

УДК 611.774-018.4-02.616.153.455.01]-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.21.3.2022.30

М. С. Гнатюк, Н. С. Вадзюк, Л. В. Татарчук*, Н. Я. Монастирська**

*Кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії (зав. – проф. М. С. Гнатюк), *фізіології з основами біоетики та біобезпеки (зав. – проф. С. Н. Вадзюк) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; **Інститут Травматології та Ортопедії НАМН України, м. Київ*

ЗМІНИ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СТЕГНОВОЇ ТА ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТОК В УМОВАХ ДІАБЕТИЧНОЇ АРТРОПАТІЇ КОЛІННОГО СУГЛОБА

Резюме. Пошкодження суглобів у хворих на цукровий діабет є досить частим ускладненням. Особливості мікроелементного складу стегнової та великогомілкової кісток і структурні зміни колінного суглоба при цукровому діабеті вивчені недостатньо. Метою дослідження було дослідити особливості мікроелементного складу стегнової та великогомілкової кісток при діабетичній артропатії колінного суглоба. Атомно-абсорбційним спектральним аналізом досліджено вміст мікроелементів (заліза, міді, цинку, магнію, марганцю, свинцю) у стегновій та великогомілковій кістках 75 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, які були розподілені на 3 групи. 1-а група нараховувала 15 інтактних практично здорових тварин, 2-а – 30 щурів з місячною діабетичною артропатією колінного суглоба, 3-я – 30 тварин з двомісячною вказаною патологією. Із стегнової та великогомілкової кісток виготовляли також гістологічні мікропрепарати. Цукровий діабет моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину фірми «Sigma» у дозі 50 мг/кг. Кількісні показники обробляти статистично. Виявлено, що при діабетичній артропатії колінного суглоба диспропорційно та нерівномірно зменшується вміст заліза, міді, цинку, магнію, марганцю, свинцю у кістковій тканині стегнової та великогомілкової кісток. Встановлено, що вміст заліза у стегновій кістці при місячній діабетичній артропатії зменшився на 3,4%, а у великогомілковій кістці – на 4,9%, при двомісячній артропатії досліджувані показники відповідно змінилися на 8,2% та 13,7% ($p < 0,001$). Вміст міді при місячній діабетичній артропатії колінного суглоба у стегновій кістці зменшився на 4,7%, у великогомілковій кістці – на 6,8%, при двомісячному перебігу змодельованої патології – відповідно на 9,3% та 12,7% ($p < 0,001$). Вміст цинку, магнію, марганцю, свинцю у стегновій та великогомілковій кістках у досліджуваних експериментальних умовах зменшувався аналогічно. Зміни вмісту досліджуваних мікроелементів залежать від тривалості діабетичної артропатії та домінують у великогомілковій кістці. Діабетична артропатія колінного суглоба призводить до нерівномірного, диспропорційного зниження вмісту мікроелементів у стегновій та великогомілковій кістках. Найвираженіший дисбаланс між вмістом досліджуваних мікроелементів виявлений при двомісячній діабетичній артропатії колінного суглоба та у великогомілковій кістці.

Ключові слова: колінний суглоб, діабетична артропатія, мікроелементи, стегнова кістка, великогомілкова кістка.

Пошкодження суглобів у хворих на цукровий діабет є досить частим ускладненням. Так, при цукровому діабеті 1 типу артропатію виявляють у 58% хворих, а при цукровому діабеті 2 типу –

у 28% пацієнтів [1]. При наведеній патології порушуються вуглеводний, білковий, мінеральний обмін, виникають гормональні розлади, ангіо- і нейропатії, що ускладнюється резорбцією кісткової тканини внаслідок дисбалансу остеобластної та остеобластної активності [1, 2]. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного стресу, а також розвиток низькорівневого запалення на організменному рівні. Ці фактори зумовлюють аномальне ремоделювання хрящової, синовіальної, кісткової тканини та біохімічні зміни, що ускладнюється діабет-асоційованою артропатією [1, 2].

Колінний суглоб утворюють три кістки: стегнова, великогомілкова та надколінник. Варто зазначити, мікроелементний склад стегнової та великогомілкової кісток, які несуть великі навантаження в організмі, при діабетичній артропатії колінного суглоба залишаються маловивченими. У той же час, дослідження вмісту мікроелементів у кістковій тканині є важливим для пояснень фізіологічного та репаративного остеогенезу [3].

Мета дослідження: дослідити особливості мікроелементного складу стегнової та великогомілкової кісток при діабетичній артропатії колінного суглоба.

Матеріал і методи. Атомно-абсорбційним спектральним аналізом [4] досліджено вміст мікроелементів у стегнової та великогомілкової кістках 75 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, які були розподілені на 3 групи. 1-а група нараховувала 15 інтактних практично здорових тварин, 2-а – 30 щурів з місячною діабетичною артропатією колінного суглоба, 3-я – 30 тварин з двомісячною вказаною патологією. Цукровий діабет моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину фірми «Sigma» у дозі 50 мг/кг. Евтаназію тварин здійснювали через місяць та два місяці кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Стегнову та великогомілкову кістки очищали від м'яких тканин і атомно-абсорбційним спектральним аналізом у вказаних кістках визначали вміст заліза (Fe), міді (Cu), цинку (Zn), магнію (Mg), марганцю (Mn) та свинцю (Pb) [3, 5, 6]. Із стегнової та великогомілкової кісток виготовляли також гістологічні мікропрепарати [7].

Отримані кількісні показники обробляли статистично. Обробку отриманих результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України у програмному пакеті STATISTIKA (Stat.Soft. Inc,

США). Різницю між порівнювальними показниками визначали за критеріями Стьюдента та Манна-Уїтні [8].

Варто вказати, що здійснені експериментальні дослідження та евтаназію дослідних тварин виконували із дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших цілях» [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що через місяць після введення стрептозотоцину рівень глюкози в крові у лабораторних статевозрілих білих щурів-самців зріс з $(3,65 \pm 0,03)$ ммоль/л до $(17,15 \pm 0,18)$ ммоль/л, тобто у 4,7 рази порівняно з контрольними величинами, а через 2 місяці даний показник дорівнював $(16,42 \pm 0,12)$ ммоль/л і виявився збільшеним у 4,5 рази. Гістологічно при експериментальному цукровому діабеті у колінному суглобі лабораторних статевозрілих білих щурів-самців виявлено дегенеративні зміни його структур вже через місяць від початку експерименту, які прогресували в залежності від тривалості цукрового діабету.

Отримані у результаті проведеного дослідження дані вмісту мікроелементів в кістках, показані у таблиці. Усестороннім аналізом встановлено, що вміст досліджуваних мікроелементів у неушкоджених стегнової та великогомілкової кістках був однаковим.

Виявлено також, що вже при місячній діабетичній артропатії вміст мікроелементів змінювався. Так, у стегнової кістці вміст заліза при місячній артропатії статистично достовірно ($p < 0,01$) зменшився на 3,4%, а у великогомілкової – на 4,9%, при двомісячній артропатії досліджувані показники відповідно змінилися на 8,2% та 13,7% ($p < 0,001$). Відомо, що залізо не є структурним елементом кісткової тканини, проте відіграє важливу роль у процесах остеогенезу. Дефіцит заліза у кістковій тканині може призводити до підвищення пористості кістки та погіршення її біомеханічних властивостей [5].

Вміст міді у досліджуваних кістках також змінювався. При місячній змодельованій патології вказаний мікроелемент у стегнової кістці виявився зменшеним на 4,7% ($p < 0,05$), у великогомілкової – на 6,8%, при двомісячному пошкодженні колінного суглоба в умовах цукрового діабету досліджувані показники виявилися зменшеними відповідно на 9,3% та 12,7% ($p < 0,001$).

Вміст мікроелементів у стегновій та великогомілковій кістках експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження		
	1-а	2-а	3-я
Стегнова кістка			
Fe, мкг/г	62,72±0,42	60,58±0,45**	57,54±0,45***
Cu, мкг/г	2,36±0,03	2,25±0,03*	2,14±0,03**
Zn, мг/г	3,30±0,03	3,10±0,02**	2,78±0,02***
Mg, мг/г	1,92±0,02	1,77±0,02**	1,58±0,02***
Mn, мкг/г	1,94±0,02	1,80±0,02**	1,62±0,02***
Pb, мкг/г	0,88±0,01	0,80±0,01**	0,70±0,01***
Великогомілкова кістка			
Fe, мкг/г	62,70±0,45	59,64±0,42**	54,10±0,42***
Cu, мкг/г	2,36±0,03	2,20±0,03*	2,06±0,02***
Zn, мг/г	3,30±0,03	3,08±0,03**	2,78±0,02***
Mg, мг/г	1,92±0,02	1,72±0,02**	1,56±0,02***
Mn, мкг/г	1,94±0,02	1,75±0,02**	1,60±0,02***
Pb, мкг/г	0,86±0,01	0,77±0,01**	0,670±0,009***

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з 1-ю групою

Відомо, що мідь у фізіології кісткової тканини відіграє функцію каталізатора ряду ферментативних систем в остеогенних клітинах і сприяє підтримання рівня їх диференціації. Деякі дослідники стверджують про важливу роль міді у енергетичному транспортному механізмі між апатитом і колагеном. Варто також вказати, що найбільший вміст даного мікроелемента виявляється у молодих остеонах. Мідь приймає також участь у процесах синтезу колагену й еластину та перешкоджає процесам демінералізації кісткової тканини [4].

Проведеними дослідженнями в умовах діабетичної артропатії виявлено зменшення вмісту цинку у стегновій та великогомілковій кістках. Так, при місячній діабетичній артропатії колінного суглоба вміст цинку у стегновій кістці статистично достовірно ($p < 0,01$) зменшився з $(3,30 \pm 0,03)$ мг/г до $(3,10 \pm 0,02)$ мг/г, тобто майже на 6,1%, при двохмісячній діабетичній артропатії вказаного суглоба – на 15,7% ($p < 0,001$). У великогомілковій кістці в змодельованих експериментальних умовах вміст цинку виявився відповідно зниженим на 6,7% ($p < 0,01$) та 15,7% ($p < 0,001$). Відомо, що цинк є найпоширенішим мікроелементом в організмі людини і відіграє важливу роль у стимулюванні росту, формуванні та регенерації кісткової тканини і зменшення його вмісту в кістках негативно впливає на вказані процеси [5, 6].

Магній – один з поширених мікроелементів у людському організмі. Відомо, що третина магнію локалізована в кістках і виконує функцію депо. При місячній діабетичній артропатії колінного суглоба вміст магнію у стегновій кістці статистично достовірно ($p < 0,01$) зменшився на 7,8%, при дво-

місячній вказаній патології – на 17,7% ($p < 0,001$). Зменшення кількості магнію призводить до гіпокальцемії, сповільнення росту кісток, прискорення процесів резорбції, зменшення маси кісток, остеопорозу [4]. У великогомілковій кістці при змодельованому патологічному процесі вміст магнію зменшився відповідно на 10,4% та 18,7% ($p < 0,001$).

Аналогічно змінювалася кількість марганцю у досліджуваних кістках при діабетичній артропатії колінного суглоба. У стегновій кістці при місячній змодельованій патології вміст марганцю зменшився на 7,2% ($p < 0,01$), а при двомісячному перебігу діабетичної артропатії – на 16,5% ($p < 0,001$). У великогомілковій кістці вміст досліджуваного хімічного середника при змодельованій патології відповідно зменшився на 9,8% ($p < 0,01$) та 17,5% ($p < 0,001$). Відомо, що марганець, при його зменшенні у кістках гальмує процеси осифікації. Зменшує мінералізацію колагенових фібрил та порушує синтез глікозаміногліканів. Останні відіграють важливу роль у формуванні кісткової та хрящової тканини [2, 5].

Проведеними дослідженнями виявлено, що найменше у непошкоджених стегновій та великогомілковій кістках було свинцю, порівняно з іншими мікроелементами. При діабетичній артропатії колінного суглоба вміст свинцю у вказаних кістках зменшувався. Так, при місячній діабетичній артропатії вміст свинцю у стегновій кістці знизився на 9,1% ($p < 0,01$), при двохмісячній вказаній патології – на 20,4% ($p < 0,001$), у великогомілковій кістці – відповідно на 10,5% та 22,1% ($p < 0,001$). Свинець відноситься до токсичних елементів

і його збільшення може негативно впливати на регенеративні процеси в кістках [5].

Гістологічно відмічалися дегенеративні процеси у синовіальній оболонці колінного суглоба і хрящах стегнової та великогомілкової кісток. У досліджуваних кістках (стегнова, великогомілкова кістки) спостерігалися порожнини резорбції, мозаїчно забарвлені ділянки з вираженим деструктивним процесом. Виявлялося зменшення кількості остеобластів, відмічалися зони патологічного кісткоутворення, що характеризувалися збільшенням кількості атипичних кісткових балок з порушеною структурою, що визначалося за розростанням клітинно-волоконистої тканини в міжбалкових просторах. Виявлені морфологічні зміни домінували у великогомілковій кістці. Наведене, а також вираженіший дисбаланс між вмістом мікроелементів у вказаній кістці при змодельованій артропатії пояснюється більшим навантаженням, яке припадає на неушкоджену великогомілкову кістку, а також при патологічних станах.

Проведеними дослідженнями встановлено, що діабетична артропатія колінного суглоба суттєво змінює вміст мікроелементів у стегновій

та великогомілковій кістках. Варто зазначити, що вміст мікроелементів у досліджуваних кістках знижується нерівномірно та диспропорційно, суттєво порушуючи баланс між ними. Найвираженіше вміст досліджуваних мікроелементів у стегновій та великогомілкових кістках виявився зниженим при двохмісячній діабетичній артропатії колінного суглоба. Необхідно зазначити, що зміни вмісту заліза, міді, цинку, магнію, марганцю, свинцю у великогомілковій кістці виявилися більш вираженими порівняно зі стегновою кісткою.

Висновок. Діабетична артропатія колінного суглоба призводить до нерівномірного, диспропорційного зниження вмісту мікроелементів у стегновій та великогомілковій кістках. Найвираженіший дисбаланс між вмістом досліджуваних мікроелементів виявлений при двомісячній діабетичній артропатії колінного суглоба та у великогомілковій кістці.

Перспективи подальших досліджень. Всестороннє вивчення вмісту мікроелементів у кістковій тканині при діабетичних артропатіях дозволить при цьому суттєво покращити діагностику, корекцію та профілактику уражень кісток.

Список використаної літератури

1. Орленко ВЛ. Гормональні характеристики діабет-асоційованих остеоартритів. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020;2(159):138-43.
2. Крижина ОВ. Трофічні порушення тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2 типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018;1(6):15-24.
3. Лукьянцева ГВ. Особенности химического состава костей белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензола и возможности его коррекции. *Український морфологічний альманах*. 2014;4(12):61-6.
4. Berenbaum F. Diabetes induced osteoarthritis from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(8):1354-6. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.146399>.
5. Tu M, Qiao F, Wong L. The pathogenic role connective tissue growth factor in osteoarthritis. *Biosci Rep.* 2019;39(7):1374-6. <https://doi.org/10.1042/BSR20191374>.
6. Брицке ЭМ. Атомно-абсорбционный спектральный анализ. Москва: Химия. 1982. 244 с.
7. Гусак ЄВ, Погорелов МВ, Ткач ГФ, Данильченко СМ. Мікроелементний склад довгих та мішаних кісток скелета в нормі. *Український морфологічний альманах*. 2010;4(8):51-5.
8. Лук'янцева ГВ, Пастухова ВА, Ковальчук ОГ, Дутчак УМ. Зміни хімічного складу кісток щурів під впливом жовтого барвника тартразину. *Світ медицини та біології*. 2019;4(70):203-8.
9. Горальський ЛП, Хомич ВП, Конопський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження в нормі і при патології. Житомир: Полісся. 2011. 288 с.
10. Гржибовський АІ, Іванов ОВ, Горбатова МА. Сравнение количественных данных двух парных выборок с внедрением программного обеспечения Statistica і SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение*. 2016;3:5-25.
11. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003;8(1):142-5.

References

1. Orlenko VL. Hormonal'ni kharakterystyky diabet-asotsiyovanykh osteoartrytiv. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny*. 2020;2(159):138-143. [in Ukrainian].
2. Kryzhyna OV. Trofichni porushennya tkanyn nyzhnykh kintsivok pry tsukrovomu diabeti 2 typu. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2018;1(6):15-24. [in Ukrainian].

3. Luk'yantseva GV. Osobennosti khimicheskogo sostava kostey belykh kryss posle dvukhmesyachnogo upotrebleniya natriya benzola i vozmozhnosti yego korrektsii. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2014;12(4):61-6. [in Russian].
4. Berenbaum F. Diabetes induced osteoarthritis from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(8):1354-6. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.146399>.
5. Tu M, Qiao F, Wong L. The pathogenic role connective tissue growth factor in osteoarthritis. *Biosci Rep.* 2019;39(7):1374-6. <https://doi.org/10.1042/BSR20191374>.
6. Britske EM. Atomno-absorbtsionnyy spektral'nyy analiz. Moskva: Khimiya. 1982. 244 s. [in Russian].
7. Husak YeV, Pohorelov MV, Tkach HF, Danylchenko SM. Mikroelementnyy sklad dovykh ta mishanykh kistok skeleta v normi. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2010;4(8):51-5. [in Ukrainian].
8. Luk'yantseva HV, Pastukhova VA, Kovalchuk OH, Dutchak UM. Zminy khimichnoho skladu kistok shchuriv pid vplyvom zhovtoho barvnyka tartrazynu. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2019;4(70):203-8. [in Ukrainian].
9. Horalsky LP, Khomych VP, Konopsky OI. Osnovy histolohichnoyi tekhniky i morfofunktsionalni metody doslidzhennya v normi i pry patolohiyi. Zhytomyr: Polissia. 2011. 288 s. [in Ukrainian].
10. Grzhibovsky AI, Ivanov OV, Gorbatova MA. Sravnennia kolichestvennykh dannykh dvuch parnykh vyborok s ispolzovaniym programnogo obespechenia Statistica i SPSS; parametricheskie and neparametricheski kriterii. *Nauka i zdrovokhranenie*. 2016;3:5-25. [in Russian].
11. Reznikov OH. Zahal'ni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh. *Endokrynolohiya*. 2003;8(1):142-5. [in Ukrainian].

CHANGES OF MICROELEMENT COMPOSITION OF FEMUR AND TIBIA IN THE CONDITIONS OF DIABETIC ARTHROPATHY OF KNEE JOINT

Abstract. Joint damage in patients with diabetes is a fairly frequent complication. Features of the microelement composition of the femur and tibia and structural changes of the knee joint in diabetes have not been studied enough. The purpose of the study was to study the features of the microelement composition of the femur and tibia in diabetic arthropathy of the knee joint. The content of microelements (iron, copper, zinc, magnesium, manganese, lead) in the femur and tibia of 75 laboratory sexually mature white male rats, which were divided into 3 groups, was investigated by atomic absorption spectral analysis. The 1-st group included 15 intact, practically healthy animals, the 2-nd – 30 rats with one-month diabetic arthropathy of the knee joint, the 3-rd – 30 animals with the two-month specified pathology. Histological micropreparations were also made from the femur and tibia. Diabetes mellitus was modeled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin manufactured by «Sigma» at a dose of 50 mg/kg. Quantitative indicators were processed statistically. The content of iron, copper, zinc, magnesium, manganese, lead in the bone tissue of the femur and tibia in case of diabetic arthropathy of the knee joint is disproportionately and unevenly reduced. The iron content in the femur decreased by 3.4% in one-month diabetic arthropathy, in the tibia by 4.9%, and in two-month arthropathy the studied indicators changed by 8.2% and 13.7%, respectively ($p < 0.001$). The content of copper in the monthly diabetic arthropathy of the knee joint in the femur decreased by 4.7%, in the tibia – by 6.8%, with a two-month course of simulated pathology – by 9.3% and 12.7%, respectively ($p < 0.001$). The content of zinc, magnesium, manganese, lead in femur and tibia decreased similarly under the studied experimental conditions. Changes in the content of the studied microelements depend on the duration of diabetic arthropathy and dominate in the tibia. Diabetic arthropathy of the knee joint leads to an uneven, disproportionate decrease in the content of trace elements in the femur and tibia. The most pronounced imbalance between the content of the investigated microelements was found in two-month diabetic arthropathy of the knee joint and in the tibia.

Key words: knee joint, diabetic arthropathy, microelements, femur, tibia.

Відомості про авторів:

Гнатюк Михайло Степанович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Вадзюк Назар Степанович – кандидат медичних наук, асистент, Інститут Травматології та Ортопедії НАМН України, м. Київ;

Татарчук Людмила Василівна – доктор медичних наук, доцент кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Монастирська Наталія Ярославівна – доктор філософії, асистент кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Hnatjuk Mychailo S. – MD, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Vadziuk Nazar S. – PhD, Assistant, The Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS Ukraine, Kyiv;

Tatarchuk Ludmyla V. – MD, Associate professor of the Department of Physiology, Bioethics and Biosafety, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Monastyrska Nataliia Y. – PhD, Assistant of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 17.05.2022 р.

Рецензент – проф. І. Ю. Олійник (Чернівці)