

**ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ КІСТОК
ВЕРХНЬОЇ ТА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕП У ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМЦІВ
І САМИЦЬ ЩУРІВ**

В експериментах на статевозрілих щурах різної статі було вивчено вплив гонадектомії на стан мінерального складу кісток верхньої та нижньої щелеп, терапевтичну ефективність замісної гормонотерапії (ЗГТ), Ca з вітаміном D, поєднання ЗГТ та Ca з вітаміном D. Дані оцінювали за вмістом органічних та неорганічних речовин (Ca, P, Mg, Mn, Fe, Cu). Тварин спостерігали через 4 та 8 тижнів після двобічної гонадектомії. Встановили, що через 8 тижнів після двобічного видалення гонад зменшувався вміст неорганічних речовин у кістках верхньої та нижньої щелеп, особливо в самок щурів. Це відбувалося більшою мірою за рахунок втрати Ca та P. ЗГТ (самці – тестостерон, самки – естрадіол/прогестерон) у самців сприяла збереженню частки неорганічних речовин у кістках, а в самок не була достатньо ефективною. Згодовування тваринам Ca з вітаміном D₃ також не забезпечило відновлення мінерального складу кісток у тварин обох статей і було менш ефективним у самок порівняно з самцями. Комбінація ЗГТ та Ca з вітаміном D₃ сприяла збереженню частки неорганічних речовин у складі кісток верхньої та нижньої щелеп лише у гонадектомованих самців. Гонадектомія викликає демінералізацію кісток верхньої та нижньої щелеп. За інтенсивністю щодо збереження мінерального складу кісток переважає комбінація ЗГТ та Ca з вітаміном D₃. Чутливішими до гормонального дисбалансу та менш чутливими до застосовуваної терапії є самки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гонадектомія, стать, кістки щелепи, корекція.

ВСТУП. Проблема захворювань пародонта є однією з провідних у сучасній стоматології, що пов'язано зі значним поширенням їх у людей різного віку, відсутністю методів донозологічної діагностики та ефективних заходів профілактики і лікування [5, 7,]. Етіологія та патогенез захворювань пародонта є складними і досі недостатньо з'ясованими. Внаслідок порушення кісткового метаболізму альвеолярного відростка прискорюються процеси його резорбції. Розбалансування ремоделювання зумовлене дією як місцевих регуляторних чинників, зокрема цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти [1, 2], так і системних гормональних. Альвеолярний відросток виконує опорну функцію тканин пародонта і водночас як складова частина кісткової системи організму є резервним депо мінералів. Метаболізм кісткової тканини альвеолярного відростка реагує на гормональні зміни в організмі людини, рівень кальцію в крові та інші екзо- й ендогенні чинники, що впливають на кісткову систему. Вивченню механізмів розвитку, методів профілактики та лікування хвороб пародонта, які тісно пов'язані з порушен-

ням структурно-функціонального стану кісткової тканини скелета, присвячено велику кількість праць [4, 11]. В дослідженнях останніх років велику увагу приділяють взаємозв'язку остеопорозу з хворобами пародонта у жінок постменопаузального періоду [3, 10]. З настанням фізіологічної менопаузи дефіцит естрогенів зумовлює зменшення щільності кісток та прогресування дистрофічно-деструктивних змін тканин пародонта [5, 11]. У літературі недостатньо висвітлено питання щодо впливу метаболічних порушень кісткової тканини на перебіг захворювань пародонта [2, 6, 9]. Актуальність напрямку зумовлена тим, що остеопороз та захворювання тканин пародонта – поширені захворювання, які прогресують з віком [3]. Дослідження, які б відображали статеві відмінності стану вищезазначених структур за умов гормонального дисбалансу, в доступних джерелах не численні й не охоплюють весь спектр знань з даної проблеми. Відсутні також комплексні дослідження ефективності різних видів корекції на стан щелепних кісток залежно від статі й гормонопродукучої функції гонад, отримання таких даних може стати підґрунтям для поліпшення методів

лікування та профілактики захворювань пародонта.

Метою дослідження було вивчити вплив різних видів замісної терапії на стан мінерального складу кісток верхньої та нижньої щелепи у гонадектомованих самців і самок щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди провели на 59 гонадектомованих (ГЕ) самцях (♂) і 59 ГЕ самках (♀) статевозрілих нелінійних білих щурів, яких утримували на звичайному раціоні віварію. Двобічну гонадектомію та виведення тварин з експерименту проводили з використанням тіопенталового наркозу. Тварин спостерігали через 4 та 8 тижнів після видалення гонад. У кістках верхньої та нижньої щелепи вивчали вміст Ca, P, Cu, Mg, Mn, Fe, неорганічних та органічних речовин. Дослідження хімічного складу кісток здійснювали шляхом висушування їх до постійної маси в сушильній шафі при $t=105^{\circ}\text{C}$. Висушену кістку спопеляли у фарфорових тиглях у муфельній печі при $t=450\text{--}500^{\circ}\text{C}$ до білого кольору. За масою попелу визначали загальну кількість мінеральних речовин. Різниця маси сухої кістки та попелу свідчила про частку неорганічних речовин. Зважений попіл насипали у пробірки із щільно притертими корками. 10 мг попелу розчиняли в 1 мл 0,5 % розчину соляної кислоти, доводили до 10 мл бідистильованою водою і визначали вміст макро- та мікроелементів на атомно-сорбційному спектрофотометрі C-115 (модернізований "Sumy Electron Optics") [8]. Усіх тварин поділили на 5 груп: 1-ша – контрольні ♀ та ♂; 2-га – ГЕ ♀ та ГЕ ♂; 3-тя – ГЕ ♀ та ГЕ ♂, які отримували замісну гормонотерапію (ЗГТ: ♀ – синестрол 0,1 мг/кг та прогестерон 0,5 мг/щуро щоденно в черевну порожнину; ♂ – тестостерон 2 мг/кг у черевну порожнину); 4-та – ГЕ ♀ та ♂, яким вводили щоденно внутрішньошлунково кальцій- D_3 нікомед (Ca-D_3 – 8,33 мг/д); 5-та – ГЕ ♀ та ♂, які отримували ЗГТ+ Ca-D_3 . Усі види корекції починали з наступного дня після гонадектомії і проводили щоденно протягом 8 тижнів. Експерименти виконували з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані результати показали, що незалежно від статі гонадектомія викликала зменшення вмісту неорганічних речовин у кістках верхньої та

нижньої щелепи. Достовірні зміни реєстрували через 8 тижнів спостереження, вони були суттєвішими в самиць (табл. 1). Так, у ГЕ ♂ дефіцит в кістці верхньої щелепи склав 1,2 %, нижньої – 1,1 %, в ГЕ ♀ – 1,4 та 1,7 % відповідно. Частка органічної складової кісток зростає в ГЕ ♂, відповідно, на 2,2 та 2,7 %, а в ГЕ ♀ – на 2,9 та 2,3 %. За змодельованих умов відбувалася втрата кістками макро- та мікроелементів (табл. 2). Зокрема, спостерігали достовірне та наростаюче від 4-го до 8-го тижня спостереження зменшення вмісту Ca та P. Зважаючи на їх вміст у кістках, які є головним депо цих макроелементів, закономірними були більш інтенсивні зміни в ГЕ ♀. Так, у кістці верхньої щелепи ГЕ ♀ через 8 тижнів після видалення гонад дефіцит Ca склав 16,5 %, в ГЕ ♂ – 16,0 %, P – 11,9 та 9,3 % відповідно. Дефіцит Ca та P в кістці нижньої щелепи ГЕ ♀ становив 16,1 та 11,5 %, ГЕ ♂ – 15,5 та 9,3 % відповідно.

Втрата мікроелементів була не такою інтенсивною. Так, зменшення вмісту Cu і Mn у кістці верхньої щелепи ГЕ ♀ склало, відповідно, 6,9 та 3,5 %, а в ГЕ ♂ – 10,1 та 2,4 %. В кістці нижньої щелепи аналогічна закономірність у ГЕ ♀ становила, відповідно, 6,9 та 3,8 %, в ГЕ ♂ – 10 та 3,4 %. Ці дані демонструють суттєву реакцію досліджуваних кісток на тривалий дефіцит статевих гормонів та значну роль як естрогенів, так і андрогенів у підтриманні їх мінерального гомеостазу.

Для відновлення гормонального дисбалансу, викликаного гонадектомією, у наступній серії експериментів було використано тварин, які, починаючи з наступного дня після гонадектомії, щоденно отримували ЗГТ. Варто зазначити, що застосування ЗГТ сприяло кращому збереженню частки мінеральних речовин у досліджуваних кістках. Разом із тим, ЗГТ не була достатньо ефективною для відновлення вмісту Ca та P у тварин обох статей. Це підтверджувалося меншим, ніж у контрольних тварин, вмістом Ca та P у кістках верхньої і нижньої щелепи ГЕ ♀, що склало, відповідно, 6,8, 6,4, 4,9 та 2,2 %, а в ГЕ ♂ – 4,5, 4,4, 2,2 та 2,2 %. Дефіцит Mn за даного виду корекції спостерігали лише у кістках щелепи ГЕ ♀. Зменшення вмісту Cu незначною мірою відзначали в кістці верхньої щелепи ГЕ ♂.

Застосування препарату кальцію з вітаміном D_3 також не продемонструвало достатнього терапевтичного ефекту. В кістках верхньої і нижньої щелепи ГЕ ♀ вміст Ca був менший на 7,1 та 7,0 %, P – на 2,5 та 2,3 %, в ГЕ ♂ – на 4,6, 4,3, 2,3 та 2,1 % відповідно (табл. 2). Серед мікроелементів за даного виду

Таблиця 1 – Вміст органічних та неорганічних речовин у кістках щелеп гонадектомованих щурів за різних коригувальних впливів (M±m)

Показник	Група тварин					
	К (n=8)	ГЕ 8 тиж. (n=9)	ЗГТ 8 тиж. (n=6)	Ca-D ₃ 8 тиж. (n=6)	Ca-D ₃ +ЗГТ 8 тиж. (n=6)	
Кістка верхньої щелепи						
Орг. речовини, %	♂	35,09±0,16	35,87±0,07*	34,99±0,16	35,87±0,07*	34,99±0,16
	♀	35,02±0,09	36,02±0,08*	34,95±0,11	36,02±0,08*	34,95±0,16
Неорг. речовини, %	♂	64,79±0,08	64,02±0,12*	64,42±0,15	64,02±0,13*	64,80±0,16
	♀	64,84±0,02	63,90±0,12*	64,44±0,10*	63,90±0,12*	64,44±0,16*
Кістка нижньої щелепи						
Орг. речовини, %	♂	35,04±0,09	36,00±0,14*	34,95±0,16	34,95±0,16	34,99±0,16
	♀	35,03±0,07	35,84±0,14*	34,95±0,16	34,95±0,16	34,99±0,16
Неорг. речовини, %	♂	64,37±0,10	63,67±0,10*	64,43±0,16	63,66±0,16*	64,46±0,16
	♀	64,25±0,07	63,14±0,11*	63,75±0,12*#	63,70±0,11*	63,25±0,06*#

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – достовірна відмінність показників у межах однієї статі (p<0,05); # – достовірна відмінність показників у тварин різної статі (p<0,05).

Таблиця 2 – Мінеральний склад кісток щелеп гонадектомованих щурів за різних коригувальних впливів (M±m)

Показник	Група тварин					
	К (n=8)	ГЕ 8 тиж. (n=9)	ЗГТ 8 тиж. (n=6)	Ca-D ₃ 8 тиж. (n=6)	Ca-D ₃ +ЗГТ 8 тиж. (n=6)	
Кістка верхньої щелепи						
Са, % на сух. залишок	♂	37,57±0,12	31,56±0,11 *	35,89±0,09 *#	35,84±0,06 *#	36,34±0,07*#
	♀	37,56±0,05	31,38±0,10*	34,99±0,06 *	34,88±0,08 *	35,84±0,04*
Р, % на сух. залишок	♂	17,03±0,04	15,45±0,03*#	16,66±0,02#	16,64±0,02	16,94±0,01#
	♀	17,10±0,02	15,07±0,02 *	16,26±0,02*	16,67±0,02*	16,77±0,04*
Си, мг	♂	21,31±0,01	19,15±0,19*#	21,13±0,08*	21,13±0,08	21,24±0,03
	♀	21,33±0,04	19,85±0,03*	21,14±0,08	21,14±0,08	21,24±0,03
Mg, мг	♂	4,10±0,01	4,66±0,04*	4,26±0,01*#	4,27±0,01*#	4,12±0,01
	♀	4,11±0,01	4,65±0,09*	4,22±0,01*	4,19±0,01*	4,16±0,02
Mn, % на сух. залишок	♂	12,68±0,02	12,38±0,09*	12,64±0,02*#	12,63±0,02*#	12,64±0,02
	♀	12,70±0,04	12,26±0,12*	12,55±0,02	12,53±0,02	12,59±0,02
Fe, мг	♂	0,94±0,01	0,97±0,01	0,96±0,02	0,96±0,02	0,95±0,01
	♀	0,95±0,01	0,97±0,04	0,90±0,02	0,95±0,02	0,94±0,01
Кістка нижньої щелепи						
Са, % на сух. залишок	♂	37,50±0,05	31,68±0,15*#	35,85±0,16*#	35,87±0,16*#	36,84±0,16*#
	♀	37,63±0,09	31,57±0,01*	35,02±0,32	35,01±0,32*	35,88±0,16*
Р, % на сух. залишок	♂	17,03±0,04	15,45±0,01*#	16,66±0,02	16,67±0,02	16,87±0,04*#
	♀	17,03±0,02	15,07±0,02 *	16,66±0,02	16,64±0,02	16,69±0,04
Си, мг	♂	21,28±0,06	19,15±0,19*#	21,15±0,01	21,16±0,01	21,23±0,01
	♀	21,29±0,03	19,82±0,04 *	21,11±0,08	21,11±0,08	21,16±0,03
Mg, мг	♂	4,11±0,01	4,66±0,04 *	4,22±0,01*#	4,19±0,01*#	4,16±0,01*
	♀	4,10±0,01	4,59±0,12*	4,26±0,01*	4,27±0,01*	4,19±0,01*
Mn, % на сух. залишок	♂	12,69±0,03	12,26±0,03*	12,65±0,02	12,64±0,02	12,66±0,02
	♀	12,68±0,03	12,20±0,04*	12,55±0,03	12,53±0,02	12,59±0,02
Fe, мг	♂	0,96±0,03	0,98±0,03	0,96±0,03	0,96±0,04	0,96±0,01
	♀	0,94±0,01	0,97±0,04	0,95±0,02	0,95±0,02	0,94±0,01

терапії спостерігали лише дефіцит Си, що в кістках верхньої і нижньої щелеп склав, відповідно, 1,3 та 1,2 %. Отримані дані свідчать про те, що замісна терапія препаратом кальцію з вітаміном D₃ також не була достатньо ефек-

тивною щодо збереження мінеральної частки кістки в ГЕ тварин, що підтверджує функціональне значення статевих стероїдів у підтриманні мінерального гомеостазу даної тканини.

Однчасне застосування ЗГТ та препарату кальцію з вітаміном D найбільш повно сприяло збереженню частки мінеральних речовин у кістках щелеп ГЕ тварин. За такого виду корекції дефіцит Ca та P у кістках верхньої і нижньої щелеп ГЕ ♀ становив, відповідно, 4,6, 4,7, 1,9 та 2,0 %, а в ГЕ ♂ – 3,3, 1,8, 0,5 та 0,9 %. Окрім цього, у ГЕ ♀ спостерігали незначний дефіцит Si та Mn. Хоча даний вид терапії суттєвіше за інші сприяв підтриманню мінерального складу кісток верхньої та нижньої щелеп як ГЕ ♂, так і ГЕ ♀, проте його ефективність у ГЕ ♀ була меншою, що, ймовірно, було наслідком нездатності екзогенно введених статевих стероїдів реалізувати притаманні їм ефекти за умов відсутності циклічної активності яєчників та порушення механізму зворотного зв'язку, що

є основою функціонування ендокринної системи.

ВИСНОВОК. У результаті проведеного експерименту можна стверджувати, що дефіцит статевих гормонів (естрогенів у самиць та андрогенів у самців) призводить до зменшення вмісту макро- та мікроелементів у кістках верхньої і нижньої щелеп, більшою мірою в гонадектомованих самиць. Застосування комбінованої терапії (замісна гормонотерапія та препарат кальцію з вітаміном D) краще, ніж окреме використання ЗГТ чи препарату кальцію, забезпечує збереження мінерального складу кісток верхньої і нижньої щелеп. Ефективність комбінованої терапії в самиць є меншою, ніж у самців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білець М. В. Зміни мінеральної фази кісткової тканини в умовах сполученої дії емоційного стресу і недостатності гонад / М. В. Білець // Клін. та експерим. патол. – 2004. – **3**, № 2. – С. 332–333.
2. Горбачева И. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Д. Чехова // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 26–34.
3. Жилкин Б. А. Морфологическая характеристика минеральной фазы кости в норме, при старении и остеопорозе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Б. А. Жилкин. – М., 2000. – 28 с.
4. Максимовский Ю. М. Состояние пародонта при генерализованном остеопорозе у женщин с недостаточностью функции яичников / Ю. М. Максимовский, А. И. Мощиль, В. Е. Новиков // Стоматология. – 1991. – № 1. – С. 24–26.
5. Машенко И. С. Оценка остеопоротического процесса в альвеолярной кости // Вісник стоматології. – 2002. – № 2. – С. 20–24.
6. Салихова М. М. Применение кальцитрина в комплексном лечении пародонтита / М. М. Салихова // Стоматология. – 1991. – № 3. – С. 17–19.
7. Тарасенко Л. М. Зміни метаболізму протеогліканів у кістковій тканині різних відділів скелету за умов емоційного стресу, недостатності функцій гонад та їх сполученого впливу / Л. М. Тарасенко, М. В. Білець // Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду, 24–27 жовтня 2006 р., м. Харків.
8. Хавезов И. Атомно-абсорбционный анализ / И. Хавезов, Д. Цалев ; пер. с болг. – Л. : Медицина, 1983. – 144 с.
9. Cefalu, C. A. Osteoporosis in men / C. A. Cefalu // Am. Fam. Physician. – 2001. – **63** (12). – P. 2331–2332.
10. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women / J. B. Payne, R. A. Reinhardt, P. V. Nummikoski, K. D. Patil // Osteoporos Int. – 1999. – **10**. – P. 34–40.
11. Osteoporosis in men: a potencial role for the sex hormone binding globulin / E. Legrand, C. Hedde, Y. Gallois [et al.] // Bone. – 2001. – **29** (1). – P. 90–95.

М. Р. Хара¹, С. А. Росоловская²

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. ГНАТЮКА¹
 ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА КОСТЕЙ ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ В ГОНАДЕКТОМИРОВАННЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС

Резюме

В экспериментах на половозрелых крысах обоих полов было изучено влияние гонадектомии на состояние минерального состава костей верхней и нижней челюстей, терапевтическую эффективность заместительной

гормонотерапии (ЗГТ), Ca с витамином D, сочетание ЗГТ и Ca с витамином D. Данные оценивали по содержанию органических и неорганических веществ (Ca, P, Mg, Mn, Fe, Cu). Животных наблюдали через 4 и 8 недель после двусторонней гонадэктомии. Установили, что через 8 недель после удаления гонад с обеих сторон уменьшалось содержание неорганических веществ в костях верхней и нижней челюстей, особенно у самок крыс. Это происходило в большей степени за счет потери Ca и P. ЗГТ (самцы – тестостерон, самки – эстрадиол/прогестерон) у самцов способствовала сохранению доли неорганических веществ в костях, а у самок не была достаточно эффективной. Скармливание животным Ca с витамином D₃ также не обеспечило восстановления минерального состава костей у животных обоих полов и было менее эффективным у самок по сравнению с самцами. Комбинация ЗГТ и Ca с витамином D₃ способствовала сохранению доли неорганических веществ в составе костей верхней и нижней челюстей только в гонадэктомированных самцов. Гонадэктомия вызывает деминерализацию костей верхней и нижней челюстей. По интенсивности относительно сохранения минерального состава костей преобладает сочетание ЗГТ и Ca с витамином D₃. Более чувствительными к гормональному дисбалансу и менее чувствительными к применяемой терапии являются самки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гонадэктомия, пол, кости челюсти, коррекция.

M. R. Khara¹, S. O. Rosolovska²

V. HNATYUK TERNOPII NATIONAL PEDAGOGICAL UNIVERSITY¹
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY²

EFFECT OF REPLACEMENT THERAPY ON THE STATE OF MINERAL BONES COMPOSITION OF THE UPPER AND LOWER JAWS IN GONADECTOMIZED MALE AND FEMALE RATS

Summary

The influence of gonadectomy on the state of the mineral composition of bones of the upper and lower jaws, therapeutic effectiveness of hormone-replacement therapy (HRT), Ca with vitamin D, the combination of HRT and Ca with vitamin D were studied on experiments on mature rats of both sexes. The evaluation of data was held by the content of organic and inorganic substances (Ca, P, Mg, Mn, Fe, Cu). Animals were observed after 4 and 8 weeks after bilateral gonadectomy. It was established that after 8 weeks after bilateral removing of the gonads the amount of inorganic substances in the bones of the upper and lower jaws decreases, especially in female rats. This was mostly due to loss of Ca and P. HRT (males – testosterone, females – estradiol / progesterone) in males contributed to the preservation of percentage of inorganic matter in the bones, and in females it was not sufficiently effective. Feeding animals with Ca vitamin. D₃ also did not ensure restoration of bone mineral content in animals of both sexes and was less effective in females compared with males. The combination of HRT and Ca with vitamin. D₃ contributed to the preservation of percentage of inorganic substances within the bones of the upper and lower jaws only gonadectomic males. Gonadectomy causes bone demineralization of upper and lower jaws. According to the intensity of preservation of bone mineral composition dominated by a combination of HRT and Ca with vitamin. D₃. Sensitive to hormonal imbalance and less sensitive to the applied therapy are female rats.

KEY WORDS: gonadectomy, sex, bone mineral content of the upper and lower jaws.

Отримано 20.06.12

Адреса для листування: С. О. Росоловська, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.