

**КОРЕКЦІЯ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В КІСТКОВІЙ ТКАНІНІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ГОНАД**

**Білець М.В.**

Метаболічну основу остеопорозу і остеомалаяції складають порушення біосинтезу органічної матриці та мінералізації кісткової тканини (КТ) [9]. Ключову роль в мінералізації КТ відіграють кісткоутворюючі клітини – остеобласти, які синтезують колаген, сіалопротейни, остеокальцин, остеонектин та інші білки, що ініціюють утворення кристалів гідроксиапатитів [9].

Кісткова тканина альвеолярного відростка чутливо реагує на гормональні зміни в організмі, обумовлені впливом екзогенних та ендогенних факторів [5,7,10,13]. Раніше нами встановлено, що вона являється найбільш вразливою до дії емоційного стресу (ЕС) та недостатності гонад (НГ), порівняно з іншими відділами скелету [1]. Встановлено, що ЕС характеризується підсиленням процесів резорбції в КТ [11]. Естрогени інгібують процеси резорбції, впливаючи на остеобласти шляхом, стимуляції експресії ПФР-1 та ТФР- $\beta$ . Завдяки гальмуванню експресії ІЛ-6, вони сприяють зниженню активності остеокластів та продукції цими клітинами лізосомальних ферментів [9,16,17]. Крім вищезазначеного, естрогени також впливають на синтез активної форми вітаміну D – кальцитріолу шляхом активації 1 $\alpha$ -гідроксилази в кірковій частині нирок [8]. Прогестерон стимулює проліферацію остеобластів. Андрогени здійснюють анаболічний вплив на КТ, стимулюючи синтез колагену та неколагенових білків остеобластами та активують утворення кальцитріолу [18]. Зниження рівня статевих гормонів закономірно призводить до підсилення процесів резорбції в КТ [8, 9].

Сьогодні багато уваги приділяється корекції метаболічних змін в КТ за допомогою замісної гормональної терапії, в основі якої лежить використання

статевих гормонів, зокрема естрогенів, та препаратів на основі дії кальцитоніну [12,15,16]. Можливість використання статевих гормонів як засобів замісної гормональної терапії за умов дії ЕС та НГ досліджена не достатньо.

Мета дослідження – вивчити поєднану дію емоційного стресу і недостатності гонад на структуру кісткової тканини пародонта та обґрунтувати можливість корекції патохімічних змін в кістковій тканині шляхом застосування статевих гормонів.

### **Матеріали та методи досліджень**

Експерименти виконані на 124 статевозрілих щурах Вістар обох статей масою 180-220 г. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією (1993). Природну модель емоційного стресу відтворювали за методом Є.А. Юматова протягом 4 днів по 5 годин щоденно [14]. Двосторонню кастрацію проводили під ефірним наркозом за 20 діб до відтворення стресу за методом Я.Д. Кіршенבלата [3]. Корекцію метаболічних змін в КТ здійснювали введенням *per os* чоловічих та жіночих статевих гормонів під час моделювання стресу шляхом використання препаратів “Андріол” та “Фемостон” (10 мкг/кг). Евтаназію тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50мг/кг) шляхом кровопускання. Стан кісткової тканини пародонта оцінювали за допомогою таких показників: вмісту кальцію і фосфору в мінералізаті кісткової тканини [2]; співвідношення кальцій/фосфор (Ca/P), щільності кісток та ступеню резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи, який визначали на підставі коефіцієнту оголення коренів молярів [6]. В органічному матриксі кісткової тканини нижньої щелепи визначали вміст вуглеводних похідних неколагенових білків: гексуранових кислот, фукози [4], N-ацетилнейрамінової кислоти [2]. Матеріал обробляли статистично, використовуючи критерій t Ст’юдента.

## Результати досліджень та їх обговорення

Приведені в таблиці 1 значення коефіцієнту оголення коренів молярів, який характеризує ступінь резорбції КТ альвеолярного відростка нижніх щелеп, свідчать про те, що у самців і у самок поєднана дія ЕС та попередня кастрація призвели до максимального підвищення резорбції альвеолярного відростка порівняно з контролем (достовірні підвищення в 1,5 - 1,7 рази коефіцієнту оголення коренів 1-2-го та 3-го молярів у самців та в 1,4 – 1,9 рази – відповідно у самок). Слід відзначити, що у 45% самок із поєднаною дією ЕС та кастрації відмічалось випадіння зубів, чого не спостерігали в інших групах досліджень. Отже, ступінь резорбції КТ нижньої щелепи за умов поєднаної дії ЕС та НГ більш виражена у самок порівняно з самцями. Корекція андрогенами та естрогенами за умов сполученої дії ЕС та НГ призвела до зниження коефіцієнта оголення коренів молярів до контрольних величин в групах з парціальним впливом ЕС та НГ, тобто різко послабила резорбтивний вплив досліджуваних патогенних факторів (таблиця 1).

Парціальний вплив НГ і ЕС, а також їх поєднана дія, у піддослідних тварин не викликали зміни концентрації кальцію та фосфору у КТ пародонта порівняно з інтактними групами тварин (таблиця 2). У дослідній групі самців після тестектомії спостерігалось достовірне підвищення в 1,5 рази коефіцієнту Ca/P, що свідчить про відносно більшу втрату фосфатів КТ пародонта порівняно із кальцієм. ЕС та його поєднана дія з тестектомією не викликали суттєвих змін співвідношення кальцію та фосфору, а також щільності кісток. У самок парціальний вплив оваріоектомії та ЕС також не змінював співвідношення кальцію і фосфатів в альвеолярному відростку. Але сполучена дія оваріоектомії та ЕС призвела до достовірного зниження в 1,6 рази коефіцієнту Ca/P, що свідчить про відносне зменшення вмісту кальцію у мінеральній фазі КТ і відображає порушення її структурної організації (таблиця 2).

Дані таблиці 3 ілюструють зміни вмісту компонентів неколагенових білків органічного матриксу КТ нижньої щелепи під дією недостатності гонад,

ЕС та їх поєднаного впливу. У самців ЕС призводить до підвищення в 1,4 рази рівня гексуранових кислот в кістковій тканині. При сполученій дії ЕС та тестектомії рівень гексуранових кислот у КТ нижньої щелепи підвищується значно більше - в 1,9 рази. Аналогічна закономірність мала місце в КТ нижньої щелепи самок при парціальному впливі ЕС та недостатності гонад рівень гексуранових кислот підвищився в 1,3 рази, а за умов сполученої дії вказаних чинників – в 1,5 рази порівняно з контролем (таблиця 3).

Дослідження N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукози дозволяє оцінити реакцію сіало- та фукопротеїнів – складових компонентів органічного матриксу КТ. Нами встановлено, що концентрація NANA в КТ самців підвищується в 1,2 рази за умов ЕС та в 1,4 рази - в групі тварин із поєднаною дією тестектомії та ЕС (таблиця 3). У самок рівень NANA підвищується в 1,2 рази при дії емоційного стресу, але найбільш виражене підвищення вмісту NANA спостерігається за умов поєднаної дії оваріоектомії та ЕС (в 1,7 рази порівняно з контролем). Рівень фукози у КТ пародонта достовірно підвищився в 1,2 рази тільки при поєднаному впливі ЕС та НГ у самців (таблиця 3).

Корекція статевими гормонами метаболічних змін в КТ за умов ЕС, недостатності гонад та при їх поєднаному впливі призвела до нормалізації показників мінеральної фази та органічного матриксу кісткової тканини нижньої щелепи (таблиці 2, 3).

Приведені нами результати досліджень мінеральної фази та органічного матриксу КТ пародонта підтверджують дані деяких авторів про те, що на вплив патогенних факторів першим реагує органічний матрикс КТ, а на більш пізніх стадіях патологічного процесу виникають зміни в структурі мінеральної фази [8, 9]. Мінералізація КТ здійснюється тільки на органічному матриксі, який ініціює формування кристалів апатитів [9]. Отже, первинна дезорганізація органічної частини КТ нижньої щелепи викликає зміни у складі мінеральної фази. Одержані нами дані переконують в тому, що найбільш виражені зміни в структурній організації КТ пародонта характерні для тварин із поєднаною дією ЕС та НГ. Це підтверджує положення про те, що статеві гормони відіграють

відповідальну роль в підтриманні гомеостазу скелета, включаючи КТ пародонта [18]. Слід також відмітити, що недостатність естрогенів при сполученні з ЕС призводить до найбільш виражених патологічних змін в КТ пародонта порівняно з недостатністю андрогенів, про що свідчать метаболічні зміни органічного і мінерального компонентів кісткової тканини, активація резорбції КТ, а також випадіння молярів у половини піддослідних самок. Літературні джерела свідчать про те, що дефіцит естрогенів сприяє продукції остеобластами фактора, який стимулює активність остеокластів та їх диференціювання, що обумовлює підсилення резорбтивних процесів в кістковій тканині. Недостатність естрогенів знижує секрецію кальцитоніну і підсилює дію паратиреоїдного гормону [8, 11, 13], що являється важливим патогенетичним механізмом порушення структурної організації КТ. Все вищезазначене обґрунтовує можливість замісної терапії структурно-метаболічних змін в КТ пародонта статевими гормонами за умов недостатності гонад та дії стресорних факторів.

### **Висновки:**

1. Органічний матрикс кісткової тканини являється більш чутливим до дії емоційного стресу та недостатності гонад порівняно з мінеральною фазою, що проявляється підвищенням вмісту в ній гексуронових, N-ацетилнейрамінової кислот та фукози.
2. Поєднання дії недостатності гонад та емоційного стресу значно перевищує їх парціальний вплив на метаболічні зміни в кістковій тканині пародонта, особливо у тварин жіночої статі.
3. Введення статевих гормонів за умов поєднаної дії недостатності гонад та емоційного стресу усуває структурно-метаболічні зміни в органічному та мінеральному компонентах кісткової тканини пародонта.

### **Література**

1. Білець М.В., Тарасенко Л.М. Емоційний стрес на тлі недостатності гонад підсилює розпад неколагенових білків кісткової тканини різних відділів скелета // Медична хімія. – 2004. – Т.6, №3. – С.51-54.

2. Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск, “Беларусь”, 2000. – Т.2. – 463 с.
3. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. – Москва, “Высшая школа”.- 1969. – 256 с.
4. Леонтьев В.К., Гайдамака А.Н. Методы определения белковосвязанных углеводов в минерализованных тканях // Лабораторное дело. – 1975. - №5. – С. 35-38.
5. Мазур И.П., Поворознюк В.В. Некоторые аспекты патогенеза резорбции альвеолярного гребня при генерализованном пародонтите // Проблемы остеологии. – 2000. – Т. 3, №4. – С. 60-68.
6. Николаева А.В., Розовская Е.С. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта // Бюл. эсперим. биол. и мед. – 1965. - Т.60, №7. – С. 46-49.
7. Пішель І.М., Пашинян Л.Н., Бутенко Г.М. Роль генетичних факторів у розвитку остеопорозу // Фізіологічний журнал – 2005. – Т.51, №1. – С.99-108
8. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – К., 2004. – 512 с.
9. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – К., 2003. – 446 с.
10. Роль эндогенных гормонов в регуляции костно-минерального обмена / В.И. Краснопольский, В.У. Торчинов, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. - №4. – С.16-20.
11. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Стресс и пародонт.–Полтава,1999.–192 с.
12. Шварц Г.Я. Сосудистые эффекты эстрогенов и заместительная гормонотерапия климактерических расстройств // Вопросы клинической фармакологии. – 2000. - №3. – С.45-50.
13. Эндокринный остеопороз / В.А. Олейник, В.В. Поворознюк, Г.Н. Терехова, В.Л. Орленко// Проблемы остеології. – 2000. – Т.3,№1. – С.65-79.
14. Юматов Е.А., Певцова Е.И., Мезенцева Л.И. Физиологически адекватная модель агрессии и эмоционального стресса // Журнал высшей нервной деятельности. – 1988. – Т.38, №2. – С.350-354.

15. Duren M., Nilsson J.A., Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a metanalysis // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18, №8. - P. 1737-1746.
16. Madhock R., Kerr H., Capell H.A. Rheumatology: recent advances // BMJ. – 2000. – Vol. 321, №7265. – P. 882-885.
17. Osteoporosis management in a medical population after the women's health initiative study / T. Lee., A.K. Wuton, Z. Xue et al. // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, №2. – P. 155-161.
18. Vanderscheueren D., Bouillon R. Androgens and bone // Calcif. Tissue. Int.- 1995. – Vol. 56. – P. 341-346.

#### Реферат

КОРЕКЦІЯ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ГОНАД  
Білець М.В.

В експерименті на 124 статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей обґрунтоване положення про те, що найбільш виражені зміни в структурній організації кісткової тканини пародонта характерні для тварин із поєднаною дією емоційного стресу та недостатності гонад порівняно з їх парціальним впливом. Недостатність естрогенів при сполученні з емоційним стресом призводить до більш виражених змін в метаболізмі кісткової тканини пародонта порівняно з недостатністю андрогенів, про що свідчать більший ступінь резорбції кісткової тканини, а також випадіння молярів у половини самок. Вивчена можливість корекції статевими гормонами структурно-метаболічних змін в кістковій тканині нижньої щелепи за умов емоційного стресу, недостатності гонад та їх поєднаної дії.

Ключові слова: емоційний стрес, недостатність гонад, андрогени, естрогени, гексуронові кислоти, N-ацетилнейрамінова кислота, фукоза.

Реферат  
КОРРЕКЦИЯ ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОСТНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОНАД

Билец М.В.

В эксперименте на 124 половозрелых крысах линии Вистар обоих полов обосновано положение о том, что наиболее выраженные изменения в структурной организации костной ткани пародонта характерны для животных с сочетанным действием эмоционального стресса и недостаточности гонад по сравнению с их парциальным действием. Недостаточность эстрогенов в сочетании с эмоциональным стрессом приводит к наиболее выраженным изменениям в метаболизме костной ткани пародонта по сравнению с недостаточностью андрогенов, о чем свидетельствует высокая степень резорбции костной ткани, а также выпадение моляров у половины самок. Изучена возможность коррекции половыми гормонами структурно-метаболических изменений костной ткани нижней челюсти в условиях эмоционального стресса, недостаточности гонад и их сочетанного воздействия.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, недостаточность гонад, андрогены, эстрогены, гексурановые кислоты, N-ацетилнейраминовая кислота, фукоза.

Summary

SEX HORMONE CORRECTION OF STRUCTURAL AND METABOLIC ALTERATIONS OF MANDIBULAR OSSEOUS TISSUE UNDER THE JOINT EFFECT OF MENTAL STRESS AND GONAD INSUFFICIENCY

Bilets M.V.

The experiment carried out on 124 sexually mature Wistar rats of both sex. Has proved that the most marked alteration in the structure of osseous tissue of periodontium were characteristic for the animals had been subjected the joint effect of mental stress and gonad insufficiency in comparison with the effect of each factor



acting separately. The joint effect of estoren insufficiency and mental stress result in the mostpronounced alteration in the osseous metabolism of periodontium tissue in comparison with the condition of androgen insufficiency that is proved by the high level of bone resorption and loss of molars in at about the half of the female rats. We developed the ways of sex hormone correction of structural and metabolic alterations in mandibular osseous tissue in the mental stress, gonad insufficiency as well as their joint effect.

Key words: mental stress, gonad insufficiency, androgenic hormones, astrogens, N-acetylneuraminic acid, fucose

Таблиця 1

Значення коефіцієнту оголення коренів молярів за умов емоційного стресу, недостатності гонад, їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей ( $M \pm m$ )

Характер досліджень	$M_1, \%$	$M_2, \%$	$M_3, \%$
Самці			
1. Інтактні (n=12)	40,0 $\pm$ 1,7	39,0 $\pm$ 3,0	35,0 $\pm$ 1,4
2. Емоційний стрес (n=12)	55,0 $\pm$ 2,9*	47,0 $\pm$ 2,6	47,0 $\pm$ 2,2*
3. Тестектомія (n=9)	56,0 $\pm$ 3,6	47,0 $\pm$ 3,3	50,0 $\pm$ 2,8
4. Емоційний стрес + тестектомія (n=9)	61,0 $\pm$ 2,2**	62,0 $\pm$ 2,0**	60,0 $\pm$ 2,2**
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	53,0 $\pm$ 1,8#	45,0 $\pm$ 3,7	48,0 $\pm$ 2,3
6. Емоційний стрес+ тестектомія + корекція	48,0 $\pm$ 2,7	47,0 $\pm$ 3,8	50,0 $\pm$ 3,2°

андрогенами (n=12)			
Самки			
1. Інтактні (n=10)	43,0 $\pm$ 2,8	35,0 $\pm$ 1,9	35,0 $\pm$ 1,8
2. Емоційний стрес (n=11)	53,0 $\pm$ 2,2	51,0 $\pm$ 1,8	51,0 $\pm$ 2,4
3. Оваріоектомія (n=8)	54,0 $\pm$ 2,6	50,0 $\pm$ 2,7	54,0 $\pm$ 2,0 <sup>^</sup>
4. Емоційний стрес + оваріоектомія (n=11)	62,0 $\pm$ 2,0 <sup>**</sup>	59,0 $\pm$ 3,0 <sup>**</sup>	68,0 $\pm$ 4,2 <sup>**</sup>
5. Оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	57,0 $\pm$ 2,0	54,0 $\pm$ 1,8 <sup>#</sup>	53,0 $\pm$ 3,3 <sup>#</sup>
6. Емоційний стрес+ оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	52,0 $\pm$ 1,9	48,0 $\pm$ 3,8 <sup>°</sup>	54,0 $\pm$ 4,0 <sup>°</sup>

Примітка: \* -  $P_{1-2} < 0,01$ ; ^ -  $P_{1-3} < 0,05$ ; \*\* -  $P_{1-4} < 0,05$ ; # -  $P_{1-5} < 0,05$ ;

° -  $P_{1-6} < 0,05$ .  $M_{1,2,3}$  – порядкові номери молярів.

Таблиця 2

Показники мінеральної фази кісткової тканини пародонта за умов емоційного стресу, недостатності гонад, їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей ( $M \pm m$ )

Характер досліджень	Кальцій, ммоль/г	Фосфор, ммоль/г	Коефіцієнт Ca/P	Щільність, г/см <sup>3</sup>
Самці				
1. Інтактні (n=12)	5,60 $\pm$ 0,56	3,32 $\pm$ 0,50	1,68 $\pm$ 0,12	1,47 $\pm$ 0,08
2. Емоційний стрес (n=12)	5,28 $\pm$ 0,42	2,93 $\pm$ 0,18	1,80 $\pm$ 0,18	1,39 $\pm$ 0,09
3. Тестектомія (n=9)	5,61 $\pm$ 0,20	2,23 $\pm$ 0,17	2,51 $\pm$ 0,19 <sup>*</sup>	1,40 $\pm$ 0,08
4. Емоційний стрес + тестектомія (n=9)	4,91 $\pm$ 0,33	2,58 $\pm$ 0,28	1,90 $\pm$ 0,17	1,32 $\pm$ 0,10
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	5,24 $\pm$ 0,26	3,23 $\pm$ 0,27	1,62 $\pm$ 0,20	1,37 $\pm$ 0,09

6. Емоційний стрес+ тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	5,24±0,28	3,07±0,18	1,71±0,23	1,39±0,11
Самки				
1. Інтактні (n=10)	5,80±0,21	3,16±0,12	1,83±0,13	1,54±0,07
2. Емоційний стрес (n=11)	5,13±0,35	3,51±0,10	1,46±0,21	1,58±0,13
3. Оваріоектомія (n=8)	5,24±0,14	3,50±0,09	1,49±0,21	1,51±0,11
4. Емоційний стрес + оваріоектомія (n=11)	4,50±0,12	3,84±0,10	1,17±0,13**	1,47±0,14
5. Оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	5,79±0,38	3,30±0,29	1,74±0,24	1,46±0,23
6. Емоційний стрес + оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	5,54±0,35	3,04±0,12	1,82±0,26	1,49±0,19

Примітка: \* -  $P_{1-3} < 0,05$ ; \*\* -  $P_{1-4} < 0,05$ ;

Таблиця 3

Вміст компонентів органічного матриксу кісткової тканини пародонта за умов недостатності гонад, емоційного стресу їх сполученої дії та корекції статевими гормонами у щурів обох статей ( $M \pm m$ )

Характер досліджень	Гексуронової кислоти мкмоль/г	Н-ацетил- нейрамінова кислота, мкмоль/г	Фукоза, мкмоль/г
Самці			
1. Інтактні (n=12)	1,56±0,08	1,93±0,07	1,40±0,06
2. Емоційний стрес (n=12)	2,26±0,18*	2,39±0,15*	1,62±0,09
3. Тестектомія (n=9)	1,70±0,11	1,98±0,07	1,44±0,09

4. Емоційний стрес + тастектомія (n=9)	2,90±0,20**	2,62±0,10**	1,74±0,06*
5. Тестектомія + корекція андрогенами (n=12)	1,63±0,07	2,07±0,08	1,48±0,04
6. Емоційний стрес+ тастектомія + корекція андрогенами (n=12)	1,79±0,09	2,13±0,12	1,53±0,04
Самки			
1. Інтактні (n=10)	1,34±0,06	1,62±0,10	1,42±0,09
2. Емоційний стрес (n=11)	1,73±0,10*	2,01±0,07*	1,48±0,10
3. Оваріоектомія (n=8)	1,80±0,11^	1,90±0,14	1,45±0,10
4. Емоційний стрес + оваріоектомія (n=11)	2,00±0,15	2,74±0,16**	1,74±0,12
5. Оваріоектомія + корекція естрогенами (n=9)	1,42±0,14*	1,84±0,12	1,45±0,07
6. Емоційний стрес + оваріоектомія + естрогенами (n=9)	1,54±0,08	1,93±0,07	1,53±0,12

Примітка: \* -  $P_{1-2} < 0,05$ ; ^ -  $P_{1-3} < 0,05$ ; \*\* -  $P_{1-4} < 0,05$ .