

# NEBIWOŁOL ZAPOBIEGA ROZWOJOWI OSTEOPOROZY U OWARIEKTOMIZOWANYCH SZCZURÓW

VI Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd  
Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków  
25-26.09.2015

P39

NEBIWOŁOL ZAPOBIEGA ROZWOJOWI OSTEOPOROZY U OWARIEKTOMIZOWANYCH SZCZURÓW

Pytlik M., Janas A., Fołwarczna J., Cegieła U., Śliwiński L.,  
Gryboś A.

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Słowa kluczowe:** *nebiwołol, osteoporoza, owariektomizowane  
szczury, kości*

**Wstęp.** Niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie sprzyja rozwojowi osteoporozy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza nadciśnienia tętniczego. W terapii nadciśnienia tętniczego często stosuje się leki  $\beta$ -adrenolityczne. Nebiwołol jest selektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem nowej generacji, który w wyniku aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i syntezy NO wykazuje jednocześnie działanie wazodylatacyjne. Wcześniej opublikowane wyniki badań oddziaływania leków  $\beta$ -adrenolitycznych na tkankę kostną zwierząt eksperymentalnych i ludzi są sprzeczne, a wpływ nebiwołolu na przebudowę tkanki kostnej w warunkach rozwijającej się osteoporozy nie był badany.

**Cel.** Celem pracy było zbadanie wpływu nebiwołolu na wzrost i przebudowę tkanki kostnej u owariektomizowanych szczurów.

**Materiał i metody.** Badania przeprowadzono na 3-miesięcznych samicach szczurów szczepu Wistar, które podzielono na 4 grupy (n=9-10 w grupie): I – szczury kontrolne pozornie operowane (Sham), II – szczury kontrolne owariektomizowane, (OVX), III – szczury owariektomizowane, którym podawano nebiwołol w dawce 1 mg/kg po (OVX+N1), IV – szczury owariektomizowane, którym podawano nebiwołol w dawce 10 mg/kg po (OVX+N10). Obustronną owariektomię i operację pozorną wykonano 7 dni przed stosowaniem leku. Szczurom grup kontrolnych podawano wodę, natomiast szczurom grup III i IV nebiwołol w postaci wodnej zawiesiny, w objętości 2 ml/kg sondą dożołądkową codziennie przez 28 dni.

Wzrost i przebudowę tkanki kostnej oceniano w oparciu o badania makrometryczne (długość i średnicę w połowie długości kości piszczelowej i udowej) oraz histomorfometryczne obejmujące oznaczenia w trzonie kości piszczelowej i udowej (przyrostu kości na grubość, szerokości osteoidu od strony okostnej i śródkostnej, powierzchni przekroju poprzecznego trzonu, kory i jamy szpikowej) oraz w nasadzie i przynasadzie kości udowej (szerokości beleczek kostnych) i szerokości chrząstki nasadowej. Badano także masę kości, masę substancji mineralnych, stosunek masy substancji mineralnych/masy kości, zawartość wapnia i fosforu w zmineralizowanych kościach piszczelowych, udowych i w kręgach L-4 oraz stężenie wapnia, fosforu i cholesterolu w surowicy krwi.

**Wyniki.** Uzyskane wyniki wykazały, że niedobór estrogenów u szczurów obustronnie owariektomizowanych spowodował znaczący wzrost procesów przebudowy kości z intensyfikacją resorpcji i kościotworzenia oraz zaburzeniem mineralizacji. Nebiwołol w dawce 1 mg/kg po nie zmieniał statystycznie znacząco wzrostu i przebudowy tkanki kostnej, natomiast w dawce 10 mg/kg po poprzez nasilenie procesów kościotworzenia zapobiegał rozwojowi zmian wywołanych deficytem estrogenów w wyniku obustronnej owariektomii u szczurów.

**Wnioski.** Podsumowując, uzyskane wyniki w modelu zwierzęcym osteoporozy sugerują, że nebiwolol stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz innych schorzeń układu krążenia u kobiet po menopauzie może wykazywać korzystny wpływ na procesy przebudowy kości i zmniejszać ryzyko rozwoju osteoporozy.

**P39**

**NEBIVOLOL COUNTERACTS THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN OVARECTOMIZED RATS**

**Pytlik M., Janas A., Folwarczna J., Cegieła U., Śliwiński L., Gryboś A.**

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Key words:** *nebiwolol, osteoporosis, ovariectomized rats, bone*

**Objectives.** Estrogen deficiency in postmenopausal women favors the development of osteoporosis and diseases of the cardiovascular system, especially hypertension. In the treatment of hypertension,  $\beta$ -blockers are often used. Nebivolol is a selective  $\beta_1$ -blocker of new

generation. Nebivolol, due to activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the synthesis of NO, simultaneously exerts vasodilatory action. The previously published studies on the impact of  $\beta$ -blockers on the bone tissue of experimental animals and humans are conflicting, and the effect of nebivolol on bone remodeling in conditions of developing osteoporosis has not been studied.

**Aim.** The aim of the present study was to investigate the effect of nebivolol on bone growth and remodeling in ovariectomized rats.

**Materials and methods.** The experiments were performed on 3-month-old female Wistar rats, divided into 4 groups (n = 9-10 per group): I – Sham-operated control rats (Sham), II – Ovariectomized control rats (OVX), III – Ovariectomized rats administered nebivolol 1 mg/kg po (OVX + N1), IV – Ovariectomized rats administered nebivolol 10 mg/kg po (OVX + N10). Bilateral ovariectomy and sham operation was performed 7 days before the start of drug administration. The control rats were administered water, and rats of III and IV groups received nebivolol in the form of an aqueous suspension, by a stomach gavage, in a volume of 2 ml/kg, once daily for 28 days.

Bone growth and remodeling were assessed based on the macrometric (length and diameter in the half-length of the tibia and femur) and histomorphometric studies, including determination of bone transverse growth and osteoid width on the periosteal and endosteal side, cross-sectional area of the marrow cavity and cortical bone in the tibial and femoral diaphysis, as well as of the width of epiphyseal cartilage and trabeculae in the femoral epiphysis and metaphysis. Bone mass, bone mineral mass, and bone mineral mass/bone mass ratio, content of calcium and phosphorus in the bone mineral of the tibia, femur and L-4 vertebra, and serum levels of calcium, phosphorus and cholesterol were also investigated.

**Results.** The results showed that estrogen deficiency in bilaterally ovariectomized rats caused a significant increase in bone remodeling processes, with the intensification of bone resorption and bone formation, and mineralization disorders. Nebivolol at a dose 1 mg/kg po did not statistically significantly affect bone growth and remodeling, whereas, at a dose of 10 mg/kg po, nebivolol prevented the development of changes induced by estrogen deficiency, intensifying the processes of bone formation.

**Conclusions.** In conclusion, the results, obtained in an animal model of osteoporosis, suggest that nebivolol used in the treatment of hypertension and other cardiovascular diseases in post-menopausal women may have beneficial effects on bone remodeling processes and reduce the risk of development of osteoporosis.