

Корисна модель відноситься до експериментальної медицини і може бути використана для вивчення механізмів втрати мінеральної щільності кісткової тканини при надлишку тиреоїдних гормонів у крові на фоні гіпофункції статевих залоз у чоловіків.

Значне збільшення частоти патології щитоподібної залози, особливо її гіперфункції, обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень для вивчення токсичної дії надлишку тиреоїдних гормонів на кісткову тканину [1-2]. В патогенезі цих порушень провідне місце відводять активації катаболізму в кістковій тканині в результаті гіперпродукції тиреоїдних гормонів T_3 і T_4 [3]. Катаболічна дія тиреоїдних гормонів на кісткову тканину вивчається за допомогою експериментальних моделей гіпертиреозу [4-5].

Другою найбільш поширеною експериментальною моделлю ендокринного остеопорозу є модель, обумовлена дефіцитом статевих гормонів у оваріоектомованих самок [6].

Відомо що дефіцит чоловічих статевих гормонів так само сприяє підвищенню кісткової резорбції і викликає втрату кісткової маси [7]. Вивчення дефіциту статевих гормонів у самців репродуктивного віку проводиться на моделі орхіектомії [8].

Проте на сьогодні не існує поліетіологічної моделі остеопорозу, яка допоможе вивчити механізми патологічного процесу в кістковій тканині у чоловіків з гіпогонадізмом на фоні гіперфункції щитоподібної залози.

Завданням корисної моделі є розробка експериментальної моделі вторинного остеопорозу, яка по своїм гормонально-метаболічним і структурним характеристикам наближається до стандартної клінічної картини дефіциту кісткової маси при гіпогонадізмі у чоловіків, поєданого з гіперфункцією щитоподібної залози.

Поставлена задача вирішується тим, що у самців репродуктивного віку спочатку проводять орхіектомію, а потім протягом 30 днів вводять L-тироксин у дозі 25мкг на 100г маси тіла тварини.

Технічний результат - розширення арсеналу експериментальних моделей вторинного остеопорозу за рахунок створення адекватної, поліетіологічної моделі вторинного остеопорозу, що дозволяє розкрити механізми даного захворювання, розробити обґрунтовані методи його лікування і профілактики та проводити оцінку нових біологічно активних сполук.

Дослідження проведено на 36 білих щурах-самцях у віці 5-7 місяців, початковою масою 205-250г, що утримувались в умовах віварію інституту геронтології АМН України. Тварини були розподілені на 4 групи: I група контрольна (КГ) - експериментальні тварини аналогічні по віку, витримані в звичайних умовах віварію впродовж досліджуваного терміну (початкова маса - $0,18 \pm 0,005$ кг, $n=10$); II група (ОРХ) - самці, яким проведена орхіектомія (видалені обидва сім'яники разом з їх придатками) по загальноприйнятій методиці [9]. Початкова маса - $0,20 \pm 0,006$ кг, $n=10$; III група (ТР) - тварини одержували щодня, протягом 30 днів внутрішньом'язовий L-тироксин в дозі 25мкг на 100г маси тіла (початкова маса - $0,22 \pm 0,006$ кг, $n=8$); IV група (ОРХ+ТР) - самці, яким до початку введення L-тироксину була проведена орхіектомія (початкова маса $0,23 \pm 0,005$ кг, $n=8$).

До початку експерименту та через 30 днів після його початку проводилося визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та мінеральної насиченості кісткової тканини (МНКТ) з використанням програми «Експериментальні тварини» на двоенергетичному рентгенівському денситометрі «Prodigy» (GI Medikal systems, Lunar, model 8743, 2005). Показник приросту (%) МЩКТ обчислювали за формулою

$$\Delta \text{МЩКТ} (\%) = (\Delta \text{МЩКТ} / \text{МЩКТ вих.}) \times 100\%,$$

де $\Delta \text{МЩКТ}$ - це різниця абсолютних показників мінеральної щільності кісткової тканини до проведення дослідження та через 30 днів.

Рівень тестостерону в крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів «Хема-Медика», Росія. Рівні вільних форм тиреоїдних гормонів визначали ІФМ наборами фірми «Імунотех», Росія.

Статистична вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу t (Ст'юдента).

Рівень тестостерону у досліджених тварин був достовірно ($p < 0,0001$) знижений в порівнянні з контролем, в 6 разів, рівні тиреоїдних гормонів були достовірно ($p < 0,0001$) вище за контрольний рівень (у 3 рази - T_3 і в 4 рази T_4).

Отримані дані динаміки приросту МЩКТ та МНКТ нижніх кінцівок наведені в таблиці 1. Як свідчить аналіз наведених даних орхіектомія в поєднанні з гіпертиреозом у експериментальних тварин викликає достовірне зниження МНКТ в порівнянні як з контрольною групою (на 73,1%), так і з групою тварин з ОРХ (на 23,1%). В порівнянні з моделлю гіпертиреозу (група ТР) показник приросту мінеральної насиченості кісткової тканини був достовірно нижчим на 20,6%. Але МЩКТ достовірно знижується тільки в порівнянні з контрольною групою (на 18,1%).

Одночасно було виявлено, що орхіектомія в сполученні з гіпертиреозом викликає достовірне зниження приросту МЩКТ (на 17%) і МНКТ (на 35%) в хребті самців щурів репродуктивного віку в порівнянні з контрольною групою (таблиця 2).

Таким чином, застосування тривалого введення тироксину після проведення орхіектомії у самців репродуктивного віку дозволяє одержати поліетіологічну модель вторинного остеопорозу, в якій реалізується сумація ефектів двох чинників. Це дає можливість одержати максимальну втрату мінеральної насиченості кісткової тканини в нижніх кінцівках, а також отримати вірогідне зниження приросту МЩКТ і МНКТ в хребті самців щурів репродуктивного віку.

Таблиця 1

Динаміка приросту (%) мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і мінеральної насиченості кісткової тканини (МНКТ) нижніх кінцівок залежно від функціонального стану гонад і прийому тироксину

№п/п	Група	Стат. показник	$\Delta \text{МЩКТ}$ нижніх	МЩКТ нижніх кінцівок	МЩКТ нижніх кінцівок через	$\Delta \text{МНКТ}$ нижніх	МНКТ нижніх	МНКТ вихідний
------	-------	----------------	-----------------------------	----------------------	----------------------------	-----------------------------	-------------	---------------

			кінцівок, %	вихідний, г/см ²	30 діб, г/см ²	кінцівок, %	кінцівок вихідний, г	через 30 діб, г
1	Контроль n=10		15,1±2,92	0,08±0,0016	0,09±0,0014	56,4±11,52	1,68±0,08	2,55±0,10
2	ОРХ n=10	P ₁₋₂	0,3± 5,36 <0,05	0,09± 0,006 >0,1	0,09± 0,0008 <0,01	6,4± 11,02 <0,01	2,35± 0,27 <0,05	2,27± 0,10 >0,1
3	ТР n=8	P ₁₋₃ P ₂₋₃	-0,7± 2,60 <0,01 >0,1	0,09± 0,025 <0,001 >0,1	0,09± 0,0046 >0,1 >0,1	3,9± 7,81 <0,01 >0,1	2,11± 0,09 <0,01 >0,1	2,16± 0,12 <0,05 >0,1
4	ОРХ+ТР n=7	P ₁₋₄ P ₂₋₄ P ₃₋₄	-3,0± 5,39 <0,01 >0,1 >0,1	0,10± 0,0025 <0,001 >0,1 <0,05	0,098± 0,0068 >0,1 >0,1 >0,1	-16,7± 2,58 <0,001 <0,05 <0,02	2,68± 0,13 <0,001 >0,1 <0,01	2,24± 0,14 >0,1 >0,1 >0,1

Таблиця 2

Динаміка приросту (%) мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і мінеральної насиченості кісткової тканини (МНКТ) хребта залежно від функціонального стану гонад і прийому тироксину

№п/п	Група	Стат. показник	ΔМПКТ хребта %	МПКТ хребта вихідний, г/см ²	МПКТ хребта через 30 діб, г/см ²	ΔМНКТ хребта, %	МНКТ хребта вихідний, г	МНКТ хребта через 30 діб, г
1	Контроль n=10		10,52± 2,40	0,128± 0,0028	0,141± 0,0023	25,81± 5,40	2,18± 0,08	2,72± 0,10
2	ОРХ n=10	P ₁₋₂	5,91± 3,73 >0,1	0,127± 0,0029 >0,1	0,134± 0,0039 >0,1	6,47± 5,14 <0,02	2,33± 0,06 >0,1	2,47± 0,10 >0,1
3	ТР n=8	P ₁₋₃ P ₂₋₃	-13,08± 6,33 <0,01 <0,01	0,16± 0,013 <0,05 <0,05	0,13± 0,0028 <0,05 >0,1	-17,67± 4,31 <0,001 <0,01	2,75± 0,19 <0,02 <0,05	2,21± 0,07 <0,001 <0,05
4	ОРХ+ТР n=7	P ₁₋₄ P ₂₋₄ P ₃₋₄	-6,77± 5,24 <0,01 >0,1 >0,1	0,14± 0,0036 <0,01 <0,01 >0,1	0,13± 0,007 >0,1 >0,1 >0,1	-8,86± 3,93 <0,001 <0,05 >0,1	2,96± 0,17 <0,001 <0,01 >0,1	2,67± 0,13 >0,1 >0,1 <0,01

Література:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремінська В.М. // Эндокринология. - М.: Медицина, 2002. - 752с.
2. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. - СПб., 1996. - 538с.
3. Рожинская Л.Я. Остеопороз: Диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - №5. - С. 25-32.- V. 24, N 4. - P. 206-215.
4. Kung AW, Ng F. A rat model of thyroid hormone-induced bone loss: effect of antiresorptive agents on regional bone density and osteocalcin expression // Throid. - 1994. V. 4, N 1. - P. 93-98.
5. Спужак М.И. Патогистологическое исследование костей кроликов при экспериментальной гипертиреозной остеодистрофии / М.И. Спужак, Е. П. Шармазанова, Е.Я. Панков // Проблемы эндокринной патологии. - 2005. - №1. - С. 87-94.
6. Поворознюк В.В. Менопауза и костно-мышечная система / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева. - К., 2004. - 512с.
7. Физиология человека / Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса. - М.: Мир, 1996. - №2. - С. 384-412.
8. Lerouxel E. Mandibular bone loss in an animal model of male osteoporosis (orchidectomized rat): a radiographic and densitometric study / E. Lerouxel, H. Libouban, M.F. Moreau, M.F. Basle, M. Audran, D. Chappard // Osteoporos. - 2004. - V. 15, N 10. - P. 814-819.
9. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. Кастрация самца крысы. - М.: Высшая школа. - 1969. - С. 121-123.