

## ОСОБЛИВОСТІ ВТРАТИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В САМОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТИРЕОТОКСИКОЗІ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Олійник О.Б.<sup>1</sup>, Поворознюк В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр,  
<sup>2</sup>ДУ «Інститут геронтології НАМН України»

**Резюме.** Вивчено вплив підвищеного рівня гормонів щитоподібної залози на показники мінеральної щільності кісткової тканини самок щурів лінії Wistar та можливі шляхи попередження її втрати препаратами кальцію та алендронові кислоти в різні терміни від початку тиреотоксикозу. Встановлено, що тиреотоксикоз призводить до достовірної втрати МЩКТ, особливо на рівні задніх кінцівок. Вживання препаратів кальцію достовірно зменшує, а алендронові кислоти та кальцію попереджує втрату МЩКТ у щурів при експериментальному тиреотоксикозі незалежно від терміну від початку введення L-тироксину.

В сучасній етіологічній та патогенетичній класифікації остеопорозу тиреотоксикоз віднесений до групи вторинного остеопорозу [1, 2, 4, 6-8]. Взаємозв'язок між патологією щитоподібної залози та станом кісткової тканини вперше помічений у 1981 році, коли Recklinghausen описав множинні переломи в пацієнта з нелікованим тиреотоксикозом [1].

Тиреотоксикоз або підвищення рівнів гормонів щитоподібної залози – стан, що супроводжується підвищенням інтенсивності метаболізму, в тому числі обмінних процесів у кістковій тканині. Якою б не була причина тиреотоксикозу, основним його патогенетичним фактором є підвищення рівней Т3 та Т4 в крові [11], тому зміни, що виникають у кістковій тканині при різних формах тиреотоксикозу, мають східні риси. Внаслідок посилення ремоделювання кісткової тканини та збільшення кількості одиниць ремоделювання в цілому, відбувається суттєва втрата кісткової маси. Багатьма дослідниками вона визначена як «значна остеопенія» [20, 22]. Інтенсивність кісткової резорбції настільки виражена, що 20% хворих на тиреотоксикоз мають гіперкальціємію [5]. На тлі медикаментозної терапії тиреотоксикозу відбувається часткове відновлення МЩКТ [20, 21, 25], однак, особливо в жінок у постменопаузі, зберігається залишковий її дефіцит [13]. Епідеміологічні дослідження свідчать про достовірне підвищення ризику переломів у пацієн-

ток у постменопаузі, навіть після компенсації тиреотоксикозу [23, 28].

На сьогоднішній день дискусійними питаннями лишаються особливості втрати МЩКТ у різних відділах скелета. Так одні автори вказують на втрати як у трабекулярній, так і в компактній кістковій тканині [21], інші відзначають більші зміни в кортикальній кістці [27].

Немає єдиної думки щодо призначення корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини при тиреотоксикозі. За даними Jodar E. зі співавторами призначення кальцитоніну не призводить до додаткового приросту МЩКТ при медикаментозному лікуванні остеопорозу [14]. Призначення ризендронату з тиреостатиками призводить до більшого приросту МЩКТ у чоловіків з тиреотоксикозом [18]. Використання амінобісфосфонатів (алендронові кислоти) за даними експериментальних гістоморфометричних досліджень попереджує підвищення маркерів метаболізму кісткової тканини [28] та втрату кісткової маси у хворих на тиреотоксикоз та в щурів з медикаментозним тиреотоксикозом [12, 17, 28], а також після оварієктомії [10, 15, 19, 24]. На думку інших авторів для профілактики втрати МЩКТ при тиреотоксикозі достатньо лише прийому препаратів кальцію [7].

**Метою дослідження** було визначити особливості втрати МЩКТ у щурів при ме-

дикаментозному тиреотоксикозі та вивчити можливі шляхи її корекції препаратами кальцію та алендронові кислоти на різних термінах захворювання.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 47 самках щурів лінії Wistar віком 8-10 місяців, вагою  $207,81 \pm 3,27$  грамів, розведення віварію ДУ «Інститут геронтології НАМН України», що утримувалися за температури  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  та відносної вологості повітря 65-70% у осінньо-зимовий період року. Основною їжею тварин був стандартний гранульований комбікорм, при вільному доступі до води. В експериментах дотримувались правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до тварин [9].

Моделювання тиреотоксикозу відтворювали підшкірним введенням L-тироксину (Левотироксин натрію, Peptido GmbH, Німеччина) в дозі 25 мкг на 100 г маси тіла, в розчині гідроксиду натрію [16]. Препарат кальцію (Кальцемін Адванс, Bayer) у дозі 2,1 мг на 100 г маси тіла вводили у вигляді водної суспензії через стравохідний зонд. Препарат алендронові кислоти (Остемакс, Polpharma, Польща) вводили з розрахунку 1,75 мг на 100 г маси тіла [28] тим же шляхом за 30 хвилин до роздачі корму.

Дослідження рівнів тиреоїдних гормонів проводилось на імуноаналізаторі COBAS E411 (Roche Diagnostics, Франція). Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) тварин визначали методом двоенергетичної рентгенабсорбціометрії на рентгенденситометрі PRODIGY (GE MEDICAL SYSTEMS, LUNAR model 8743, 2005, США) за програмою SMALL ANIMAL BODY. МЩКТ визначалась у  $\text{г/см}^2$ , на рівні всього тіла та окремих ділянок – голова, передні та задні кінцівки, ребра, тулуб, таз, хребет. Динаміку змін МЩКТ визнача-

ли за формулою  $\Delta\text{МЩКТ}\% = ((\text{МЩКТ}_{\text{кінц.}} - \text{МЩКТ}_{\text{вих.}}) / \text{МЩКТ}_{\text{вих.}}) \times 100\%$ .

Тварини були поділені на 5 груп. Перша ( $n=10$ ) - контрольна група (К) - отримувала підшкірно ізотонічний розчин натрію хлориду. Друга група ( $n=10$ ) отримувала щоденно підшкірно розчин L-тироксину (Т). Третя група ( $n=9$ ) отримувала щоденно підшкірно L-тироксин та перорально препарат кальцію (ТС). Четверта група ( $n=8$ ) отримувала щоденно підшкірно L-тироксин та перорально кальцій та алендронову кислоту раз на тиждень (ТСА). П'ята група ( $n=10$ ) отримувала щоденно підшкірно L-тироксин протягом двох тижнів до початку та під час досліду, перорально щоденно кальцій та алендронову кислоту раз на тиждень (ЛТСА) під час досліду. На початку та в кінці досліду, що тривав 5 тижнів, виконано визначення МЩКТ.

Результати оброблені статистично за допомогою пакетів програм MS Excell та Statistica 6.1. Використаний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Для оцінки достовірності відмінностей між показниками в підгрупах використаний критерій Шеффе, а при порівнянні показників у межах груп – t-критерій Ст'юдента для залежних вибірок [3].

**Результати дослідження.** Рівень вільного тироксину в крові щурів, що отримували тироксин, перевищував втричі показники в контрольній групі, а трийодтироніну – в дев'ять разів. Порівняння змін МЩКТ у різних дослідних групах проводилось на рівні всього тіла та окремих його ділянок (голова, передні та задні кінцівки, тулуб, ребра, таз та хребет). Достовірні відмінності виявлено на всіх рівнях, за винятком показників верхніх кінцівок (таб. 1).

Таблиця 1. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини щурів у дослідних групах

Групи	N	Голова	Передні кінцівки	Задні кінцівки	Тулуб	Ребра	Таз	Хребет	Весь скелет
Група 1 (К)	10	15,76 $\pm$ 1,05	25,71 $\pm$ 10,25	15,46 $\pm$ 1,46	10,11 $\pm$ 2,64	12,39 $\pm$ 3,54	11,18 $\pm$ 2,70	1,25 $\pm$ 3,20	11,85 $\pm$ 1,74
Група 2 (Т)	10	-16,27 $\pm$ 2,00	-6,49 $\pm$ 7,79	-14,13 $\pm$ 1,46	-12,43 $\pm$ 1,95	-14,17 $\pm$ 2,09	-13,12 $\pm$ 2,09	-5,95 $\pm$ 2,36	-12,96 $\pm$ 1,59
Група 3 (ТС)	9	-7,22 $\pm$ 1,57	-9,23 $\pm$ 12,51	-5,11 $\pm$ 2,52	1,45 $\pm$ 1,42	-1,81 $\pm$ 3,01	4,89 $\pm$ 2,17	0,49 $\pm$ 2,13	-1,62 $\pm$ 1,42
Група 4 (ТСА)	8	4,29 $\pm$ 0,90	8,88 $\pm$ 9,57	7,92 $\pm$ 1,38	13,95 $\pm$ 2,98	14,38 $\pm$ 3,93	16,36 $\pm$ 3,38	16,83 $\pm$ 2,87	9,93 $\pm$ 1,86
Група 5 (ЛТСА)	10	11,03 $\pm$ 1,32	1,95 $\pm$ 7,61	8,44 $\pm$ 1,69	9,05 $\pm$ 1,76	10,51 $\pm$ 2,55	6,87 $\pm$ 2,36	17,33 $\pm$ 3,43	8,91 $\pm$ 1,35
		F=86,02 p<0,000001	F=2,19 p=0,086602	F=48,34 p<0,000001	F=23,17 p<0,000001	F=16,21 p<0,000001	F=19,66 p<0,000001	F=13,29 p<0,000001	F=44,52 p<0,000001

Зміни МЩКТ у різних групах спостерігались як на рівні всього скелета, так і окремих його частин, але мали типовий для кожної із груп характер змін. Так, у контрольній групі (К) спостерігався приріст МЩКТ на всіх рівнях 1,25-15,8% ( $p < 0,000001$ ), тоді як у групі 2 (Т) спостерігалась найбільша її втрата (-5,95%) – (-16,27%) ( $p < 0,000001$ ). Втрата МЩКТ у групі, що отримувала на тлі медикаментозного тиреотоксикозу препарати кальцію, була значно меншою, а в деяких ділянках скелета (хребет) – майже без змін – (-7,22%) – (4,89%) ( $p < 0,000001$ ). У групах, що отримували L-тироксин та препарати кальцію та алендронові кислоти, мав місце приріст МЩКТ, але менший, ніж у контрольній групі, за винятком зони хребта, де приріст сягав 16,83% у групі ТСА та 17,33% у групі ЛТСА ( $p < 0,000001$ ).

При порівнянні показників приросту МЩКТ у групах на різних рівнях скелета тварин спостерігається така ж динаміка. Так, на рівні всього скелета найбільші статистично достовірні стосовно всіх інших груп втрати спостерігаються в групі Т ( $p < 0,05$ ). Групи ТСА та ЛТСА за показниками приросту МЩКТ не мали відмінностей ( $p = 0,995439$ ) між собою та контрольною групою ( $r_{К-ТСА} = 0,951387$  та  $r_{К-ЛТСА} = 0,769313$ ). Аналогічні відмінності спостерігаються на рівні задніх кінцівок. На рівні хребта зберігаються такі ж відмінності між групами, що отримували алендронову кислоту (ТСА, ЛТСА), та тими, що її не отримували ( $p < 0,05$ ). Проте, враховуючи менший приріст МЩКТ у контрольній групі при збереженні тих же тенденцій, достовірної різниці між показниками не спостерігається ( $p < 0,05$ ). Характерні особливості виявлені при порівнянні показників втрати та приросту МЩКТ у різних відділах скелета всередині кожної із груп.

У контрольній групі (К) спостерігалось переважання приросту МЩКТ на рівні задніх кінцівок відносно рівня хребта на 14,2% ( $t = 4,23$ ;  $p = 0,002$ ). В усіх групах, що отримували тироксин, відзначалась протилежна тенденція – переважання втрати МЩКТ на рівні задніх кінцівок. Так, МЩКТ на рівні задніх кінцівок у групі 2 (Т) на 8,18% менша ( $t = -3,08$ ;  $p = 0,013$ ), ніж на рівні хребта, у групі 3 (ТС) менша на

5,6% ( $t = -1,73$ ;  $p = 0,122$ ), менша на 8,91% у групі 4 (ТСА) ( $t = -3,02$ ;  $p = 0,019$ ) та менша на 8,89% в групі 5 (ЛТСА) ( $t = -2,23$ ;  $p = 0,053$ ).

**Висновки.** Таким чином, отримані дані свідчать про те, що надлишок гормонів щитоподібної залози негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини в щурів та викликає достовірну втрату МЩКТ. Найбільша втрата її при медикаментозному тиреотоксикозі спостерігалась на рівні периферичного скелета (рівень задніх кінцівок). Прийом препаратів кальцію достовірно зменшує втрату кісткової тканини, але не може повністю її попередити. Застосування препаратів алендронові кислоти та кальцію достовірно попереджує втрату МЩКТ у щурів при медикаментозному тиреотоксикозі, причому ефект терапії не залежить від терміну її початку.

## Література

1. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Проблемы эндокринологии. – 2006. – 52, N 2. – С. 48-54.
2. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2007. – 53, N 2. – С. 9-15.
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 480 с.
4. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанец И.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. – Х., 2002. – 648 с.
5. Лавин Н. Эндокринология. М., 1999. – 1128 с.
6. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторичный эндокринный остеопороз: сучасні погляди на епідеміологію, класифікацію, патогенез // Журн. практ. лікаря. — 2003. — N 3. — С. 10-15.
7. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Системна патологія кісткової тканини при захворюваннях щитоподібної залози: клініка, діагностика, профілактика і лікування (Огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. – 2002. – 7, N 2. – С. 257-273.
8. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. – СПб., 2000. – 560 с.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986 [Text]. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
10. Azuma Y., Oue Y., Kanatani H. et al. Effects of continuous alendronate treatment on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats: com-

- parison with pamidronate and etidronate in growing rats // JPET. – 1998. – N286. – P.128–135.
11. Bassett D.J., O'Shea P.J., Sriskantharajah S. et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism // Mol. Endocrinol. – 2007. – N21(5). – P.1095–1107.
12. Balena R., Markatos A., Seedor J.G. et al. The aminobisphosphonate alendronate inhibits bone loss induced by thyroid hormone in the rat. Comparison between effects on tibiae and vertebrae // Bone. – 1993. – N14(3). – P.499–504.
13. Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder // Ann Intern Med. – 1994. – N120. – P.8–11.
14. Jodar E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause // Clin Endocrinol (Oxf). – 1997. – N47(3). – P. 279–85.

Повний список літератури знаходиться в редакції

**ОСОБЕННОСТИ ПОТЕРИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У САМОК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

Олейник А.Б.<sup>1</sup>, Поворознюк В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Киевский городской клинический  
эндокринологический центр,

<sup>2</sup>ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»

**Резюме.** Исследовано влияние повышенного уровня гормонов щитовидной железы на показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) са-

мок крыс линии Wistar и возможные пути предотвращения её потери препаратами кальция и алендроновой кислоты в разные сроки от начала тиреотоксикоза. Установлено, что тиреотоксикоз приводит к достоверной потере МПКТ, особенно на уровне задних конечностей. Применение препаратов кальция достоверно уменьшает, а алендроновой кислоты и кальция предупреждает потерю МПКТ у крыс при экспериментальном тиреотоксикозе независимо от времени от начала введения L-тироксина.

**FEATURES OF BONE MINERAL DENSITY LOSS IN FEMALE RATS AT EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS AND POSSIBLE WAYS OF ITS CORRECTION**

Oliynyk O.B.<sup>1</sup>, Povoroznyuk V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kiev Clinical Endocrinological Centre,  
<sup>2</sup>ST "Institute of Gerontology AMS Ukraine"

**Summary.** There were investigated effect of increased level of thyroid hormones on parameters of bone mineral density female Wistar rats and possible ways to prevent its loss with calcium and alendronic acid in different terms from the beginning of thyrotoxicosis. Established that thyrotoxicosis leads to accurate BMD loss, especially at the lower extremities. Use of calcium preparations decreases significantly, but alendronic acid and calcium prevents BMD loss in rats with experimental thyrotoxicosis, and not depends on terms from beginning of L-thyroxine administration.