

Wpływ flutamidu i testosteronu na cechy wytrzymałościowe, architektoniczne oraz gęstość mineralną kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów

RADOSŁAW P. RADZKI, MAREK BIEŃKO, IWONA PUZIO, RAFAŁ FILIP*,
MAŁGORZATA KAPICA, TADEUSZ STUDZIŃSKI

Katedra Biochemii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin
*Pracownia Chorób Metabolicznych i Degeneracyjnych Tkanki Kostnej Instytutu Medycyny Wsi,
ul. Jaczewskiego 2, 20-950 Lublin

Radzki R. P., Bieńko M., Puzio I., Filip R., Kapica M., Studziński T.

Influence of flutamide and testosterone on mechanical, architectonical and bone mineral density of the femora and humera of broiler chickens

Summary

The purpose of the experiment was to determine the effects of a testosterone and flutamide-non hormonal blocker of androgen receptors supplied from the 21st to 42nd day of life on the mineralization processes of broiler chickens. The study was carried out on 60 birds (30 females and 30 males). The birds were divided into a control group, a group that received physiological saline at a dose of 3 ml/kg b.w./day p.o. (10 female/10 male), a group treated with testosterone (2 mg/kg b.w./day i.m. [10 female/10 male]) and a group that received flutamide (15 mg/kg b.w./day p.o.) (10 female/10 male). On the 42nd-day-of-life the birds were slaughtered, the femora and humera were isolated, cleaned of soft tissues and submitted for determination of mechanical parameters (ultimate strength, resilience and resistance), geometric properties (second moment of inertia, cross-sectional area and mean relative wall thickness) as well as planar bone mineral density. The obtained results document that flutamide has an influence on broiler chicken bones as a Selective Androgen Receptor Modulator. The agonistic influence of flutamide improved the mechanical, geometric and bone mineral density, mainly in the femora. Similar changes but more weakly marked were observed in the humera. Differentiation effects of flutamide between males and females were observed. The agonistic effect of flutamide was more potent in males than in females.

Keywords: flutamide, testosterone, bone, broiler

W 1889 r. francuski fizjolog Chatres Édouard Brown-Séquard na spotkaniu Société de Biologie w Paryżu obwieścił odkrycie metody „odmładzania ciała i duszy” dzięki zastrzykom ekstraktu uzyskiwanego z jąder psów i świnek morskich. Ten 72-letni wówczas profesor dowodził, iż terapia taka znacznie wzmogła jego siłę fizyczną oraz potencję intelektualną. Jego odkrycie doprowadziło do uznania mechanizmów „wydzielania wewnętrznego” (pojęcie to wprowadził w 1855 r. Claude Bernard) za podstawę organoterapii zastępczej (5). Odkrycie Séquarda doprowadziło w 1935 r. do zsyntetyzowania testosteronu, zapoczątkowując wielokierunkowe badania nad oddziaływaniem tego hormonu.

Wpływ testosteronu przejawia się w płciowym dymorfizmie kośćca, polegającym na różnicy masy i wielkości kości pomiędzy samicami a samcami. Oddziałując hamująco na osteoklastyczną resorpcję tkanki kostnej, są niezbędne do podtrzymania masy oraz kształtu kości u samców (17, 23). Stwierdzony został również pozytywny wpływ androgenów na gęstość tkanki kostnej u samców po zakończeniu wzrostu (27). Pięćdziesiąt lat temu Albright i Reifenstein jako jedni z pierwszych zaobserwowali pozytywny wpływ testosteronu w leczeniu

osteoporozy u mężczyzn. Spadek poziomu androgenów wywołany hypo- lub afunkcją gonad prowadzi do zmian osteoporotycznych tkanki kostnej, podobnie jak u kobiet w warunkach obniżonego poziomu estrogenów, zaś hormonalna terapia zastępcza (HTZ) testosteronem lub jego analogami znacznie poprawiała stan czynnościowy tkanki kostnej (2, 6, 21).

W 1981 r. wprowadzony został niesterydowy antyandrogen przeznaczony do leczenia chorych z zaawansowanym nowotworem gruczołu krokowego zarówno u ludzi, jak i zwierząt. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że flutamid jest „czystym” antyandrogenem nie wykazującym aktywności hormonalnej (18, 22). Antyandrogenowy typ oddziaływania wykorzystany został w terapii nowotworu gruczołu krokowego zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej (4, 19).

Celem badań była porównawcza ocena wpływu testosteronu oraz flutamidu będącego niehormonalnym blockerem receptorów androgenowych, podawanych od 21. do 42. dnia życia na właściwości wytrzymałościowe oraz cechy geometryczne, a także powierzchniową gęstość mineralną kości (BMD) udowej i ramiennej kurcząt brojlerów w wieku 42 dni.

Material i metody

Badania przeprowadzono na 30 kurkach i 30 kogutkach brojlerach rasy Hybro o średniej masie ciała ok. 800 g, utrzymywanych w warunkach przemysłowej fermi drobiu. Ze względu na odmienność dynamiki wzrostowej oraz efektów produkcyjno-hodowlanych kurczęta w 20. dniu życia, podzielono na grupę kurek i kogutków oraz umieszczono w uprzednio przygotowanych klatkach. Kurczęta żywiono standardową mieszanką pełnoporcjową Grower (mieszalnia pasz Agropol, Motycz k/Lublinka), zgodną z Normami Żywienia Drobiu oraz zapewniono stały dostęp do wody. Doświadczenie obejmowało okres od 21. do 42. doby życia. Kurczęta podzielono na grupę kontrolną, otrzymującą płyn fizjologiczny w dawce 3 ml *per os* (kurki/kogutki n = 10/10), Flutamid – bloker receptorów testosteronowych (Anpharm S.A., Polska) w dawce 15 mg/kg m.c./dobę *per os* (kurki/kogutki n = 10/10) lub testosteron (Testostronum Propionicum – Jelfa S.A., Polska) w dawce 2 mg/kg m.c./dobę w iniekcji domięśniowej (kurki/kogutki n = 10/10). W 42. dniu życia kurczęta poddano ubojowi, a następnie izolowano kości udowe, które badano w zakresie parametrów wytrzymałościowych, geometrycznych oraz powierzchniowej gęstości mineralnej (BMD).

Analiza cech mechanicznych kości przeprowadzona została w oparciu o trójpunktowy test ugięcia z wykorzystaniem aparatu obciążeniowego Instron 4302 sprzężonego z komputerem, rejestrującym w postaci wykresu zależność między siłą działającą prostopadłe do długiej osi kości a odkształceniem (11, 24). W badaniach zastosowano głowicę pomiarową o zakresie działania od 0 do 1 kN, a za kryterium oceny przyjęto siłę obciążającą przy stałej prędkości głowicy pomiarowej $V = 10$ mm/min. Kości umieszczano na specjalnie skonstruowanych podporach umożliwiających dostosowanie ich rozstawu do długości kości. Celem uniknięcia podparcia kości w częściach przynasadowych stosowano rozstaw podpór odpowiadający 40% długości kości (24).

Wytrzymałość mechaniczną kości oceniano na podstawie następujących parametrów:

- wartości siły maksymalnej, obliczonej z wartości określających tzw. punkt złamania, w którym następuje dezintegracja struktury kości (ryc. 1),
- wartości siły w punkcie przekraczania granicy sprężystości (W_y), obliczonej z tzw. punktu sprężystości, wyznaczonego odchyleniem stycznej od linii obrazującej zależność między siłą a odkształceniem (ryc. 1),
- wartości sztywności, określanej jako iloraz przyrostu działającej siły (W_y) do przyrostu odkształcenia w zakresie zmian prostoliniowych (d_y) (ryc. 1).

Na podstawie pomiarów zewnętrznych i wewnętrznych średnic kości w płaszczyźnie bocznej i AP określono właściwości geometryczne kości, takie jak:

- wtórny moment bezwładności w odniesieniu do osi poziomej wg wzoru:

$$I_x = 3,14 (B^3H - b^3h)/64,$$

- pole przekroju poprzecznego wg wzoru:

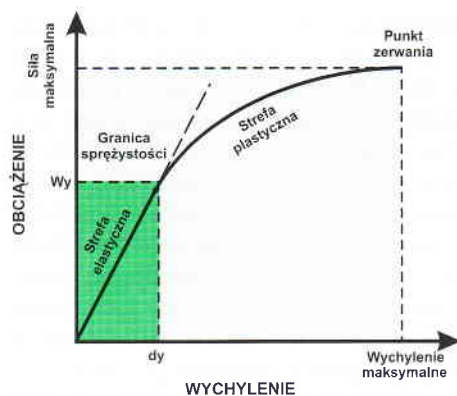
$$A = 3,14 (HB - hb)/4,$$

- średnią względną grubość wg wzoru:

$$MRWT = [(B - b)/b + (H - h)/h]/2 \quad (24),$$

gdzie: H – średnica zewnętrzna w płaszczyźnie bocznej; h – średnica wewnętrzna w płaszczyźnie bocznej; B – średnica zewnętrzna w płaszczyźnie AP; b – średnica wewnętrzna w płaszczyźnie AP.

Określono także powierzchniową gęstość mineralną – BMD (wyrażoną w gramach minerału kostnego na centymetr powierzchni) kości udowej i ramiennej, mierzone w części środkowej trzonu, z wykorzystaniem programu komputerowego



Ryc. 1. Schemat przedstawiający zależność między działającą siłą a odkształceniem kości w trójpunktowym teście ugięcia

z wzorcowym klinem aluminiowym o wzrastającej co 0,5 mm grubości stopni klina. Radiogramy wprowadzono do pamięci komputera w postaci pliku graficznego w formacie Tagged Image File (TIF). Wszystkie radiogramy wykonano tym samym aparatem rentgenowskim Multax 320, na kliszach tej samej serii, przy zachowaniu stałych warunków ekspozycji i wywoływano automatycznie.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu t-Studenta. Oceniano istotność różnic średnich wartości badanych parametrów pomiędzy grupami doświadczenia, osobno dla kurek i kogutków oraz zróżnicowanych funkcjonalnie i metabolicznie kości udowych i ramiennych.

Wyniki i omówienie

Spadek poziomu androgenów prowadzi u samców do zmian osteoporotycznych tkanki kostnej, podobnych do tych, które obserwujemy u samic w warunkach obniżenia poziomu estrogenów, a hormonalna terapia zastępcza testosteronem lub jego analogami znacznie poprawia gęstość mineralną i wytrzymałość kości (3, 16, 25). Mechanizm oddziaływania androgenów na tkankę kostną jest wciąż mało poznany. Androgeny, podobnie jak estrogeny, działają na tkankę kostną w sposób bezpośredni, za pośrednictwem specyficznych receptorów zlokalizowanych na osteoblastach, jak również pośrednio, poprzez inne czynniki wzrostowe oraz cytokiny (1, 13). Ochronny wpływ androgenów na tkankę kostną przejawia się również poprzez inhibicję osteoklastogenezy, na drodze hamowania syntezy interleukiny 6 (IL-6). Na podkreślenie zasługuje także wpływ testosteronu, najaktywniejszego z androgenów, na tkankę kostną po jego uprzedniej aromatyzacji do estrogenów (13, 14). Wpływ androgenów na tkankę kostną, polegający na oddziaływaniu na siłę i masę mięśniową, ma również znaczenie w pośrednim warunkowaniu cech kości (20).

Flutamid będący niesterydowym antyandrogenem, nie wykazującym aktywności hormonalnej, jest od ponad dwudziestu lat stosowany w terapii raka prostaty. Miejscem działania flutamidu jest ostatni etap cyklu biosyntezy androgenów i ich interakcji z receptorami w komórkach docelowych. Wchodzi on w połączenie z receptorami jądrowymi komórek docelowych, gdzie tworzy nieaktywne kompleksy. Blokada receptorów androgenowych uniemożliwia wiązanie się dihydrotestosteronu z białkiem tych receptorów w komórkach prostaty, co prowadzi do zahamowania aktywowanego dihydrotestosteronem wzrostu i podziału komórek raka prostaty. Nie został stwier-

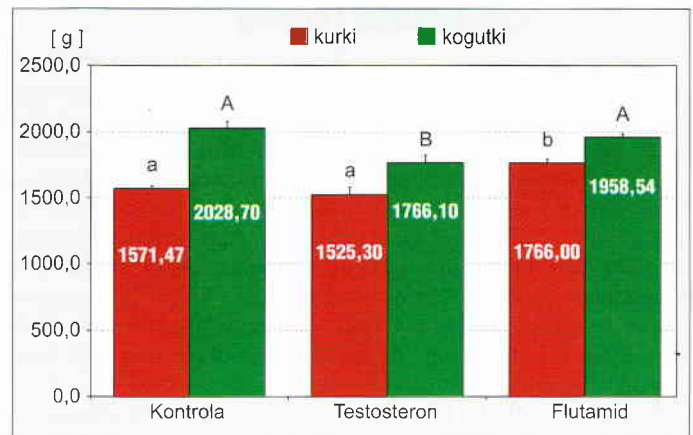
Radiograph Workshop 2.0. Analiza planarnej gęstości mineralnej kości przeprowadzona została w oparciu o metodę radiografii komputerowej, polegającej na porównawczej ocenie stopnia zaczerwienia kliszy rentgenowskiej przez kość oraz wzorcowy klin aluminiowy (8). Zdjęcia radiologiczne kości wykonywano razem

dzony hamujący wpływ flutamidu na syntezę testosteronu oraz na jego konwersję do dihydrotestosteronu (18). Brak jest dotychczas prac, które ujmowałyby wpływ flutamidu na właściwości fizyczne i geometryczne kości u ptactwa. Nieliczne badania, dotyczące oddziaływania flutamidu na układ kostno-szkieletowy, nie dają jednoznacznej oceny wpływu tego antyandrogeny na procesy metaboliczne zachodzące w tkance kostnej. Badania przeprowadzone przez Gouldinga i Golda (12) na szczurach wskazują na osteopeniczny charakter wpływu tego antagonisty receptorów testosteronowych. Dowodzą oni, że flutamid hamuje wpływ androgenów pochodzenia zarówno gonadального, jak i nadnerczowego. Wyrazem tego hamowania jest ograniczenie proliferacji i różnicowania się komórek kostnych, ograniczając w ten sposób proces formowania tkanki kostnej. Z drugiej strony na uwagę zasługują badania Hofbauera i wsp. (15). Wykazali oni, że zastosowanie flutamidu – niehormonalnego antyandrogeny, ograniczyło syntezę IL-6, cytokiny aktywizującej osteoklastogenezę i resorpcję tkanki kostnej, przez komórki linii osteoblastycznej. Wykazali oni zróżnicowaną odpowiedź tkankową i narządową na działanie flutamidu. Tego typu oddziaływanie sugeruje, że flutamid może być tzw. selektywnym modulatorem receptorów androgenowych.

Zastosowanie testosteronu w okresie od 21. do 42. doby kurcząt brojlerów nie wpłynęła na masę ciała kurek, zaś masa ciała kogutków była istotnie niższa ($p \leq 0,01$). Również kogutki otrzymujące flutamid cechowała statystycznie istotnie niższa masa ciała. Kurki tej grupy cechował statystycznie istotny wzrost masy ciała (ryc. 2) ($p \leq 0,01$).

Flutamid podawany przez okres 21 dni statystycznie istotnie zwiększył masę kości udowej i ramiennej zarówno u kurek jak i kogutków w porównaniu z grupą kontrolną oraz otrzymującą testosteron ($p \leq 0,01$) (tab. 1). Testosteron, stosowany w tym samym okresie, nie zmienił masy badanych kości w porównaniu z grupami kontrolnymi. Podobna tendencja obserwowana była w przypadku długości badanych kości. Kości kurcząt otrzymujących flutamid w dawce 15 mg/kg m.c./24 godz. były statystycznie istotnie dłuższe od kości kurek i kogutków grupy kontrolnej oraz otrzymującej testosteron ($p \leq 0,01$). Testosteron nie zmienił długości kości udowej oraz ramiennej ani kurek, ani kogutków w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 1).

Ocena siły maksymalnej warunkującej całkowitą dezintegrację struktury kości wykazała, że podawanie kurczętom flutamidu oraz testosteronu przez okres 21 dni statystycznie istotnie zwiększyło wartość badanego parametru w kości udowej w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2). Siła maksymalna kości udowej kurek i kogutków otrzymujących testosteron oraz bloker receptorów dla testosteronu była zbliżona. Flutamid istotnie zwiększył również siłę maksymalną kości ramiennej kurek w porównaniu zarówno z kurkami grupy kontrolnej, jak i otrzymującej testosteron ($p \leq 0,01$). Blokowanie receptorów androgenowych flutamidem statystycznie istotnie zwiększyło wytrzymałość mechaniczną kości ramiennej kogutków w porównaniu z grupą otrzymującą testosteron ($p \leq 0,01$), pozostając na zbliżonym do grupy kontrolnej poziomie (tab. 2).



Ryc. 2. Masa ciała kurcząt brojlerów ($n = 10$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Objaśnienie: statystycznie istotne różnice mas ciała kurek (małe litery) oraz kogutków (duże litery) zaznaczono nad kolumnami – $p \leq 0,01$

Granica sprężystości kości będąca maksymalną wartością w zakresie obciążeń elastycznych wykazywała podobną do siły maksymalnej tendencję zmian w przypadku kości udowej kogutków, u których flutamid i testosteron spowodowały statystycznie istotny jej wzrost ($p \leq 0,01$) (tab. 2). Statystyczny wzrost sprężystości po testosteronie obserwowano również w kościach udowych kurek ($p \leq 0,01$), zaś blokowanie receptorów dla testosteronu nie zmieniło wartości tego parametru w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości granicy sprężystości kości ramiennej kurek otrzymujących flutamid były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z grupą otrzymującą testosteron ($p \leq 0,01$). Kości ramienne kogutków nie wykazywały istotnych różnic wartości pomiędzy grupami (tab. 2).

Sztwywność kości określana jako zależność pomiędzy działającą siłą a jej odkształceniem w trójpunktowym teście ugięcia wykazywała statystycznie istotny wzrost wartości w kości udowej kurek i kogutków w następstwie działania testosteronu ($p \leq 0,01$) (tab. 2). Blokowanie flutamidem receptorów dla tego hormonu zwiększyło istotnie statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną, wartość tego parametru wyłącznie u kogutków ($p \leq 0,01$). Kości ramienne kogutków cechowały się zbliżonymi wartościami analizowanego parametru, zaś u kurek obserwowano

Tab. 1. Masa i długość kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów ($n = 10$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grupy kurcząt	Kość udowa				Kość ramienna			
	Kurki		Kogutki		Kurki		Kogutki	
Masa kości								
Kontrola	9,55 ^A	0,28	11,21 ^A	0,84	7,31 ^A	0,13	8,94 ^A	0,49
Testosteron	9,39 ^A	0,46	11,50 ^A	0,19	7,45 ^A	0,39	8,69 ^A	0,17
Flutamid	12,08 ^B	0,63	13,84 ^B	0,30	9,38 ^B	0,41	10,54 ^B	0,31
Długość kości								
Kontrola	7,20 ^A	0,14	7,29 ^a	0,32	6,94 ^a	0,12	6,89 ^A	0,16
Testosteron	7,22 ^A	0,13	7,65 ^A	0,09	6,83 ^A	0,12	7,10 ^A	0,08
Flutamid	7,92 ^B	0,13	8,10 ^{bb}	0,12	7,36 ^{bb}	0,14	7,53 ^B	0,05

Objaśnienia: statystycznie istotne różnice dla kości udowych oraz ramiennej kurek i kogutków zaznaczono w kolumnach literami: małymi – $p \leq 0,05$, dużymi – $p \leq 0,01$

statystycznie istotny wzrost wartości sztywności w odpowiedzi na działanie flutamidu ($p \leq 0,01$) (tab. 2).

Współcześnie twierdzi się, że mechaniczne cechy kości uwarunkowane są zarówno jakością materiału kostnego, jak również, związaną bezpośrednio z wytrzymałością na obciążenia, jego architekturą wynikającą z właściwości geometrycznych, jak: wtórny moment bezwładności, pole przekroju poprzecznego i średnia względna grubość ścian (9, 10).

Kości udowe kurek i kogutków otrzymujących flutamid cechował istotny statystycznie wzrost wartości wtórnego momentu bezwładności w porównaniu z grupą kontrolną oraz otrzymującą hormon ($p \leq 0,01$) (tab. 3). Kość udowa kogutków otrzymujących testosteron wykazywała nieistotnie statystycznie wyższe niż grupa kontrolna, wartości wtórnego momentu bezwładności, zaś u kurek parametr ten był statystycznie istotnie niższy niż w grupie kontrolnej ($p \leq 0,01$). Kurczęta otrzymujące testosteron w dawce 2 mg/kg m.c./24 godz. wykazywały statystycznie istotnie niższe wartości tego parametru w kościach ramiennych w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą kurcząt, u których blokowano receptor dla testosteronu flutamidem ($p \leq 0,01$). Kości ramienne kurek i kogutków otrzymujących flutamid cechowały się nieznacznie niższymi, w porównaniu z grupą kontrolną wartościami analizowanego parametru (tab. 3).

Flutamid zwiększył również pole przekroju poprzecznego kości udowej kurek i kogutków porównaniu z grupą kontrolną ($p \leq 0,01$) (tab. 3). Statystycznie istotny wzrost wartości tego parametru, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono również w kości udowej kogutków otrzymujących testosteron ($p \leq 0,01$). Pola przekroju kości ramiennych kurek poszczególnych grup były zbliżone, zaś u kogutków obserwowano statystycznie istotny spadek wartości tego parametru w grupach doświadczalnych w porównaniu z grupą kontrolną ($p \leq 0,01$) (tab. 3).

Testosteron zmniejszył średnicę jamy szpikowej, czego wyrazem był statystycznie istotny wzrost średniej względnej grubości ścian kości udowej kurek i kogutków w porównaniu z kurczętami grupy kontrolnej oraz otrzymującej flutamid ($p \leq 0,01$) (tab. 3). Stosowanie testosteronu zwiększyło również średnią względną grubość ścian kości ramiennych kurek ($p \leq 0,01$). Kość ramienna kogutków grupy kontrolnej oraz otrzymujących testosteron cechowała zbliżoną wartość analizowanego parametru, zaś w odpowiedzi na flutamid obserwowano istotny statystycznie spa-

Tab. 2. Parametry wytrzymałościowe kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów ($n = 10$; $\bar{x} \pm SEM$)

Grupy kurcząt	Kość udowa				Kość ramienna			
	Kurki		Kogutki		Kurki		Kogutki	
Siła maksymalna (N)								
Kontrola	227,96 ^{aA}	6,85	231,13 ^A	7,13	233,73 ^A	4,23	290,86 ^{AB}	5,41
Testosteron	258,07 ^b	9,85	333,31 ^B	11,33	220,79 ^{AB}	6,60	268,90 ^A	9,60
Flutamid	254,43 ^B	6,39	324,13 ^B	13,69	267,98 ^B	10,93	308,58 ^B	8,59
Granica sprężystości (N)								
Kontrola	125,84 ^A	7,48	137,81 ^A	8,24	147,61 ^{AB}	6,20	178,31	5,30
Testosteron	160,49 ^B	4,41	187,74 ^B	11,34	139,12 ^A	4,78	166,01	5,81
Flutamid	135,98 ^A	6,24	185,93 ^B	9,53	152,08 ^B	10,40	171,17	8,54
Sztywność (N/mm)								
Kontrola	150,32 ^A	3,64	154,33 ^A	9,61	173,48 ^A	3,35	205,11	4,36
Testosteron	183,55 ^B	7,93	221,34 ^B	4,70	176,07 ^{AB}	4,44	198,22	9,26
Flutamid	141,85 ^A	7,92	192,19 ^C	7,13	190,70 ^B	7,54	195,99	12,24

Objaśnienia: jak w tab. 1.

Tab. 3. Cechy geometryczne kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów ($n = 10$; $\bar{x} \pm SEM$)

Grupy kurcząt	Kość udowa				Kość ramienna			
	Kurki		Kogutki		Kurki		Kogutki	
Wtórny moment bezwładności (mm⁴)								
Kontrola	167,74 ^{aA}	6,18	216,06 ^A	15,36	88,08 ^A	8,24	127,11 ^A	6,22
Testosteron	141,31 ^{bb}	10,39	234,11 ^A	11,36	61,52 ^B	4,61	80,42 ^B	4,60
Flutamid	224,82 ^C	8,00	293,59 ^B	8,28	81,09 ^A	5,61	111,45 ^A	4,22
Pole przekroju poprzecznego (mm²)								
Kontrola	27,75 ^A	0,80	31,87 ^A	2,01	23,68	1,27	29,52 ^A	0,74
Testosteron	28,96 ^{bb}	1,49	39,30 ^B	1,05	21,02	0,75	24,60 ^B	1,08
Flutamid	33,32 ^{cc}	1,03	39,04 ^B	1,32	22,43	0,47	25,69 ^B	0,80
Średnia względna grubość ścian								
Kontrola	0,41 ^A	0,01	0,47 ^A	0,03	0,57 ^A	0,02	0,69 ^A	0,03
Testosteron	0,59 ^B	0,02	0,67 ^B	0,04	0,69 ^B	0,03	0,71 ^A	0,03
Flutamid	0,43 ^A	0,01	0,51 ^A	0,02	0,57 ^A	0,02	0,57 ^B	0,02

Objaśnienia: jak w tab. 1.

dek wartość średniej względnej grubości ścian ($p \leq 0,01$) (tab. 3). Potwierdza to obserwacje Turnera i wsp. (26), którzy twierdzą, że powstawanie kości szpikowej u ptaków stymulowane jest zarówno przez estrogeny, jak i androgeny oraz jej nierównomiernym rozmieszczeniu w organizmie.

Wprowadzone techniki radiodensytometryczne umożliwiły powtarzalne badanie masy kostnej (BMC), przy równoczesnej analizie kształtu i powierzchni analizowanej kości, a także wyliczenie tzw. powierzchniowej gęstości kości BMD (g/cm²). Metody radiodensytometryczne nie pozwalają wprawdzie na ostateczne rozpoznanie stanu klinicznego, niemniej dostarczają istotnych informacji ilościowych na temat masy kostnej oraz umożliwiają prognozowanie odporności mechanicznej kości i ryzyka złamań

u ludzi oraz u zwierząt. Ze względu na niski stopień napromieniowania oraz nieinwazyjność, stosowanie badań radiodensytometrycznych spowodowało istotny przełom w diagnostyce zaburzeń budowy tkanki kostnej. Wysoka powtarzalność i odtwarzalność wyników badań radiodensytometrycznych, a także możliwość ich wykonania w każdej pracowni radiologicznej to dodatkowe argumenty stanowiące o ich klinicznej przydatności (7, 8).

Gęstość mineralna kości udowej i ramiennej kogutków cechowała się istotnym statystycznie wzrostem wartości w odpowiedzi na testosteron oraz flutamid w porównaniu z kogutkami grupy kontrolnej ($p \leq 0,01$). Tendencję do wyższych wartości gęstości mineralnej wykazywały również badane kości kurek grup doświadczalnych w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 4).

Reasumując należy stwierdzić, że również prezentowane badania potwierdzają przydatność kurcząt, jako gatunku doświadczalno-modelowego, stwarzającego możliwość oceny wpływów farmakologicznych, żywieniowych, a także toksykologicznych na metabolizm tkanki kostnej (24). Atrakcyjność tego gatunku, jako modelowego, podnosi możliwość oceny wspomnianych oddziaływań na odmienne, pod względem czynnościowym oraz metabolicznym, kości udowe oraz ramiennie.

Właściwości fizyczne i geometryczne kości udowych i ramiennych kurcząt broilerów podlegają zróżnicowanym zmianom w następstwie stosowania testosteronu i flutamidu. Użycie metody trójpunktowego testu ugięcia w powiązaniu z analizą cech architektonicznych materiału kostnego, a także powierzchniową gęstością tkanki kostnej pozwala na ocenę wpływu hormonu oraz niesterydowego, syntetycznego liganda receptorów testosteronowych na procesy mineralizacyjne kości kończyn kurcząt brojlerów.

Oddziaływanie flutamidu na badane kości kurcząt brojlerów wykazuje cechy typowe dla selektywnego modulatora receptorów androgenowych i charakteryzuje się agonistycznym w odniesieniu do testosteronu wpływem na kość udową i ramienną kurcząt. Agonistyczne działanie flutamidu, w którego efekcie obserwowano poprawę właściwości mechanicznych, architektonicznych oraz gęstości mineralnej tkanki kostnej, jest szczególnie widoczne w przypadku kości udowej. Kość ramienna nie prezentowała tak dynamicznych zmian. Potwierdza to cytowane wcześniej obserwacje Gouldinga i Golda (12) dotyczące narządowego zróżnicowania w działaniu flutamidu. Uzupełnieniem tych obserwacji jest również stwierdzenie zróżnicowania efektów działania flutamidu pomiędzy kurkami i kogutkami. Agonistyczne, w stosunku do receptorów androgenowych, oddziaływanie flutamidu intensywniejsze było w przypadku kogutków niż kurek.

Podsumowując należy stwierdzić, że badanie i poznanie właściwości wytrzymałościowych kości w powiązaniu z cechami architektonicznymi oraz gęstością mineralną kości jest współcześnie oceniane jako jedno z najbardziej wartościowych postępowań umożliwiających obiektywną ocenę stanu czynnościowego kości, a także analizę zmian rozwojowych oraz wpływu różnorodnych czynników na procesy wzrostu, rozwoju i stopień mineralizacji układu kostno-skieletowego.

Tab. 4. Powierzchniowa gęstość mineralna kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów (n = 10; $\bar{x} \pm$ SEM)

Grupy kurcząt	Kość udowa				Kość ramienna			
	Kurki		Kogutki		Kurki		Kogutki	
Kontrola	0,68	0,027	0,67 ^A	0,021	0,61	0,016	0,63 ^A	0,015
Testosteron	0,74	0,021	0,78 ^B	0,020	0,63	0,024	0,69 ^B	0,016
Flutamid	0,72	0,020	0,76 ^B	0,020	0,67	0,021	0,71 ^B	0,020

Objaśnienia jak w tab. 1.

Piśmiennictwo

1. Abu E. O., Horner A., Kusec V., Triffitt J. T., Compston J. E.: The localization of androgen receptors in human bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 3493-3497.
2. Albright F., Reifstein E. C.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Osteoporosis. Williams and Wilkins, Baltimore (MD) 1948.
3. Bain J.: Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. *Can. Fam. Physician* 2001, 47, 91-97.
4. Brogden R. N., Chriss P.: Flutamid. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991, 1, 104-115.
5. Brown-Séguard C. É.: Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicule d'animaux. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1889, 5, 651-658.
6. Burd I. D., Bachmann G. A.: Androgen replacement in menopause. *Curr. Womens Health Rep.* 2001, 1, 202-205.
7. Czerwiński E., Szul H., Bąk A.: Radiodensytometryczna analiza zawartości mineralnej w przynależności kości promieniowej. *Post. Osteoartologii* 1995, 7, 37-44.
8. Czerwiński E., Hubner K., Wojnar L., Bajer M.: Computer analysis of the radiographic image of bones and joints. *Przeegl. Lek.* 1997, 54, 257-259.
9. Dyląg Z., Jakubowicz A.: Wytrzymałość materiałów. Tom I. Wydawnictwa Nauk.-Tech., Warszawa 1996.
10. Ferretti J. L., Capozza R. F., Mondelo N., Zanchetta J. R.: Interrelationships between densitometric, geometric, and mechanical properties of rat femora: inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J. Bone Miner. Res.* 1993, 8, 1389-1396.
11. Ferretti J. L., Gaffuri O., Capozza R., COUNTRY G., Bozzini C., Olivera M., Zanchetta J. R., Bozzini C. E.: Dexamethasone effects on mechanical, geometric and densitometric properties of rat femur diaphyses as described by peripheral quantitative computerized tomography and bending tests. *Bone* 1995, 16, 119-124.
12. Goulding A., Gold E.: Flutamid-mediated androgen blockade evokes osteopenia in the female rat. *J. Bone Miner. Res.* 1993, 8, 763-769.
13. Hansen K. A., Tho S. P.: Androgens and bone health. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1998, 16, 129-134.
14. Hofbauer L. C., Khosla S.: Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 140, 271-286.
15. Hofbauer L. C., Ten R. M., Khosla S.: The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14, 1330-1337.
16. Jin J. L., Tian C. G.: Testosterone and male osteoporosis. *Zhonghua Nan. Ke. Xue.* 2002, 8, 145-147.
17. Kung A. W.: Androgen and bone mass in men. *Asian J. Androl.* 2003, 5, 148-154.
18. LaBrie F.: Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamid. *Cancer* 1993, 72, 3816-3827.
19. Maeda O., Usami M.: Antiandrogen in prostate cancer. *Nippon Rinsho.* 2002, 60 Suppl. 11, 188-192.
20. Morley J. E.: Andropause, testosterone therapy, and quality of life in aging men. *Cleve. Clin. J. Med.* 2000, 67, 880-882.
21. Morley J. E., Perry H. M., III: Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 85, 367-373.
22. Neumann F., Topert M.: Pharmacology of antiandrogens. *J. Steroid Biochem.* 1986, 25, 885-895.
23. Nodelovitz M.: Androgen effects on bone and muscle. *Fertil. Steril.* 2002, 77 Suppl. 4, S34-S41.
24. Radzki R. P., Bieńko M., Puzio I., Studziński T.: Wpływ estradiolu i tamoksifenu na właściwości fizyczne kości udowej i ramiennej kurcząt brojlerów. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 1090-1094.
25. Romagnoli E., Paglia F., Dionisi S., De Geronimo S., Pepe J., Di Virgilio R., Minisola S.: Male osteoporosis: current treatments and future options. *Clin. Ter.* 2003, 154, 49-53.
26. Turner R. T., Rings B. L., Spelsberg T. C.: Skeletal effects of estrogen. *Endocrin. Revi.* 1994, 15, 275-300.
27. Yialamas M. A., Hayes F. I.: Androgens and the ageing male and female. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 17, 223-236.

Adres autora: Radosław Piotr Radzki, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin; e-mail: radpio@hortus.ar.lublin.pl