

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА

© 2015 Ю.В. Ларцев, А.А. Шерешовец

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 08.11.2015

Экспериментальное моделирование патологических процессов играет большую роль в изучении патогенеза заболеваний и разработке новых способов лечения. Экспериментальные модели остеопороза выполнены на обезьянах, собаках, кошках, грызунах, кроликах, морских свинках и овцах, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Многие факторы необходимо учитывать при выборе модели остеопороза. Выбор экспериментального животного должен быть научно и этически достоверным, модель должна предоставить исчерпывающие данные по поставленным перед исследованием вопросам. Поэтому существует необходимость охарактеризовать доступные экспериментальные модели остеопороза.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, животные модели, остеопороз.

Актуальность. Остеопороз – заболевание костей скелета, характеризуемое снижением минеральной плотности костной ткани, и вследствие этого снижением прочности кости и повышением риска переломов. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в г. Самара, частота снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов от 40 до 80 лет составила среди женщин 47,41% и среди мужчин 34,4%. Риск остеопоротических переломов в возрасте 50 лет составляет 39,7% у женщин и 13,1% у мужчин [2].

Существующие способы лечения переломов больных с переломами костей на фоне остеопороза не всегда эффективны из-за механической несостоятельности фиксации, вследствие низких механических свойств кости [15], что требует изучения новых способов фиксации костей на фоне остеопороза с проведением доклинических исследований. Как отмечено в руководстве ВОЗ, доклиническая оценка – один из наиболее важных компонентов испытания фармацевтических средств и новых стратегий хирургического лечения переломов на фоне остеопороза [5]. Для достоверности результатов доклинической оценки необходимо проведение исследований с применением подходящей экспериментальной модели остеопороза.

Следует отметить, что любая экспериментальная модель патологии не исчерпывает всей сложности патогенетических связей, метаболических и функциональных нарушений, возникающих при этом заболевании. Есть плюсы и минусы, связанные с анатомическими, гормональными

и метаболическими свойствами каждого вида, которые влияют на их актуальность и применимость к физиологии человека [17]. Первостепенной задачей является понимание и оценка исследователем ограничений и сильных сторон каждой экспериментальной модели.

Оптимальная модель остеопороза для изучения эффективности применения металлофиксаторов для остеосинтеза костей должна обладать схожими с человеческим метаболизмом минеральных веществ и структурой костной ткани, быть хорошо адаптируемой к содержанию в лаборатории, обладать соответствующими размерами для проведения экспериментальных процедур [9].

Цель исследования: проанализировать существующие экспериментальные модели остеопороза и оценить их практическую значимость в доклинических испытаниях металлофиксаторов.

Методом ретроспективного анализа литературных данных экспериментального моделирования остеопороза были оценены разные виды животных.

Самые часто используемые животные для экспериментального моделирования остеопороза – это грызуны [6]. Разработана естественная модель сенильного системного остеопороза – модель ускоренно стареющих мышей SAM (senescence accelerated mouse) [5]. Системный остеопороз индуцируется у крыс путем овариоэктомии. По данным Komi T., эффект овариоэктомии наблюдали в виде значимого снижения костной массы (более 30%) в губчатой кости проксимального метафиза большеберцовой кости на 14 день после операции, в шейке бедренной кости на 30 день, в теле поясничного позвонка на 60 день. Истончение кортикального слоя наблюдали между 90 и 120 днем после операции [14].

В исследовании Halade G.V. с соавторами, системный остеопороз был создан после назначения диеты с высоким процентом жирности,

Ларцев Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии. E-mail: lartcev@mail.ru
Шерешовец Андрей Александрович, очный аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии. E-mail: anarhis88@gmail.com

содержащей 10% кукурузное масло, в течение 6 месяцев. Было отмечено значимое снижение минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе большеберцовой кости, дистальном отделе бедренной кости и теле поясничного позвонка [11].

Системный остеопороз моделировался в исследовании, проведенном Фаламеевой О.В. с соавторами, путем внутривенного введения водного раствора дибутилдифосфорнокислого натрия (ДБФКН) в течение четырех месяцев. В результате исследования удалось добиться снижения минеральной плотности костной ткани у крыс линии Wistar на 20% в телах позвонков поясничного отдела, на 30% в костях задних конечностей [4]. Локальный остеопороз у крыс формируется путем пересечения магистральных нервных стволов, формированием неопороспособной конечности, или может быть смоделирован в одной из парных конечностей после ампутации другой [13].

Следующие по частоте использования в экспериментальном моделировании животные – это кролики. Моделирование системного остеопороза у кроликов проводят путем одно- или двухсторонней овариоэктомии и введения после этого глюкокортикоидов по схеме [3, 7]. По данным Castañeda S. с соавторами, назначение инъекций метилпреднизолона гемисукцината ежедневно по 1,5 мг/кг/день на 4 последующих недели или метилпреднизолона гемисукцината 0,5 и 2 мг/кг/день в комбинации с овариоэктомией приводит к значимой потере минеральной плотности костной ткани в позвонках поясничного отдела позвоночника до 17,4% и до 19,5% в мышечках бедренных костей.

Моделирование локального остеопороза проводится путем иммобилизации конечности. Так, в исследовании Асиловой С.У., на 36-й день после остеотомии бедренной кости и иммобилизации конечности отмечались атрофические и деструктивные изменения костной ткани, в виде неравномерного бесклеточного просветления костных пластинок, рассасывание костной пластинки, расширение гаверсовых каналов с развитием в них грануляционной ткани с последующим хондроматозным перерождением и неравномерным кальцинозом [1].

В ряде стран в качестве экспериментального животного используются собаки. У собак экспериментальный системный остеопороз индуцируется путем овариоэктомии. По данным некоторых авторов изолировано овариоэктомии недостаточно для достижения достаточного снижения минеральной плотности костной ткани у собак [18]. Поэтому удаления обоих яичников и матки комбинируют с диетой, с низким содержанием кальция. Так, по данным Reinwald S. с соавторами, ограничение содержания кальция в рационе с 1,4% до 0,1% в добавлении к овариоэктомии у

собак 30-месячного возраста привело к снижению минеральной плотности костной ткани на 31% для кортикальной и губчатой кости [17]. Однако, использование собак в Российской Федерации ограничено по этическим соображениям.

Существуют единичные сообщения о применении в качестве экспериментальных животных для моделирования остеопороза хорьков [12]. Применение кошек [8] и морских свинок [20] в моделировании остеопороза оказалось не оправданным. Обезьяны демонстрируют ряд преимуществ по сравнению с другими животными, так как их системы органов наиболее похожи на вовлеченные системы органов человека. Однако приматы являются потенциальным резервуаром для множества зоонозных заболеваний, они слишком опасные, дорогие и сложные в содержании животные, чтобы быть основными животными для экспериментального моделирования остеопороза [10].

Экспериментальная модель остеопороза с использованием овец представляется соответствующей критериям модели остеопороза в отношении механических и морфометрических свойств кости [16]. Так, в исследовании Lill С.А. с соавторами, системный остеопороз был вызван путем двухсторонней овариоэктомии, диетой с ограниченным содержанием кальция и назначении на 7 месяцев метилпреднизолона в дозировке 160 мг. внутримышечно в неделю. Отметили значимое снижение минеральной плотности костной ткани в губчатой и кортикальной кости на 38% к 4 неделе после операции, и на 31% к 8 неделе после операции [15, 19].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в экспериментальных исследованиях *in vivo* воспроизведены практически все известные виды остеопороза. Приведенные способы создания патологического процесса примерно в равной степени отображают величину потери минеральной плотности костной при остеопорозе. Поэтому выбор экспериментального животного должен быть сделан исходя из задач, поставленных перед исследованием. Так, для исследований применения новых лекарственных средств для профилактики и лечения остеопороза представляется наиболее перспективной модель системного остеопороза с использованием крыс, путем овариоэктомии и/или содержания на специфической диете. Такой выбор можно сделать исходя из доступности большой выборки экспериментальных животных и изученности протекающих патологических процессов. В то же время для исследований использования новых металлофиксаторов и имплантов, применяемых при остеосинтезе костей на фоне остеопороза, лучше подходит моделирование системного остеопороза на овцах, вызванного овариоэктомией, спец-

ифической диетой и назначением глюкокортикоидов, так как в подобных исследованиях важную роль играет соответствие размеров испытуемых имплантов и экспериментального животного, а также схожесть метаболизма костной ткани и гормонального профиля с человеческими. В настоящее время способы создания локального остеопороза у достаточного крупных животных (таких как кролики и овцы) не нашли распространения, что может быть связано с сопутствующим повреждением окружающих тканей для формирования этих моделей. Поэтому перспективным представляется разработка новых моделей локального остеопороза, при которых целостность окружающих тканей будет сохранена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асилова С.У., Рашидова С.Ш., Убайдуллаев Б.Ш., Юсупова К.А., Умарова Г.Ш., Нуримов Г.К., Вахидова Н.Р. Морфологические исследования при остеопорозе костей в экспериментальных условиях. Образование и наука без границ – Мат. 10 науч.-практ. конф. Пшемьсль, 2014. С. 19-32.
2. Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
3. Нетылько Г.И., Наконечный Д.Г., Румакин В.П., Заичева М.Ю., Божко А.М., Конев В.А. Способ создания остеопороза у кролика в эксперименте. Патент России № 2480843. 2013.
4. Фаламеева О.В., Садовой М.А., Храпова Ю.В. Влияние техногенных факторов на возникновение и прогрессирование остеопороза: экспериментальное моделирование. Хирургия позвоночника. 2008 № 2 С. 73-79.
5. Фролькис В.В., Поворозняк В.В., Евтушенко О.А. Экспериментальный остеопороз. Модели, механизмы развития возрастного остеопороза. Здоров'я України. 2004. № 2. С. 86-99.
6. Aerssens J., Boonen S., Lowet G., Dequeker J. Interspecies difference in bone composition, density and quality. Potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* – 1988. № 139. P. 663-670.
7. Castañeda S., Calvo E., Largo R., González-González R., De La Piedra C., Díaz-Curiel M., Herrero-Beaumont G. Characterization of a new experimental model of osteoporosis in rabbits. *J. of bone and mineral metabolism* – 2008. № 26. P.53-59.
8. Draper H.H. Osteoporosis. *Advances in Nutritional Research*. Plenum Press. New York – 1985. P. 172 – 186.
9. Egermann M., Goldhahn J., Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporosis international* – 2005. № 16. P.129 – 138.
10. Grynepas M.D., Chachra D., Lndon K. Bone quality in animal models of osteoporosis. *Drug Development Research* – 2000. № 49. P. 146-158.
11. Halade G.V., Halade G.V., Rahman Md. M., Williams P.J., Fernandes G. High fat diet-induced animal model of age-associated obesity and osteoporosis. *J. of nutritional biochemistry* – 2010. № 21. P.1162–1169.
12. Hartke J.R. Preclinical development of agents for the treatment of osteoporosis. *Toxicologic Path* – 1999. № 27. P.143-147.
13. Jee W.S.S., Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *Journal of musculoskeleton neuronal Interaction* – 2001. № 3. P.193-207.
14. Komori T. Animal models for osteoporosis. *European Journal of Pharmacology* – 2015. № 759. P. 287-294.
15. Lill C.A., Hessel J., Schlegel U., Eckhardt C., Goldhahn J., Schneider E. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Research* – 2003. № 21. P. 836-842.
16. Lill C.A., Gerlach U.V., Eckhardt C., Goldhahn J., Schneider E. Bone changes due to glucocorticoid application in an ovariectomized animal model for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporosis international* – 2002. № 13. P.407-414.
17. Reinwald S., Burr D. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *J. Bone Miner Res.* 2008. Vol. 23. № 9. P.1353–1368.
18. Shen V., Dempster D.W., Birchman R., Mellish R., Church E., Kohn D., Lindsay R. Lack of changes in histomorphometric, bone mass, and biomechanical parameters in ovariohysterectomized dogs. *J. Bone.* 1992. № 13. P.311–316.
19. Turner A.S. Animal models for osteoporosis – necessity and limitations. *European cells and materials* Vol. 1. 2001. P.66-81.
20. Vanderschueren D., Van Herck E., Suiker A.M.H., Allewaert K., Wisser W.J., Geusens P., Bouillon R. Bone and mineral metabolism in adult guinea pig: long term effects of estrogen and androgen deficiency. *J. Bone Miner Res.* 1992. № 7. P.1407– 1415.

CHOICE OF THE APPROPRIATE ANIMAL MODEL OF OSTEOPOROSIS

© 2015 Y.V. Lartcev, A.A. Shereshovets

Samara State Medical University

Experimental modeling of pathological processes plays an important role in study of the pathogenesis of diseases and development of new methods of treatment. Animal models that have been used in the past include non-human primates, dogs, cats, rodents, rabbits, guinea pigs and sheep, all of which have advantages and disadvantages. There are a lot factors which must be considered in discussing the possibility of an animal model. The choice of experimental animals must be scientifically and ethically justifiable, animal model should provide extensive data according to posed questions. For this reason there is a great need for further characteristics of the available animal models for osteoporosis.

Key words: experimental modeling, animal models, osteoporosis.

Yriy Lartcev, Doctor of Medical Sciences of the Chair of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery.

E-mail: lartcev@mail.ru

Andrey Shereshovets, Postgraduate Student of the Chair of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery.

E-mail: anarhis88@gmail.com