

# STOSOWANIE UROSELEKTYWNYCH $\alpha$ 1A-ADRENOLITYKÓW ZAPOBIEGA ZABURZENIOM PRZEBUDOWY KOŚCI WYWOŁANYM ORCHIDEKTOMIĄ U SZCZURÓW

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

P35

STOSOWANIE UROSELEKTYWNYCH  $\alpha$ 1A-ADRENOLITYKÓW ZAPOBIEGA ZABURZENIOM PRZEBUDOWY KOŚCI WYWOŁANYM ORCHIDEKTOMIĄ U SZCZURÓW

Miozga R., Cegieła U., Pytlik M., Piskorz S.

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

**Słowa kluczowe:** uroselektywne  $\alpha$ 1A-adrenolityki, właściwości mechaniczne kości, tamsulosyna, silodosyna, szczury orchidektomizowane, niedobór androgenów

**Wstęp.** Wpływ współczulnego układu nerwowego na kości wiąże się głównie z aktywacją lub blokowaniem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, zwłaszcza podtypu  $\beta$ 2. Badania in vitro dowodzą jednak, że także receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne ( $\alpha$ 1-AR) pełnią ważną rolę w regulacji wzrostu i funkcjonowania osteoblastów, a leki aktywujące  $\alpha$ 1-AR mogą wpływać na przebudowę kości w sposób zależny od rytmu okołodobowego. W tym badaniu wykazano, że blokada  $\alpha$ 1A-AR wpływa na przebudowę kości w sposób zależny od poziomu androgenów.

**Cel.** Celem pracy było zbadanie wpływu tamsulosyny i silodosyny, uroselektywnych antagonistów  $\alpha$ 1A-AR, na przebudowę kości u szczurów z obecnością oraz z deficytem androgenów wywołanym orchidektomią.

**Materiał i metody.** Trzymiesięczne szczury szczepu Wistar były orchidektomizowane (ORX) lub operowane pozornie (Sham) w znieczuleniu ogólnym ketaminą i ksylazyną, a po 7 dniach zostały podzielone na sześć grup (n=10): szczury kontrolne operowane pozornie, szczury operowane pozornie otrzymujące tamsulosynę lub silodosynę, szczury kontrolne orchidektomizowane, szczury orchidektomizowane otrzymujące tamsulosynę lub silodosynę. Tamsulosyna (0,1 mg/kg) i silodosyna (0,3 mg/kg) były podawane dożyłkowo sondą raz dziennie,

przez 9 tygodni (6 dni w tygodniu). Masa kości i minerału, zawartość wapnia i fosforu w minerale kostnym, parametry histomorfometryczne w kości zbitej i gąbczastej, poziomy osteokalcyny i C-końcowych telopeptydów kolagenu typu I w surowicy krwi, właściwości mechaniczne przynasady kości piszczelowej oraz trzonu i szyjki kości udowej były oceniane po 10. tygodniach od wykonania operacji ORX lub Sham.

**Wyniki.** Niedobór androgenów wywołany orchidektomią zwiększał tempo obrotu metabolicznego kości nasilając resorpcję kości gąbczastej i zbitej. W kości gąbczastej istotnie zmniejszyła się szerokość beleczek kostnych w nasadzie i przynasadzie kości udowej, a w kości zbitej przyrost trzonu kości piszczelowej od okostnej i jamy szpikowej oraz powierzchnia kości korowej. Efektem wzrostu resorpcji było istotne zmniejszenie masy minerału, zawartości wapnia i fosforu w kościach oraz istotne osłabienie właściwości mechanicznych przynasady kości piszczelowej i trzonu kości udowej.

Wpływ tamsulosyny i silodosyny na przebudowę kości był zależny od poziomu androgenów. Stosowanie tamsulosyny lub silodosyny u szczurów z obecnością androgenów nie wpływało istotnie na przebudowę kości, natomiast u szczurów orchidektomizowanych przeciwdziało zmianom indukowanym niedoborem androgenów zapobiegając pogorszeniu właściwości mechanicznych kości gąbczastej i zbitej. Działanie prewencyjne silodosyny było silniejsze niż tamsulosyny i korelowało z selektywnością blokowania  $\alpha 1A$ -AR.

**Wnioski.** Podsumowując, blokada  $\alpha 1A$ -AR przez tamsulosynę lub silodosynę zapobiegała zaburzeniom przebudowy kości indukowanym niedoborem androgenów u szczurów.

## P35

### ADMINISTRATION OF UROSELECTIVE $\alpha 1A$ -BLOCKERS PREVENT DISORDERS OF BONE REMODELING INDUCED BY ORCHIDECTOMY IN RATS

Miozga R., Cegieła U., Pytlik M., Piskorz S.

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

**Key words:** *uroselective  $\alpha 1A$ -blockers, bone mechanical properties, tamsulosin, silodosin, orchidectomized rats, androgen deficiency*

**Objectives.** The effect of the sympathetic nervous system on bone is mainly related to the activation or blocking of  $\beta$ -adrenergic receptors, especially of  $\beta 2$  subtype. However, in vitro studies show that  $\alpha 1$ -adrenergic receptors ( $\alpha 1$ -AR) also play an important role in the regulation of growth and function of osteoblasts, and the drugs activating  $\alpha 1$ -AR may affect bone remodeling in a manner dependent on the circadian rhythm. It is demonstrated in the present study, that  $\alpha 1A$ -AR blockade affects bone remodeling in a manner dependent on the level of androgens.

**Aim.** The aim of the present study was to investigate the effect of tamsulosin and silodosin, uroselective  $\alpha 1A$ -AR antagonists, on bone remodeling in rats with the presence of androgens and with androgen deficiency induced by orchidectomy.

**Materials and methods.** Three-month-old Wistar rats were orchidectomized (ORX) or sham-operated under ketamine-xylazine anesthesia, and, after 7 days, divided into 6 groups (n=10): sham-operated control rats, sham-operated rats receiving tamsulosin or silodosin, orchidectomized control rats, orchidectomized rats receiving tamsulosin or silodosin. Tamsulosin (0.1 mg/kg) and silodosin (0.3 mg/kg) were administered by a gastric tube once daily, for 9 weeks (6 days a week). Bone mass and mineral mass, calcium and phosphorus content in the bone mineral, histomorphometric parameters of compact and cancellous bone, serum osteocalcin and C-terminal telopeptide of collagen type I levels, and mechanical properties of the tibial metaphysis and femoral diaphysis and neck were determined after 10 weeks of ORX or sham operation.

**Results.** Androgen deficiency induced by orchidectomy increased the bone turnover rate, increasing the resorption of cancellous and compact bone. In cancellous bone, the trabeculae

width in the epiphysis and metaphysis of the femur, and in compact bone, the growth on the periosteal and marrow cavity side and the marrow cavity area in the tibia significantly decreased. The increase in bone resorption resulted in a significant decrease in the mass of mineral, and calcium and phosphorus content in the bone mineral, as well as significant weakening of mechanical properties of the tibial metaphysis and femoral diaphysis.

The effect of tamsulosin and silodosin on bone remodeling was dependent on the level of androgens. The use of tamsulosin or silodosin in rats with the presence of androgens did not significantly affect bone remodeling, whereas it counteracted the effects induced by androgen deficiency, preventing deterioration of mechanical properties of cancellous and compact bone. The preventive effect of silodosin was stronger than that of tamsulosin, and correlated with a selectivity of  $\alpha 1$ -AR blockade.

**Conclusions.** In conclusion, blockade of  $\alpha 1$ A-AR by tamsulosin or silodosin prevented bone remodeling disorders induced by androgen deficiency in rats.