

КОРРЕКЦИЯ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

УДК 616.72-002-092.4

<https://doi.org/10.7816/RCF17443-50>© А.А. Байрамов^{1,3}, Е.И. Маевский², П.Д. Шабанов³¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;² ФГБУ «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино-на-Оке;³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Байрамов А.А., Маевский Е.И., Шабанов П.Д. Коррекция костного ремоделирования при экспериментальном остеопорозе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 43–50. <https://doi.org/10.7816/RCF17443-50>

Поступила: 02.10.2019

Одобрена: 15.11.2019

Принята: 18.12.2019

В экспериментальной работе проанализирована фармакологическая эффективность антиостеопорозного препарата, созданного на основе комплекса солей янтарной кислоты, в сопоставлении с препаратом сравнения. По данным применения методов атомно-абсорбционной спектроскопии и пламенной фотометрии бедренной кости доказана высокая эффективность нового препарата в коррекции индуцированной патологии в экспериментальной модели остеопороза

у крыс. Полученные данные свидетельствуют, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удастся достигнуть достаточного насыщения костной ткани кальцием без перегрузки организма его избытком.

◆ **Ключевые слова:** остеопороз; соли янтарной кислоты; экспериментальная модель; биологическая эффективность; костная ткань.

CORRECTION OF BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS

© A.A. Bairamov^{1,3}, E.I. Maevsky², P.D. Shabanov³¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino-on-Oka, Russia;³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bairamov AA, Maevsky EI, Shabanov PD. Correction of bone remodeling in experimental osteoporosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):43-50. <https://doi.org/10.7816/RCF17443-50>

Received: 02.10.2019

Revised: 15.11.2019

Accepted: 18.12.2019

The experimental work analyzes the evaluation of the pharmacological efficacy of 3 experimental samples of the anti-osteoporotic preparation, created on the basis of salts of succinic acid in comparison with the comparison drug. On the experimental model of osteoporosis, according to the application of atomic absorption spectroscopy and flame photometry of the femur, the high efficiency of the new drug in the correction of induced pathology has

been proved. The data obtained indicate that when acid salts of the natural conformer of succinic acid are used, it is possible to achieve sufficient saturation of bone tissue with calcium without overloading the body with excess calcium.

◆ **Keywords:** osteoporosis; salts of succinic acid; experimental model; biological efficiency; bone tissue.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз представляет собой проблему во всем мире с важными клиническими и экономическими последствиями [19, 25]. Действительно, переломы, связанные с остеопорозом, являются причинами значительного увеличения заболеваемости, инвалидности и смертности, особенно у пожилых людей, что имеет значительные последствия для расходов на здравоохранение [19, 21, 25].

По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз (ОП) сегодня представляет собой

одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, раком и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Остеопороз и вызываемые им переломы являются основной причиной болезни, нетрудоспособности и смерти и составляют огромную статью расхода в здравоохранении [24, 27, 28]. Женщины в период постменопаузы наиболее уязвимы и чаще подвержены остеопорозу по сравнению с мужчинами — 80 % всех пациентов с ОП составляют женщины [24, 27].

Остеопороз — это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [29]. По данным Европейского фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, или IOF (2010)), ОП страдают около 75 млн человек в Европе, США и Японии [22, 23, 28]. По прогнозам IOF, к 2050 г. в связи с увеличением продолжительности жизни во всем мире, переломы костей тазобедренного сустава вследствие ОП увеличатся на 240 % у женщин и 310 % у мужчин. Инвалидность вследствие ОП в странах Европы по частоте превышает таковую от рака (за исключением рака легких) и сравнима с различными хроническими неинфекционными заболеваниями (ревматоидный артрит, астма и артериальная гипертензия) [22, 26, 28, 30].

Согласно исследованиям НИИ ревматологии РАМН (Москва) в России ОП имеют 33,8 % женщин и 26,9 % мужчин старше 50 лет, у 43,3 % женщин и 44,1 % мужчин определяются признаки остеопении. Таким образом, ОП в России страдают 14 млн человек (10 % населения страны), у 20 млн состояние минеральной плотности кости соответствует остеопении, и 34 млн жителей страны имеют реальный риск остеопоротических переломов. Ожидается, что в связи с постарением населения число больных ОП в России вырастет на $\frac{1}{3}$ к 2050 г. [5]. Оценка мировой тенденции показала, что только за счет старения популяции земного шара частота переломов, например шейки бедра, в период с 2005 по 2050 гг. должна увеличиться в два раза [21].

В последние десятилетия проблема ОП приобрела особое значение в результате увеличения в популяции людей пожилого и старческого возраста и, в частности, количества женщин в постменопаузальном периоде. Около одной трети общей продолжительности жизни женщин приходится на период постменопаузы, что увеличивает вероятность развития как постменопаузального, так и сенильного остеопороза. В связи с увеличением числа пожилых людей это заболевание становится медико-социальной проблемой [9, 12]. Женщины в постменопаузе подвержены повышенному риску остеопороза, и, по оценкам, в США около 40 млн женщин имеют низкую минеральную плотность кости [18]. Известно, что такая потеря минеральной плотности костей и, как следствие, ухудшение структуры костей приводят к увеличению риска переломов [2, 20].

Недостаточную эффективность предложенных программ профилактики и лечения остеопороза можно объяснить более сложными механизмами его развития, чем простой дефицит кальция [2]. Поэтому необходимо использовать для лечения и профилактики ОП такие методы или препараты, которые отвечают биологии возрастного развития и патофизиологии развития ОП. Существенным вкладом в решение проблемы распространения ОП может стать

создание препаратов на основе уникальных биологически активных соединений.

Новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза, а также дефицита витамина D₃ в частности, является применение в лекарственной терапии комплекса кислых солей янтарной кислоты, потенциально влияющих на усвоение макро- и микроэлементов костной тканью, на биотрансформацию витамина D₃ и повышающих биодоступность его активных форм в организме [8, 10, 11, 15].

Целью исследования являлось выполнение работ по скринингу биологической активности трех образцов препарата, созданного на основе кислых солей янтарной кислоты, на экспериментальной модели остеопороза, в сопоставлении с препаратом сравнения, по данным атомно-абсорбционной спектроскопии и пламенной фотометрии для определения элементного состава костной ткани (бедренной кости).

Данное исследование входит в комплекс доклинических исследований, необходимых для регистрации продукта (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). Объектом исследования являлся создаваемый лекарственный препарат и самки крыс с экспериментально индуцированным остеопорозом. Тестируемый объект — композитный препарат на основе комплекса солей янтарной кислоты (Патент РФ № 2582973 от 10.03.2015 г. «Антиостеопорозное средство». Патентообладатель: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Авторы: Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Маевский Е.И., Гринев Е.Н., Шляхто Е.В.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. В эксперимент были взяты 32 половозрелые самки крыс линии Вистар в возрасте 8–10 мес. В соответствии с задачей исследования была создана экспериментальная модель остеопороза у самок крыс. У 24 самок была проведена операция двусторонней овариоэктомии с последующим периодическим введением глюкокортикоидных препаратов для усугубления явлений остеопороза. Для определения развития и степени остеопороза и возможности его коррекции использовали метод рентгеноденситометрии, измеряли весовые характеристики и содержание кальция методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Длительность набора животных в исследование составила 10 дней. Длительность опыта — 20 дней (результат 20-кратного введения средней дозы препарата).

Сравниваемые группы. Все самки крыс с экспериментальной моделью остеопороза, включенные в исследование, были разделены на 3 группы, интактные самки крыс служили контролем: группа 1 — интактный контроль (животные в возрасте 8–10 мес. без овариоэктомии, $n = 8$); группа 2 — овариоэкто-

мированный (активный) контроль (ничего не получали, кроме корма и воды, $n = 8$); группа 3 — овариоэктомизированные самки (получали препарат ХЗ, $n = 8$); группа 4 — овариоэктомизированные самки (получали препарат сравнения S (Кальцимин), $n = 8$).

Рандомизация была начата через 8 дней после отбора животных, для оперированных самок крыс — через неделю после проведения операции. Животные были рассажены по клеткам в экспериментальной комнате по 4–5 особей в одну клетку и через 4 дня были взяты на операцию овариоэктомии, которая была выполнена на всей популяции отобранных животных в течение 3 сут.

Этические принципы. Исследования проведены в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP).

Выбор дозы и назначение препаратов. Животные опытных групп получали препарат ХЗ (антиостеопорозное средство, описанное в патенте, 62,5 мг/кг) и препарат сравнения S1 (Кальцимин, ФРГ, 75 мг/кг) в виде монотерапии в хроническом опыте для лечения экспериментально индуцированного остеопороза у самок крыс. Всем опытным животным препараты давали 1 раз в день в течение 20 дней внутрь. Разовую дозу препарата рассчитывали на основании «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», М.: МЗ РФ, 2005, с учетом пересчетного коэффициента, относительно дозы планируемой для человека.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метод экспериментального остеопороза

Суть метода заключается в двустороннем хирургическом удалении яичников у самок крыс, с последующим двукратным введением преднизолона. Для эксперимента использованы интактные самки крыс линии Вистар 8–10-месячного возраста весом 240–260 г. Двусторонняя овариоэктомия проведена в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве Бунока (1968). Животных наркотизировали эфиром и фиксировали на операционном столе в положении на животе. Шерсть на спине от тазовой области до реберной дуги выстригали, кожу обрабатывали спиртом и разбавленным спиртовым раствором иода. Скальпелем делали продольный разрез длиной 1,5–2 см по средней линии спины. Передвигая разрез поочередно налево и направо, делали прокол в задней части брюшной полости. Найдя правый или левый рог матки, выводили его через прокол наружу, находили яичник и электрокаутером отсекали его от рога матки. Аналогично удаляли и второй яичник. Проколы брюшины и надраз спину обрабатывали стрептоцидом. Ушивали спин-

ной разрез и шов обрабатывали 5 % иодной настойкой. После операции животных помещали в чистую клетку, в течение первых 4–5 дней проводили ежедневную обработку раны дезинфицирующими средствами. Заживление раны произошло на 7–9 день. Через 3 недели после операции самкам крыс вводили раствор преднизолона внутривенно в дозе 25 мг/кг. Второе введение осуществляли с интервалом 15 дней.

Изучение минерального компонента костной ткани

Элементный анализ костной ткани бедра выполнен с помощью атомно-адсорбционной спектроскопии (спектрометр фирмы Varian) после гравиметрического исследования (лабораторных электронных весов ВЛКТ, замер с точностью до 1 мг), включавшего оценку влажной массы бедренных костей, сухой массы после высушивания (в термостате при температуре 95–102 °С). Порядок исследования: сначала определяли влажную массу очищенных от мышц бедренных костей крыс, затем массу высушенных костей, далее проводили озоление костей, сжигая их в муфельной печи для анализа зольности (расчета степени минерализации). Полученную золу подготавливали к атомно-адсорбционной спектроскопии и пламенной фотометрии для определения элементного состава (K, Na, Ca, Mg, Zn) костной ткани (бедренной кости) с целью оценки фармакологических свойств разработанного препарата с препаратом сравнения.

Изучение органического компонента костной ткани

Состояние обмена коллагена в костной ткани оценивали по содержанию в гомогенате эпифиза бедренной кости суммарного коллагена, рассчитанного по количеству оксипролина [16].

Метод рентгеноденситометрии и атомно-адсорбционной спектроскопии

Рентгеноденситометрию выполняли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по окончании кормления животных препаратом. Элементный анализ костной ткани бедра выполнен с помощью атомно-адсорбционной спектроскопии (спектрометр фирмы Varian) после гравиметрического исследования (лабораторные электронные весы ВЛКТ, замер с точностью до 0,5 мг), включавшего оценку влажной массы бедренных костей, сухой массы после высушивания (в термостате при температуре 95–102 °С, поскольку при 104 °С начинается испарение жиров кости), массы золы, полученной при сжигании костей в муфельной печи. Порядок исследования: сначала определяли влажную массу костей, затем массу высушенных костей, далее проводили озоление костей, сжигая их в муфельной печи для анализа зольности и расчета степени минерализации. Полученную золу подготавливали к атомно-адсорбционной спектроскопии и пламенной

фотометрии для определения элементного состава (K, Na, Ca, Mg, Zn) костной ткани (бедренной кости) с целью оценки фармакологических свойств разработанного препарата в сопоставлении с препаратом сравнения.

Статистика

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$. Для визуализации статистических данных в виде графика использовали «ящичковые» диаграммы Тьюки (метод описательной статистики — одномерное распределение вероятностей). Обработка программой Origin PRO (версия 8.5.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнительное исследование основных показателей органического и минерального компонентов костной ткани и массовых характеристик бедренной кости у самок крыс с экспериментально индуцированным остеопорозом.

Содержание основных элементов костной ткани: изучение минерального компонента. Исследование минерального компонента костной ткани проводили в рамках основного этапа выполнения доклинического исследования, был изучен элементный состав костной ткани и описаны наиболее значимые изменения минерального компонента.

В табл. 1 приведены данные содержания основных элементов кости при экспериментальном ОП и на фоне терапии препаратами ХЗ и S1.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, на фоне терапии препаратами ХЗ и S1 происходит динамическое изменение содержания основных макроэлементов в костной ткани, особенно выделяется резкий прирост содержания кальция.

Для того чтобы ориентировочно оценить, как меняется содержание кальция относительно водного внеклеточного и внутриклеточного объема кости, мы рассчитали отношение содержания кальция к натрию (принято, что большая часть натрия вне клет-

ки) и отношение содержания кальция к содержанию калия (приняв, что основная часть калия находится внутри клеток). Получилось, что при экспериментальном ОП имеет место увеличение обводнения внеклеточного пространства, судя по падению отношения Ca/Na, и некоторое обывествление клеток, так как отношение Ca/K возрастает. Самые драматические изменения происходят при перегрузке организма избытком Ca, когда крысы получают стандартный препарат против ОП, обогащенный кальцием и витамином D₃. При этом возрастает и внеклеточное, и внутриклеточное содержание кальция, хотя влажный и сухой вес увеличиваются меньше, чем при приеме препарата ХЗ. Препарат ХЗ, несмотря на отсутствие перегрузки кальцием и витамином D₃, также несколько повышает оба отношения, но не столь драматическим образом. Полученные данные свидетельствуют, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удается достигнуть достаточного насыщения костей кальцием без перегрузки организма кальцием. Такая динамика кальция, по-видимому, позитивно влияя на рентгеноденситометрическую картину, вводит в заблуждение врача, так как рентгеноденситометрия считается стандартным методом оценки степени ОП. Однако по данным этого метода невозможно даже ориентировочно оценить, дает ли минеральный кальций прирост плотности или органически связанного кальция в костной ткани. В этом отношении в эксперименте безусловно легче решить эту проблему, хотя бы по соотношению кальция к «водным» элементам — калию и натрию. Для более точного суждения, что происходит в костной ткани, необходимо исследование клеточного состава (соотношения остеокластов и остеобластов) и ультраструктурное электронно-микроскопическое исследование с анализом конкретных мест локализации кальция в костной ткани.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удается достигнуть достаточного насыщения костей кальцием без перегрузки организма его избытком. Такая динамика кальция позитивно влияет на рентгеноденситометрическую картину. Несмотря на относительно небольшой прирост зольности кости, из представ-

■ Таблица 1. Содержание основных элементов, наиболее представленных в ткани бедренной кости, при овариоэктомии и приеме препаратов ХЗ или S1

Элементы	Группы			
	Интактный контроль (контроль 1)	Овариоэктомированные (контроль 2)	Овариоэктомированные + ХЗ	Овариоэктомированные + S1
Кальций	307,8 ± 38,4	284,9 ± 30,9	354,3 ± 62,0*	480,8 ± 59,0*
Магний	15,1 ± 1,8	16,7 ± 2,3	13,8 ± 2,2*	9,1 ± 3,1*
Отношение Ca/Na	19,6 ± 3,5	16,4 ± 2,1	24,4 ± 3,7*	21,9 ± 3,2*
Отношение Ca/K	196,1 ± 22,8	215,8 ± 21,3	338,6 ± 44,8*	214,7 ± 28,3

Примечание. Данные представлены в единицах весовой концентрации элемента на единицу веса влажной костной ткани (мг/г).

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ленных данных видно, что содержание кальция возрастает существенно при одновременном росте влажной и сухой массы. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что в данном случае увеличилось содержание кальция, связанного с органической компонентой костной ткани при использовании препарата ХЗ.

Массовые характеристики и озоленность бедренных костей. В процессе работы проводили определение массовых характеристик костной ткани — оценку изменения влажной и сухой массы, а также зольности бедренной кости у экспериментальных животных при многократном пероральном введении тестируемого препарата.

Как видно из полученных данных (табл. 2), композиция препарата ХЗ способствует статистически значимому повышению влажной массы бедра у самок по сравнению с овариэктомированными самками (контроль 2), при этом отличия от интактных животных становятся не существенными. Назначение препарата сравнения S1 также способствует значимому повышению влажной массы бедра у самок при экспериментальном ОП и, в отличие от полученных данных у опытной группы, в сравнении с контрольными животными становятся не существенными.

Под влиянием препарата ХЗ сухая масса бедренной кости у опытных животных с ОП возрастает до уровня, не отличающегося статистически от такового у интактных самок крыс.

Полученные данные свидетельствуют, что препарат сравнения S1 увеличивает сухой вес при экспериментальном ОП практически до уровня интактных самок, но в меньшей степени, чем препарат ХЗ. Кроме того, препарат ХЗ способствует поддержанию зольности бедренной кости на уровне интактных животных, несмотря на выраженный остеопороз. По эффективности предотвращения падения веса зольности бедренной кости у самок крыс после развития выраженного ОП препараты располагаются по степени убывания их активности в следующем порядке: ХЗ > S1. По параметрам влажной массы и сухой массы препараты располагаются в том же порядке. Однако по параметру зольности статистически значимо предотвращают уменьшение минерализации кости только ХЗ и в меньшей степени S1. В целом, наиболее эффективным препаратом оказался ХЗ.

Таким образом, препарат ХЗ на основе кислых солей янтарной кислоты способствует восстановлению рентгеноденситометрической плотности и массовых характеристик бедренной кости у животных с экспериментальным индуцированным ОП почти до нормального уровня.

Результаты определения содержания оксипролина в бедренной кости — изучение органического компонента костной ткани. Из приведенных данных (см. рисунок) видно, что эффективность предлагаемого антиостеопорозного средства (ХЗ)

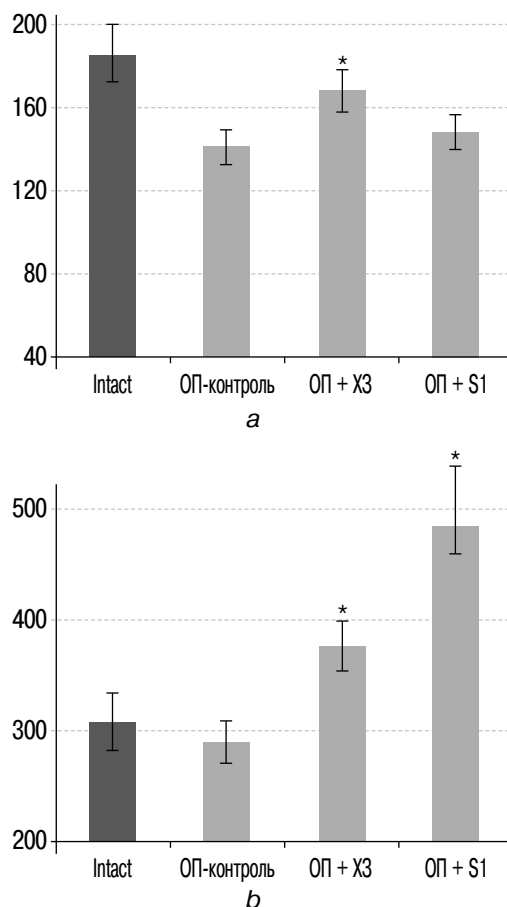


Рис. а — сравнительное содержание коллагена (по оксипролину в ммоль/кг); **б** — кальция (в мг/г) в губчатой костной ткани у самок крыс с экспериментальным остеопорозом. ОП — оксипролин. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

■ Таблица 2. Данные по измерению массовых характеристик и рентгеноденситометрической плотности бедренных костей самок крыс после овариэктомии и приема исследуемых препаратов ($M \pm m$)

Параметры бедренной кости	Группа			
	интактный контроль (контроль 1)	овариэктомированные (контроль 2)	овариэктомированные + ХЗ	овариэктомированные + S1
Масса влажной бедренной кости	383,5 ± 59,2	260,2 ± 30,9	369,2 ± 56,9*	352,8 ± 49,8*
Масса сухой бедренной кости	319,7 ± 45,5	217,9 ± 38,9	308,8 ± 47,7*	282,9 ± 53,1*
Масса озоленной бедренной кости	217,9 ± 30,2	149,7 ± 26,3	213,8 ± 39,8*	185,1 ± 32,4
Рентгеноденситометрия бедренной кости	0,177 ± 0,01	0,165 ± 0,01	0,177 ± 0,01	0,173 ± 0,01

Примечание. Данные представлены в единицах весовой концентрации элемента на единицу веса влажной костной ткани (мг/г). * $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем (контроль 1).

достаточна для увеличения белкового матрикса костной ткани и восстановления органического компонента костной ткани до сопоставимого уровня по сравнению с контрольной группой и препаратом сравнения. При этом препарат ХЗ в отличие от препарата сравнения более мягко увеличивает содержание кальция в костной ткани, без явной кальциевой перегрузки, что может увеличивать ломкость костной ткани.

Состояние обмена коллагена в костной ткани оценивали по содержанию в гомогенате эпифиза бедренной кости суммарного коллагена, рассчитанного по количеству оксипролина [16]. Изменение содержания коллагена позволяет судить о характере изменений в белковом матриксе костной ткани. На ускорение синтеза коллагена указывает увеличение содержания суммарного коллагена в костной ткани по сравнению с контрольной группой. Содержание оксипролина после терапии препаратами увеличивается в разной степени. Препарат ХЗ значительно увеличивал содержание оксипролина на 18,2 % ($p < 0,05$), хотя и не достигал значений интактной группы, возможно, из-за кратковременности назначения и особенностей метаболизма костной ткани, что предполагает более длительное назначение препаратов для восстановления и завершения костного ремоделирования.

Таким образом, 20-дневное пероральное введение препарата ХЗ значительно увеличивало содержание суммарного коллагена в костной ткани по сравнению с контрольной группой и препаратом сравнения.

Проведенное исследование показало, что препарат ХЗ обеспечил повышение эффективности профилактики и лечения «постменопаузального» остеопороза (экспериментальная модель). Использование кислых солей природных конформеров янтарной кислоты в составе нового препарата вследствие увеличения биодоступности самой янтарной кислоты обеспечивает действие на сигнальные системы, высокую биодоступность и усвоение макроэлементов (Ca, Zn, Mg) из препарата. Препарат оказался достаточно эффективным для того, чтобы при 18-кратном введении в течение 20 дней в дозе 62,5 мг/кг оказать выраженный антиостеопорозный эффект. При 18-кратном введении в течение 20 дней в дозе 62,5 мг/кг препарат оказал достаточно выраженный антиостеопорозный эффект.

Из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются наиболее сильными модуляторами орфановых рецепторов, кальциевых каналов L-типа, активируют аккумуляцию Ca^{2+} внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикуломом и митохондриями, активируют лимитирующий этап в метаболизме холестерина — вход в митохондрий и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [6–8, 11, 13]. В настоящем экспериментальном исследовании сукцинатсодержащий комплексный препарат повышал индекс массы костной ткани, увеличивал синтез

эстрогенов и андрогенов в условиях гормонального дефицита [8, 30]. Ожидаемый результат от внедрения технологии — эффективная терапия в профилактике и лечении ОП, дефиците витамина D_3 и, соответственно, снижение количества опорно-двигательных, эндокринных и кардиоваскулярных заболеваний, уменьшение риска инвалидизации и преждевременной смерти [1, 3, 4, 8, 11, 14].

Экспертный анализ и первичный контроль специфической активности показали, что предлагаемое антиостеопорозное средство может способствовать более эффективному лечению и профилактике возрастного и постменопаузального остеопороза. Биодоступность используемых в составе нового препарата кислых солей янтарной и фумаровой кислот увеличена за счет использования их природных конформеров и гидратных солей этих конформеров, обладающих повышенной проницаемостью и усвояемостью в отношении низких доз макро- и микроэлементов, что в свою очередь способствует более эффективному торможению развития остеопороза, влияя на соотношение активности остеокластов и остеобластов. Использование относительно малых доз комбинированного препарата и отсутствие перегрузки со стороны кальция и витамина D_3 способствуют уменьшению возможных проявлений побочных эффектов лекарственной терапии [6–8, 10, 11, 15, 17].

Массовые характеристики бедренной кости показывают эффективность препарата ХЗ в костном ремоделировании — отмечается пропорциональный рост показателей органического и минерального компонентов костной ткани. Так, несмотря на относительно небольшой прирост зольности кости, содержание кальция возрастает существенно при одновременном росте общего коллагена костной ткани, а также влажной и сухой массы. Это позволяет сделать заключение, что в данном случае увеличилось содержание кальция, связанного с органической компонентой костной ткани. Прирост значений рентгеноденситометрической плотности бедренной кости также свидетельствует о нарастании удержания кальция под влиянием ХЗ не в виде хрупкой минеральной соли, а в значительной мере в составе структурных органических компонентов костной ткани.

Таким образом, доказана специфическая антиостеопорозная активность нового препарата ХЗ. Также об этом свидетельствует показатель зольности костной ткани. Несмотря на относительно небольшой прирост зольности кости, из представленных данных видно, что содержание кальция существенно возрастает при одновременном росте влажной и сухой массы. В этом случае мы имеем право считать, что увеличилось содержание кальция, связанного с органической компонентой костной ткани. Следовательно, прирост значений рентгеноденситометрической плотности бедренной кости свидетельствует о нарастании удержания кальция под влиянием ХЗ не в виде хрупкой минеральной соли, а в значительной мере в составе структурных органических компонент костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанное и исследуемое нами антиостеопорозное средство может способствовать более эффективному лечению и профилактике возрастного и постменопаузального остеопороза. Основываясь на полученных данных, есть веские основания считать, что разрабатываемая технология лечения остеопороза может оказаться более эффективной, чем принятые в настоящее время схемы, которые связаны с перегрузкой организма кальцием, когда увеличение плотности костной ткани в значительной степени обусловлено не обогащением органической компоненты кальцием, а довольно резким возрастанием минерализации и последующей хрупкости костной ткани. При избранном способе лечения будет уменьшена вероятность риска инвалидизирующих переломов, и соответственно снижены финансовые затраты на профилактику, лечение и поддержание жизнедеятельности пациенток, страдающих постменопаузным остеопорозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность, перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 343 с. [Bernshteyn L.M. Onkoendokrinologiya. Traditsii, sovremennost', perspektivy. Saint Petersburg: Nauka; 2004. 343 p. (In Russ.)]
2. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патифизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – М.: Бином, 2010. – 335 с. [Ket-tayl VM, Arki RA. Patofiziologiya endokrinnoy sistemy. Per. s angl. Moscow: Binom; 2010. 335 p. (In Russ.)]
3. Котельников Г.П., Булгаков С.В. Остеопороз. – М.: GEOTAR-Медиф. 2010. 504 с. [Kotel'nikov GP, Bulgakov SV. Osteoporoz. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 504 p. (In Russ.)]
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсону. Репродуктивная эндокринология. Перевод с английского. – М.: Рид Элсивер, 2011. – 410 с. [Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski KS, Larsen PR. Endokrinologiya po Vil'yamsonu. Reproductivnaya endokrinologiya. Perevod s angliyskogo. Moscow: Rid Elsiver; 2011. 410 p. (In Russ.)]
5. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 14. – № 2. – С. 7–10. [Lesnyak OM. Osteoporosis audit in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;14(2):7-10. (In Russ.)]
6. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Хаустова Я.В., и др. Вновь о препаратах, содержащих сукцинат // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 91–92. [Maevskiy EI, Grishina EV, Khaustova YV, et al. Vnov' o preparatakh, soderzhashchikh suksinat. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(1):91-92. (In Russ.)]
7. Маевский Е.И., Рошценфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. – Пушино: ИТЭБ РАН, 2001. – 155 с. [Maevskiy EI, Roshchenfel'd AS, Grishina EV, Kondrashova MN. Korrektsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhanii funktsiy mitokhondriy. Pushino: ITEB RAN; 2001. 155 p. (In Russ.)]
8. Маевский Е.И., Учитель М.Л., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Коррекция гормональной активности субстратными композициями у мужчин и женщин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2–3. – С. 55–56. [Maevskiy EI, Uchitel' ML, Bayramov AA, Shabanov PD. Korrektsiya gormonal'noy aktivnosti substratny mi kompozitsiyami u muzhchin i zhenshchin. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(2-3):55-56. (In Russ.)]
9. Медицина климактерия / Под редакцией В.П. Сметник. – Ярославль: Литера, 2006. – 848 с. [Meditsina klimakteriya. Ed. by VP Smetnik. Yaroslavl': Litera; 2006. 848 p. (In Russ.)]
10. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности. / Под ред. М.Н. Кондрашовой, В.В. Дынника, Ю.Г. Каминского, и др. – Пушино, 1978. – 182 с. [Mitokhondrial'nye protsessy vo vremennoy organizatsii zhiznedeyatel'nosti. Ed. by MN Kondrashova, VV Dynnik, YuG Kaminskiy, et al. Pushchino; 1978. 182 p. (In Russ.)]
11. Митохондрий в патологии. / Под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского, Е.В. Гришина. – Пушино, 2001. – 258 с. [Mitokhondriy v patologii. Ed. by M.N. Kondrashova, Y.G. Kaminskiy, E.I. Maevskiy, E.V. Grishin. Pushchino; 2001. 258 p. (In Russ.)]
12. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз. – Киев, 2001. – 256 с. [Povoroznyuk VV, Grigor'eva NV. Menopauza i osteoporoz. Kiev; 2001. 256 p. (In Russ.)]
13. Риггз Б.Л., Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. – М.: Бином, 2000. [Riggz BL, Melton D. Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie. Moscow: Binom, 2000. (In Russ.)]
14. Стивен Ходжкин. Клиника Мэйо об остеопорозе. Перевод с английского. – М.: Астрель, АСТ, 2007. – 237 с. [Stiven Khodzhkin. Klinika Mayo ob osteoporozе. Perevod s angliyskogo. Moscow: Astrel', AST; 2007. 237 p. (In Russ.)]
15. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушино, 1976. – 255 с. [Terapevticheskoe deystvie yantarnoy kisloty. Ed. by M.N. Kondrashova. Pushchino; 1976. 255 p. (In Russ.)]
16. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 5. – С. 283–285. [Sharaev P.N. Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvorotke krovi. *Lab Delo*. 1981;(5):283-285. (In Russ.)]
17. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского. Пушино, 1996. 300 с. [Yantarnaya kislota v meditsine, pishchevoy promyshlennosti, sel'skom khozyaystve. Ed. by M.N. Kondrashova, Y.G. Kaminskiy, E.I. Maevskiy. Pushchino; 1996. 300 p. (In Russ.)]
18. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2096-2097. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602599>.

19. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1174-1181. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0852>.
20. Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician.* 2014;60(4):324-333.
21. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556-561. <https://doi.org/10.1007/s001980070075>.
22. EFO and IOF (European Foundation For Osteoporosis and International Osteoporosis Foundation). Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int.* 1997;7(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/bf01623453>.
23. iofbonehealth.org [Internet]. International Osteoporosis Foundation 2010 [cited 15 jan 2020]. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>.
24. Kanis JA. World Health Organization Scientific Group. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level Technical Report Sheffield*. UK: WHO Collaborating Centre, University of Sheffield; 2008.
25. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00198>.
26. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17(1):25-54; quiz 55-26. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c617e6>.
27. National Osteoporosis Foundation. Disease statistics. 2004.
28. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. 2011.
29. Vasilieva AA, Simonova MA, Bairamov AA, et al. Correction of the functional state of female rats after unilateral ovariectomy using a succinate containing composition. *Cardiometry.* 2017(10):86-92. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.8692>.
30. www.sheffield.ac.uk [Internet]. WHO. FRAX® WHO fracture risk assessment tool: calculation tool[cited 15 jan 2020]. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>.

♦ Информация об авторах

Алекбер Азизович Байрамов — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. E-mail: alekber@mail.ru.

Евгений Ильич Маевский — д-р биол. наук, профессор, заместитель директора. ФГБУ «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино-на-Оке. E-mail: alekber@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Alekber A. Bairamov — D. Med. Sci. (Pharmacology), Leading Researcher, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

Eugenii I. Maevsky — Dr. Biol. Sci. (Biophysics), Professor, Deputy Director. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino-on-Oka, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.