cell by reducing reactive oxygen species / L. Cominacini, A. Pasini, U. Garbin et al. // *Amer. J. Hypertens*. 2002. Vol. 15, №10 (Pt 1). P. 891-895.
33. Pepine C.I. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease / C.I. Pepine, D.S. Celermajer, H. Drexler. University of Florida, 1998. 78 p.
34. Scribner A.W. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress / A.W. Scribner, J. Loscalzo, C. Napoli // *Europ. J. Pharmacol*. 2003. Vol. 482, №1-3. P. 95-99.
35. Chandranath S.I., Bastaki S.M., Singh J. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol-and indomethacin-induced gastric lesions in the rat / S.I. Chandranath, S.M. Bastaki, J. Singh // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2002. Vol. 29 (№3). P. 173-180.
36. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide / T. Watanabe, K. Higuchi, K. Tominaga et al. // *Drugs Exp. Clin. Res*. 2000. Vol. 26 №2. P. 41-45.
37. Varvarina G.G. Participation of prostaglandins' system in process of formation and healing of experimental ulcers / G.G. Varvarina, E.V. Tkachenko // *Materials of the 14th International Slavic Baltic Science Forum: Saint-Petersburg – Gastro-2012 // Gastroenterology of Saint-Petersburg*. 2012. №2-3. P. 42.
38. Loshakova O.Yu. Substantiation and estimation of effectiveness of combined usage of pyrensinipin and misoprostol in treatment of gastropathies induced by NSAID: diss. of PhD. Ishevsk, 2008. 170 p.
39. Abdulkhakov R.A. Modern principles of treatment of ulcer disease / R.A. Abdulkhakov // *Kazan med. journal*. 2002. V. 83, №3. P. 233-235.

УДК 616.33-002.44-018.73-085.2

Оценка эффективности некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, омепразола и их комбинаций на частоту эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка при их совместном применении с индометацином

¹ Шахноза Эркиновна Усманова

² Абдужалол Вахобович Якубов

³ Аброр Асрорович Хамраев

¹ Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан
100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2
Кандидат медицинских наук

² Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан
100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2
Доктор медицинских наук, профессор

³ Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан
100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2
Доктор медицинских наук

Аннотация. Проводили экспериментальные исследования на 144 белых половозрелых крысах-самцах смешанной популяции. На модели экспериментального ревматоидного артрита изучали эффективность некоторых И-АПФ, омепразола, сайтотека и комбинаций омепразола с И-АПФ и с сайтотеком на частоту эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка при их совместном применении с индометацином при 5-ти и 10-ти дневном сроке введения. Препараты вводили per os в виде водной суспензии.

Установлено, что при совместном применении И-АПФ, омепразола и сайтотека с индометацином повреждающее действие индометацина на слизистую желудка снижается. Среди И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. При комбинированном применении И-АПФ с омепразолом и сайтотека с омепразолом эффективность препаратов увеличивается. В плане профилактики побочного действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны наиболее целесообразным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом или омепразола с сайтотеком.

Ключевые слова: желудок; индометацин; повреждение; лечение.