УДК 616.71-007.234-092.9

# СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ЩУРІВ З МОДЕЛЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*Хвисюк О.М.*, Павлов *С.Б., Гончарова А.В.*

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків*

**Резюме.** У щурів із глюкокортикоїдним остеопорозом, як і в щурів з нирковою недостатністю відбувається зниження щільності кістки. При цьому в щурів із нирковою недостатністю рівень оксипроліну є збільшеним, що свідчить про незавершеність процесів розпаду в кістковій тканині навіть у відстроченому періоді. Тобто швидкість розвитку глюкокортикоїдного остеопорозу є вищою за остеопороз при нирковій недостатності.

*Ключові слова:* остеопороз, глюкокортикоїди, ниркова недостатність, кісткова тканина.

Остеопороз є мультифакторіальною патологією з різноманітними пусковими механізмами резорбтивних процесів у кістковій тканині, які мають наслідком зниження її мінеральної щільності. На відміну від факторів маніфестації початкові механізми процесу вивчені недостатньо [1, 2]. Прихованість патологічного процесу зумовлює встановлення діагнозу тільки після низькоенергетичних переломів. Тому актуальність вивчення початкових стадій патогенезу на моделях, які відтворюють дію різних пошкоджуючих факторів, є беззаперечною. Причинами розвитку остеопорозу як системної патології може бути низка патологічних станів, серед яких ниркова недостатність та прийом глюкокортикоїдів є дуже поширеними серед усіх вікових груп пацієнтів.

**Мета дослідження**. Вивчити стан кісткової тканини та рівень маркера остеопорозу – оксипроліну в щурів з порушеннями ремоделювання кісткової тканини після впливу глюкокортикоїдів та при нирковій недостатності.

Об'єкт та методи досліджень**.** Дослідження проведено на 65 білих нелінійних щурах-самках з масою тіла 240±20 г віком 9 місяців. Тварини були поділені на 3 групи: 1) контрольна (К) – інтактні тварини (20 щурів), 2) з моделлю глюкокортикоїдіндукованого остеопорозу (ГКО) – 25 щурів, 3) з моделлю ниркової недостатності (НН) – 20 щурів.

Експериментальний глюкокортикоїдний остеопороз моделювали шляхом введення 0,375 мл дексаметазону фосфату внутрішньом'язово двічі на тиждень протягом місяця. Експериментальне порушення ремоделювання кісткової тканини внаслідок ниркової недостатності здійснювали одноразовою внутрішньом'язовою ін'єкцією 50% розчину гліцерину по 2,5 мл кожній тварині. Визначення параметрів стану кісткової тканини в щурів цієї групи здійснювали через 3 місяці після ін'єкції гліцерину. Експериментальні маніпуляції відповідали принципам Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та «Загальним принципам експериментів на тваринах», схвалених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [3].

Визначення сумарного, вільного та зв'язаного оксипроліну в сечі проводили згідно з методикою П.Н. Шараєва [4]. Визначення відношення маси стегнової кістки до діаметра діафіза, її відносної маси та щільності виконували за методикою, описаною В.Г. Подковкіним [5].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вимірюваннями щільності кістки виявлено, що в порівнянні з контрольною групою із середнім значенням 1,62 г/см3 цей параметр у щурів з глюкокортикоїдним порушенням ремоделювання кісткової тканини знизився (1,41 г/см$^3$) ($p<0,05$), як і в групі щурів з НН (1,43 г/см$^3$) ($p<0,05$) (рис. 1).

**Рис. 1. Зміни щільності кісткової тканини стегна в щурів із глюкокортикоїдною моделлю порушення кісткового ремоделювання та моделлю ниркової недостатності.**

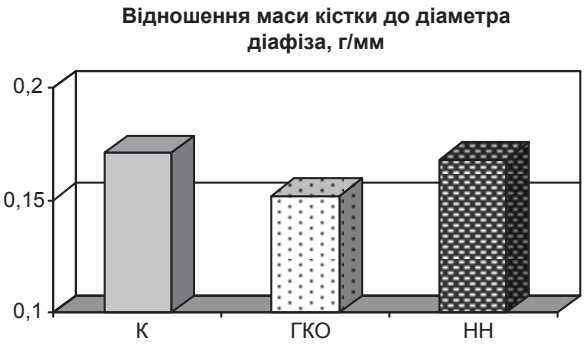


**Рис. 2. Відношення маси кістки до діаметра діафіза стегна в щурів із глюкокортикоїдною моделлю порушення кісткового ремоделювання та моделлю ниркової недостатності.**

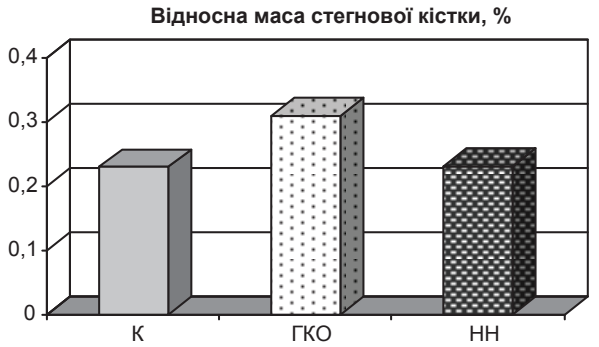


**Рис. 3. Відносна маса стегнової кістки в щурів із глюкокортикоїдною моделлю порушення кісткового ремоделювання та моделлю ниркової недостатності.**

Відношення маси кістки до діаметра діафіза в щурів із ГКО було меншим, ніж у щурів контрольної групи ($p<0,05$). У щурів із моделлю НН значення цього параметра не відрізнялися від відповідного значення щурів контрольної групи (рис. 2).

Визначення відносної маси стегнової кістки показало, що в щурів із моделлю ГКО цей параметр підвищився в порівнянні з контролем ($p<0,05$) (рис. 3). Це відбувалося тому, що щури із цієї групи під впливом глюкокортикоїдів значно втратили загальну масу тіла.

У щурів досліджували маркер остеопорозу – оксипролін. У тварин контрольної групи та тварин із ГКО рівень сумарного, вільного та зв'язаного оксипроліну не відрізнявся (рис. 4). У тварин із групи з НН вірогідно підвищилися всі фракції оксипроліну в порівнянні зі щурами з контрольної групи ($p<0,05$) (рис. 4).

Виявлені характеристики кісткової тканини при двох моделях патологій свідчать про відмінності в механізмах патогенезу порушень ремоделювання кістки. Кінцевий ефект впливу глюкокортикоїдів на кісткову тканину випливає з декількох системних напрямів метаболізму. Основний напрям полягає в пригніченні проліферації остеобластів. Непрямі шляхи впливу глюкокортикоїдів на кістку пов'язані з обміном кальцію. Це зниження абсорбції кальцію в кишечнику, його реабсорбції в нирках та посилення виведення його із сечею, що має наслідком підвищення рівня паратиреоїдного гормону. Глюкокортикоїди крім того пригнічують ефекти соматотропного гормону та інсуліноподібного фактора росту, який активізує формування кісткової тканини та синтез колагену I типу й знижує деградацію колагену та апоптоз остеобластів [6].

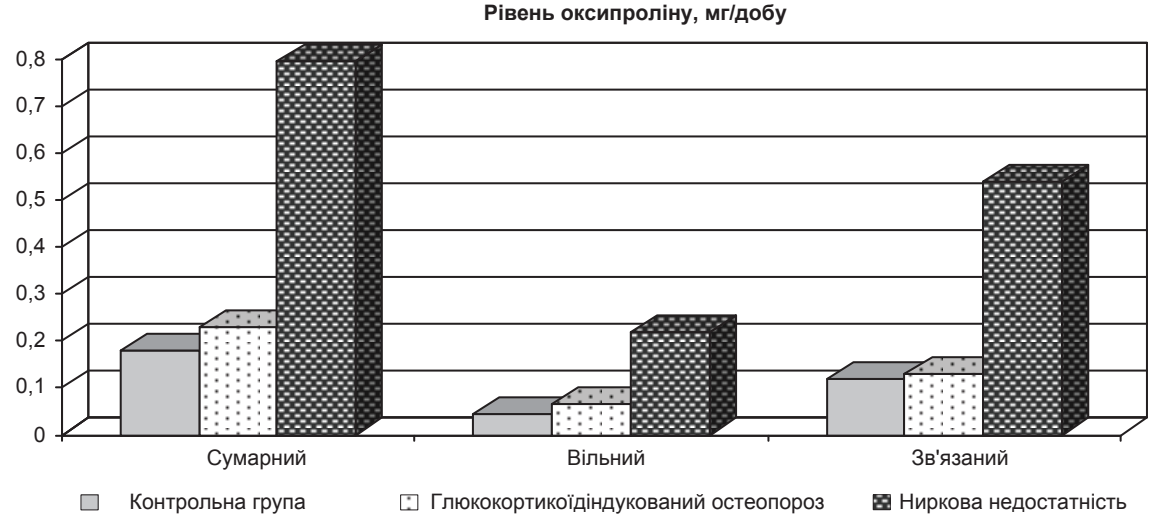


**Рис. 4. Рівні маркера остеопорозу – оксипроліну в щурів із різними моделями порушень ремоделяції кісткової тканини.**

Ниркова недостатність також системно, за багатьма напрямами, знижує кісткову масу. Серед напрямів негативних ефектів – порушення метаболізму кальцію та фосфатів, а також метаболічний ацидоз, який стимулює резорбтивну активність остеобластів.

У нашому випадку в глюкокортикоїдній моделі наслідки порушення ремоделювання кістки відбулися швидше, ніж у моделі з НН. Про це свідчить той факт, що рівень фракцій оксипроліну в щурів із НН компенсаторно зріс. Вільний оксипролін зростав, демонструючи розпад колагену кісток, а підвищення зв'язаного оксипроліну за принципом зворотнього зв'язку мало метою збалансування процесів синтезу та розпаду. У моделі з ГКО процеси деградації колагену, ймовірно, вже завершилися, про що свідчили незмінні рівні фракцій оксипроліну.

**Висновки.** У щурів із глюкокортикоїдним остеопорозом, як і в щурів з нирковою недостатністю знижується щільність кістки. Але в щурів із нирковою недостатністю рівень оксипроліну є збільшеним, що свідчить про незавершеність процесів розпаду кісткової тканини навіть у відставленому періоді. Тобто швидкість розвитку глюкокортикоїдного остеопорозу є вищою за остеопороз при нирковій недостатності.

## Література


1. *Braun T.* Pathways for bone loss in inflammatory disease / T. Braun, G. Schett // Curr. Osteoporos. Rep. – 2012. – Vol.10(2). – P. 101-108.
2. *Kwan T.S.* IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / T.S. Kwan, M. Padrines, S. Théoleyre, D. Heymann, Y. Fortun // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2004. – Vol.15(1). – P. 49-60.
3. Общие этические принципы экспериментов на животных: Материалы I Национального конгресса по биоэтике. – К.: НАНУ, 2001. – 16 с.
4. *Шараев П.Н.* Определение свободного и связанного оксипролина в моче / П.Н. Шараев, Е.А. Ботникова, В.М. Иванова и др. // Лаб. дело. – 1990. – №12. – С. 23-25.
5. *Подковкин В.Г.* Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции / В.Г. Подковкин, Д.Г. Иванов, Г.А. Иванов // Успехи современного естествознания. – 2008. – №7. – С.13–16.
6. *Canalis E.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy / E. Canalis, G. Mazziotti, A. Giustina, J.P. Bilezikian // Osteoporos. Int. – 2007. – Vol.18. – P. 1319–1328.


## СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У КРЫС С МОДЕЛЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Хвисюк А.Н., Павлов С.Б., Гончарова А.В.*

**Резюме.** У крыс с глюкокортикоидным остеопорозом, как и у крыс с почечной недостаточностью, происходит снижение плотности кости. При этом у крыс с почечной недостаточностью уровень оксипролина увеличен, что свидетельствует о незавершенности процессов распада в костной ткани даже в отстроченном периоде. То есть скорость развития глюкокортикоидного остеопороза выше, чем остеопороза при почечной недостаточности.

*Ключевые слова:* остеопороз, глюкокортикоиды, почечная недостаточность, костная ткань.

## STATE OF BONE IN RATS WITH MODELS OF GLUCOCORTICOID OSTEOPOROSIS AND RENAL FAILURE

Khvisyuk A.N., Pavlov S.B., Goncharova A.V.

**Summary.** In rats with glucocorticoid osteoporosis, as well as in rats with renal failure is a decrease in bone density. While in rats with renal failure increased level of hydroxyproline, indicating incomplete decomposition processes in the bone tissue, even in the lag period. That is the rate of glucocorticoid osteoporosis is higher than osteoporosis in rats with renal failure.

*Key words:* osteoporosis, glucocorticoids, renal failure, bone tissue.