

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.165

УДК: 616.718.4-006.04-073.75-092:615.277

Рябенко Т.В., Кореньков О.В.

## КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЗАГОЄННЯ ДЕФЕКТУ ДІАФІЗУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ В УМОВАХ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ

Сумський державний університет, Медичний інститут

Важливою проблемою при лікуванні онкологічних хворих є висока частота виникнення у них переломів кісток. Оскільки переважна більшість таких пацієнтів згідно протоколів лікування потребує тривалого призначення протипухлинної хіміотерапії, то процеси репаративної регенерації кісток відбуваються на її фоні. Поява переломів може бути зумовлена розвитком остеопорозу при раку та виникненням метастатичного враження кісток. Переломи кісток погіршують якість життя пацієнтів, викликають відтермінування або, навіть, припинення подальшого лікування онкохворих. Все це знижує відсоток виживання таких пацієнтів. Тому метою нашого дослідження було встановлення впливу протипухлинних хіміопрепаратів на процеси репаративної регенерації кісток. Для дослідження були залучені 52 білих лабораторних щура, яким наносився дірчастий дефект у середній третині діафізу стегнової кістки. Тварини були поділені на контрольну та експериментальні групи. Тваринам експериментальної групи на другу добу після нанесення травми і кожну 21-у добу експерименту вводили протипухлинні хіміопрепарати, що найчастіше застосовуються у протоколах хіміотерапії при лікуванні раку: першій підгрупі – доксорубіцин, другій – 5-фторурацил, третій – метотрексат. На 15, 30, 45 та 60 добу усім тваринам контрольної і експериментальної груп була проведена комп'ютерна томографія, за результатами якої визначені показники оптичної щільності регенерату та прилягаючого до нього кортикального шару материнської кістки в одиницях Хаунсфільда. Висновки. Застосування комп'ютерної томографії дозволило кількісно оцінити стан репаративного процесу у тварин контрольної та експериментальної груп, якій була призначена протипухлинна хіміотерапія. У тварин контрольної групи терміни та процеси репаративної регенерації кісток не були порушені. Стадійність формування кісткової мозолі збережена, задовільні рентгеноморфологічні показники (розміри, товщина кісткової мозолі). У період з 45 до 60 доби за даними комп'ютерної томографії візуально відмічалася повна консолідація переломів стегнових кісток. Різниця показників оптичної щільності регенерату і материнської кістки на 60-ту добу експерименту вказує на незавершений процес перебудови кісткової тканини. Репаративний остеогенез не супроводжувався розвитком ускладнень. У тварин експериментальних груп відмічалася сповільнення процесів репаративної регенерації кісток та збільшення їх термінів. Показники формування кісткової мозолі на фоні протипухлинної хіміотерапії були знижені, що підтверджують низькі показники оптичної щільності регенерату і материнської кістки у порівнянні з контрольною групою та повільне їх наростання при загоєнні дефекту. Найбільш ці зміни проявлялися на фоні введення метотрексату.

Ключові слова: репаративна регенерація, комп'ютерна томографія, оптична щільність, протипухлинні хіміопрепарати.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри морфології Медичного Інституту Сумського Державного університету «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611

### Вступ

Проблема лікування онкологічних захворювань в сучасному світі є дуже важливою та складною. Переважна більшість онкологічних пацієнтів потребує призначення протипухлинної хіміотерапії [1,2]. Дуже часто під час проведення курсів хіміотерапії у онкохворих можуть виникати переломи кісток.

Вони можуть бути як самостійними захворюваннями внаслідок розвитку остеопорозу при раку, так і патологічними переломами, зумовленими наявністю метастазів у кістках [3,4,5,6]. Переломи кісток погіршують якість життя пацієнтів, а саме призводять до порушень фізичної активності та вимагають стороннього догляду. Як наслідок, часто виникає необхідність відтермінування, або навіть припинення подальшого лікування онкохворих. Все це знижує відсоток виживання таких пацієнтів [6].

Враховуючи необхідність призначення хіміотерапії для лікування раку, репаративна регене-

рація кісткової тканини досить часто відбувається за умов застосування протипухлинних хіміопрепаратів [7]. Існує близько 60 груп хіміопрепаратів. У онкологічних пацієнтів при призначенні протоколів протипухлинної хіміотерапії найчастіше застосовують наступні препарати: доксорубіцин, 5-фторурацил та метотрексат [8,9].

Метою дослідження є встановлення впливу протипухлинних хіміопрепаратів на динаміку загоєння дефекту діалізу довгої кістки скелету.

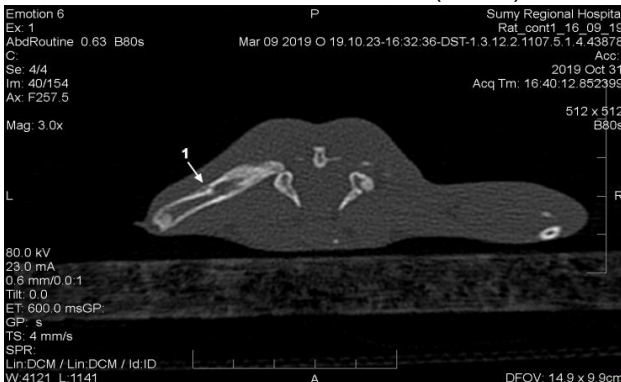
### Матеріал та методи

Для проведення експерименту було використано 52 білих лабораторних щура-самця 7-місячного віку вагою  $220 \pm 10$  гр при дотриманні всіх правил гуманного відношення до тварин згідно «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою метою» [10]. Усім тваринам в умовах стерильної операційної під кетаміновим наркозом (50мг/кг) наносився дірчастий дефект ді-

метром 2мм шароподібною фрезєю стоматологічного бору до кістковомозкового каналу під охолодженням в ділянці середньої третини діафізу стегнової кістки. Тварини були поділені на контрольну та експериментальні групи. Після нанесення травми щурам контрольної групи на 15, 30, 45 та 60 добу проводили комп'ютерну томографію (КТ) без застосування медикаментів на протязі усього експерименту. Тваринам експериментальної групи на другу добу після нанесення травми вводили внутрішньом'язово відповідні протипухлинні хіміопрепарати. Експериментальна група включала 3 основні підгрупи, кожній з яких були призначені ті хіміопрепарати, що найчастіше використовують у протоколах протипухлинної хіміотерапії. Першій підгрупі лабораторних щурів вводили доксорубіцин, другій—5-фторурацил, третій—метотрексат. Кожну 21 добу тваринам експериментальної групи на протязі усього експерименту повторно вводили відповідний хіміопрепарат. На 15, 30, 45, 60 добу після травми тварин контрольної та експериментальних груп фіксували на препараторському столі за 4 кінцівки вниз черевом та проводили дослідження на спіральному комп'ютерному томографі "Siemens". При цьому досліджували динаміку загоєння дефекту діафізу стегнової кістки у відповідні терміни [11,12]. За допомогою КТ заміряли оптичну щільність (ОЩ) регенерату та прилягаючого до нього кортикального шару материнської кістки (МК) в одиницях Хаунсфілда (НУ) [13,14]. Аналіз зображень КТ проводили у програмі RadiAnt DICOM Viewer. Площа позиційного курсора (кола) складала 2рх. Аналіз статистичних даних проводився у програмі MS Excel XP.

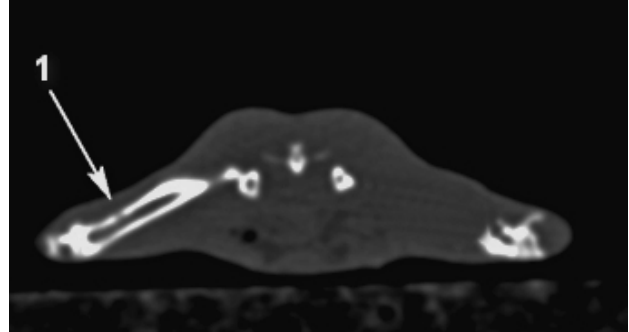
### Результати та їх обговорення

На 15-ту добу експерименту у тварин контрольної групи при проведенні КТ дослідження візуалізується дефект стегнової кістки у середній третині діафізу без ознак консолідації. Оптична щільність (ОЩ) регенерату на 15-добу становить  $646,50 \pm 77,08$  НУ, проксимального відділу МК—  $2463,00 \pm 373,35$  НУ та дистального відділу МК відповідно  $1849,50 \pm 115,26$  НУ (мал. 1).



Мал. 1. Комп'ютерна томограма лівої стегнової кістки щура на 15-ту добу експерименту. Дефект кортикального шару лівої стегнової кістки (1).

На 30-у добу експерименту візуалізується дефект стегнової кістки із слабовираженими ендостальними нашаруваннями товщиною 0,7мм вздовж 3,7мм (мал.2). ОЩ регенерату зросла на 42,66% ( $p < 0,05$ ) та становить  $922, \pm 30,01$  НУ, у проксимальному відділі МК  $2599,00 \pm 65,17$  НУ та дистальному— $2115,47 \pm 48,8$  НУ.



Мал.2. Комп'ютерна томограма лівої стегнової кістки щура на 30-ту добу експерименту. Дефект кортикального шару лівої стегнової кістки (1).

На 45-добу на КТ в ділянці перелому кісткова мозоль виражена задовільно за рахунок ендостальних і періостальних нашарувань, простежується лінія перелому вздовж 2,7мм товщиною 1.3мм. Відмічається збільшення ОЩ регенерату на 58,51% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з 30-ю добою до  $1462,00 \pm 429,21$  НУ. ОЩ дистального відділу МК становить  $2333,00 \pm 400,22$  НУ, проксимального відділу  $2676,50 \pm 14,85$  НУ. На 60-у добу в ділянці перелому добре виражена кісткова мозоль з періостальними та ендостальними нашаруваннями. Спостерігається зростання ОЩ регенерату на 47,05% ( $p < 0,05$ ) порівняно з 30-ю добою, ОЩ дистального відділу МК складає  $2983,00 \pm 110,31$  НУ, проксимального— $3071,00 \pm 14,15$  НУ.

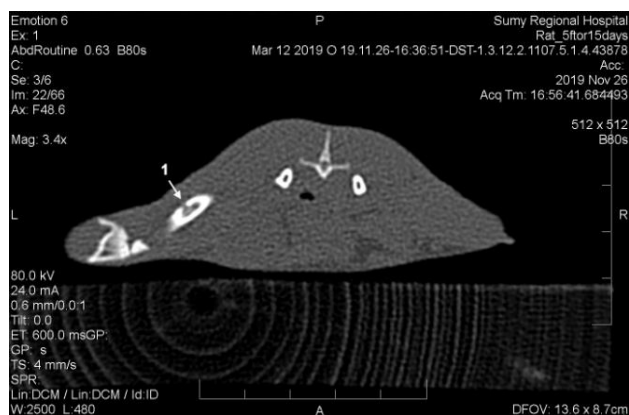
Таким чином, у тварин контрольної групи терміни та процеси репаративної регенерації кісток не порушені. Стадійність формування кісткової мозолі збережена, задовільні рентгеноморфологічні показники (розміри, товщина кісткової мозолі).

У тварин першої експериментальної підгрупи, яким вводили доксорубіцин, на 15-ту добу ОЩ регенерату становила  $444,33 \pm 54,00$  НУ, у дистальній частині МК— $1553,50 \pm 70,01$  НУ та на 30-у добу візуалізувався дефект стегнової кістки без ознак консолідації. ОЩ регенерату збільшилась на 89,27% ( $p < 0,05$ ), дистальної частини МК—на 21,3% ( $p < 0,05$ ) та проксимальної—на 5,77% ( $p < 0,05$ ). На 45добу в ділянці перелому відмічалася слабовиражена кісткова мозоль за рахунок ендостальних нашарувань. Спостерігалось зростання ОЩ регенерату у порівнянні з 30-ю добою на 62,44% ( $p < 0,05$ ), дистального відділу МК—на 17,32% ( $p < 0,05$ ). ОЩ проксимального відділу МК залишилась без змін. На 60-у добу кісткова мозоль в ділянці дефекту була представлена помірно вираженими периостальними і ендостальними нашаруваннями. Відмічалось збільшення ОЩ регенерату на 21,068% ( $p < 0,05$ ) у порів-

нянні з попереднім терміном експерименту, ОЩ дистального відділу МК становила  $2424,00 \pm 28,29$  НУ, проксимального-  $2763,50 \pm 78,49$  НУ.

Таким чином, у порівнянні з контрольною групою відмічається сповільнення утворення кісткової мозолі в ділянці дефекту та процесів мінералізації як в регенераті, так і в материнській кістці.

У тварин другої експериментальної підгрупи, яким вводили 5-фторурацил, на 15-ту добу експерименту ОЩ регенерату становила  $503,50 \pm 167,58$  НУ, у дистальній частині МК-  $1278,50 \pm 57,28$  НУ, у проксимальній-  $2029,50 \pm 27,58$  НУ (мал.3).



Мал.3. Комп'ютерна томограма лівої стегнової кістки щура на 15-ту добу експерименту при введенні метотрексату. Дефект кортикального шару лівої стегнової кістки (1).



Мал.4. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 45-ту добу експерименту при застосуванні метотрексату. Дефект кортикального шару лівої стегнової кістки (1).

На 30-у добу відмічається збільшення ОЩ регенерату у порівнянні з 15-ою добою на  $50,15\%$  ( $p < 0,05$ ), ОЩ дистального відділу МК-на  $22,52\%$  ( $p < 0,05$ ), проксимального-на  $20,64\%$  ( $p < 0,05$ ). На 45 добу експерименту кісткова мозоль виражена задовільно за рахунок ендостальних та слабовиражених періостальних нашарувань товщиною  $1,6$  мм в ділянці дефекту. Від-

мічається значне зростання ОЩ регенерату-на  $75,53\%$  ( $p < 0,05$ ) при помірному зростанні показників ОЩ МК в дистальній частині на  $28,77\%$ , а в проксимальній - на  $13,04\%$ . На 60-у добу відмічалось сповільнення процесів консолідації в ділянці дефекту. ОЩ дистальної частини МК збільшилася на  $7,07\%$  ( $p < 0,05$ ), в проксимальній частині МК-на  $6,88\%$  ( $p < 0,05$ ) при незначному зростанні на  $16,84\%$  ( $p < 0,05$ ) рівня ОЩ регенерату ( $1550,50 \pm 94,00$  НУ).

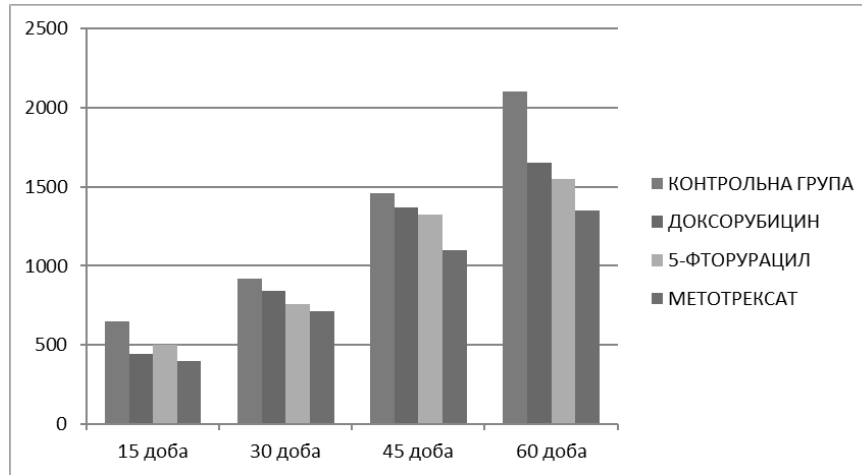
Таким чином, при застосуванні 5-фторурацилу відмічається сповільнення процесів консолідації, що проявляється утворенням в ділянці дефекту стегнової кістки слабовираженої кісткової мозолі у порівнянні з контрольною групою тварин. Як при застосуванні доксорубіцину, так і 5-фторурацилу спостерігається повільне наростання оптичної щільності і в ділянці регенерату, і в ділянці материнської кістки.

У тварин третьої експериментальної підгрупи, яким вводили кожну 21 добу метотрексат, відмічались низькі показники ОЩ як регенерату, так і МК на протязі усього експерименту. Так, на 15-ту добу ОЩ регенерату становила  $398,00 \pm 158,39$  НУ, дистальної та проксимальної частин МК відповідно  $1258,50 \pm 55,81$  НУ та  $1983,50 \pm 16,67$  НУ. На 30-у добу спостерігалось зростання ОЩ регенерату на  $78,64\%$ , дистального-на  $45,15\%$  ( $p < 0,05$ ) при майже незмінних показниках ОЩ проксимального відділів МК. На 45 добу за даними КТ в ділянці дефекту кісткова мозоль виражена слабо і має товщину  $1,2$  мм (мал.4). Відмічається зростання ОЩ регенерату у порівнянні з попередніми показниками на  $54,43\%$  ( $p < 0,05$ ) та незначне збільшення ОЩ дистальної (на  $14,29\%$  ( $p < 0,05$ )) і проксимальної (на  $12,32\%$  ( $p < 0,05$ )) частин МК.

На 60-у добу в ділянці перелому кісткова мозоль виражена помірно, має товщину  $1,0$  мм, представлена переважно ендостальними нашаруваннями. ОЩ регенерату зросла на  $23,13\%$  ( $p < 0,05$ ) і становить  $1352,00 \pm 65,00$  НУ, в дистальній частині МК- $2693,33 \pm 25,93$  НУ та проксимальній- $2699,00 \pm 40,24$  НУ відповідно.

Застосування метотрексату у порівнянні як з контрольною групою, так і з експериментальною, супроводжувалось низькими показниками ОЩ в ділянці дефекту стегнової кістки та повільним їх наростанням при загоєнні дефекту під час експерименту. Кісткова мозоль на знімках КТ була слабовиражена.

Проведене дослідження свідчить про сповільнення процесів репаративної регенерації на фоні протипухлинної хіміотерапії. Це підтверджують показники ОЩ як в самому регенераті, так і в материнській частині кістки (мал.5, табл.1).



Мал.5. Зміни оптичної щільності регенерату кістки при загоєнні переломі у щурів.

Таблиця 1.  
Динаміка змін оптичної щільності стегнової кістки при загоєнні дефекту стегнової кістки у щурів.

Доба експерименту	ОЩ регенерату	ОЩ дистальної частини материн кістки	ОЩ проксимальної частини материнської кістки
<b>КОНТРОЛЬНА ГРУПА</b>			
15 доба	646,50±77,08	1849,50±115,26	2463±373,35
30 д	922,33±30,01	2115,47±48,8	2599,00±65,17
45 д	1462,00±429,21	2333,00±400,22	2676,50±14,85
60 д	2150,00±126,00	2983,00±110,31	3071,00±14,15
<b>ДОКСОРУБІЦИН</b>			
15 доба	444,33±54,00	1553,50±70,01	2287,00±547,30
30 д	841,50±32,53	1844,50±16,4	2419,00±1,4
45 д	1367,00±25,46	2164,00±193,75	2465,50±72,84
60 д	1655,00±25,46	2424,00±28,29	2763,50±78,49
<b>5-ФТОРУРАЦИЛ</b>			
15 доба	503,50±167,58	1378,50±57,28	2029,50±27,58
30 д	756,00±21,22	1689,00±237,59	2448,50±26,17
45 д	1327,00±18,39	2175,50±71,42	2768,00±14,15
60 д	1550,50±94,00	2329,50±103,00	2958,50±47,00
<b>МЕТОТРЕКСАТ</b>			
15 доба	398,00±158,39	1258,50±55,81	1983,00±16,67
30 д	711,00±142,00	1826,00±44,85	2008,50±159,10
45 д	1098,00±42,43	2087,50±19,8	2256,00±19,80
60 д	1352,00±65,00	2693,33±25,93	2699,00±40,24

**Висновки**

Застосування КТ дозволило кількісно оцінити стан репаративного процесу у тварин контрольної та експериментальної груп, якій була призначена протипухлинна хіміотерапія. У тварин контрольної групи терміни та процеси репаративної регенерації кісток не були порушені. Стадійність формування кісткової мозолі була збережена, задовільні рентгеноморфологічні показ-

ники (розміри, товщина кісткової мозолі). У період з 45 до 60 доби, за даними КТ, візуально відмічається повна консолідація переломів стегнових кісток. Різниця показників ОЩ регенерату і материнської кістки на 60-ту добу експерименту вказує на незавершений процес перебудови кісткової тканини. Репаративний остеогенез не супроводжувався розвитком ускладнень.

У тварин експериментальних груп відмічалось сповільнення процесів репаративної регене-

рації кісток та збільшення їх термінів. Показники формування кісткової мозолі на фоні протипухлинної хіміотерапії були знижені, що підтверджують низькі показники ОЩ регенерату і материнської кістки у порівнянні з контрольною групою та повільне їх наростання при загоєнні дефекту. Найбільш ці зміни проявлялися на фоні введення метотрексату.

### Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення впливу протипухлинних хіміопрепаратів на процеси репаративної регенерації кісткової тканини, застосовуючи інші методи дослідження, зокрема гістологічні та імуногістохімічні.

### Література

1. Moiseenko VM. Prakticheskiye rekomendatsyy po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholei [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors]. M. "Russian Society of Clinical Oncology". 2015: 456. (Russian).
2. Perevodchikova NY. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolovaniy. [Guidelines for Chemotherapy of Tumor Diseases.] M.4-e yzd. 2018: 688. (Russian).
3. Shunsuke Tsuzuki, Sun Hee Park, Matthew R.Eber, Christopher M.Peters, Yusuke Shiozawa Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. Author manuscript. 2016 October; 23(10):825-832.doi:101111/iju.13170.
4. Ponomareva OV, Ternovoi NK, Tuz EV, Kolotylov NN, Pivniuk VM. Sovremenniy alhorytm lecheniya bolnykh rakom predstatelnoy zhelezy s metastazamy v kosty. [A modern algorithm for the treatment of patients with prostate cancer with bone metastases]. Oncology. 2017; 3 (19): 206-211. (Ukrainian).
5. Zakharov YS, Kolpynskiy HY, Ushakova HA, Kahan ES. Model prohozyrovaniya ryska osteoporotycheskykh perelomov u zhenshchyn s yspolzovaniem kolychestvennoy kompiuterno tomografyy [Model for predicting the risk of osteoporotic fractures in women using quantitative computed tomography]. Radiology-Practice. 2015; 4 (52): 19-27. (Russian).

6. Bryson DJ, Wicks L, Ashford RU. The investigation and management of suspected malignant pathological fractures. A review for the general orthopaedic surgeon. Injury. 2015;10(46):1891-1899.doi:https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.07.028
7. Popsuishapka OK, Litvishko VO, Ashukina NO. Kliniko-morfologichni stadii protsessu zroschennia vidlamkiv kistky [Kliniko-morphologicheskii stii process zrostchennya v dlamk v brush]. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2015; 1: 12-20. (Ukrainian).
8. Todor MI, Luk'ianova NYu, Tymovska YuO, Pivniuk VM, Chekhun VF. Vplyv doksorubitsynu v liposomalni formi na pukhlyny z fenotypom medykamentoznoi rezystentnosti [Having infused doxorubicin into liposomal form on pukhlin with the phenotype of drug resistance]. Oncology. 2013; 4 (15): 279-285. (Ukrainian).
9. Vybyrana RY, Zhulkevych IV. Zminy strukturno-funktsionalnoho stanu kistkovoї tkanyny pid vplyvom khimioterapevtychnykh serednykiv u khvorykh na khronichnu limfoidnu leukemiiu [Changes structural and functional camp of cold tissue with intense chemotherapeutic mediators in patients with chronic leukemia]. Hospital hirurgiya, 3, 2013.P.86-92. (Ukrainian).
10. Kozhemiakyn YuM, Khromov OS, Fylenenko MA, Saifetdynova HA. Nauchno-praktycheskiye rekomendatsyy po soderzhaniiu laboratornykh zhyvotnykh y raboty s nymy.[ Scientific and practical recommendations on the maintenance of laboratory animals and work with them]. K.: 2002; 319. (Ukrainian).
11. Korenkov AV, Sykora VZ. Kompiuterno-tomograficheskaia otsenka zazhyvleniya eksperymentalnoho defekta dlynnoi kosty skeleta posle ymplantatsyy v eho polost osteoplastycheskoho materiyala CERABONE.[ Computed tomographic assessment of the healing of an experimental defect of a long skeleton bone after implantation of osteoplastic material " CERABONE "Medical News of Georgia". 2015; 1 (238): 89-93. (Ukrainian).
12. Chuiko AN, Kopytov AA, Kopytov AA. Kompiuternaia tomografyya y osnovnyye mekhanicheskiye kharakterystiky kostnykh tkanei [Computed tomography and basic mechanical characteristics of bone tissue]. Medical imaging. 2012; 1: 102-108. (Ukrainian).
13. Gray ML, Eilanani JM. Patolohiya pry KT y MRT [Pathology for CT and MRI]. Moscow "MEDpress-inform" 2017: 451. (Russian).
14. Esentaeva SE, Serykbaev HA, Teleusova ZT, Abdrakhmanova AZh, Nurhalyev NS et al. Aktualnost otsenky zdorovia kostei u bolnykh rakom molochnoi y predstatelnoi zhelezy [The relevance of evaluating bone health in patients with breast and prostate cancer]. Oncology and radiology of Kazakhstan. 2014; 1: 6-12. (Russian).

### Реферат

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ДЕФЕКТА ДИАФИЗА БЕДРЕННОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ.

Рябенко Т.В., Кореньков А.В.

Ключевые слова: репаративная регенерация, компьютерная томография, оптическая плотность, противоопухолевые химиопрепараты.

Важной проблемой при лечении онкологических больных является высокая частота возникновения у них переломов костей. Поскольку подавляющее большинство таких пациентов согласно протоколам лечения требует длительного назначения противоопухолевой химиотерапии, то процессы репаративной регенерации костей происходят на ее фоне. Появление переломов может быть обусловлено развитием остеопороза при раке и возникновением метастатического поражения костей. Переломы костей ухудшают качество жизни пациентов, вызывают отложение на определенный период или даже прекращения дальнейшего лечения онкобольных. Все это снижает процент выживания таких пациентов. Поэтому целью нашего исследования было установление влияния противоопухолевых химиопрепаратов на процессы репаративной регенерации костей. Для исследования были привлечены 52 белые лабораторные крысы, которым наносился дырчатый дефект в средней трети диафиза бедренной кости. Животные были разделены на контрольную и экспериментальные группы. Животным экспериментальной группы на вторые сутки после нанесения травмы и каждый двадцать первый день эксперимента вводили противоопухолевые химиопрепараты, которые чаще всего применяются в протоколах химиотерапии при лечении рака: первой подгруппе - доксорубин, второй - 5-фторурацил, третьей - метотрексат. На 15, 30, 45 и 60 сутки эксперимента всем животным контрольной и экспериментальной групп была проведена компьютерная томография, по результатам которой определены показатели оптической плотности регенерату и прилегающего к нему кортикального слоя материнской кости в единицах Хаунсфильда. Выводы. Применение компьютерной томографии позволило количественно оценить состояние репаративного процесса у животных контрольной и экспериментальной групп, которой была назначена противоопухолевая химиотерапия. У животных контрольной группы сроки и процессы репаративной регенерации костей не были нарушены. Стадийность формирования костной мозоли сохранена, удовлетворительные рентгеноморфологические показатели (размеры, толщина костной мозоли). В период с 45 до 60 суток по данным компьютерной томографии визуально отмечалась полная консолидация переломов бедренных костей. Разница показателей оптической



лотности регенерата и материнской кости на 60-е сутки эксперимента указывает на незавершенный процесс перестройки костной ткани. Репаративный остеогенез не сопровождался развитием осложнений. У животных экспериментальных групп отмечалось замедление процессов репаративной регенерации костей и увеличение их сроков. Показатели формирования костной мозоли на фоне противоопухолевой химиотерапии были снижены, что подтверждают низкие показатели оптической плотности регенерату и материнской кости по сравнению с контрольной группой и медленное их нарастания при заживлении дефекта. Наиболее эти изменения проявлялись на фоне введения метотрексата.

### **Summary**

COMPUTED TOMOGRAPHY ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF FEMORAL SHAFT DEFECT HEALING UNDER ANTITUMOR CHEMOTHERAPY

Ryabenko T.V., Korenkov A.V.

Key words: reparative regeneration, computed tomography, optical density, antitumor chemotherapeutics.

An important problem in the treatment of cancer patients is the high incidence of bone fractures. According to the treatment protocols, the vast majority of such patients require long-term antitumor chemotherapy, thus, the processes of bone reparation and regeneration occur against this background. The cases of fractures may be due to the development of osteoporosis in cancer and the occurrence of metastatic bone lesions. Bone fractures impair the quality of life of patients, result in the postponement or even discontinuation of further treatment of cancer patients. All this reduces the survival rate of such patients. Therefore, the aim of this study was to establish the effect of antitumor chemotherapeutics on the processes of reparative bone regeneration. The study involved 52 white laboratory rats, which had a perforated defect in the middle third of the femoral shaft. The animals were divided into control and experimental groups.

Antitumor chemotherapeutics, which are the most often used in chemotherapy protocols in the treatment of cancer (doxorubicin for the first subgroup, 5-fluorouracil for the second subgroup, methotrexate for the third subgroup) were given to the animals of the experimental group on the second day since modelled injury and every twenty-first day of the experiment.

On the 15th, 30th, 45th, and 60th days of the experiment, all animals in the control and experimental groups were checked with computed tomography, which determined the optical density in the area of regeneration and the adjacent cortical layer of the maternal bone in Hounsfield units. Conclusions. CT assessment enables to quantify the state of the reparative process in the animals of the control and experimental groups, taking prescribed antitumor chemotherapy. In the animals of the control group, the timing and processes of bone reparative regeneration were not impacted. The CT demonstrated the preserved staging of bone callus formation, satisfactory X-ray morphological parameters (size, thickness of the callus). In the period from 45 to 60 days, according to CT, the complete consolidation of femoral fractures was visually observed. The difference between the parameters of the regenerated area and the maternal bone on the 60th day of the experiment indicated the incomplete process of bone remodelling. Reparative osteogenesis was not accompanied by the development of complications. In the animals of the experimental groups, there was a slowdown in the processes of reparative bone regeneration and an increase in its duration. Indices of callus formation on the background of antitumor chemotherapy were reduced that confirms the low optical density of regenerating area and maternal bone compared to the control group and their slow increase in the defect healing. Most of these changes were manifested during the course of methotrexate therapy.