


## ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

УДК 636.92:616-001.5/-073:617.2

### Рентгенологічна та патохімічна характеристика остеопорозного процесу в кролів

Тодосюк Т.П. , Рубленко М.В. , Власенко В. М. 

Білоцерківський національний аграрний університет

 Тодосюк Т. П. E-mail: tatyana.todosyuk@gmail.com



Тодосюк Т.П., Рубленко М.В., Власенко В.М. Рентгенологічна та патохімічна характеристика остеопорозного процесу в кролів. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2022. № 1. С.170–178.

Todosiuk T., Rublenko M., Vlasenko V. Radiological and pathochemical characteristics of osteoporosis process in rabbits. *Nauk. visn. vet. med.*, 2022. № 1. PP. 170–178.

Рукопис отримано: 01.04.2022 р.

Прийнято: 25.04.2022 р.

Затверджено до друку: 24.06.2022 р.

Doi: 10.33245/2310-4902-2022-173-1-170-178

Серед тварин-компаньйонів досить поширеною є різноманітна кістково-суглобова патологія, вагомим чинником ризику якої є порушення кісткового метаболізму. Представлені результати рентгенологічних та біохімічних показників крові за індукції остеопорозу кролів. Мета роботи – визначення рентгенологічних та патохімічних критеріїв в динаміці остеопорозного процесу на моделі кролів.

Було сформовано дослідну (n=18) та контрольну (n=9) групи тварин. Експериментальний остеопороз у кролів дослідної групи зумовлювали введенням 0,4 % розчину дексаметазону (4 мг/мл) (КРКА, Словенія) протягом 21-ої доби у дозі 1,2 мг/кг маси тіла 1 раз/добу. Контрольним тваринам ін'єктували фізіологічний розчин. Проби крові для біохімічних досліджень відбирали до індукції остеопорозу та на 7-, 14-, 21-у добу.

У сироватці крові визначали рівень загального кальцію (Ca) та фосфору (P), активність загальної лужної фосфатази (ЗЛФ) та її кісткового ізоферменту (КіЛФ), тартратрезистентної кислоти фосфатази (ТрКФ). Вимірювання проводили спектрофотометром Stat Fax 4500.

Рентгенологічні дослідження проводили на рентгенапараті РУМ-20 до індукції остеопорозу та на 7-, 14-, 21-у добу дослідження.

На 14-у добу дослідження окремі ділянки губчастої речовини проксимального епіфіза стегнової кістки мають вигляд великопетлистої рисунка внаслідок розсмоктування окремих кісткових балок. Також характерне розширення кістково-мозкового каналу внаслідок резорбції кістки, стоншення та підкреслення країв кортикального шару. На 21-у добу спостерігали характерні для остеопорозу зміни – низька інтенсивність рентгенконтрастної тіні кістки, значне розрідження кісткової структури.

Рентгенографічно встановлені зміни кісткової тканини корелюють з біохімічними показниками крові кролів. На 21-у добу індукції остеопорозу в дослідних тварин рівень загального Ca зменшився в 2,1 раза (p<0,001), а неорганічного P збільшився в 1,8 раза (p<0,001), порівняно з нормою та тваринами контрольної групи.

Рівень ЗЛФ та КіЛФ на 21-у добу досліджень перевищував показники клінічно здорових та контрольних тварин в 1,1 раза (p<0,001).

Активність ТрКФ динамічно підвищувалась і на 14-у добу становила 30,7±0,36 од./л, що у 1,1 раза (p<0,001) вище за її рівень у клінічно здорових тварин, а на 21-у добу – 1,2 раза (p<0,001), відповідно.

Кортикостероїдна модель остеопорозу зумовлює прояв його рентгенологічних ознак на 14-у добу після індукції, що супроводжується гіпокальціємією, гіперфосфатемією із зменшенням величини Ca:P та підвищенням активності лужної та тартратрезистентної кислоти фосфатаз. Повна патохімічна фаза остеопорозу настає на 21-у добу, що проявляється достовірним зменшенням співвідношення фосфатаз.

**Ключові слова:** вторинний остеопороз, переломи кісток, кортикостероїди, дексаметазон, компактна і губчаста кісткова тканина, кролі.

**Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.** Серед тварин-компаньйонів досить поширеною є різноманітна кістково-суглобова патологія, серед якої основну увагу приділяють переломам кісток, а вагомим чинником ризику вважається порушення кісткового метаболізму [1–4]. Дегенеративно-дистрофічні процеси в суглобах, такі як дисплазії кульшових суглобів, асептичний некроз головки стегнової кістки (хвороба Легга-Кальве-Пертеса), які зумовлюють остеоартроз, також значною мірою пов'язані з порушеннями кісткового метаболізму [5, 6]. Останнім часом значного поширення серед домашніх тварин набуває мультифакторний остеоартроз [7]. Одним із чинників ризику зазначеної патології, зокрема, може бути остеопороз.

За даними моніторингу м. Львів В.С. Дмитрів, Н.М. Хомин зазначають, що у 16,8 % собак етіологічним чинником за переломів кісток кінцівок є остеопоротичні зміни кісткової тканини [8–10]. Водночас, загалом, патогенетичні механізми і діагностично-прогностичні критерії остеопорозу в тварин залишаються на рівні академічної поінформованості, що ускладнює його оцінювання як чинника ризику кістково-суглобової патології.

У зв'язку з цим переважно приділяють увагу технічним питанням та діагностично-рентгенологічним критеріям кістково-суглобової патології. У світовій ветеринарній практиці здебільшого застосовують такі спеціальні методи діагностики як комп'ютерна томографія, рентгенівська денситометрія, артроскопія, магнітно-резонансна томографія, що дає можливість візуалізувати діагноз, об'єктивно оцінити стадії патології та обрати раціональне лікування [11, 12]. На жаль, в Україні такі можливості вкрай обмежені.

Остеопороз – найбільш поширене прогресуюче системне метаболічне захворювання опорно-рухового апарату, що характеризується зменшенням щільності кісткової тканини, зміною мінерального складу, порушенням мікроархітекtonіки кістки з подальшим підвищенням її крихкості та збільшенням ризику низькоенергетичних переломів [13–15].

Остеопороз поширений як у людей, так і тварин різних видів. При чому тваринні моделі широко використовують у вивченні його діагностично-прогностичних критеріїв, гістоморфологічних і молекулярно-біологічних механізмів. Стандартними моделями індукції остеопорозу в медико-біологічних дослідженнях є білі миші, лабораторні щурі, кролі, вівці, кози [16–20].

Розрізняють [21–24] кілька видів моделей остеопорозу. Зокрема, остеопороз, зумовлений

дефіцитом статевих гормонів (у людей здебільшого як постменопаузальний), найчастіше використовують як модель остеопорозного процесу. Він досягається за допомогою оваріоектомії (рідше орхіоектомії), що призводить до зменшення впливу естрогенів на остеогенну функцію остеобластів і, як наслідок, відбувається втрата кісткової маси. За вікового остеопорозу втрата кісткової маси мультифакторна, пов'язана з віковою остеопенією. Аліментарний остеопороз відтворюється через дефіцит кальцію або магнію у раціоні. Внаслідок низькокальцієвої дієти, або за нестачі магнію, процеси резорбції кісткової тканини переважають над процесами остеогенезу. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз досягається введенням високих доз кортикостероїдних препаратів, таких як дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон, які гальмують проліферацію остеобластів, синтез ними колагену і неколагенових білків. Остеопороз внаслідок дії низьких доз іонізуючого випромінювання зумовлюється сповільненням мінерального обміну і зменшенням кількості макро- та мікроелементів. За іммобілізаційного остеопорозу довготривале знерухомлення призводить до змін архітекtonіки діафізарно-епіфізарної зони трубчастих кісток та порушення кровопостачання [25, 26].

Хоча остеопороз досить поширений у собак та кішок, зокрема у зв'язку із гормональними порушеннями (гіперкортицизм, синдром Кушинга), проте інформація щодо його моніторингу досить обмежена. Тобто, ступінь поінформованості лікарів з цієї проблеми досить низький, а тому оцінювання його, як чинника ризику патології травматологічного і ортопедичного профілю ускладнене.

У разі виникнення спонтанних низькоенергетичних (нетравматичних) переломів є передбачуваним порушення репаративного остеогенезу, зумовлене зміною структурно-функціонального стану кісткової тканини, що насамперед потребує встановлення діагностично-прогностичних критеріїв та розробки способів регуляції, зокрема за проведення остеозаміщення [2].

В зв'язку з цим виникла необхідність у визначенні клініко-рентгенологічних та патохімічних критеріїв в динаміці розвитку остеопорозного процесу на моделі кролів.

У нормі темпи резорбції і утворення кісткової тканини знаходяться у певній рівновазі. За різних патологічних процесів відбувається порушення рівноваги між цими фазами у бік втрати або надлишку кістки. Якщо маса кісткової речовини зменшується, розвивається остеопороз [27–29]. На сьогодні є значна кіль-

кість індуктивних протоколів, які зазвичай використовують для відтворення остеопорозу в кролів. Одним з них є ін'єкції високих доз дексаметазону, що призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, а в подальшому – до вторинного остеопорозу.

Хоча вторинний остеопороз може виникати внаслідок багатьох причин, проте здебільшого клінічне значення в цьому разі мають неоплазмічні чи запальні процеси в організмі чи кістковій тканині, що супроводжуються надлишковою продукцією прозапальних цитокінів, які зумовлюють резорбцію кісткової тканини і як наслідок відбуваються остеопорозні зміни.

**Мета роботи** – визначення рентгенологічних та патохімічних критеріїв в динаміці остеопорозного процесу на моделі кролів.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проводили на базі кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету згідно із законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 28.03.2006 р., правилами Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 13.11.1987 р., та Наказом МОН № 416/20729 від 16 березня 2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Проект виконання представлених досліджень схвалено Етичним комітетом БНАУ протокол № 1 від 23 січня 2019 року.

Дослідження проводили на клінічно здорових кролях породи каліфорнійський білий, віком 3 міс., масою тіла 2,5 кг, яких утримували в умовах віварію Білоцерківського НАУ. Тварини знаходились в індивідуальних клітках у кімнаті з примусовою вентиляцією, комбінованим освітленням і щоденним прибиранням. Годівлю забезпечували спеціалізованим комбікормом для кролів із розрахунку 200 г на одну голову за добу з вільним доступом до води.

Було сформовано дослідну (n=18) та контрольну (n=9) групи тварин. Експериментальний остеопороз у кролів дослідної групи зумовлювали введенням 0,4 % розчину дексаметазону (4 мг/мл) (KRKA, Словенія) протягом 21-ої доби у дозі 1,2 мг/кг маси тіла 1 раз/добу [30, 31]. Контрольним тваринам ін'єктували фізіологічний розчин. Проби крові для біохімічних досліджень відбирали до індукції остеопорозу та на 7-, 14-, 21-у добу.

У сироватці крові рівень загального кальцію (Ca) та фосфору (P) визначали наборами «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Активність лужної фосфатази (ЛФ) та її кісткового ізоферменту (КЛФ) визначали за

(Vagner et al., 1981) наборами реактивів ТОВ «Лабораторія Гранум» (Україна).

Рівень активності тартратрезистентної кислої фосфатази (ТрКФ) у сироватці крові визначали наборами реактивів ТОВ «Лабораторія Гранум» (Україна). Вимірювання проводили спектрофотометром Stat Fax 4500.

Рентгенологічні дослідження проводили на рентгенапараті РУМ-20 до індукції остеопорозу та на 7-, 14-, 21-у добу дослідження. Отримані рентгензнімки відцифрували на електронний носій AGFA HEALTHCARE N.V. CR 10-X (Німеччина).

Статистичну обробку результатів проводили за програмою Statistica 10 (StatSoft Inc, USA, 2011). Дані у таблицях представлені у вигляді  $\bar{x} \pm SD$  ( $\bar{x}$  – відхилення). Між групами відмінності визначали за допомогою ANOVA,  $p < 0,05$  вважались достовірними (з урахуванням поправки Бонферроні).

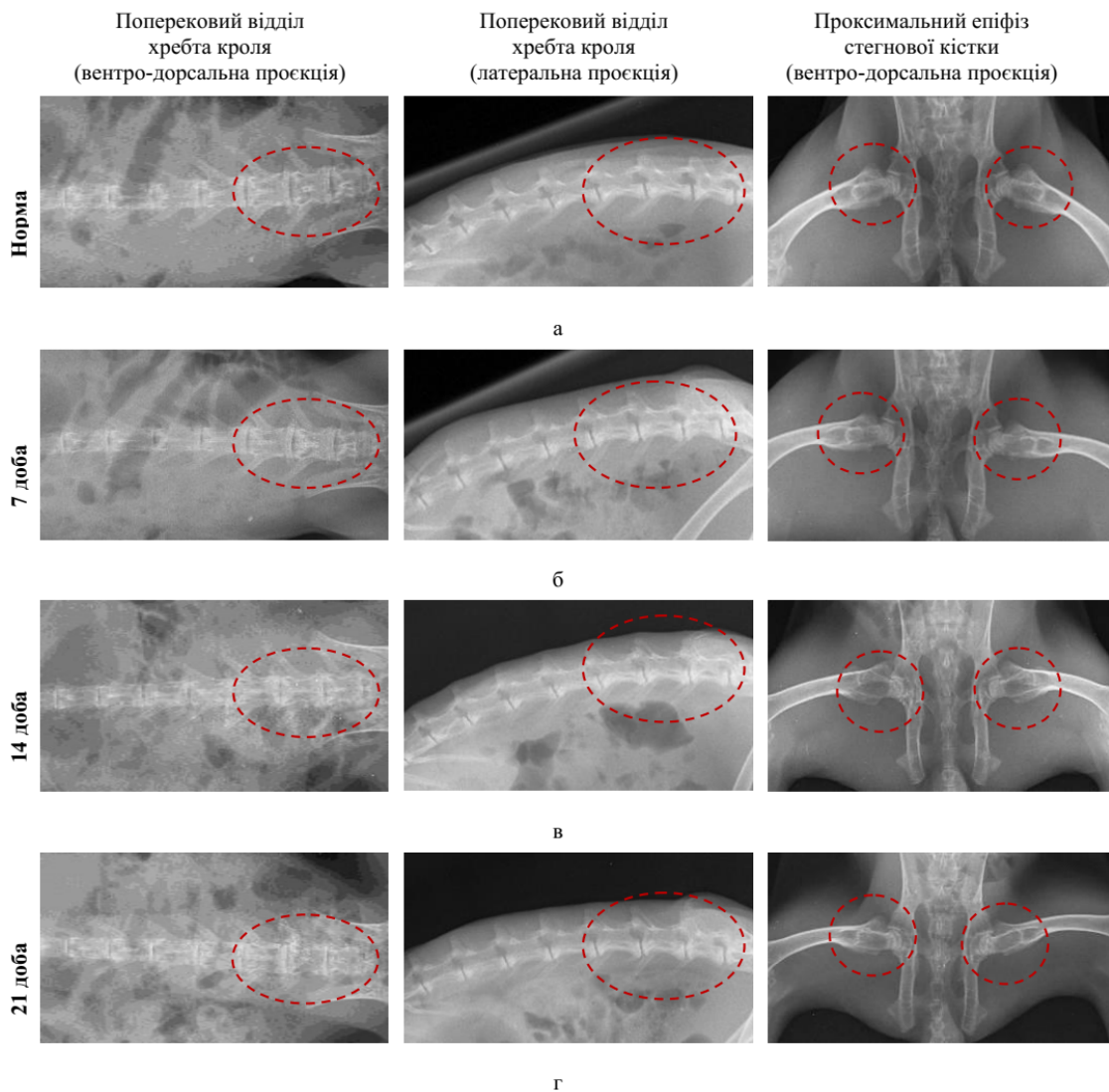
**Результати дослідження.** *Рентгенографія.* Загальноприйнятим, найбільш поширеним і доступним методом дослідження стану кісткової тканини та діагностики остеопорозу як у гуманній, так і ветеринарній медицині, є візуальна оцінка рентгенограм скелету. Слід зазначити, що рентгенологічні ознаки остеопорозу виникають за дефіциту кісткової маси, що становить 15–30 %.

У нормі на рентгенограмі кісток скелету чітко простежується однорідна структура кісткової тканини без видимого затемнення на світлих ділянках рентгенконтрастної тіні (рис. 1 а).

На 7-у добу індукції остеопорозу за рентгенодіагностики видимих остеопоротичних змін не спостерігається. Проте, у губчастій кістковій тканині виявляється незначне зменшення інтенсивності рентгенівської тіні та розрідження кісткової структури порівняно зі здоровою кісткою або з інтенсивністю м'яких тканин (рис. 1 б).

Проте, на 14-у добу дослідження окремі ділянки губчастої речовини проксимального епіфіза стегнової кістки мають вигляд великопетлистого рисунка внаслідок розсмоктування окремих кісткових балок. Також характерне розширення кістково-мозкового каналу внаслідок резорбції кістки, стоншення та підкреслення країв кортикального шару (рис. 1 в).

На 21-у добу після ін'єкції дексаметазону рентгенографічно спостерігали характерні для остеопорозу зміни кісткової тканини як осового скелету, зокрема поперекового відділу хребта, так і певних ділянок вільних кінцівок – проксимального епіфіза стегнових кісток (рис. 1 г). Зокрема це низька інтенсивність рентгенконтрастної тіні кістки, значне розрідження кісткової структури.



**Рис. 1. Рентгенологічна картина скелету кроля в нормі та за системного остеопорозу.**

У губчастій кістковій тканині спостерігається атрофія кісткового малюнка внаслідок редування трабекулярних структур (витончення кісткових трабекул, інколи до їх повного зникнення).

Також відмічається посилена рентгенцільність контурів кортикального шару кістки, його потоншення та розволокнення, а також значне розширення кістково-мозкової порожнини.

Внаслідок втрати кісткової тканини тіло хребця втрачає свою міцність, що призводить до типових остеопоротичних змін – підкресленість контурів кістки («рамкова» структура хребця) та підвищена смугастість губчастої речовини хребців.

**Біохімічні зміни.** Вміст загального кальцію (Са) у дослідній групі, на відміну від контрольної, протягом дослідження зазнав суттєвих

змін (табл. 1). Починаючи з 14-ї доби фіксували зниження показників Са в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) відносно клінічно здорових і контрольних тварин. На 21-у добу індукції остеопорозу в дослідних тварин показник загального кальцію зменшився в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) відносно норми та у 2 рази, порівняно із контрольними тваринами.

Концентрація в сироватці крові неорганічного фосфору (Р) також зазнала певних змін, характерних для остеопорозу. Зокрема на 7-у добу після ін'єкцій дексаметазону спостерігалось незначне збільшення показників Р у дослідній групі, що не мало статично достовірної різниці. Проте виявили суттєве підвищення неорганічного Р в дослідній групі в 1,5 раза на 14-у добу ( $p < 0,001$ ) та в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) на 21-у, порівняно з нормою та тваринами кон-

трольної групи. Показники контрольних тварин відносно норми протягом усього терміну досліджень суттєво не змінювалися.

Показовою виявилася динаміка Са:Р співвідношення (табл. 1). На 7-у добу після ін'єкцій кортикостероїду цей показник був дещо нижчим, порівняно з нормою та контрольними кролями (1,75:1), а в подальшому відмічали його різке зниження на 14-у (0,89:1) та 21-у добу (0,5:1), що свідчить про збільшення інтенсивності процесів демінералізації кісткової тканини. У контрольній групі Са:Р індекс не зазнав значних змін.

За аналізу рівня загальної лужної фосфатази (ЗЛФ) встановлено підвищення її активності у дослідній групі, починаючи з 14-ї доби. На 21-у добу введення кортикостероїду вона перевищувала показники контрольних та клінічно здорових тварин в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ).

Активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази (КіЛФ), що відображає процеси остеогенезу в дослідній групі за індукції остеопорозу повільно підвищувалася до 21-ї доби досліджень і досягала рівня 43,12 од./л, що в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) вище за показники норми та тварин контрольної групи.

Водночас активність тартратрезистентної кислоти фосфатази (ТрКФ), як маркера резорбції кісткової тканини у тварин дослідної групи підвищувалася починаючи з 7-ї доби досліджень, але без достовірної різниці. Проте, надалі активність ТрКФ динамічно підвищувалась і на 14-у добу становила  $30,7 \pm 0,36$  од./л, що у 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) вище за її рівень у клінічно здорових тварин, а на 21-у добу – 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), відповідно. Достовірної різниці у зміні показників контрольної групи протягом дослідження не спостерігали.

За визначення індексного показника кісткового ізоферменту лужної фосфатази щодо тартратрезистентної кислоти фосфатази можна визначити співвідношення процесів ремоделювання та резорбції кісткової тканини. У клінічно здорових тварин це співвідношення становить 1,4:1. Проте, у дослідних тварин на 21-у добу дослідження воно становить 1,28:1, що свідчить про активізацію остеокластів і, як наслідок, надмірну резорбцію кісткової тканини.

Отже, рентгенографічно встановлено, що зміни в кістковій тканині характерні для остеопорозу з'являються на 14-у добу досліджень індукції остеопорозу, що корелює з біохімічними показниками крові кролів. Насамперед це гіпокальціємія і гіпофосфатемія та низький рівень Са:Р індекса. Водночас достовірно підвищуються як рівень активності остеогенної КіЛФ, так і остеорезорбтивної ТрКФ. Однак повна картина остеопорозу остаточно формується на 21-у добу, коли відбувається достовірне зменшення її співвідношення, що свідчить про повну перевагу процесів остеорезорбції.

**Обговорення.** У ветеринарній медицині недостатньо дискутуються та мало описані чинники ризику переломів кісток у тварин. Одним із них є системний остеопороз. Здебільшого, це захворювання розвивається практично безсимптомно, однак призводить до тяжких наслідків – остеопоротичних переломів. Такі фрактури, внаслідок порушення процесів регенерації кісткової тканини та ризиків нестабільної фіксації уламків, пов'язаних з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини, погано піддаються лікуванню.

Таблиця 1 – Біохімічні показники крові кролів за індукції остеопорозу

Доба	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Са:Р	ЗЛФ, од./л	КіЛФ, од./л	ТрКФ, од./л	КіЛФ: ТрКФ	
0 (n=27)	2,57±0,03	1,44±0,04	1,82±0,07	63,36±0,32	39,94±0,41	28,36±0,26	1,4±0,02	
7	Дослід (n=18)	2,56±0,05	1,54±0,07	1,75±0,1	63,51±0,29	40,38±0,36	29,42±0,57	1,37±0,03
	Контроль (n=9)	2,57±0,12	1,47±0,16	1,8±0,15	63,43±0,19	40,0±0,01	28,27±0,04	1,43±0,08
14	Дослід (n=18)	1,87±0,05**	2,12±0,07**	0,89±0,03**	65,47±0,49**	42,0±0,29**	30,7±0,36**	1,37±0,02
	Контроль (n=9)	2,6±0,05	1,45±0,01	1,86±0,02	63,15±0,03	39,81±0,12	28,4±0,21	1,4±0,04
21	Дослід (n=18)	1,25±0,04**	2,52±0,05**	0,5±0,02**	70,21±0,42**	43,12±0,29**	33,73±0,35**	1,28±0,02**
	Контроль (n=9)	2,51±0,1	1,44±0,07	1,8±0,09	63,4±0,15	39,8±0,05	28,41±0,18	1,41±0,12

Примітка. Значення р: \* – <0,01; \*\* – <0,001, порівняно з контрольною групою.

У ветеринарній медицині тварин-компаньйонів досить часто проблему остеопорозу розглядають переважно з освітніх, а не клініко-діагностичних позицій і мало пов'язують з різними формами ортопедичної патології.

Враховуючи видові особливості кістково-го метаболізму в домашніх тварин, необхідно визначити чіткі клініко-діагностичні критерії та методи діагностики остеопорозу. До них належать рентгенографія, подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія, денситометрія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія. Також до методів діагностики остеопорозу належить лабораторне дослідження крові на вміст загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, паратгормону, вітаміну D, лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту, тартратрезистентної кислоти фосфатази, карбокситермінального пропептиду колагену I типу, дезоксипіридиноліну – спеціальних маркерів остеопорозу.

В Україні серед візуальних методів діагностики досить широко застосовують рентгенографію. Класично діагностичними точками за рентгенологічних досліджень вважають поперековий відділ хребта (у вентро-дорсальній і латеральній проєкціях) та проксимальний і дистальний епіфізи стегнових кісток (вентро-дорсальна проєкція), що збігається з дослідженнями інших авторів [32].

Механізми формування остеопорозу характеризують біохімічні маркери кісткового метаболізму, які відображають системну і локальну регуляцію репаративного остеогенезу. Оскільки вони є продуктами діяльності клітин кісткової тканини і потрапляють у системний кровоток, це дає змогу об'єктивно оцінювати і прогнозувати перебіг кісткової патології та виявляти її на ранніх стадіях розвитку.

Оскільки остеопороз виникає в зв'язку з демінералізацією кісткових балок у результаті підвищення активності остеокластів або зменшення активності остеобластів, чи з обох причин разом, то доцільним було визначення показників кісткового ізоферменту лужної фосфатази, як маркера остеогенезу, та тартратрезистентної кислоти фосфатази, як показника визначення ступеня резорбції кісткової тканини.

Проведені дослідження показали динамічне підвищення вмісту в сироватці крові ТрКФ, показник якої був вищим на 14-у добу в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ), на 21-у добу – 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно рівня клінічно здорових тварин, що свідчить про збільшення активності остеокластів. Також відмічали підвищення вмісту кісткового ізоферменту лужної фосфатази, показник яко-

го до 21-ї доби був вищим в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) за показники норми та тварин контрольної групи. Посилення активності остеогенезу в зв'язку з цим має, ймовірно, компенсаторний прояв.

Отже, за аналізу представлених результатів рентгенологічних та біохімічних досліджень крові встановлено, що кортикостероїдна модель остеопорозу в кролів повністю патогенетично відповідає його вторинному типу і може бути використана у дослідженнях з проблеми дисрегенерації кісткової тканини та її остеозаміщення.

**Висновки.** 1. Кортикостероїдна модель остеопорозу зумовлює прояв його рентгенологічних ознак на 14-у добу після індукції, що супроводжується гіпокальціємією, гіперфосфатемією із зменшенням величини Ca:P та підвищенням активності лужної та тартратрезистентної кислоти фосфатаз. 2. Повна патохімічна фаза остеопорозу настає на 21-у добу, що проявляється достовірним зменшенням співвідношення фосфатаз.

**Відомості про дотримання біоетичних норм.** Дослідження проводили на базі кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету згідно із законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 28.03.2006 р., правилами Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 13.11.1987 р., та Наказом МОН № 416/20729 від 16 березня 2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Проєкт виконання представлених досліджень схвалено Етичним комітетом БНАУ протокол № 1 від 23 січня 2019 року.

**Конфлікт інтересів.** Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в представленій роботі.

**Подяка/фінансування.** Представлені дослідження виконані відповідно до затвердженої теми дисертаційної роботи «Застосування біоінженерних композитів на основі гідроксиапатиту, колагену і фібрину для оптимізації регенерації тканин опорно-рухового апарату в тварин» (протокол № 4 від 28 листопада 2019 року) та виконання Держбюджетної тематики «Доклінічні дослідження виробів із зрблених біоматеріалів» № 48/1 від 27.08.19 р. в межах виконання науково-дослідної роботи «Розробка та доведення до впровадження в клінічну практику кісткових імплантів різного призначення з новітніх біоматеріалів для відновлення кісткової тканини та функції кісток після поранень в бойових діях» (Договір

№ 515 від 17 квітня 2019 р.) відповідно до цільової науково-технічної програми НАН України «Дослідження і розробки з проблем підвищення обороноздатності і безпеки держави» та розпорядження Президії НАН України від 16.04.2019 № 255.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пустовіт Р.В., Данилейко Ю.М., Рубленко М.В. Моніторинг хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин ДЛВМ у Київському районі м. Одеси за 2003–2005 роки. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. Біла Церква, 2006. Вип. 36. С. 132–137.
2. Використання композитних матеріалів за переломів трубчастих кісток у тварин / М.В. Рубленко та ін. Біла Церква, 2015. 86 с.
3. Телятніков А.В. Поширення переломів кісток у собак. Науковий вісник ветеринарної медицини: зб. наук. праць. Біла Церква, 2013. Вип. 11 (101). С. 149–153.
4. Рубленко С.В., Єрошенко О.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки. Вісник Сумського НАУ. Суми, 2012. Вип. 1 (30). С. 150–154.
5. Schachner E., Lopez M. Diagnosis, prevention, and management of canine hip dysplasia: a review. *Vet Med (Auckl)*. 2015. С. 181–192. DOI:10.2147/VMRR.S53266
6. Spontaneous and bilateral necrosis of the femoral head in a young experimental beagle dog/ K. Kobayashi et al. *Journal of toxicologic pathology*. 2015. Vol. 28. 2. P. 121–4. DOI:10.1293/tox.2014-0060
7. Rychel J.K. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med*. 2010. 25(1). P. 20–5. DOI:10.1053/j.tcam.2009.10.005.
8. Dmitrijev V., Khomyn N.M. Frequency of occurrence and peculiarities of bones fracture of the peripheral skeleton in dogs. *Scientific Messenger LNUVMB*. 2017. 19(82). P. 180–183.
9. Хомин Н. М., Мисак А. Р., Дмитрієв В. С. Моніторинг переломів кісток у собак. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2015. Т. 17. № 2 (62). С. 259–264.
10. Сухонос В.П., Кисельов І.Г. Моніторинг травматизму дрібних домашніх тварин в умовах міста. Вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. 2013. Т. 15. № 3. С. 329–332.
11. Won S., Chung W.J., Yoon J. Clinical application of quantitative computed tomography in osteogenesis imperfecta-suspected cat. *J Vet Sci*. 2017. Vol. 18(3). P. 415–417. DOI:10.4142/jvs.2017.18.3.415.
12. Sartoris D.J., Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 1989. Vol. 152. P. 241–246.
13. Giannoudis P., Tzioupis C., Almkali T., Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: Is it really different?: A basic science perspective, *Injury*. Vol. 38. Issue 1. Supplement, 2007. P. 90–99. ISSN 0020-1383, DOI:10.1016/j.injury.2007.02.014
14. Проблеми остеопорозу /за ред. проф. Ковальчука Л.Я. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 446 с.
15. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model/ J.W. Wang et al. *Chin. J. Traumatol*. 2005. No. 8. P. 111–116.
16. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research/ P.P. Lelovas et al. *Comp Med*. 2008. Vol. 58(5). P. 424–430.
17. Turner R.T. Mice, estrogen, and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14. P. 187–91.
18. Bradley A., Hasty P., Davis A., Ramirez-Solis R. Modifying the mouse: design and desire. *Biotechnology (N Y)*. 1992. Vol. 10. P. 534–9.
19. Oheim R., Schinke T., Amling M., Pogoda P. Can we induce osteoporosis in animals comparable to the human situation? *Injury*. 2016. Vol. 47 Suppl 1. P. 3–9. DOI:10.1016/S0020-1383(16)30002-X.
20. Egermann M., Goldhahn J., Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005. Vol. 16. P. 129–138. DOI:10.1007/s00198-005-1859-7
21. Cortet B. Bone repair in osteoporotic bone: postmenopausal and cortisone-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011. Vol. 22. P. 2007–10.
22. Kalu D.N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*. 1991. Vol. 15. P. 175–91.
23. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet/ T. Kubo et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999. Vol. 68(5–6). P. 197–202. DOI:10.1016/S0960-0760(99)00032-1.
24. Chavassieux P. Short-term effects of corticosteroids on trabecular bone remodeling in old ewes. *Bone*. 1997. Vol. 20. No. 5. P. 451–455.
25. Animal models to explore the effects of glucocorticoids on skeletal growth and structure/ C.L. Wood et al. *Journal of Endocrinology*. 2018. Vol. 236. P. 69–91. DOI:10.1530/JOE-17-0361.
26. Animal models for glucocorticoid-induced postmenopausal osteoporosis: An updated review/ Z. Zhang et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 84. 2016. P. 438–446. ISSN 0753-3322, DOI:10.1016/j.biopha.2016.09.045.
27. Lill C.A., Fluegel A.K., Schneider E. Sheep model for fracture treatment in osteoporotic bone: a pilot study about different induction regimens. *J Orthop Trauma*. 2000. Nov. Vol. 14(8). P. 559–65; discussion 565–6. DOI:10.1097/00005131-200011000-00007.
28. Słupski W., Jawie'n P., Nowak B. Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. 1609 p. DOI:10.3390/nu13051609.
29. A sheep model for fracture treatment in osteoporosis: Benefits of the model versus animal welfare/ M. Egermann et al. *Laboratory Animals*. 2008. Vol. 42(4). P. 453–464. DOI:10.1258/la.2007.007001.
30. Дедух Н., Батура І. (2010). Структурно-метаболичні особливості кісткової тканини та репаративний остеогенез в умовах експериментального глюкокортикоїдного остеопорозу (огляд літератури). *Ортопедія, травматологія та протезика*. 2010. Вип. 3. С. 133–138. DOI:10.15674/0030-598720103133-138.
31. Батура І. А., Ашукіна Н.А., Шаповалов А. А. Регенерація кістки при експериментально-інду-

кованому порушенні балансу глюкокортикоїдів у білих лабораторних крис. Таврич. медико-біол. вісник. 2004. Т. 7. № 4. С. 134–136.

32. Femur absorptiometry changes determined by X-ray image segmentation in mice under experimental diabetes and ovariectomy/ M. Flores-Reyes et al. *Appl Radiat Isot.* 2021. 170 p. DOI:10.1016/j.apradiso.2021.10

## REFERENCES

1. Pustovit, R.V., Danyleiko Yu.M., Rublenko, M.V. (2006). Monitorynh khirurhichnoi patolohii sered dribnykh domashnykh tvaryn DLVM u Kyivskomu raioni m. Odesy za 2003–2005 roky [Monitoring of surgical pathology among small domestic animals DLVM in Kyiv district of Odessa for 2003–2005]. *Visnyk Bilotserkiv. derzh. ahrar. un-tu.* [Bulletin of Bila Tserkva State Agrarian University]. Bila Tserkva, Issue 36, pp. 132–137. (in Ukraine).

2. Rublenko, M.V., Andriiets, V.H., Semeniak, S.A., Ulianchych, N.V. (2015). Vykorystannia kompozytnykh materialiv za perelomiv trubchastykh kistok u tvaryn [The use of composite materials for fractures of tubular bones in animals]. *Bila Tserkva*, 86 p. (in Ukraine).

3. Teliatnikov, A.V. (2013). Poshyrennia perelomiv kistok u sobak [Prevalence of bone fractures in dogs]. *Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny: zb. nauk. prats.* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine: collection of scientific papers]. Bila Tserkva, Issue 11 (101), pp. 149–153. (in Ukraine).

4. Rublenko, S.V., Yeroshenko, O.V. (2012). Monitorynh veterynarnoi dopomohy i struktura khirurhichnoi patolohii sered dribnykh domashnykh tvaryn v umovakh mistoi kliniki [Monitoring of veterinary care and the structure of surgical pathology among small pets in the city clinic]. *Visnyk Sumskoho NAU* [Bulletin of the Sumy NAU]. Sumy, Issue 1 (30), pp. 150–154. (in Ukraine).

5. Schachner, E., Lopez, M. (2015). Diagnosis, prevention, and management of canine hip dysplasia: a review. *Vet Med (Auckl)*. pp. 181–192. DOI:10.2147/VMRR.S53266

6. Kobayashi, K., Ryosuke, A. (2015). Spontaneous and bilateral necrosis of the femoral head in a young experimental beagle dog. *Journal of toxicologic pathology*. Vol. 28, 2, pp. 121–4. DOI:10.1293/tox.2014-0060.

7. Rychel, J.K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med*. Vol. 25(1), pp. 20–5. DOI:10.1053/j.tcam.2009.10.005.

8. Dmitrijev, V., Khomyn, N.M. (2017). Frequency of occurrence and peculiarities of bones fracture of the peripheral skeleton in dogs. *Scientific Messenger LNUVMB*. Vol. 19(82), pp. 180–183.

9. Khomyn, N. M., Mysak, A. R., Dmytriiev, V. S. (2015). Monitorynh perelomiv kistok u sobak [Monitoring of bone fractures in dogs]. *Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhytskoho* [Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytskoho]. Vol. 17, no. 2 (62), pp. 259–264. (in Ukraine).

10. Sukhonos, V.P., Kyselov, I.H. (2013). Monitorynh travmatyzmu dribnykh domashnykh tvaryn v umovakh mista [Monitoring of injuries of small pets

in the city]. *Visnyk LNUVMBT im. S.Z. Gzhytskoho* [Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhytskoho]. Vol. 15, no. 3, pp. 329–332. (in Ukraine).

11. Won, S., Chung, W.J., Yoon, J. (2017). Clinical application of quantitative computed tomography in osteogenesis imperfecta-suspected cat. *J Vet Sci*. Vol. 18(3), pp. 415–417. DOI:10.4142/jvs.18.3.415.

12. Sartoris, D.J., Resnick, D. (1999). Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol*. Vol. 152, pp. 241–246.

13. Giannoudis, P., Tzioupis, C., Almkali, T., Buckley, R. (2007). Fracture healing in osteoporotic fractures: Is it really different?: A basic science perspective. *Injury*. Vol. 38, Issue 1, Suppl. pp. 90–99. ISSN 0020-1383, DOI:10.1016/j.injury.2007.02.014.

14. Kovalchuk, L.I. (2002). Problemy osteoporozu [Problems of osteoporosis]. Ternopil: Ukrmedknyga, 446 p. (in Ukraine).

15. Wang, J.W., Li, W., Xu, S.W. (2005). Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Chin. J. Traumatol*. no. 8, pp. 111–116.

16. Lelovas, P.P., Xanthos, T.T., Thoma, S.E., Lyritis, G.P., Dontas, I.A. (2008). The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comp Med*. Vol. 58(5), pp. 424–430.

17. Turner, R.T. (1999). Mice, estrogen, and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. Vol. 14, pp. 187–91.

18. Bradley, A., Hasty, P., Davis, A., Ramirez-Solis, R. (1992). *Modifying the mouse: design and desire*. Biotechnology (N Y). Vol. 10, pp. 534–9.

19. Oheim, R., Schinke, T., Amling M, Pogoda, P. (2016). Can we induce osteoporosis in animals comparable to the human situation? *Injury*. Jan. Vol. 47, Suppl. 1, pp. 3–9. DOI:10.1016/S0020-1383(16)30002-X.

20. Egermann, M., Goldhahn, J., Schneider, E. (2005). Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. Vol. 16, pp. 129–138. DOI:10.1007/s00198-005-1859-7.

21. Cortet, B. (2011). Bone repair in osteoporotic bone: postmenopausal and cortisone-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. Vol. 22, pp. 2007–10.

22. Kalu, D.N. (1991). The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*. Vol. 15, pp. 175–91.

23. Kubo, T., Shiga, T., Hashimoto, J., Yoshioka, M., Honjo, H., Urabe, M., Kitajima, I., Semba, I., Hirasawa, Y. (1999). Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mar. Vol. 68(5–6), pp. 197–202. DOI:10.1016/S0960-0760(99)00032-1.

24. Chavassieux, P. (1997). Short-term effects of corticosteroids on trabecular bone remodeling in old ewes. *Bone*. Vol. 20, no. 5, pp. 451–455.

25. Wood, C.L., Soucek, O., Wong, J., Zaman, F., Farquharson, C., Savendahl, L., Ahmed S.F. (2018). Animal models to explore the effects of glucocorticoids on skeletal growth and structure. *Journal of Endocrinology*. Vol. 236, pp. 69–91. DOI:10.1530/JOE-17-0361.

26. Zhang, Z., Ren, H., Shen, G., Qiu, T., Liang, De., Yang, Z., Yao, Z., Tang, J., Jiang, X., Wei, Q. (2016).



Animal models for glucocorticoid-induced postmenopausal osteoporosis: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 84, pp. 438–446. ISSN 0753-3322, DOI:10.1016/j.biopha.2016.09.045.

27. Lill, C.A., Fluegel, A.K., Schneider, E. (2000). Sheep model for fracture treatment in osteoporotic bone: a pilot study about different induction regimens. *J Orthop Trauma*. Nov. Vol. 14(8), pp. 559–65; discussion 565–6. DOI:10.1097/00005131-200011000-00007.

28. Słupski, W., Jawien, P., Nowak, B. (2021). Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients*. Vol. 13, 1609 p. DOI:10.3390/nu13051609.

29. Egermann, M., Goldhahn, J., Holz, R., Schneider, E., Lill, C.A. (2008). A sheep model for fracture treatment in osteoporosis: Benefits of the model versus animal welfare. *Laboratory Animals*. Vol. 42(4), pp. 453–464. DOI:10.1258/la.2007.007001.

30. Dedukh, N., Batura, I. (2010). Strukturno-metabolichni osoblyvosti kistkovoї tkanyny ta reparatyvnyi osteohenez v umovakh eksperymentalnoho hliukokortykoidnoho osteoporozu (ohliad literatury) [Structural and metabolic features of bone tissue and reparative osteogenesis in experimental glucocorticoid osteoporosis (literature review)]. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. Issue 3, pp. 133–138. (in Ukraine). DOI:10.15674/0030-598720103133-138.

31. Batura, I. A., Ashukina, N. A., Shapovalov, A. A. (2004). Reheneratsiia kistky pry eksperymentalno-indukovanomu porushenni balansu hliukokortykoidiv u bilykh laboratornykh krysh [Bone regeneration in experimentally induced glucocorticoid imbalance in white laboratory rats]. *Tavrych. medyko-biol. visnyk [Tavrich medico-biol. herald]*. Vol. 7, no. 4, pp. 134–136. (in Ukraine).

32. Flores-Reyes, M., Torres-García, E., Oros-Pantoja, R., Díaz-Sánchez, L.E., Mercado-Quintero, A.V., Medina-Velázquez, L.A. (2021). Femur absorptiometry changes determined by X-ray image segmentation in mice under experimental diabetes and ovariectomy. *Appl Radiat Isot*. 170 p. DOI:10.1016/j.apradiso.2021.10

### Radiological and pathochemical characteristics of osteoporosis process in rabbits

Todosiuk T., Rublenko M., Vlasenko V.

Various bone and joint pathology is quite common among companion animals, a significant risk factor for which is considered to be a violation of bone metabolism.

The aim of the work is to determine radiological and pathochemical criteria in the dynamics of osteoporosis process in the model of rabbits.

The experimental (n = 18) and control (n = 9) groups of animals were formed. Experimental osteoporosis in rabbits of the experimental group was caused by the administration of 0.4% solution of dexamethasone (4 mg / ml) (KRKA, Slovenia) for the 21st day at a dose of 1.2 mg / kg body weight 1 time / day. Control animals were injected with saline. Blood samples for biochemical studies were taken before the induction of osteoporosis and on the 7th, 14th, 21st day.

Serum levels of total calcium (Ca) and phosphorus, activity of total alkaline phosphatase and its bone isoenzyme, tartrate-resistant acid phosphatase were determined. Measurements were performed with a spectrophotometer Stat Fax 4500.

X-ray examinations were performed on an X-ray machine RUM-20 before the induction of osteoporosis and on the 7th, 14th, 21st day of the study.

On the 14th day of the study, some areas of the spongy substance of the proximal femur have the appearance of a large-loop pattern due to the resorption of individual bone beams. There is also an expansion of the bone marrow canal due to bone resorption, thinning and emphasizing the edges of the cortical layer. On the 21st day, changes characteristic of osteoporosis were observed - low intensity of X-ray contrast shadow of bone, significant thinning of bone structure.

Radiographically established changes in bone tissue correlate with biochemical parameters of rabbit blood. On the 21st day of osteoporosis induction in experimental animals, the level of total Ca decreased 2.1 times (p < 0.001), and inorganic P increased 1.8 times (p < 0.001), compared with normal and control animals.

The level of total alkaline phosphatase and bone isoenzyme alkaline phosphatase on the 21st day of the study exceeded the performance of clinically healthy and control animals 1.1 times (p < 0.001).

The activity of tartrate-resistant acid phosphatase increased dynamically and on the 14th day was  $30.7 \pm 0.36$  units / l, which is 1.1 times (p < 0.001) higher than its level in clinically healthy animals, and 21st day - 1.2 times (p < 0.001), respectively.

The corticosteroid model of osteoporosis causes the manifestation of its radiological signs on the 14th day after induction, accompanied by hypocalcemia, hyperphosphatemia with a decrease in Ca:P and increased activity of alkaline and tartrate-resistant acid phosphatases. The complete pathochemical phase of osteoporosis occurs on the 21st day, which is manifested by a significant decrease in the ratio of phosphatases.

**Key words:** secondary osteoporosis, bone fractures, corticosteroids, dexamethasone, compact and spongy bone tissue, rabbits.



Copyright: Тодосюк Т.П., Рубленко М.В., Власенко В.М. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



ORCID iD:

Тодосюк Т.П.

<https://orcid.org/0000-0002-9856-9793>

Рубленко М.В.

<https://orcid.org/0000-0001-9690-9531>

Власенко В.М.

<https://orcid.org/0000-0003-1687-1452>