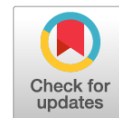


УДК 612.8. 616

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF623110>

Фармакологическая коррекция экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного сахарным диабетом 2-го типа

А.А. Байрамов^{1, 2}, Н.Ш. Мамина², Т.Л. Каронова¹, А.В. Симаненкова¹, М.В. Кожурин²,
Г.П. Косякова², П.Д. Шабанов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Остеопороз остается одной из важнейших медицинских проблем в мире со значительными экономическими последствиями. Разработка новых препаратов на основе уникальных биологически активных соединений может стать значимым вкладом в решение проблемы остеопороза.

Цель — оценка процессов остеогенеза по данным оценки маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови на этапах терапии экспериментального остеопороза, осложненного диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Исследование выполнено на экспериментальной модели остеопороза, с последующей индукцией диабета 2-го типа, с применением биохимических методов анализа маркеров остеопороза в сыворотке крови.

Результаты. По результатам исследования содержания маркеров костного ремоделирования показана зависимость антиостеопорозной активности комбинированного препарата на основе солей янтарной кислоты от нарушения обмена глюкозы при сахарном диабете. Высокая эффективность нового препарата при монотерапии и в комбинации с витамином D₃ в активации процессов остеогенеза при экспериментальном остеопорозе была нивелирована нарушением обменных процессов, индукцией диабета 2-го типа.

Заключение. Показана зависимость фармакологической эффективности антиостеопорозного средства на модели остеопороза у самок крыс от нарушений обменных процессов в виде сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: остеопороз; экспериментальная модель; костное ремоделирование; маркеры остеогенеза; антиостеопорозное средство; сахарный диабет 2-го типа.

Как цитировать

Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л., Симаненкова А.В., Кожурин М.В., Косякова Г.П., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного сахарным диабетом 2-го типа // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 1. С. 75–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF623110>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF623110>

Pharmacological correction of experimentally induced osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus

Alekber A. Bairamov^{1, 2}, Nailya Sh. Mamina², Tatiana L. Karonova¹, Anna V. Simanenkova¹, Mikhail V. Kozhurin², Galina P. Kosyakova², Petr D. Shabanov²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteoporosis remains one of the most important medical problems worldwide with significant economic consequences. The development of new drugs based on unique biologically active compounds can contribute significantly to osteoporosis management.

AIM: To evaluate the osteogenesis processes by evaluating bone-remodeling markers in the blood serum during the treatment of experimental osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on an experimental model of osteoporosis, followed by the induction of type 2 diabetes mellitus, using biochemical methods to analyze markers of osteoporosis in the blood serum.

RESULTS: The results of the analysis of bone remodeling markers revealed that the antiosteoporotic activity of a composite preparation based on succinic acid salts is dependent on glucose metabolism disorders such as diabetes mellitus. The high efficacy of the new drug in monotherapy and combination with vitamin D₃ in the activation of osteogenesis in experimental osteoporosis was balanced by impaired metabolic processes in type 2 diabetes mellitus.

CONCLUSIONS: The results indicate the dependence of the pharmacological effectiveness of the antiosteoporosis agent on metabolic disorders, such as type 2 diabetes mellitus, in female rats with experimental osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; experimental model; markers of osteogenesis; antiosteoporosis agent; diabetes mellitus type 2.

To cite this article

Bairamov AA, Mamina NSh, Karonova TL, Simanenkova AV, Kozhurin MV, Kosyakova GP, Shabanov PD. Pharmacological correction of experimentally induced osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF623110>

Received: 08.10.2023

Accepted: 28.02.2024

Published: 29.03.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным исследований НИИ ревматологии РАН, в России остеопороз (ОП) диагностирован у 14 млн человек (10 % населения страны), а у 20 млн человек выявлено состояние остеопении. Таким образом, 34 млн жителей нашей страны имеют реальный риск остеопоротических переломов [1, 2]. Остеопороз — это хронически прогрессирующее обменное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной и органической плотности костей и нарушениями ее микроархитектоники, что приводит к увеличению риска переломов [3, 4].

Разработка новых препаратов на основе уникальных биологически активных соединений, участвующих в активации метаболизма и ремоделировании костной ткани, может стать значимым вкладом в решение проблемы распространения ОП. Сукцинаты, на основе природных конформеров янтарной кислоты, являются наиболее сильными модуляторами орфановых и сукцинатных рецепторов SUCNR1, K^+ -каналов L-типа, активируют аккумуляции Ca^{2+} внутри клетки, приводят в действие лимитирующий этап в метаболизме холестерина — вход в митохондрий и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [5, 6]. В экспериментальном исследовании препарат, содержащий в своем составе макроэлементы костной ткани в виде солей янтарной кислоты, увеличивал минеральную и органическую плотность бедренной кости, увеличивал синтез эстрогенов и андрогенов при индуцированном гормональном дефиците в организме [7–9].

Эффективность антиостеопорозной терапии, в некоторых случаях, зависит от наличия сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД2) и его осложнений, которые могут вызвать нарушение обменных процессов в костной ткани [10]. При этом СД сам по себе является независимым фактором риска переломов [11].

Таким образом, целью данной работы стало исследование фармакологической эффективности нового препарата в экспериментальной модели ОП в сочетании с моделью СД2 у самок крыс по данным изучения маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании было использовано 25 половозрелых самок крыс линии Вистар, у которых в соответствии с задачей исследования была создана экспериментальная модель патологии ОП.

Метод создания экспериментальной модели ОП и его валидации описан в ряде исследований [12–14]. Согласно методике осуществляли двустороннее хирургическое удаление яичников у самок крыс, с последующим двукратным введением преднизолона в дозе 25 мг на кг веса крысы. Для эксперимента использованы интактные самки крыс линии Вистар 4–6-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. Операционное поле на спинке выстригали и обрабатывали спиртом и разбавленным спиртовым раствором йода. 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 и отсекали яичник электрокаутером от рога матки. Аналогично удаляли и второй яичник. До наложения швов проколы брюшины и надрез спины обрабатывали стрептоцидом. Через 3 нед. после операции самкам крыс вводили раствор преднизолона внутривнутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг. Второе введение — с интервалом 15 дней.

Для моделирования СД через 4 нед. от начала содержания на высокожировой диете и через 2 нед. после овариоэктомии внутривнутрибрюшинно вводился раствор никотинамида в дозе 230 мг/кг. Данная методика более подробно описана в ряде исследований [15–17]. На 2-е и 3-и сутки в случайной точке определяли уровень глюкозы в венозной крови. СД диагностировали при гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л, зафиксированной в двух измерениях в разные дни. В ходе теста уровень гликемии определяли исходно, после чего с помощью желудочного зонда перорально вводили 40 % раствор глюкозы в дозе 3 г/кг. Повторное измерение гликемии проводили на 15, 30, 60 и 120-й минуте теста. СД диагностировали при выявлении гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л в любой из точек [18].

После моделирования ОП и СД случайным образом были сформированы следующие группы: «СД2» (самки с СД2, без ОП, без терапии, $n = 6$); «ОП» (самки после ОП с СД без терапии, $n = 5$); «ОП–СД2+Х3+D₃» (группа с ОП и СД2, получавшая препарат Х3 и витамин D₃, $n = 6$),

Назначение препаратов и наблюдение за животными продолжали еще 6 нед., суммарная длительность исследования — 12 нед. По окончании эксперимента производили забор крови для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования — остеокальцина (ОК), склеростина, остеопротегерина (OPG), фактора роста фибробластов-23 (FGF23) и лиганда активатора ядерного фактора каппа-β (RANKL) методом иммуноферментного анализа.

Объектом исследования служил новый комбинированный препарат на основе солей янтарной кислоты как лекарственное средство для лечения и профилактики ОП (далее — препарат Х3, патент на изобретение RU 2582973C1, НПФ «Миоран») [19]. Исследование выполнено в рамках доклинических исследований, необходимых для регистрации продукта, и направлено на установление свойства тестируемого объекта при многократном пероральном введении в фиксированной дозе (62,5 мг/кг, комбинированный без лекарственной основы). Исследование проводилось

в соответствии со стандартами лабораторных исследований GLP в Центре доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как было описано в методике, у части экспериментальных животных была сформирована сочетанная патология ОП и СД2, с целью выяснения эффективности антиостеопорозной терапии на фоне нарушения углеводного обмена.

Полученные данные показывают, что у группы ОП–СД2+Х3+D₃ проводимая антиостеопорозная терапия в дозе 62,5 мг, усиленная добавлением в схему лечения витамина D₃ в дозе 500 МЕ на кг веса крысы в незначительной степени повлияла на коррекцию экспериментального ОП. Так, из всех маркеров костного ремоделирования только у RANKL отмечали достоверное снижение его уровня, что предполагает падение активности остеокластов. Соответственно, отмечается нормализация и рост уровня у другого маркера остеокластогенеза Skl по сравнению с интактной группой. Основные показатели остеобластогенеза остеокальцин (ОК), остеопротегерин (OPG), фактора роста фибробластов-23 (FGF23) остались индифферентными на проводимую фармакотерапию препаратами Х3 и D₃ (см. рисунок).

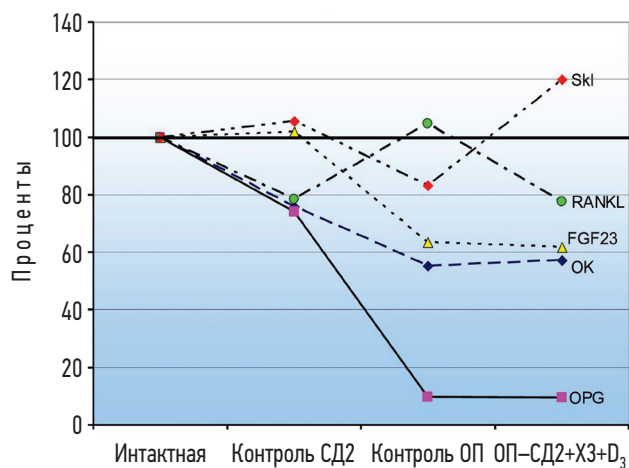


Рисунок. Динамика маркеров остеопороза в сыворотке крови самок крыс с экспериментальным остеопорозом (ОП), осложненным сахарным диабетом 2-го типа (СД2) при фармакотерапии препаратами Х3 и витамином D₃. Данные интактных крыс приняты за 100%. ОП–СД2+Х3+D₃ — группа с остеопорозом и сахарным диабетом 2-го типа, получавшая препарат Х3 и витамин D₃; Skl — склеростин; ОК — остеокальцин, OPG — остеопротегерин; FGF23 — фактор роста фибробластов-23; RANKL — лиганд активатора ядерного фактора каппа-β

Figure. Dynamics of osteoporosis markers in the blood serum of female rats with experimental osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus during pharmacotherapy with X3 and vitamin D₃ drugs. Data from intact rats are taken as 100%. OP–DM2+X3+D₃, group with osteoporosis and type 2 diabetes mellitus, receiving drug X3 and vitamin D₃; Skl, sklerostin; OK, osteocalcin; OPG, osteoprotegerin; RANKL, ligand of the nuclear factor kappa-β activator

Резюмируя данный опыт, можно сказать, что нарушения углеводного обмена являются тормозящим фактором в лечении экспериментально индуцированного ОП. Тщательный подбор лекарственной терапии СД2 — необходимое условие коррекции данной патологии для нормализации показателей кальций-фосфорного обмена, уровня маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови и восстановления микроархитектоники костной ткани на фоне проводимой антиостеопорозной терапии.

В проведенном ранее в экспериментальном исследовании нами показано, что нелегко добиться эффективной терапии ОП при коморбидном состоянии. Применение современных сахароснижающих препаратов, которые доказали свою эффективность как низкоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) канаглифлозина, так и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида значительно не повлияли на показатели фосфорно-кальциевого обмена и концентрацию склеростина и остеокальцина [17]. При этом применение иНГЛТ-2 канаглифлозина было ассоциировано со снижением количества костных балок эпифизарной области бедренной кости.

Таким образом, назначение антиостеопорозного препарата Х3 по схеме монотерапии и в комбинации с витамином D₃ приводит к значимому росту концентрации маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови, что свидетельствует об усилении остеогенеза, остеобластогенеза. Нарушение углеводного обмена при СД2 делает неэффективной проводимую терапию экспериментально индуцированного ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрабатываемый препарат Х3 на экспериментальной модели патологии «постменопаузального» ОП показал высокую эффективность за счет увеличения биодоступности и усвоения макро- и микроэлементов из состава препарата костной тканью [9, 14, 20]. Биодоступность компонентов препарата увеличена за счет применения в препарате солей природных конформеров янтарной кислоты и его сигнальной функции — лиганд-рецепторного взаимодействия сукцината с рецептором SUCNR1 [5, 7, 8]. Активация системы SUCNR/SUCNR1 приводит к усилению метаболизма костной ткани, усилению остеогенеза, остеобластогенеза. Соответственно, нарушение углеводного метаболизма в виде СД2 подавляет процесс остеобластогенеза и снижает фармакологическую эффективность препарата Х3.

Таким образом, назначение антиостеопорозного препарата Х3 в комбинации с витамином D₃ самкам крыс с моделью патологии ОП приводит к нормализации маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови. Нарушение углеводного обмена в сочетанной патологии ОП и СД2 делает неэффективной проводимую антиостеопорозную терапию, что предполагает необходимость предварительной коррекции СД2 сахароснижающими препаратами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.А. Байрамов, Н.Ш. Мамина, Т.Л. Каронова, А.В. Симаненкова, М.В. Кожурин, Г.П. Косьякова — написание статьи, анализ данных; А.А. Байрамов, П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга (грант № 13-ЗДР от 2023 г.)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. № 2. С. 7–10. EDN: PUGUSZ
2. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., et al. Risk of mortality following clinical fractures // *Osteoporosis Int.* 2000. Vol. 11, N. 7. P. 556–561. doi: 10.1007/s001980070075
3. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 670 с.
4. Риггз Б.Л., Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Москва: Бином, 2000. С. 309–313.
5. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности / под ред. М.Н. Кондрашовой, В.В. Дынника, Ю.Г. Каминский, и др. Пушино, 1978. 182 с.
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. EDN: YRHBUZ
7. Vasilieva A.A., Simonova MA, Bairamov AA., et al. Correction of the functional state of female rats after unilateral ovariectomy using a succinate containing composition // *Cardiometry.* 2017. N. 10. P. 86–92. EDN: YPOTOX doi: 10.12710/cardiometry.2017.8692
8. 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. EDN: MZRJFH doi: 10.17816/RCF17443-50
9. Лисовский Д.А., Мамина Н.Ш., Дробленков А.В., и др. Морфологическая и биохимическая характеристика остеогенеза при медикаментозной терапии экспериментального остеопороза // Трансляционная медицина. 2023. Т. 10, № 6. С. 535–548. EDN: LOUQMK doi: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-535-548
10. Wallander M., Axelsson K.F., Nilsson A.G., et al. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: A study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO) // *J Bone Miner Res.* 2017. Vol. 32, N. 3. P. 449–460. doi: 10.1002/jbmr.3002
11. Bonds D.E., Larson J.C., Schwartz A.V., et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the women's health initiative observational study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91, N. 9. P. 3404–3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.A. Bairamov, N.Sh. Mamina, T.L. Karonova, A.V. Simanenkova, M.V. Kozhurin, G.P. Kosyakova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Bairamov, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Funding source. The work was supported by the Committee for Science and Higher Education of St. Petersburg (grant No. 13-ZDR of 2023).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

12. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В., и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: Методические рекомендации. Киев: Авиценна, 2005. С. 31–38.
13. Фролькис В.В., Поворознюк В.В., Евтушенко О.А., Григорьева Н.В. Экспериментальный остеопороз // *Doctor.* 2003. № 6. С. 48–52.
14. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д. Возможности прижизненной валидации модели экспериментального остеопороза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18. № 4. С. 365–367. EDN: OUJNZD doi: 10.17816/RCF184365-367
15. Bayrasheva V.K., Babenko A.Y., Dobronravov V.A., et al. Uninephrectomized high-fat-fed nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats: A Model for the investigation of diabetic nephropathy in type 2 diabetes // *J Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. P. 8317850. doi: 10.1155/2016/8317850
16. Simanenkova A., Minasian S., Karonova T., et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N. 1. P. 6700. doi: 10.1038/s41598-021-86132-2
17. Тимкина Н.В., Семенова Н.Ю., Симаненкова А.В., и др. Влияние терапии современными сахароснижающими препаратами на показатели костного обмена в условиях экспериментальной модели сахарного диабета и овариэктомии // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 145–156. EDN: QWCWBN doi: 10.14341/DM12967
18. Cao B., Li R., Tian H., et al. Effect on glycemia in rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin: low-frequency electro-pulse needling stimulated Weiwianxianshu (EX-B3) and Zusanli (ST 36) // *J Tradit Chin Med.* 2016. Vol. 36, N. 6. P. 768–778. doi: 10.1016/s0254-6272(17)30013-4
19. Патент РФ на изобретение № 2582973/10.03.2015. Бюл. № 12. Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Маевский Е.И., и др. Антиостеопорозное средство. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2582973C1_20160427 Дата обращения: 04.03.2024.
20. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Лисовский Д.А., и др. Оценка процессов остеогенеза на фоне терапии экспериментально индуцированного остеопороза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 3. С. 273–282. EDN: BYNUCG doi: 10.17816/RCF567788

REFERENCES

- Lesnyak OM. Osteoporosis audit in the Russian Federation. *Preventive Medicine*. 2011;(2):7–10. (In Russ.) EDN: PUGUSZ
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis Int*. 2000;11(7):556–561. doi: 10.1007/s001980070075
- Kulakov VI, Savelieva GM, Manukhin IB. editors. *Gynecology. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 670 p. (In Russ.)
- Riggz BL, Melton D. *Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment*. Moscow: Binom; 2000. P. 309–313. (In Russ.)
- Kondrashova MN, Dynnuk VV, Kaminsky YG, et al. editors. *Mitochondrial processes in the temporal organization of life activity*. 1978. 182 p. (In Russ.)
- Mayevsky EI, Grishina EV, Haustova YaV, et al. Once again about drugs containing succinate. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;(1):91–92. (In Russ.) EDN: YRHBUZ
- 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. EDN: YPOTOX doi: 10.12710/cardiometry.2017.8692
- Bairamov AA, Maevskii EI, Shabanov PD. Correction of bone remodeling in experimental osteoporosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):43–50. (In Russ.) EDN: MZRJFH doi: 10.17816/RCF17443-50
- Lisovsky DA, Mamina NSh, Droblenkov AV, et al. Morphological and biochemical characteristics of osteogenesis during drug therapy for experimental osteoporosis. *Translational Medicine*. 2023;10(6):535–548. EDN: LOUQMK doi: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-535-548
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, et al. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: A study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):449–460. doi: 10.1002/jbmr.3002
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the women's health initiative observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404–3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614.
- Levitsky AP, Makarenko OA, Denga OV, et al. *Experimental methods of osteogenesis stimulators research: Methodical recommendations*. Kiev: Avicenna; 2005. C. 31–38. (In Russ.)
- Frolkis VV, Povorozniuk VV, Evtushenko OA, Grigorieva NV. Experimental osteoporosis. *Doctor*. 2003;(6):48–52. (In Russ.)
- Bairamov AA, Mamina NSh, Karonova TL, Shabanov PD. Possibilities of *in vivo* validation of a model of experimental osteoporosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(4):365–367. (In Russ.) EDN: OJJNZD doi: 10.7816/RCF184365-367
- Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized high-fat-fed nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats: A model for the investigation of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8317850. doi: 10.1155/2016/8317850
- Simanenikova A, Minasian S, Karonova T, et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Sci Rep*. 2021;11(1):6700. doi: 10.1038/s41598-021-86132-2
- Timkina NV, Semenova NY, Simanenikova AV, et al. Modern glucose-lowering treatment effect on bone remodeling in experimental diabetes mellitus and surgical menopause. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):145–156. (In Russ.) EDN: QWCBWH doi: 10.14341/DM12967
- Cao B, Li R, Tian H, et al. Effect on glycemia in rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin: low-frequency electro-pulse needling stimulated Weiwanshihu (EX-B3) and Zusani (ST 36). *J Tradit Chin Med*. 2016;36(6):768–778. doi: 10.1016/s0254-6272(17)30013-4
- Patent RU 2582973/04.03.24. Byul. No. 34. Bairamov AA, Shabanov PD, Maevskii EI, et al. *Anti-osteoporosis drug*. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2582973C1_20160427 (In Russ.)
- Bairamov AA, Mamina NSh, Lisovskiy DA, et al. Evaluation of osteogenesis processes against the background of experimental osteoporosis therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):273–282. (In Russ.) EDN: BYNUCC doi: 10.17816/RCF567788

ОБ АВТОРАХ

***Алекбер Азизович Байрамов**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;
ORCID: 0000-0002-0673-8722; eLibrary SPIN: 9802-9988;
e-mail: alekber@mail.ruНаиля

Наиля Шамильевна Мамина; e-mail: nelya-mamina@yandex.ru
Татьяна Леонидовна Каронова, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071;
e-mail: karonova@mail.ru

Анна Владимировна Симаненкова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3300-1280; eLibrary SPIN: 3675-9216;
e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Михаил Васильевич Кожурин; e-mail: ssrkog@mail.ru
Галина Павловна Косякова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-7211-7839; eLibrary SPIN: 9987-7041;
e-mail: galkos1@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Alekber A. Bairamov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 2 Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russia;
ORCID: 0000-0002-0673-8722; eLibrary SPIN: 9802-9988;
e-mail: alekber@mail.ru

Nailya Sh. Mamina; e-mail: nelya-mamina@yandex.ru.
Tatiana L. Karonova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071;
e-mail: karonova@mail.ru

Anna V. Simanenikova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-3300-1280; eLibrary SPIN: 3675-9216;
e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Mikhail V. Kozhyurin; e-mail: ssrkog@mail.ru

Galina P. Kosyakova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-7211-7839; eLibrary SPIN: 9987-7041;
e-mail: galkos1@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author