

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **METODE INOVATIVE DE EVALUARE A ȚESUTULUI OSOS SĂNĂTOS ȘI PATOLOGIC**

---

Doctorand **Emese Orban**

---

Conducător de doctorat **Conf. Dr. Pap Zsuzsanna**

---



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,  
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE  
„GEORGE EMIL PALADE”  
DIN TÂRGU MUREȘ

**Introducere.** Complexitatea biologiei țesutului osos este reprezentată de homeostazia și homeorezia acestuia în situații normale și patologice. Aceste aspecte pot fi influențate de diverși agenți farmacologici. Studiul impactului pe care îl poate avea medicația hipolipemiantă asupra țesutului osos poate avea importanță clinică din prisma largii utilizări a acesteia în scopul prevenirii evenimentelor cardiovasculare care sunt principala cauză de mortalitate.

**Obiective.** Lucrarea urmărește evidențierea diferențelor dintre homeostazia țesutului osos în condiții normale și patologice, precum și evoluția procesului de calusare în acest context, sub influența administrării medicației hipolipemiante reprezentată de simvastatină și fenofibrat.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu experimental pe preparate de țesut osos, obținute de la 72 de șobolani adulți, femele Albinos de Wistar, cu vârste între 16 și 18 luni (corespunzător perioadei perimenopauzale la femei, adică între 47 și 52 de ani).

Prima intervenție chirurgicală a constat în ovariectomia bilaterală a 36 de șobolani. Fiecare grup de șobolani, cei ovariectomizați și cei neovariectomizați, a fost împărțit în trei subgrupuri: lot martor (12 șobolani), lot tratat cu simvastatină (12 șobolani) și lot tratat cu fenofibrat (12 șobolani). Simvastatina și fenofibratul au fost administrate oral prin gavaj, imediat după ovariectomie, zilnic, până la eutanasiere. Doza zilnică a fost de 10 mg/kg pentru ambele medicamente. A doua intervenție, care a fost efectuată tuturor celor 72 de șobolani, a constat în fracturarea controlată a femurului drept la 12 săptămâni după prima intervenție chirurgicală. Animalele au fost anesteziate cu ketamină și xilină (4-5 mg/kg), administrate intraperitoneal. La 2, 4, 6 și 8 săptămâni după fractură, trei animale din fiecare subgrup au fost eutanasiate prin injectarea intraperitoneală a unei doze letale de 8-10 mg/kg de ketamină și xilină. Femurul drept a fost decalcificat și inclus în parafină pentru secționare și prelucrare histologică, inclusiv colorare cu hematoxilină-eozină, iar femurul stâng a fost conservat în formaldehidă 10% pentru măsurători ulterioare.

Studiul a utilizat patru metode cantitative pentru analizarea țesutului osos: spectroscopie în vizibil, spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier, realizate pe materialul biologic obținut de la nivelul femurului inclus în blocul de parafină. Femurul conservat în formaldehidă a fost evaluat prin difuziometrie RMN și relaxometrie RMN .

## **Rezultate**

**Studiul 1: Spectroscopia UV-VIS.** În loturile de șobolani neovariectomizați, atât tratamentul cu simvastatină, cât și cu fenofibrat au întârziat procesul de calusare, cu cea mai mare întârziere observată în cazul lotului tratat cu fenofibrat. În schimb, în loturile ovariectomizate, tratamentul cu fenofibrat a favorizat procesul de calusare, în timp ce tratamentul cu simvastatină l-a întârziat.

**Studiul 2: Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier.** Administrarea medicamentelor hipolipemiante pe termen scurt, respectiv 2 săptămâni, independent de

prezența sau absența estrogenilor, nu afectează proporția de grăsimi nesaturate în calus. Evaluarea masei osoase de la nivelul calusului, în cadrul grupului de șobolani ovariectomizați, a arătat că remodelarea calusului osos primar în calus definitiv este favorizată de tratamentul cu fenofibrat, evoluția fiind mai bună față de lotul martor, respectiv lotul tratat cu simvastatină. În cadrul grupului șobolanilor neovarectomizați, remodelarea calusului osos primar în calus definitiv este întârziată la lotul de șobolani care au primit tratament cu fenofibrat, față de lotul tratat cu simvastatină.

**Studiul 3: Difuziometria RMN.** În cazul medicației hipolipemiante reprezentată de simvastatină, administrată șobolanilor ovariectomizați, efectul osteoprotector al acesteia a fost demonstrat pe toată durata tratamentului, cele mai mari beneficii fiind dovedite de administrarea pe termen lung, 8 săptămâni. Administrarea simvastatinei lotului de șobolani neovarectomizați a determinat modificarea în sens negativ, osteoporotic, a citoarhitectonicii țesutului osos, dar aceste modificări au fost mai puțin severe decât în cazul administrării fenofibratului.

**Studiul 4: Relaxometria RMN.** În cazul grupului neovarectomizat atât tratamentul cu fenofibrat, cât și cel cu simvastatină favorizează apariția fragilității osoase prin evidențierea unei conectivități care favorizează deplasarea din spațiile de dimensiuni mai mari către cele mai mici și o scădere semnificativă a porilor care nu prezintă schimb molecular. În cazul grupului ovariectomizat s-a demonstrat beneficiul care îl aduce administrarea fenofibratului, aceasta contribuind la o conectivitate relativ echilibrată a porilor, dar comunicarea fiind predominant de la dimensiuni mai mari către spații mai mici, realizându-se și o predominanță a porilor fără schimb molecular între ei. În ceea ce privește simvastatina, pe termen lung, comunicarea este atât din spații de dimensiuni mai mari către spații mai mici, cât și invers realizându-se și o predominanță a porilor fără schimb molecular între ei.

**Originalitatea tezei.** S-a utilizat pentru prima dată același material biologic, osul femural al șobolanilor Albinos de Wistar, în cadrul a patru studii inovative diferite - spectroscopia UV-VIS, spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR), metoda difuziometriei prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) și mapele bidimensionale de schimb  $T_2$ - $T_2$  obținute prin rezonanța magnetică a protonului – care au permis cercetarea modului în care interferența unor agenți farmacologici – simvastatină, fenofibrat - influențează biologia țesutului osos din prisma particularităților acestuia. Au fost evidențiate efectele acestora atât asupra citoarhitectonicii extremității proximale a femurului, cât și asupra procesului de calusare al femurului șobolanilor neovarectomizați și ovariectomizați.