

УДК 577.161.2:612.015.6 + 612.751

АПУХОВСЬКА Л.І.¹, КАЛАШНИКОВ О.В.², ВЕЛИКИЙ О.М.³, РЯСНИЙ В.М.¹, ВЕЛИКИЙ М.М.¹¹Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України²Інститут травматології та ортопедії АМН України³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ БІСФОСФОНАТІВ ТА ВІТАМІНУ D₃ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛІМЕНТАРНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Резюме. Дослідження проводили на експериментальній моделі аліментарного остеопорозу, що характеризується сповільненням росту кісток, порушенням структури компактної кісткової тканини і епіфізарного хряща, значним зниженням умісту 25ОНD₃ в сироватці крові, а також гіпокальціємією та гіпофосфатемією. Доведено, що здатність різних бісфосфонатів нормалізувати мінеральний обмін та структурно-функціональний стан кісткової тканини за аліментарного остеопорозу визначається особливостями їх впливу на обмін вітаміну D₃. Метиленбісфосфонової кислоти динатрієва сіль активує, а алендронат інгібує вітамін D₃ 25-гідроксилазну активність у гепатоцитах, що обумовлює суттєві відмінності у синтезі та забезпеченості організму 25ОНD₃.

Ключові слова: аліментарний остеопороз, бісфосфонати, вітамін D₃, мінеральний обмін.

Вступ

Захворювання опорно-рухового апарату, як правило, супроводжуються остеопорозом, патологією, що посідає чільне місце в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності. Поряд зі значною поширеністю в останні роки спостерігається стійка тенденція до прогресування порушень мінеральної щільності кісткової тканини у клінічно здорових молодих людей віком 18–25 років, тобто у період, коли завершується формування піка кісткової маси [1, 2]. В основі розвитку остеопорозу лежить інгібування процесу ремоделювання кісткової тканини внаслідок порушення регуляторних взаємозв'язків між остеокластами і остеобластами, що супроводжується зростанням активності остеокластів і зменшенням кількості й активності остеобластів. Інгібування процесу остеогенезу та підвищення процесу активності резорбції кісткової тканини обумовлює зменшення маси та щільності кісткової тканини, підвищення крихкості кісток та ризику їх переломів [3, 4]. Одним із важливих факторів, що сприяє розвитку остеопорозу, є дефіцит кальцію в організмі внаслідок недостатнього надходження або порушення обміну вітаміну D₃, особливо у людей похилого віку, жінок постклімактеричного періоду, при довготривалому призначенні кортикостероїдів, при онкологічних захворюваннях кісткової тканини тощо [5, 6].

При лікуванні різних форм остеопорозу з метою пригнічення активності остеокластів широко використовують бісфосфонати — синтетичні аналоги

природного неорганічного пірофосфату [7]. Завдяки високій спорідненості до мінеральних компонентів бісфосфонати ефективно зв'язуються з кальцій-фосфатами кристалів гідроксіапатитів, забезпечують високу локальну концентрацію у зоні резорбції кісткової тканини та гальмують процес демінералізації [8]. Прямая дія бісфосфонатів на клітини кісткової тканини полягає у тому, що вони інгібують метаболізм, функціональну активність та індують апоптоз остеобластів, унаслідок чого гальмується кісткова резорбція. Одночасно бісфосфонати зменшують апоптоз остеобластів та остеоцитів [9, 10]. Механізм пригнічення активності остеокластів бісфосфонатами може полягати в утворенні нездатних до гідролізу АТР-аналогів, що інгібують АТР-залежні процеси та посилюють апоптоз остеокластів. Бісфосфонати, що містять нітрогенумісний бічний ланцюг, також посилюють апоптоз остеокластів, але через інгібування активності фарнезилпірофосфатсинтази, ключового регуляторного ензиму на шляху використання мевалонової кислоти в синтезі холестеролу, інших стеролів та ізопреноїдів. Зниження активності фарнезилпірофосфатсинтази веде до гальмування процесу пренілювання (фарнезилювання та геранілгеранілювання) — посттрансляційної модифікації протеїнів, включаючи невеликі GTP-зв'язувальні протеїни, такі як Rab, Rac, Rho, що відіграють центральну роль у регулюванні ключових процесів клітинної активності остеокластів, включаючи сигнальну трансдукцію, регуляцію їх проліферації,

диференціації та апоптоз [11]. Позитивний ефект бісфосфонатів у лікуванні патологій кісткової тканини може проявлятися через активацію метаболічних перетворень вітаміну D₃ — основного регулятора структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Мета роботи — вивчити взаємодію вітаміну D₃ та бісфосфонатів у регулюванні структурно-функціонального стану кісткової тканини та мінерального обміну за експериментального аліментарного остеопорозу.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проводили на щурах лінії Wistar масою 100 ± 5 г. Аліментарну модель остеопорозу викликали шляхом утримання щурів на D-гіповітамінозній дієті згідно з ГОСТом 11222-65 протягом 30 діб. Щурам із розвиненим аліментарним остеопорозом вводили внутрішньощунково за допомогою зонду досліджувані препарати у вигляді водної суспензії об'ємом 0,1 мл протягом 10 діб. Контрольні тварини утримувались на повноцінному раціоні виварію.

Рівень кальцію, активність загальної лужної фосфатази та її ізоензимів у сироватці крові визначали за

Таблиця 1. Показники остеометрії та вміст мінеральних компонентів у кістковій тканині щурів за аліментарного остеопорозу ($M \pm m$, $n = 10$)

Досліджувані показники	Контроль	Аліментарний остеопороз
Стегнова кістка		
Довжина, мм	$32,8 \pm 0,3$	$24,6 \pm 0,3^*$
Товщина дистального епіметафізу, мм	$6,70 \pm 0,04$	$5,40 \pm 0,05^*$
Великогомілкова кістка		
Довжина, мм	$36,3 \pm 0,2$	$28,6 \pm 0,2^*$
Товщина дистального епіметафізу, мм	$7,00 \pm 0,05$	$5,60 \pm 0,04^*$
Зольність, %	$56,8 \pm 2,5$	$48,3 \pm 1,8^*$
Вміст кальцію, %	$38,2 \pm 0,2$	$28,4 \pm 0,2^*$
Вміст фосфору, %	$16,5 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,6^*$

Примітка: * — різниця порівняно з контролем вірогідна ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Показники гістометрії зони росту стегнової та великогомілкової кісток у щурів за аліментарного остеопорозу ($M \pm m$, $n = 10$)

Досліджувані групи	Висота епіфізарного хряща, мкм		Висота первинних кісткових перекидок, мкм	
	Стегнова кістка	Великогомілкова кістка	Стегнова кістка	Великогомілкова кістка
Контроль	201 ± 9	195 ± 6	1050 ± 27	930 ± 39
Аліментарний остеопороз	218 ± 10	212 ± 7	$550 \pm 16^*$	$625 \pm 25^*$

Примітка: * — різниця порівняно з контролем вірогідна ($P < 0,05$).

допомогою біотест-наборів («Лаксема», Чехія); вміст неорганічного фосфору — після осадження протеїнів 12 % розчином ТХУ методом Дусе [12]; уміст 25ОНD₃, активного метаболіту вітаміну D₃ — імуноферментним методом із використанням набору Vitamin D25-ОН ELISE Kit виробництва фірми Immunodiagnostik (Германія). Вітамін D₃ 25-гідроксилазну активність у гепатоцитах визначали згідно з описаним вище і виражали в пмолях утвореного 25ОНD₃ за 2 год інкубації на 106 гепатоцитів [13].

Остеометричні та гістологічні дослідження проводили на стегнових та великогомілкових кістках. Гістологічні зрізи кісткової тканини отримані в блоках целоїдину забарвлювали гематоксиліном, еозинном та пікрофуксином за ван Гізеном [1]. Зольність кісткової тканини визначали методом сухої мінералізації при температурі 500–600 °C після її знежирення гексаном протягом 7 діб і розраховували щодо маси кісткової тканини. Вміст мінеральних компонентів у золі визначали вищеописаними методами.

Усі маніпуляції з тваринами проводили під легким ефірним наркозом та без порушень норм гуманного поводження з лабораторними тваринами, що не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам з дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних робіт. Статистичну вірогідність результатів оцінювали в програмі SigmaPlot2000 з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати остеометричних, гістоморфологічних та біохімічних досліджень підтверджують розвиток аліментарної форми остеопорозу у щурів, яких утримували протягом 30 діб на вітамін D-дефіцитному раціоні. У піддослідних тварин знижується довжина та товщина дистального епіметафізу стегнової та великогомілкової кісток, відзначається зниження маси і зольності великогомілкової кістки, що супроводжується зниженням вмісту кальцію та фосфору в цій кістці (табл. 1). Результати гістоморфологічних досліджень свідчать про гіпертрофію хрящових клітин, стоншення компактною кісткової тканини, порушення формування остеонів, вставних пластинок та внутрішніх оточуючих пластинок [1], що підтверджується даними гістометрії зони росту та структурної організації епіфізарного хряща стегнової та великогомілкової кісток (табл. 2).

Таким чином, за умов утримання дослідних тварин протягом 30 діб на D-гіповітамінозній дієті у них розвивається аліментарна форма остеопорозу, яка супроводжується порушенням росту кісток, структурно-функціонального стану кісткової тканини та епіфізарного хряща і проявляється порушенням формування остеонової структури та оточуючих кісткових пластинок, зупинкою вrostання судин та процесом окостеніння і проліферації хрящових клітин.

Встановлення патогенезу розвитку остеопорозу обумовило цілеспрямоване застосування широкого кола лікарських препаратів у його терапії. До них належать бісфосфонати, вітамін D₃, кальцій, селективні модулятори естрогенових рецепторів (інгібують резорбцію кісток), рекомбінантний паратиреоїдний гормон людини — анаболічний агент для кісток (стимулює утворення кісткової тканини шляхом зниження апоптозу остеобластів і тим самим підвищує кількість остеобластів та їх диференціацію), стронцію ранелат (гальмує резорбцію та посилює утворення кісток), тіболол — син-

Таблиця 3. Вплив бісфосфонатів на уміст мінеральних компонентів у сироватці крові за аліментарного остеопорозу у щурів (M ± m, n = 15)

Досліджувані групи	Кальцій загальний (ммоль·л ⁻¹)	Фосфор неорганічний (ммоль·л ⁻¹)
Контроль	2,44 ± 0,04	2,10 ± 0,03
Остеопороз	1,58 ± 0,01 ¹	1,46 ± 0,02 ²
Остеопороз + вітамін D ₃ (40 МО)	2,10 ± 0,02 ²	1,78 ± 0,04 ²
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + МБФК (0,17 мг)	2,38 ± 0,02 ²	1,99 ± 0,02 ²
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + алендронат (0,17 мг)	2,00 ± 0,01 ²	1,65 ± 0,03 ²

Примітки: ¹ — різниця порівняно з контролем вірогідна (P < 0,05); ² — різниця порівняно з аліментарним остеопорозом вірогідна (P < 0,05).

Таблиця 4. Вплив бісфосфонатів на активність лужної фосфатази та її ізоензимів у сироватці крові щурів за аліментарного остеопорозу (M ± m, n = 15)

Досліджувані групи	Активність лужної фосфатази (Од/л ⁻¹)		
	Загальна активність	Кишковий ізоензим	Кістковий ізоензим
Контроль	230,00 ± 2,70	48,9 ± 2,0	190,9 ± 2,3
Остеопороз	386,0 ± 1,9 ¹	73,0 ± 0,7 ¹	320,0 ± 3,0 ¹
Остеопороз + вітамін D ₃ (40 МО)	281,0 ± 1,9 ²	61,9 ± 0,4 ²	269,0 ± 1,6 ²
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + МБФК (0,17 мг)	243,0 ± 2,1 ²	58,0 ± 0,7 ²	209,0 ± 1,3 ²
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + алендронат (0,17 мг)	263,0 ± 1,12	64,3 ± 0,5 ²	259,0 ± 2,0 ²

Примітки: ¹ — різниця порівняно з контролем вірогідна (P < 0,05); ² — різниця порівняно з аліментарним остеопорозом вірогідна (P < 0,05).

тетичний стероїд, що має остеогенну, андрогенну та прогестагенну дію, тестостерон (посилює утворення кісток), деносуаб — моноклональні антитіла до ліганду активатора рецептора ядерного фактора kB (RANKL NF-kB), зв'язування яких викликає інгібування остеокластогенезу та, відповідно, зменшує резорбцію кісток [14].

Особливо ефективним підходом слід вважати поєднане застосування декількох із зазначених препаратів [15]. Тому в роботі було проведено дослідження сумісної дії бісфосфонатів різної структури, які з високою специфічністю зв'язуються з гідроксіапатитами кісткової тканини, та вітаміну D₃ — основного регулятора структурно-функціональної активності кісткової тканини, що через вплив на експресію генів регулює формування кісткової тканини у процесі розвитку й ремоделювання протягом життєвого циклу. З цією метою щурів із аліментарним остеопорозом на тлі вітаміну D₃ вводили різні форми бісфосфонатів — метиленбісфосфонової кислоти динатрієву сіль (МБФК) та алендронат.

Розвиток аліментарного остеопорозу у піддослідних щурів супроводжується чітко вираженими порушеннями мінерального обміну, що виявляється як гіпокальціємія та гіпофосфатемія. Вміст загального кальцію в сироватці крові знижується на 35,3 %, вміст фосфору неорганічного — на 30,5 % (табл. 3). При введенні тваринам із остеопорозом вітаміну D₃ рівень мінеральних компонентів у сироватці крові зростає, але є нижчим від показників контрольних тварин унаслідок короткого (10 днів) терміну призначення холекальциферолу. Спільне призначення бісфосфонату — МБФК з вітаміном D₃ супроводжується вірогідним зростанням рівня кальцію й фосфору у сироватці крові порівняно з групою тварин, яким вводили лише вітамін D₃. В той же час введення алендронату на тлі вітаміну D₃ знижує його ефект щодо нормалізації вмісту мінеральних компонентів у сироватці крові. Більше того, вміст кальцію та фосфору у крові тварин цієї групи був нижчим, ніж у групі, яка отримувала МБФК на тлі введення холекальциферолу.

Результати виявлених змін мінерального обміну підтверджуються даними щодо впливу різних бісфосфонатів на активність лужної фосфатази — ензиму, що здійснює гідроліз органічних фосфатів та перенесен-

ня фосфат-аніонів на органічні компоненти перицелюлярного матриксу, тобто є біомаркером активності остеобластів. Із наведених у табл. 4 даних випливає, що за остеопорозу у сироватці крові значно зростає активність загальної лужної фосфатази (на 67,8 %), в основному за рахунок її кісткової ізоформи (на 68,4 %), яка за активністю значно (майже в 4 рази) перевищує кишкову ізоформу. Спільне введення вітаміну D₃ із МБФК призводить до більш значного зниження активності лужної фосфатази, головним чином, за рахунок її кісткового ізоензиму, порівняно з уведенням лише холекальциферолу. В той же час введення алендронату на тлі вітаміну D₃ супроводжується зниженням активності лужної фосфатази порівняно з групою, яка отримувала лише вітамін D₃, але є вірогідно вищим порівняно з групою, якій вводили таку саму дозу МБФК. Виявлені зміни стосуються переважно кісткового ізоензиму. Зростання активності кишкової форми лужної фосфатази при остеопорозі може бути в основному пов'язаним із підвищеним виходом ізоензиму з ентероцитів унаслідок порушення структури їх мембран, оскільки за умов D-гіповітамінозу синтез цієї форми ензиму інгібуються.

Виявлені порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини, епіфізарного хряща та мінерального обміну за аліментарного остеопорозу обумовлені недостатнім надходженням в організм вітаміну D₃. Найбільш використовуваним та вірогідним показником забезпеченості організму вітаміном D₃ є вміст його гідроксильованої форми — 25-гідроксиколекальциферолу (25ОНD₃) у крові. Як свідчать результати, наведені у табл. 5, за умов остеопорозу вміст 25ОНD₃ у сироватці крові знижується у 4 рази і становить $30,8 \pm 1,5$ нмоль/л⁻¹, що згідно з сучасною характеристикою вітамінної забезпеченості класифікується як D₃-вітамінний дефіцит. Одночасно вітамін D₃ 25-гідроксилазна активність у гепатоцитах зростає в три рази порівняно з їх активністю у контрольних тварин. За введення шурам із остеопорозом 40 МО вітаміну D₃ протягом 10 діб вміст 25ОНD₃ у сироватці крові підвищується на 183 %.

Вміст 25ОНD₃ у сироватці крові та вітамін D₃ 25-гідроксилазна активність у гепатоцитах суттєво відрізняються за введення на тлі вітаміну D₃ різних

бісфосфонатів — МБФК або алендронату. Так, за спільного введення вітаміну D₃ з МБФК вміст 25ОНD₃ зростає (на 24 %) порівняно з групою, якій вводили тільки вітамін D₃, а також посилюється вітамін D₃ 25-гідроксилазна активність у гепатоцитах практично до рівня контролю. Можна припустити, що МБФК знімає інгібуючий ефект 25ОНD₃ на активність гідроксильовуючих ензимів або активує їх синтез. Механізм такого позитивного ефекту на даний час не встановлений. На противагу цьому в групі, тваринам якої на тлі вітаміну D₃ вводили алендронат, вітамін D₃ 25-гідроксилазна активність значно (в 3,2 раза) знижувалась порівняно з групою, що отримувала лише вітамін D₃. Інгібування вітаміну D₃ 25-гідроксилазної активності алендронатом супроводжується більш низьким рівнем забезпеченості організму 25ОНD₃. На нашу думку, саме гальмування алендронатом вітаміну D₃ 25-гідроксилаз у гепатоцитах може пояснювати низьку ефективність нітрогенумісних бісфосфонатів у поєднанні з вітаміном D₃, що обумовило використання гормонально активної форми вітаміну D₃ — 25(ОН)₂D₃ у терапії остеопорозу бісфосфонатами з аналогічною структурою [3, 7, 8, 14]. Отже, встановлено, що МБФК є синергістом вітаміну D₃ у регуляції структурно-функціонального стану кісткової тканини, та обґрунтована доцільність їх комплексного використання в терапії остеопорозу.

Висновки

1. Доведено, що бісфосфонати з різною структурою (МБФК та алендронат) суттєво відрізняються за здатністю нормалізувати мінеральний обмін та структурно-функціональний стан кісткової тканини за аліментарного остеопорозу.

2. Встановлено, що МБФК за спільного введення з вітаміном D₃ шурам з аліментарним остеопорозом активує, а алендронат інгібуює вітамін D₃ 25-гідроксилазну активність у гепатоцитах, що обумовлює суттєві відмінності у синтезі та забезпеченості організму гідроксильованою формою вітаміну D₃ — 25ОНD₃.

3. Проведені дослідження обґрунтовують доцільність спільного використання препаратів вітаміну D₃ та бісфосфонату — метиленбісфосфонової кислоти динатрієвої солі у лікуванні остеопорозу.

Таблиця 5. Вплив бісфосфонатів на вміст 25ОНD₃ у сироватці крові та вітамін D₃ 25-гідроксилазну активність у гепатоцитах шурів за аліментарного остеопорозу ($M \pm m$, $n = 9$)

Досліджувані групи	Рівень 25ОНD ₃ у сироватці крові		Вітамін D ₃ 25-гідроксилазна активність, (пмоль 25ОНD ₃ × 10 ⁻⁶ гепатоцитів)
	нмоль/л ⁻¹	нг/мл ⁻¹	
Контроль	$124,0 \pm 2,3$	$49,6 \pm 1,2$	$9,84 \pm 0,90$
Остеопороз	$30,8 \pm 1,5^1$	$12,3 \pm 0,6^1$	$29,80 \pm 1,00^1$
Остеопороз + вітамін D ₃ (40 МО)	$87,3 \pm 1,2^2$	$34,9 \pm 0,9^2$	$11,60 \pm 0,60^2$
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + МБФК (0,17 мг)	$108,3 \pm 3,9^2$	$43,4 \pm 1,4^2$	$63,50 \pm 4,00^2$
Остеопороз + D ₃ (40 МО) + алендронат (0,17 мг)	$77,5 \pm 2,9^2$	$31,0 \pm 1,1^2$	$3,60 \pm 0,50^2$

Примітки: ¹ — різниця порівняно з контролем вірогідна ($P < 0,05$); ² — різниця порівняно з аліментарним остеопорозом вірогідна ($P < 0,05$).

Список літератури

1. Витамин D и костная система / Г.В. Гайко, Ан.В. Калашников, Л.И. Ануховская и др. — К.: Книга плюс, 2008. — 176 с.
2. Воложина А.И. Остеопороз / А.И. Воложина, В.С. Оганова. — М.: Практическая медицина, 2005. — 238 с.
3. Gass M. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview / M. Gass, B. Dawson-Hughes // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, № 4, Suppl 1. — P. S3-S11.
4. Поворознюк В.В. Менопауза и остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева. — К.: ВПЦ «Експрес», 2002. — 356 с.
5. Holick M.F. *MrOs Is D-ficient* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 4. — P. 1092-1093.
6. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health / A. Cranney, H.A. Weiler, S. O'Donnell et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88, № 2. — P. 513S-519S.
7. Fleurence R.L. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature / R.L. Fleurence, C.P. Iglesias, J.M. Johnson // *Pharmacoeconomics.* — 2007. — Vol. 25, № 11. — P. 913-933.
8. Bartl R. *Bisphosphonates in Medical Practice (Actions-Side-Effects-Indications-Strategies)* / R. Bartl, B. Frisch, von E. Trescow / — Berlin: Springer, 2007. — 265 p.
9. Drake M.T. *Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice* / M.T. Drake, B.L. Clarke, S. Khosla // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83, № 9. — P. 1032-1045.
10. Russell R.G. *Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology* // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, № S2. — P. S150-S162.
11. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs / K.L. Kavanagh, K. Guo, J.E. Dunford et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 20. — P. 7829-7834.
12. Dyce B.J. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood / B.J. Dyce, S.P. Bessman // *Arch. Environmental Health.* — 1973. — Vol. 27, № 2. — P. 112-115.
13. Ануховська Л.І. Роль вітаміну Е в регуляції гідроксилювання холекальциферолу за D-гіповітамінозу та D-гіпервітамінозу / Л.І. Ануховська, М.М. Великий, А.В. Хоменко // *Укр. біохім. журнал.* — 2009. — Т. 81, № 5. — С. 50-57.
14. Sandhu S.K., Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis / S.K. Sandhu, G. Hampson // *Journal of clinical pathology.* — 2011. — Vol. 64, № 12. — P. 1042-1050.
15. Ефективність біофармацевтичного препарату «Мевівід» у попередженні порушень обміну вітаміну D₃ та кальцію за аліментарного остеопорозу / С.В. Комісаренко, Л.І. Ануховська, В.М. Рясний та ін. // *Біотехнологія.* — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 74-81.

Отримано 21.03.12 □

Ануховська Л.І.¹, Калашников А.В.², Великий А.Н.³,
Рясний В.М.¹, Великий Н.Н.¹

¹Інститут біохімії ім. А.В. Палладина НАН України

²Інститут травматології та ортопедії АМН України

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДІТ» МЗ України, г. Київ

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕЩНОГО ДЕЙСТВИЯ БИСФОСФОНАТОВ И ВИТАМИНА D₃ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Резюме. Исследования проводили на экспериментальной модели алиментарного остеопороза, который характеризуется замедлением роста костей, нарушениями структуры компактной костной ткани и эпифизарного хряща, существенным снижением содержания 25ОНD₃ в сыворотке крови, а также гипокальциемией и гипофосфатемией. Доказано, что способность разных бисфосфонатов нормализовать минеральный обмен и структурно-функциональное состояние костной ткани при алиментарном остеопорозе определяется особенностями их влияния на обмен витамина D₃. Метиленбисфосфоновой кислоты динатриевая соль активизирует, а алендронат ингибирует витамин D₃ 25-гидроксилазную активность в гепатоцитах, что обуславливает существенные отличия в синтезе и обеспеченности организма 25ОНD₃.

Ключевые слова: алиментарный остеопороз, бисфосфонаты, витамин D₃, минеральный обмен.

Apukhovska L.I.¹, Kalashnikov O.V.², Velyky O.M.³,
Riasny V.M.¹, Velyky M.M.¹

¹Institute of Biochemistry named after O.V. Palladin
of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

²Institute of Traumatology and Orthopedics of Academy
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv,

³National Children Specialized Hospital «OHMATDYT»
of Ministry of Public health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

STUDY OF COMBINED ACTION OF BISPHOSPHONATES AND D₃ VITAMIN IN EXPERIMENTAL ALIMENTARY OSTEOPOROSIS

Summary. The study was carried out on a experimental model of alimentary osteoporosis, which was characterized by bone growth impairment, disorders of the structure of compact bone tissue and epiphyseal cartilage. It was also observed the significant decrease in the level of 25ОНD₃ in serum as well as hypocalcaemia and hypophosphataemia. The ability of different bisphosphonates to normalize the mineral metabolism, structural and functional state of bone tissue for alimentary osteoporosis was shown to be associated with the peculiarities of their impact on the D₃ vitamin metabolism. It was demonstrated that the methylenbisphosphonic acid disodium salt activated while alendronate inhibited the activity of D₃ vitamin 25-hydroxylase in hepatocytes, implicating significant differences in the synthesis of 25ОНD₃ and D₃ vitamin availability.

Key words: alimentary osteoporosis, bisphosphonates, D₃ vitamin, mineral metabolism.