

ОСТЕОПОРОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО СИНДРОМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У КРЫС OXYS

Н.А. Муралева¹, А.А. Макеев², Н.Г. Колосова¹

¹ Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru;
² Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

Остеопороз – системное заболевание скелета, приводящее к снижению костной массы, нарушению структуры костной ткани и росту риска переломов. Его патогенез связан с возрастными нарушениями процесса ремоделирования костной ткани, но до конца не ясен. Показано, что крысы OXYS – перспективная модель для исследования патогенеза остеопороза. В настоящей работе проведено сравнение процессов ремоделирования у преждевременно стареющих крыс OXYS и крыс Вистар (контроль) в возрасте от 10 дней до 24 месяцев. Оценивали содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) и маркера костеобразования остеокальцина (ОК) в крови и маркеров резорбции: метаболитов коллагена – пиридинолина (PYD) и дезоксипиридинолина (DYD) в моче и С-концевых телопептидов α -цепи коллагена I типа (С-TN) в сыворотке крови. Не выявлено межлинейных различий в уровне маркеров костного обмена в возрасте 10 дней. В 3 месяца у крыс OXYS С-TN в крови, PYD и DYD в моче были повышены, в 12 месяцев на фоне дальнейшего роста маркеров резорбции был снижен ОК, в 17 месяцев – ПТГ. Таким образом, доминирование резорбции над остеосинтезом происходит у крыс OXYS уже в молодом возрасте. Но, как показали гистологические исследования, в отличие от сенильного остеопороза усиленную резорбцию костной ткани обеспечивают в большей степени остеоциты, а не остеокласты. Следствием усиления резорбции становится нарушение структуры костной ткани: объем губчатой ткани и ширина трабекул в позвонках крыс OXYS в 21 месяц на 74 и 39 % меньше, чем у крыс Вистар.

Ключевые слова: остеопороз, патогенез, модели, преждевременно стареющие крысы OXYS.

Остеопороз – системное заболевание скелета, приводящее к снижению костной массы, нарушению микроархитектоники костной ткани и повышению риска переломов, вероятность развития которого с возрастом увеличивается. Это полиэтиологическое заболевание, основной причиной развития которого могут быть как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды, но, как правило, имеет место их сложное взаимодействие. Наиболее весомым наследуемым предиктом остеопороза считается низкая пиковая масса костной ткани, значения которой определяются большим количеством генов (Ferrari, 2008; Giroux *et al.*, 2010). Неблагоприятные воздействия окружающей среды и качество жизни – экологическая обстановка, характер питания, гиподинамия – способствуют распространению заболевания. В основе пато-

генеза остеопороза лежит нарушение процесса ремоделирования костной ткани – баланса между остеосинтезом и резорбцией (Duque, Troep, 2008). Его смещение в направлении резорбции характерно для старения, но не всегда приводит к развитию заболевания. Механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, остаются неясными, что связано с невозможностью проведения исследований на ранних стадиях заболевания, протекающих у людей бессимптомно. Продуктивным подходом к выяснению этиологии и патогенеза заболеваний, разработке новых способов их лечения и профилактики является создание биологических моделей.

Ранее мы показали, что перспективной моделью остеопороза могут стать крысы линии OXYS, у которых он становится одним из про-

явлений преждевременного старения. Основной диагностический признак остеопороза – низкие значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – у крыс ОХYS регистрируется уже в возрасте 6 мес. (Муралева и др., 2010). О нарушении минерализации у полугодовалых крыс ОХYS свидетельствуют повышение в костной ткани доли железа, фосфора и снижение кальций-фосфорного потенциала. На раннее завершение формирования скелета указывает сниженное содержание органического компонента в костной ткани полугодовалых крыс ОХYS (Колосова и др., 2002) на фоне изменения количественного и качественного состава протеогликанов костного матрикса, играющих важную роль в процессах минерализации (Ершов и др., 2009). Косвенно на нарушение ремоделирования костной ткани у крыс ОХYS указывает увеличение активности в ней катепсина К (Venediktova *et al.*, 2009), однако специальных исследований его состояния ранее не проводилось. Целью настоящей работы явилось исследование состояния процессов ремоделирования костной ткани у крыс ОХYS в период раннего онтогенеза и на разных стадиях развития остеопороза. Эффективность ремоделирования оценивали гистологически и по уровню традиционных маркеров костного метаболизма (Singer, Eyre, 2008): остеокальцина (ОК) как маркера костеобразования, паратиреоидного гормона (ПТГ), регулирующего обмен Са – основного элемента костной ткани, а также метаболитов коллагена – пиридинолина (PYD) и дезоксипиридинолина (DYP) в моче и С-концевого телопептида в сыворотке крови как маркеров резорбции.

Материалы и методы

Животные. Работа выполнена на 120 крысах-самцах ОХYS и Вистар (контроль) в возрасте 10 дней, 3, 6, 12, 17 и 24 мес. на базе Центра коллективного пользования ИЦиГ СО РАН «Генофонды экспериментальных животных». Количество животных в группах – от 8 до 15. Животных содержали при естественном освещении. Они получали стандартный гранулированный корм «Чара» (ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия) и воду без ограничений. Животных выводили из опыта в соответствии

с международными нормами (Council of the European Communities Directive 86/609/EES). Забранные образцы сыворотки крови и мочи до проведения исследования хранили при температуре –20 °С.

Биохимические методы исследования. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли кинетическим методом с остановкой реакции (DGKC) на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир-400» (Токуо Boeki Medical System, Япония), используя набор реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию остеокальцина в сыворотке определяли с помощью набора реактивов «Rat Gla-OC Competitive EIA Kit Manual» (Takara Bio Inc., Japan) на аппарате иммуноферментного анализа ТЕКАН (GmbH Austria). Уровень пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче определяли набором реактивов «Rit Pyridinium-Crosslinks» (Immunodiagnostik, Germany) согласно протоколу. ПТГ в сыворотке крови определяли с помощью набора реактивов «PTH (Intact, Rat) ELISA» (ALPCO Immunoassays, USA) согласно протоколу. С-концевые телопептиды α -цепи коллагена I типа в сыворотке крови определяли, используя набор реактивов «RatLapsTM EIA» (Immunodiagnostic Systems, UK).

Гистологическое исследование. Гистологическое исследование препаратов костной ткани методом световой микроскопии выполнено с использованием микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия). Морфометрическую обработку данных проводили с использованием программы AxioVision. Фрагменты тел позвонков поясничного отдела крыс фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального формалина и в 4 %-м растворе параформа, приготовленного на растворе Хенкса. Образцы костной ткани декальцинировали в забуференном растворе ЭДТА, обезживали в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заливали в целлоидин-парафин. На санном микротоме готовили серийные срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином Бемера и эозином. Реакцию на суммарные кислые гликозаминогликаны (ГАГ) ставили с альциановым синим по С. Сиддмену.

Статистический анализ результатов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statis-

tica 6.0 для Windows, применяя однофакторный и дисперсионный факторный ANOVA анализы с последующими post hoc сравнениями средних групповых величин (Newman Keul test). Как независимые рассматривали факторы «генотип» и «возраст» животных. Результаты представлены как $M \pm SE$, их считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Содержание метаболитов коллагена PYD и DYD (маркеры костной резорбции) определяли в моче крыс Вистар и OXYS в возрасте от 3 до 24 мес. Как показал дисперсионный анализ, на уровень PYD влияли возраст ($F_{4,64} = 51$; $p < 0,000$) и генотип ($F_{1,64} = 28,1$; $p < 0,000$) животных, при этом факторы взаимодействовали ($F_{4,120} = 2,1$; $p < 0,030$). Направленность возрастных изменений этого показателя сходна у крыс Вистар и OXYS, но их темпы отличались (рис. 1, а). Максимальный уровень PYD у крыс обеих линий выявлен в возрасте 3 мес., когда его содержание у крыс OXYS было несколько выше, чем у Вистар ($p < 0,052$). К возрасту 6 мес. содержание PYD в моче крыс Вистар снижалось на 50 % ($p < 0,000$), у OXYS – на 35 % ($p < 0,000$), что привело к нарастанию межлинейных различий ($p < 0,000$). В возрасте 6, 12 и 17 мес. уровень PYD в моче крыс Вистар был ниже, чем у OXYS ($p < 0,000$; $p < 0,032$ и $p < 0,050$ соответственно). К возрасту 24 мес. показатель вырос у крыс Вистар на 46 % ($p < 0,000$), у OXYS – на 38 % ($p < 0,000$) и межлинейные различия нивелировались (рис. 1, а).

Содержание в моче DYD также менялось с возрастом ($F_{4,64} = 28,6$; $p < 0,000$), и на него влиял генотип ($F_{1,64} = 48,1$; $p < 0,000$). Динамика возрастных изменений DYD у крыс обеих линий была аналогичной динамике изменений PYD (рис. 1): в возрасте 3 мес. выявлен максимальный уровень DYD у крыс обеих линий и несколько более высокие его значения у крыс OXYS ($p < 0,06$). К возрасту 6 мес. уровень DYD снижался: у крыс Вистар на 49 % ($p < 0,000$), у крыс OXYS – на 36 % ($p < 0,000$) и у крыс Вистар в возрасте 12–17 мес. оставался на том же уровне, в то время как у крыс OXYS продолжал снижаться. В результате в возрасте 6, 12 и 17 мес. этот показатель был выше в моче крыс

OXYS ($p < 0,000$; $p < 0,028$ и $p < 0,042$ соответственно). С возраста 17 мес. до 24 мес. DYD повышался вдвое у крыс Вистар ($p < 0,000$) и в 1,6 раза ($p < 0,000$) – у OXYS, при этом межлинейные различия исчезали (рис. 1, б). В соответствии с литературными данными у животных всех исследованных групп содержание DYD было в 4 раза ниже содержания PYD.

С-концевые телопептиды являются специфичными продуктами деградации коллагена I типа, уровень которых возрастает в крови пациентов с повышенной костной резорбцией. Они специфичны для костной ткани и не подвергаются дальнейшему катаболизму. Содержание С-концевых телопептидов было исследовано в сыворотке крови животных в возрасте 10 дней,

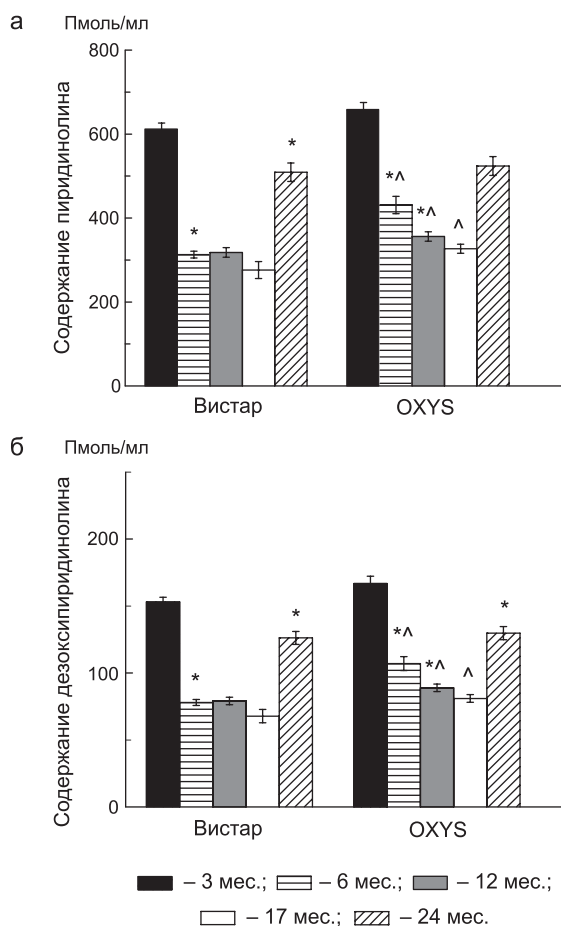


Рис. 1. Изменения содержания метаболитов коллагена в моче крыс Вистар и OXYS с возрастом.

а – пиридинолин (PYD); б – дезоксипиридинолин (DYD) ($M \pm SE$). Различия достоверны: ^ между одновозрастными крысами Вистар и OXYS ($p < 0,05$), * по сравнению с предыдущим возрастом животных одной линии ($p < 0,05$).

3 и 12 мес. Оно было выше у крыс OXYS ($F_{1,40} = 12,0; p < 0,001$) и изменялось с возрастом ($F_{3,64} = 90,9; p < 0,000$). Максимальные значения показателя зарегистрированы у 10-дневных крыс обеих линий (рис. 2). К возрасту 3 мес. уровень С-концевых телопептидов в сыворотке крови резко снижался и в возрасте 3 мес. и 12 мес. у крыс OXYS был достоверно выше, чем у крыс Вистар ($p < 0,023$ и $p < 0,035$ соответственно).

Важную роль в регуляции костного метаболизма играет ПТГ, повышение которого в сыворотке крови стимулирует резорбцию костной ткани. Уровень ПТГ в сыворотке крови значительно изменялся с возрастом ($F_{5,40} = 28,2; p < 0,000$) и на него влиял генотип ($F_{1,80} = 7,9; p < 0,006$). Однако в возрасте 10 дней межлинейные различия в содержании ПТГ отсутствовали (рис. 3). К возрасту 3 мес. содержание ПТГ у крыс Вистар и OXYS снижалось на 56 и 58 % соответственно, и показатель становился несколько выше у крыс OXYS ($p < 0,06$). У крыс Вистар уровень ПТГ в сыворотке крови постепенно снижался до возраста 17 мес. У крыс OXYS практически не менялся до года, но к возрасту 17 мес. достоверно вырос и стал выше, чем у крыс Вистар ($p < 0,02$). Однако к возрасту 24 мес. и по этому показателю межлинейные различия нивелировались.

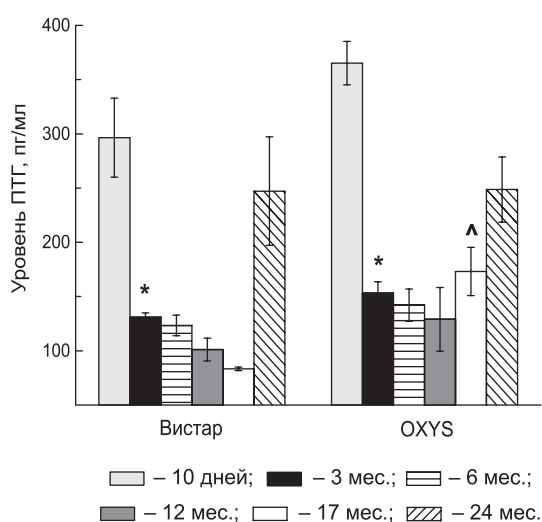


Рис. 3. Уровень ПТГ в сыворотке крови крыс Вистар и OXYS разного возраста ($M \pm SE$).

Различия достоверны: ^ между одновозрастными крысами Вистар и OXYS ($p < 0,05$), * по сравнению с предыдущим возрастом животных одной линии ($p < 0,05$).

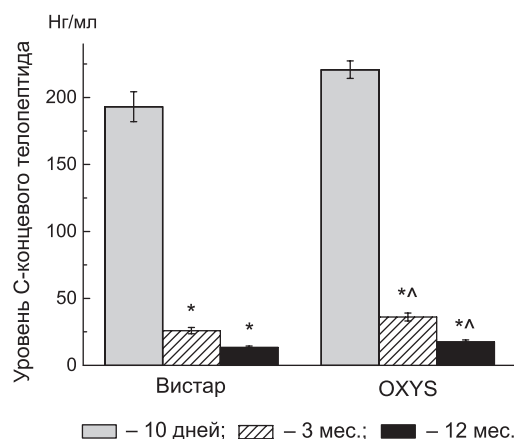


Рис. 2. Уровень С-концевого телопептида в сыворотке крови крыс Вистар и OXYS разного возраста ($M \pm SE$).

Различия достоверны: ^ между одновозрастными крысами Вистар и OXYS ($p < 0,05$), * по сравнению с предыдущим возрастом животных одной линии ($p < 0,05$).

Содержание маркера костеобразования остеокальцина также менялось с возрастом ($F_{2,48} = 50; p < 0,000$) и зависело от генотипа животных ($F_{2,48} = 7,7; p < 0,009$). Его минимальные значения выявлены у 10-дневных животных (рис. 4), к возрасту 3 мес. остеокальцин у крыс Вистар вырос в 2,1 ($p < 0,000$), у крыс OXYS – в 2,7 раза. Только в возрасте 12 мес., очевидно, за счет некоторого снижения показателя у крыс OXYS межлинейные различия в содержании остеокальцина были достоверными ($p < 0,015$).

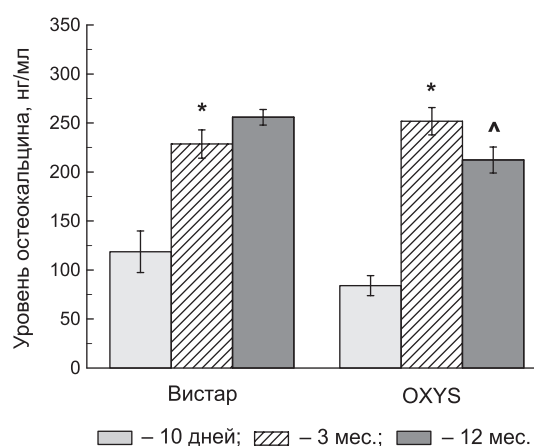


Рис. 4. Изменение уровня остеокальцина в сыворотке крови крыс Вистар и OXYS с возрастом ($M \pm SE$).

Различия достоверны: ^ между одновозрастными крысами Вистар и OXYS ($p < 0,05$), * по сравнению с предыдущим возрастом животных одной линии ($p < 0,05$).

Гистохимическое исследование структурно-функциональной организации костной ткани тел позвонков показало, что в возрасте 6 мес. у крыс обеих линий резорбция матрикса костной ткани преимущественно затрагивает вертикальные трабекулы губчатого слоя (рис. 5, а, б). Закономерно, что за счет остеолиза костного матрикса вертикальных трабекул как наименее нагружаемых компарментов тела позвонков поддерживается минеральный гомеостаз. Отличительная особенность костной ткани крыс OXYS – отсутствие гаушиптовых лакун на поверхности костных балок. Интенсивность остеолиза костных трабекул у крыс OXYS в возрасте 6 мес. более выражена, чем у крыс Вистар. Однако присутствие в поле зрения лишь единичных малоактивных остеокластов указывает на отсутствие доминирования остеокластического типа резорбции костной ткани крыс OXYS. Ведущим механизмом резорбции матрикса костной ткани у крыс OXYS является периканаликулярный с локализацией процесса вокруг сосудов эндоста и периоста.

В возрасте 21 месяца различия в структурной организации костной ткани тел позвонков крыс OXYS и Вистар ярко выражены. На обзорных

препаратах у крыс OXYS выявляются истончение и лизис вертикальных трабекул губчатого слоя компактной костной ткани. Результаты морфометрического анализа показали, что объем губчатой костной ткани и ширина трабекул у крыс OXYS меньше, чем у крыс Вистар на 74 и 39 % соответственно ($p < 0,05$). Согласно данным гистохимического анализа основными механизмами остеолиза и в этом возрасте у крыс OXYS остается гладкая резорбция, которая реализуется без участия остеокластов и обеспечивает аутолиз костных структур в области расположения кровеносных сосудов периоста (рис. 6, а) и прорастающих каналов компактного слоя пластинчатой костной ткани. Гистохимическое исследование выявило у крыс OXYS отчетливое расширение лакун остецитов и локальные участки костного матрикса с демаскированным коллагеном, что является морфологическим проявлением остеоцитарного остеолиза. Считается, что данный механизм резорбции является длительным и медленно протекающим во времени.

У крыс Вистар архитектура губчатой костной ткани в возрасте 21 мес. сохраняет типичное ячеистое строение. Характерное для этого возраста усиление резорбции костной ткани

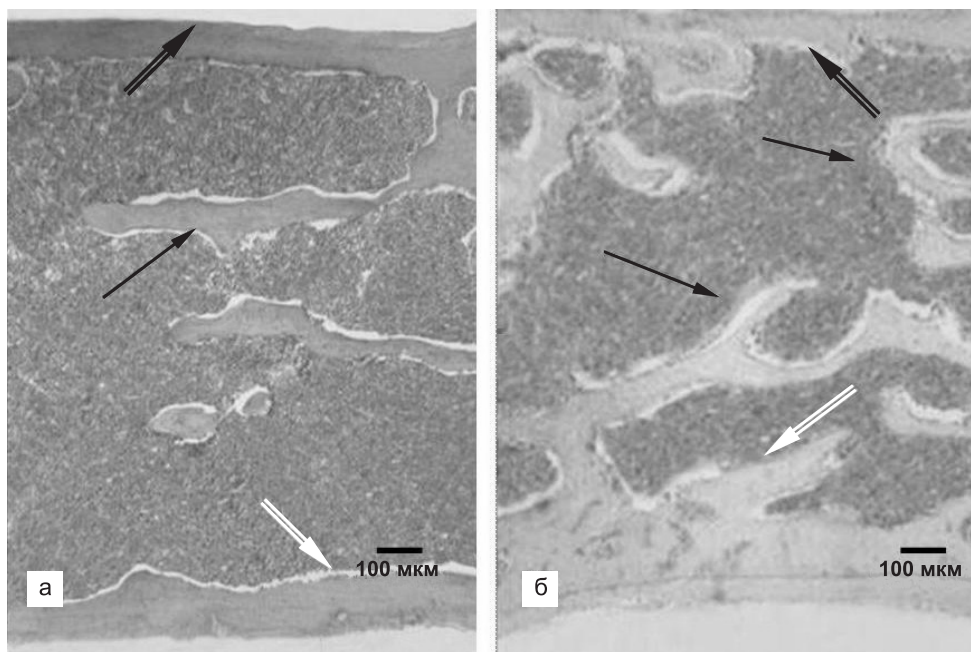


Рис. 5. Тела позвонков крыс OXYS (а) и Вистар (б) в возрасте 6 месяцев.

Черной стрелкой обозначены костные балки; двойной черной – дорсальная кортикальная пластинка; двойной белой – вентральная кортикальная пластинка. Ув. 40 ×.

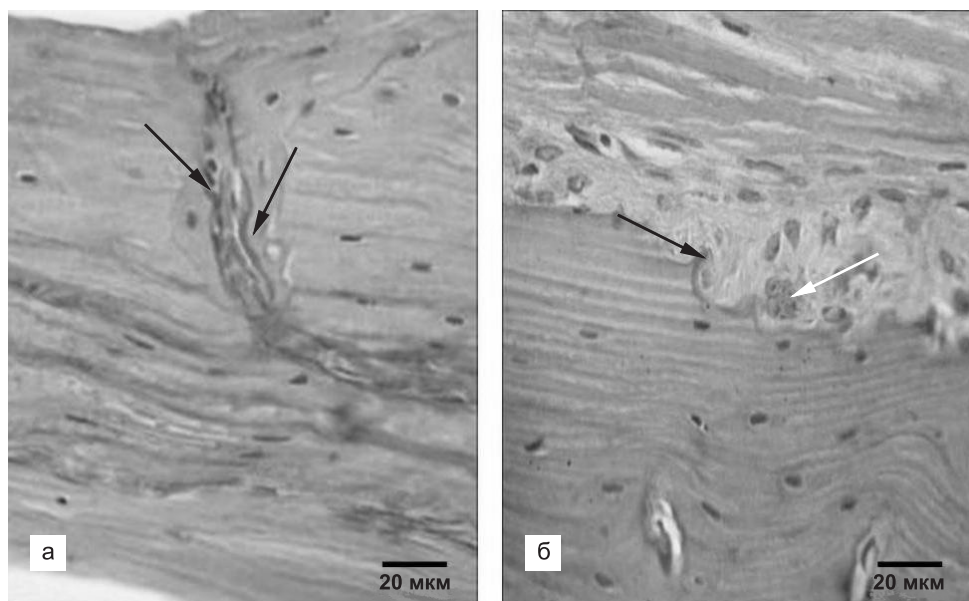


Рис. 6. Кортикальная пластинка тел позвонков крыс OXYS (а) и Вистар (б) в возрасте 21 мес. (со стороны дорсальной поверхности).

а – стрелкой обозначена резорбция костного матрикса на периферии кровеносного сосуда; б – черная стрелка – гаушиптовы лакуны, белая стрелка – остеокласт. Ув. 400 ×.

обеспечивается за счет повышенной активности остеокластов. Поверхность дорсальной кортикальной пластинки на всем ее протяжении имеет неровные контуры (рис. 6, б). На поверхности кортикальной кости среди клеток внутреннего слоя периоста идентифицируются функционально активные остеобласты и остеокласты, расположенные в гаушиптовых лакунах.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные существенно дополнили картину развития остеопороза у крыс OXYS. Ранее мы показали (Муралева и др., 2010), что у крыс OXYS формирование скелета завершается раньше, а пиковые значения МПКТ существенно ниже, чем у крыс Вистар. Такие особенности формирования скелета в условиях отсутствия средовых влияний в соответствии с современными представлениями об этиологии и патогенезе заболевания могут рассматриваться как генетически детерминированные предпосылки развития остеопороза.

Ключевую роль в патогенезе остеопороза играют нарушение ремоделирования костной ткани, нарастающее с возрастом преобладание

процессов резорбции над процессами остеосинтеза. Результаты настоящего исследования и полученные ранее данные показали, что в возрасте 10 дней по ряду ключевых маркеров костного метаболизма крысы OXYS не отличаются от крыс Вистар. Так, содержание остеокальцина и С-концевых телопептидов α -цепи коллагена 1-го типа одинаковы, а активность щелочной фосфатазы (относительного показателя активности процессов остеосинтеза) даже несколько повышена у крыс OXYS (Муралева и др., 2010). Однако уже в возрасте 3 мес., когда у крыс OXYS еще отсутствует основной признак остеопороза – снижение МПКТ, процессы резорбции протекают уже интенсивнее, чем у крыс Вистар. Об этом свидетельствуют повышенный уровень в крови С-концевых телопептидов, а также некоторое увеличение экскреции с мочой PУD – конечных продуктов распада коллагена.

Пиковые значения костной массы у крыс OXYS достигаются к возрасту 6 мес., и в этом же возрасте появляются значимые отличия от крыс Вистар в МПКТ (Муралева и др., 2010). По времени это совпадает с усилением дисбаланса в процессах костного ремоделирования: нарастанием экскреции продуктов распада коллагена с мочой (PУD и DYD) и снижением

по сравнению с крысами Вистар уровня остеокальцина в крови, что косвенно указывает на уменьшение количества активных остеобластов (Singer, Eyre, 2008).

С возрастом дисбаланс процессов ремоделирования у крыс OXYS продолжает нарастать: на фоне сохраняющихся повышенными значений маркеров резорбции (PYD, DYD и С-концевого тепептида) костной ткани происходит снижение маркера костеобразования остеокальцина. К возрасту 24 мес. межлинейные различия по этим параметрам нивелируются, но структурные изменения костной ткани крыс OXYS уже носят необратимый характер. Следует отметить, что межлинейные различия уровня ПТГ в сыворотке крови были выявлены только в возрасте 17 мес. Повышение этого показателя у крыс OXYS предшествовало появлению необратимых изменений в костной ткани.

Присутствие структурно-функциональных нарушений в костной ткани крыс OXYS уже в возрасте 6 мес. – снижение количества и активности остеобластов и остеокластов – продемонстрировали гистологические исследования. К возрасту 21 мес. деструктивные изменения костной ткани крыс OXYS усиливаются и приобретают ярко выраженный характер. Принципиально важно, что остеолиз матрикса костной ткани у них не осуществляется по механизму классической резорбции за счет повышенной активности резидентных макрофагов костной ткани остеокластов. В резорбции костной ткани крыс OXYS и в возрасте 6 мес., и еще в большей степени в возрасте 21 мес. активное участие принимают остеоциты. При этом очаги резорбции локализуются преимущественно периканаликулярно – вокруг сосудов эндоста и периоста. К возрасту 21 мес. процессы резорбции закономерно усиливаются и у крыс Вистар, однако происходит это за счет остеокластов. Такой механизм лежит как в основе возрастных изменений костной ткани при «физиологическом старении», так и в основе патогенеза сенильного остеопороза.

Таким образом, развитие остеопороза у крыс OXYS тесно связано с нарушениями процессов костного ремоделирования. Доминирование резорбции над остеосинтезом происходит у них уже в молодом возрасте, но в отличие от сенильного остеопороза усиленную резорбцию

костной ткани обеспечивают в большей степени остеоциты, а не остеокласты. Такие результаты не позволяют рассматривать, как это делалось ранее, линию крыс OXYS как модель сенильного остеопороза (Фаламеева и др., 2006). Мы определяем его как идеопатический, т. е. остеопороз неясной этиологии, которую еще предстоит выяснить.

Благодарности

Работа поддержана грантами: Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (№ 21.13) и РФФИ (№ 08-04-00722).

Литература

- Ершов К.И., Русова Т.В., Фаламеева О.В. и др. Гликозаминогликаны костного матрикса при развитии остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS // Усп. геронтологии. 2009. Т. 22. № 2. С. 285–291.
- Колосова Н.Г., Куторгин Г.Д., Сафина А.Ф. Особенности минерализации костной ткани преждевременно стареющих крыс OXYS // Бюл. эксперим. биологии. 2002. № 133. С. 203–206.
- Муралева Н.А., Садовой М.А., Колосова Н.Г. Особенности развития остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS // Усп. геронтологии. 2010. Т. 23. № 2. С. 233–243.
- Фаламеева О.В., Садовой М.А., Храпова Ю.В., Колосова Н.Г. Структурно-функциональные изменения костной ткани позвоночника и конечностей крыс OXYS // Хирургия позвоночника. 2006. Т. 1. С. 88–94.
- Duque G., Troen B.R. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome // J. Amer. Geriatr. Soc. 2008. V. 56. № 5. P. 935–941.
- Ferrari S. Human genetics of osteoporosis // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 22. № 5. P. 723–735.
- Giroux S., Elfassihi L., Clément V. *et al.* High-density polymorphisms analysis of 23 candidate genes for association with bone mineral density // Bone. 2010. V. 47. № 5. P. 975–981.
- Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice // Cleve Clin. J. Med. 2008. V. 75. № 10. P. 739–750.
- Venediktova A.A., Falameeva O.V., Kolosova N.G. *et al.* Cathepsin K and matrix metalloprotease activities in bone tissue of the OXYS rats during the development of osteoporosis // Biomed. Chem. 2009. V. 3. № 4. P. 393–398.

OSTEOPOROSIS AS A MANIFESTATION OF GENETICALLY DETERMINED SYNDROME OF SENESCENCE ACCELERATION IN OXYS RATS

N.A. Muraleva¹, A.A. Makeev², N.G. Kolosova¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

² Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

Summary

Osteoporosis is a systemic disease of bones. It involves decrease in bone mineral density, abnormal bone tissue structure, and high risk of fracture. Its development is associated with age-related anomalies of bone tissue remodeling; however, it is not clearly understood. OXYS rats are considered to be a convenient model for osteoporosis studies. In this study, bone tissue remodeling processes are compared between senescence accelerated OXYS rats and control standard Wistar rats in the age range from 10 days to 24 months. Parathyroid hormone (PTH) and the marker of bone formation osteocalcin (OC) were assayed in blood. The following resorption markers were assayed: collagen metabolites (pyridinoline, PYD, and deoxypyridinoline, DYD) in urine and C-terminal telopeptides of type I collagen α chain (C-TN) in serum. No difference between the rat strains in the contents of bone metabolism markers was found at the age of 10 days. The contents of C-TN in blood and PYD and DYD in the urine of OXYS rats were elevated at the age of 3 months. The content of OC in 12-month old OXYS rats was lower than in Wistar, the resorption marker levels continuing to increase. An elevated PTH content was recorded in OXYS rats at the age of 17 months. Thus, resorption dominated over bone formation in OXYS rats even in the youth. However, histological examination showed that, in contrast to cases of senile osteoporosis, the elevated bone tissue resorption was determined mainly by osteocytes rather than osteoblasts. Elevated resorption caused abnormal bone tissue structure. At the age of 21 months, the volume of spongy tissue and trabecula width in the vertebrae of OXYS rats were less than in Wistar by 74 and 39 %, respectively.

Key words: osteoporosis, pathogenesis, models, senescence accelerated OXYS rats.