

МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У СОБАК

В.В. Климчук, П.М. Бездітний, аспіранти*
В.П. Сухонос, доктор ветеринарних наук, професор

Наведено огляд сучасних літературних джерел щодо питання патології кістяка у собак. Проаналізовано принципи методик визначення маркерів метаболізму кісткової тканини. Висвітлено питання доцільності використання маркерів метаболізму кісткової тканини при діагностиці та диференціації патології кінцівок у собак і контролю ефективності їх лікування.

Маркери метаболізму, кісткова тканина, ремоделювання, патологія, ревматоїдний артрит, остеопороз, собаки.

У багатьох собак, переважно великих порід у віці старше восьми років та рідше у молодих собак у віці до півтора року, спостерігаються патології кістяка та суглобів. Ці захворювання досить часто характеризуються загальною прогресуючою втратою кісткової маси, наслідком чого є ламкість кісток, яка призводить до збільшення частоти переломів [2–4]. Метаболізм кістки характеризується двома протилежними процесами: утворенням нової кісткової тканини внаслідок діяльності остеобластів і руйнування старої, у ході якого чимале значення мають остеокласти. Маса кістки залежить від балансу між резорбцією і утворенням кістки на конкретний період часу залежно від кількості активованих ділянок ремоделювання.

Мета дослідження – вивчити маркери метаболізму кісткової тканини у собак, принципи їх визначення та встановити доцільність їх використання при діагностиці патологій кістяка у собак.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження були літературні джерела з питань патології суглобів та кістяка у собак. Методи – аналітичні.

Біохімічні маркери дають інформацію про патогенез захворювань скелета і про швидкість ремоделювання [1,5,6]. Вони можуть використовуватися для контролю ефективності лікування у стислі терміни і ідентифікувати хворих із швидкою втратою кісткової маси. Біохімічні маркери вимірюють усереднену швидкість ремоделювання всього скелета, а не окремих його областей. Розрізняють біохімічні маркери формування і резорбції кістки, що характеризують функції остеобластів і остеокластів.

*Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор В.П. Сухонос

Маркери резорбції кістки. За всіх захворювань скелета відбуваються порушення процесів ремоделювання кістки, що супроводжується виникненням відхилень у рівні біохімічних маркерів. Оскільки для більшості захворювань скелета характерно прискорення ремоделювання з посиленням резорбції, для контролю лікування використовують, переважно, маркери резорбції кістки. Основними біохімічними показниками, що використовуються у клінічній практиці в якості критерій резорбції кісткової тканини, служать піридинові зв'язки колагену, продукти деградації колагену I типу – N- і C-телопептиди, тартрат-резистентна кисла фосфатаза.

Продукти деградації колагену I типу – C-телопептиди. Під час оновлення кісткової тканини колаген I типу, який становить понад 90 % органічного матриксу кістки і синтезується безпосередньо у кістках, а невеликі пептидні фрагменти потрапляють у кров або виділяються нирками. Продукти деградації колагену можна визначати як у сечі, так і у сироватці з використанням сучасних тест-систем. Первинний остеопороз супроводжується виразним підвищенням карбокситермінального телопептиду I типу колагену. Втрати кісткової маси виникають внаслідок переважання резорбуючих процесів кістки і можуть бути як швидкими, так і повільними залежно від ступеня посилення резорбції та ступеня порушення співвідношення між процесами ремоделювання кістки. Тому для вікового остеопорозу характерно збільшення таких маркерів резорбції, як карбокситермінальний телопептид I типу колагену.

Тартратрезистентна кисла фосфатаза (TRACP 5B) – фермент, що секретується остеокластами і потрапляє у підвищеній кількості у кровотік при збільшенні кількості і зростанні активності остеокластів. Дослідження цього маркера особливо корисно при моніторингу лікування остеопорозу, онкологічних захворювань з метастазуванням у кістку різними препаратами, що пигнічують резорбцію кісткової тканини. При рецидиві онкологічних захворювань з метастазами у кістку рівень TRACP 5B зростає.

Ринок пропонує тест-системи, що дають змогу визначати тільки активні форми TRACP молекул, що секретуються у позаклітинний простір кістки, і не детектують старі, інактивовані молекули TRACP або їх фрагменти, які могли з'явитися під час відбору зразка.

Маркери формування кістки. Остеокальцин (BGP) – це невеликий вітамін К-залежний неколагеновий білок, що присутній у кістковій і зубній тканинах. Остеокальцин синтезується остеобластами і міститься у позаклітинному просторі кістки. Але частина синтезованого остеокальцину потрапляє у кров, де і може бути проаналізована. Високий рівень паратгормона (ПТГ) у крові має виражену інгібуючу дію на активність остеобластів, які продукують остеокальцин, і знижує його вміст у кістковій тканині та крові. Вимірювання рівня остеокальцину у сироватці крові дає змогу визначати ризик розвитку остеопорозу у тварин; проводить моніторинг кісткового метаболізму під час гормональної замісної терапії та терапії агоністами лютеїнізуючого релізинг-гормона

(LH-RH); допомагає у діагностиці патологій, пов'язаних з дефіцитом гормону росту, гіпо- і гіпертиреоїдизмом, хронічною нирковою недостатністю. Рахіт у молодих тварин супроводжується зниженням у крові вмісту остеокальцину, ступінь зниження його концентрації залежить від вираженості рахітичного процесу. Вміст остеокальцину у крові молодих тварин, хворих на рахіт, перебуває у зворотній залежності від концентрації ПТГ і у прямій – з рівнем загального та іонізованого кальцію і кальцитоніну. У хворих на гіперкортицизм і тварин, які отримують преднізолон, значно знижений вміст остеокальцину у крові, тобто є тісна залежність між вираженістю гіперкортицизму і зниженням кісткоутворення, відображенням якого є вміст остеокальцину у крові.

Використання ряду моноклональних антитіл до різних епітопів молекули остеокальцину дало змогу встановити, що інтактні молекули – це лише третина імунореактивного остеокальцину у сироватці, ще третина – це кілька невеликих фрагментів, і остання третина – це N-кінцевий фрагмент молекули. На даний час, пропонуються тест-системи на основі двох високоспецифічних моноклональних антитіл, одне з яких "розпізнає" середню частину поліпептиду, а інше – N-кінцеву область.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази (BAP) являє собою тетрамерний глікопротеїн, виявлений на клітинній поверхні остеобластів. Кількісне визначення маркера кісткового метаболізму BAP дає корисну інформацію про кісткове ремоделювання у тварин з остеопорозом і хворобами ремоделювання кістяка. У тварини з остеопорозом, підвищення у 3 рази рівня маркерів кісткового метаболізму часто свідчить про наявність іншої метаболічної кісткової патології, в тому числі і злоякісної.

Остеопротегерин, sRANKL – являє собою глікопротеїн, що належить до родини рецепторів фактора некрозу пухлини. Будучи «пасткою» рецепторів, остеопротегерин інгібує зв'язування RANK і RANK-ліганда, тим самим пригнічуючи мобілізацію, проліферацію і активацію остеокластів. Остеопротегерин, sRANKL мають важливе значення у молекулярній регуляції ремоделювання кісткової тканини. Дисбаланс системи RANKL / RANK / OPG призводить до серйозних порушень ремоделювання кістки (остеопороз, кісткові втрати при метастазах раку і ревматоїдному артриті).

Показання для дослідження: остеопороз; глюкокортикоїд-індукований остеопороз; захворювання з локальним зростанням резорбтивної активності; моніторинг терапії остеопротегерином; артрити; онкозахворювання.

Гормональна регуляція обміну кальцію і фосфору. Гомеостаз кальцію в організмі забезпечується системою паратгормон (ПТГ) – кальцитонін – вітамін D. Основна функція всіх цих гормонів – регуляція руху Ca^{2+} та фосфатів в організмі і підтримання сталості концентрації Ca^{2+} у крові.

Паратгормон (ПТГ). Синтезується у паратиреоїдній залозі у відповідь на зменшення позаклітинної концентрації кальцію. Він активує остеокласти, тобто резорбцію і сприяє надходженню в кров Кальцію і

Фосфору. Найпоширеніші методи імуноаналізу базуються на виявленні середніх фрагментів або С-кінцевого фрагмента. Однак за ниркової недостатності у крові накопичуються С-кінцеві фрагменти ПТГ, і визначений рівень ПТГ виявляється штучно завищеним. На ринку пропонуються тест-системи на основі двох високоспецифічних поліклональних антитіл, кожне з яких реагує з епітопами N-термінальної частини інтактного ПТГ.

25-ОН вітамін D є головним циркулюючим метаболітом вітаміну D широко визнано як метод діагностики гіповітамінозу. Клінічно визначення 25-ОН вітаміну D використовується для діагностики та контролю лікування вікового остеопорозу, рахіту, остеомалачії, ниркової остеодистрофії, неонатальної гіпокальціємії і гіпаратиреозу.

1,25(ОН)₂ вітамін D₃ (кальцитріол) утворюється у мітохондріях клітин нирок під дією 1-гідроксилази і є найактивнішою формою вітаміну D₃. За своєю дією 1,25(ОН)₂D₃ є гормоном і прямим антирахітичним фактором, його механізм дії подібний до стероїдних гормонів. Після синтезу у нирках він транспортується кров'ю у кишечник, де у клітинах слизової оболонки стимулює синтез протеїну, що зв'язує Кальцій. Вимірювання 1,25(ОН)₂D₃ не надто хороший показник для оцінки загального статусу вітаміну D, але застосовується для диференціювання первинного гіпаратиреоїдизму від гіперкальціємії за раку; допомагає вирізнити вітамін D-залежний і вітамін D-резистентний рахіт; для моніторингу статусу вітаміну D у хворих з хронічною нирковою недостатністю та оцінки ефективності 1,25(ОН)₂D₃ терапії.

Кальцитонін. Синтезується і секретується парафолікулярними С-клітинами щитовидної залози. Основна його дія – це зниження концентрації Кальцію у плазмі через інгібування активності остеокластів, що призводить до зменшення вивільнення Кальцію з кістяка. Секреція кальцитоніну стимулюється збільшенням концентрації Кальцію у плазмі і регулюється шлунково-кишковими пептидами, естрогенами і вітаміном D. Абнормально високі рівні кальцитоніну характерні для С-клітинної гіперплазії або медулярної тиреоїдної карциноми.

Висновки

1. Маркерами формування кісток є: остеокальцин, загальна і специфічна кісткова лужна фосфатаза, проколагенові С- і N-пептиди.
2. Маркерами резорбції кіток є: тартрат-резистентна кисла фосфатаза, піридинолін і дезоксипіридинолін, продукти деградації колагену I типу – N- і C-телопептиди, Кальцій і гідроксипролін натщесерце та глікозиди гідроксилізіну.
3. Визначення маркерів метаболізму кісткової тканини у собак необхідне для діагностики та диференціації різного роду патології кістяка.

Список літератури

1. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis / C.A. Lill, J. Hesseln, U. Schlegel, [et al.]// J. Orthop Res. – 2003.– N 21(5). –P.36–42.

2. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats / Y.J. Hao, G. Zhang, Y.S. Wang, [et al.] // Bone.—2007.— N 41(4). —P.31–68.

3. Critical issues in translational and clinical research for the study of new technologies to enhance bone repair // J. Goldhahn, B. Mitlak, P. Aspenberg, [et al.] // J. Bone Joint Surg.—2008.— N 90(1). —P.3–7.

4. Enhancement of experimental fracture healing by systemic administration of recombinant parathyroid hormone (PTH 1–34) / Y.M. Alkhiary, L.C. Gerstenfeld, E. Krall [et al.] // J. Bone Joint Surg Am.—2005.—N 87.—P.31–41.

5. Kahler R.A. What signaling in osteoblasts and bone diseases. Gene / Kahler R.A. —2004.— N 341.—P.19–39.

6. Wahlstrom O. Specific aspects of Dog's Orthopedy. Clinical Orthopedy .1994.—N 186.—P.293–301.

Представлен обзор современных литературных источников по вопросам патологии костяка у собак. Проанализированы принципы методик определения маркеров костной ткани. Раскрыт вопрос о целесообразности определения маркеров метаболизма костной ткани для диагностики и дифференциации патологии конечностей у собак и контроля эффективности их лечения.

Маркеры метаболизма, костная ткань, ремоделирование, патология, ревматоидный артрит, остеопороз, собаки.

In the article shows down the review of modern literary sources to the questions of dogs' bones pathology. In article analyzed the methods of bone tissue metabolism markers investigation. The question of the bone tissue metabolism markers investigation using for diagnostic, differentiation and treatment control of dog's limb pathology was described.

Marker, metabolism, bone tissue, remodeling, pathology, rheumatic arthritis, osteoporosis, dogs.