

ИЗУЧЕНИЕ ОСТЕОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ L-АРГИНИНА, L-НОРВАЛИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА МОДЕЛИ ГИПОЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА У КРЫС

© О.С. Гудырев¹, А.В. Файтельсон², М.С. Соболев², М.В. Покровский¹, Т.Г. Покровская¹, М.В. Корокин¹, Е.Е. Поветка¹, Э.С. Миллер¹, В.О. Солдатов¹

ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия (1)

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия (2)

Воздействие на микроциркуляторное русло костной ткани является одним из перспективных подходов в лечении остеопороза. **Цель.** Изучение антиостеопоротических свойств эндотелиопротекторов: L-аргинина, L-норвалина и розувастатина. **Материалы и методы.** Исследование остеопротективных свойств L-аргинина, L-норвалина и розувастатина, а также препарата сравнения – стронция ранелата – проведено на 152 самках крыс линии Вистар с использованием модели гипоэстроген-индуцированного остеопороза. Оценку антиостеопоротического и эндотелиопротективного действия препаратов проводили с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проксимального метафиза бедренной кости, морфометрии костных трабекул, а также расчета коэффициента эндотелиальной дисфункции. **Результаты.** При проведении ЛДФ повышение уровня микроциркуляции проксимального метафиза бедренной кости относительно животных с остеопорозом без лечения ($61,52 \pm 3,74$ перфузионных единиц (ПЕ)) было наиболее выражено при применении L-норвалина ($115,25 \pm 5,36$ ПЕ, $p < 0,001$) и розувастатина ($106,57 \pm 5,22$ ПЕ, $p < 0,001$), менее выраженный эффект продемонстрировали L-аргинин ($98,10 \pm 4,48$ ПЕ, $p < 0,001$) и препарат сравнения – стронция ранелат ($86,49 \pm 4,99$ ПЕ). Сходная тенденция наблюдалась при морфометрии костных трабекул: в группе с остеопорозом без лечения диаметр костных трабекул составил $61,68 \pm 1,24$ мкм, в группе с применением L-норвалина – $91,86 \pm 1,18$ мкм ($p < 0,001$), в группе с применением L-аргинина – $86,64 \pm 1,39$ мкм ($p < 0,001$), в группе с применением розувастатина – $85,56 \pm 0,86$ мкм ($p < 0,001$) и в группе с применением стронция ранелата – $89,08 \pm 1,09$ мкм. **Заключение.** L-аргинин и L-норвалин, а также розувастатин обладают способностью улучшать морфофункциональное состояние костной ткани и могут быть рекомендованы для дальнейшего доклинического изучения.

Ключевые слова: остеопороз; эндотелиальная дисфункция; L-аргинин; L-норвалин; розувастатин; стронция ранелат; крысы.



A STUDY OF OSTEOPROTECTIVE EFFECT OF L-ARGININE, L-NORVALINE AND ROSUVASTATIN ON A MODEL OF HYPOESTROGEN-INDUCED OSTEOPOROSIS IN RATS

O.S. Gudyrev¹, A.V. Faitelson², M.S. Sobolev², M.V. Pokrovskiy¹,
T.G. Pokrovskaya¹, M.V. Korokin¹, E.E. Povetka¹, E.S. Miller¹, V.O. Soldatov¹

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (1)

Kursk State Medical University, Kursk, Russia (2)

Effect on the microcirculatory bed of the bony tissue is one of promising approaches to treatment of osteoporosis. **Aim.** To study anti-osteoporotic properties of endothelioprotectors: L-arginine, L-norvaline and rosuvastatin. **Materials and Methods.** Osteoprotective properties of L-arginine, L-norvaline and rosuvastatin, and also of a reference drug – strontium ranelate – were studied on 152 female rats of Wistar line using a model of hypoestrogen-induced osteoporosis. Anti-osteoporotic and endothelioprotective effect of the drugs were evaluated by laser doppler-flowmetry (LDF) of the proximal metaphysis of the femoral bone, morphometry of trabeculae of bone, and also by calculation of the coefficient of endothelial dysfunction. **Results.** LDF showed that maximal increase in microcirculation of the proximal metaphysis of the femoral bone, in comparison with animals with untreated osteoporosis (61.52±3.74 perfusion units, PU) was achieved with L-norvaline (115.25±5.36 PU, p<0.001) and rosuvastatin (106.57±5.22 PU, p<0.001), less expressed effect was demonstrated by L-arginine (98.10±4.48 PU, p<0.001) and a reference drug – strontium ranelate (86.49±4.99 PU). A similar tendency was observed in morphometry of trabeculae of bone: in the group with untreated osteoporosis the diameter of trabeculae was 61.68±1.24 µm, in the group with use fL-norvaline – 91.86±1.8 µm (p<0.001), in the group with use of L-arginine – 86.64±1.39 µm (p<0.001) and in the group with use of strontium ranelate – 89.08±1.09 µm. **Conclusion.** L-arginine and L-norvaline and also rosuvastatin possess the property of improving a morphofunctional condition of bone tissue and may be recommended for further preclinical study.

Keywords: osteoporosis; endothelial dysfunction; L-arginine; L-norvaline; rosuvastatin; strontium ranelate; rats.

Причиной развития остеопороза является разрегулированность основных процессов остеогенеза – резорбции и образования костной ткани. При нарушении регионального кровоснабжения кости происходит уменьшение количества остеобластов и торможение их активности, одновременно с этим активизируют свою деятельность остеокласты [1,2]. Следовательно, кровоснабжение играет ключевую роль в процессах ремоделирования и репаративной регенерации костной ткани. Эндотелиальная дисфункция и эндотелий-ассоциированные патологии чаще всего являются основной причиной ухудшения

микроциркуляторного кровотока в костной ткани, что, в свою очередь, приводит к нарушению остеогенеза, вызывая тем самым остеопороз [3].

Принципиально новый подход, базирующийся на связи дисфункции эндотелия с остеопорозом, связан с применением препаратов, улучшающих функцию эндотелия с целью увеличения плотности костной ткани [4]. Данный подход открывает возможность применения ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), а также L-аргинина и L-норвалина в качестве остеопротективных препаратов [5].

L-аргинин и L-норвалин представляют собой аминокислоты, способствующие увеличению продукции оксида азота (NO) ферментом эндотелиальная NO-синтаза [6,7]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), помимо гиполипидемического действия, обладают эндотелиопротективной активностью [8]. Ингибируя синтез мевалоновой кислоты, статины предотвращают синтез изопреноидных интермедиатов фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, которые необходимы для активации некоторых гетеротримерных G-белков, включая *Ras* и *Rho* [9,10]. Указанные белки регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и структуру цитоскелета [11,12]. Избыточная активность *Ras* и *Rho* приводит к снижению синтеза *eNOS*, синтезу провоспалительных цитокинов, росту проницаемости сосудистой стенки и увеличению количества пенистых клеток [13,14].

Описанные свойства положительно влияют на состояние внутрикостной микроциркуляции, тем самым опосредовано улучшают трофику костной ткани, в т.ч. позитивно воздействуют на остеорегенерацию. В связи с этим имеются весомые теоретические предпосылки для изучения антиостеопоротического действия данных препаратов.

Цель – изучение антиостеопоротических свойств эндотелиопротекторов: L-аргинина, L-норвалина и розувастатина.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 24.06.1998 г., правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и ГОСТ Р 53434-2009), директивы Европейского сообщества (86/609 ЕС), правил Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997) и Правил лабораторной практики, принятых в РФ (Приказ МЗ РФ №708 от 29.08.2010).

Опыты проводили на 152 самках белых крыс линии Вистар массой 250±50 г. Для моделирования экспериментального остеопороза крыс наркотизировали внутривентральным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг и проводили операцию билатеральной овариэктомии. Развитие остеопороза и антиостеопоротическое действие исследуемых препаратов оценивали через восемь недель (на 57-й день) после проведения овариэктомии путем оценки регионарной микроциркуляции, проведения сосудистых тестов и гистоморфометрического исследования.

Уровень микроциркуляции оценивали в губчатой костной ткани проксимального метафиза правой бедренной кости. Для получения данных микроциркуляции в кости использовали оборудование компании BIOPAC Systems (США): полиграф MP100-150 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acq Knowledge версий 3.8-4.2, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Развитие гипозестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции оценивали после измерения внутрикостного уровня микроциркуляции, для чего проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую (ацетилхолин внутривенно (в/в) 40 мкг/кг) и эндотелийнезависимую (натрия нитропруссид в/в 30 мкг/кг) вазодилатацию. Используя результаты сосудистых проб, рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) как отношение площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение нитропруссиды к площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение ацетилхолина.

Для подтверждения развития остеопороза и для оценки эффективности исследуемых препаратов проводили морфологическое исследование проксимальных метафизов бедренных костей, для этого предметные стекла с гистологическими препаратами

подвергали световой микроскопии. Для проведения гистоморфометрии костной ткани использовали предварительно откалиброванную программу Image J версий 1.39-1.43, в которой измеряли ширину костных трабекул и выражали ее в микрометрах.

Исследуемые препараты вводили внутривенно ежедневно однократно в сутки в течение восьми недель после овариэктомии в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере: L-аргинин – в дозе 200 мг/кг, L-норвалин – в дозе 10 мг/кг, розувастатин – в дозе 0,86 мг/кг. В качестве препарата сравнения был выбран эффективный препарат для профилактики и коррекции остеопоротических нарушений – стронция ранелат в дозе 171 мг/кг. Животные с экспериментальным остеопорозом получали внутривенно 1% крахмальный клейстер в качестве плацебо. В группу контрольных крыс входили ложнопериовариотомизированные животные (ложная операция овариэктомии без удаления яичников), которые в течение восьми недель также получали в качестве плацебо внутривенно 1% крахмальный клейстер.

Полученные в работе экспериментальные данные были подвергнуты анализу с помощью описательной статистики (пакет анализа Microsoft Excel). У групповых показателей определялись средние значения (M) и ошибка среднего (m). Анализ статистически значимых различий при межгрупповых сравнениях проводился по гетероскедастическому t-тесту (двухвыборочный t-тест Стьюдента с различными дисперсиями). При анализе большого числа сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Ньюмена-Кейлса.

Результаты и их обсуждение

На 57-е сут после проведения операции билатеральной овариэктомии оценивали уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе правой бедренной кости. Результаты изучения кровоснабжения костной ткани крыс позволили выявить более низкий уровень микроциркуляции в костной ткани бедра у крыс с остеопорозом (n=30) – 61,52±3,74 ПЕ, по сравнению

с контрольными животными (n=42) – 100,51±4,41 ПЕ (p<0,001).

После измерения микроциркуляции в костной ткани бедра проводили функциональные сосудистые тесты эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, а также рассчитывали значения КЭД для микроциркуляторного звена проксимального метафиза бедренной кости у крыс. Так, в группе контрольных животных получили КЭД=1,30±0,19, в группе крыс с экспериментальным остеопорозом КЭД=2,38±0,23 (p=0,002), что свидетельствует о развитии у животных с остеопорозом эндотелиальной дисфункции.

Для дальнейших морфологических исследований производился забор костного биоматериала. Гистологические срезы проксимальных отделов бедренных костей животных подвергали микроскопии и гистоморфометрии. Остеопоротические изменения в костях скелета были гистологически подтверждены у всех крыс через восемь недель после овариэктомии. Во время проведения микроскопии были выявлены патологические изменения в губчатой костной ткани бедра у крыс с экспериментальным остеопорозом. Обнаружили истончение решетчатой сети костных трабекул, а также истончение и перфорацию костных пластинок. В отдельных гистологических препаратах определялись микропереломы костных трабекул.

Выявили уменьшение средней ширины костных трабекул в губчатой ткани проксимального метафиза бедренной кости. Так, средняя ширина костных трабекул в данной локализации у крыс с остеопорозом составила 61,68±1,24 мкм, что меньше, чем данный показатель у контрольных животных – 97,69±1,02 мкм (p<0,001).

Таким образом, развивающаяся у самок крыс в результате овариэктомии эндотелиальная дисфункция, в т.ч. микроциркуляторного русла костной ткани, приводит к заметному ухудшению регионарного кровотока, что, в свою очередь, приводит к разбалансировке процессов костного ремоделирования и возникновению остеопороза.

ротических изменений костной ткани.

Было обнаружено, что исследуемые препараты, а также препарат сравнения –

стронция ранелат – предотвращали снижение уровня регионарного кровотока в костной ткани бедра у крыс с остеопорозом (рис. 1).

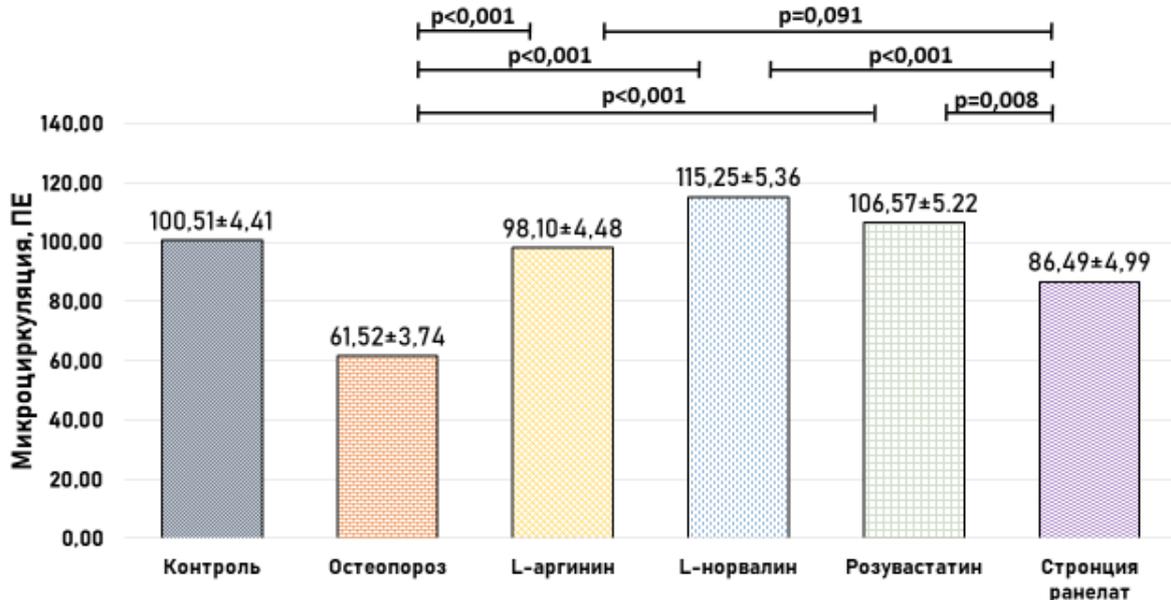


Рис. 1. Результаты влияния L-аргинина, L-норвалина, розувастатина и стронция ранелата на кровоснабжение проксимального метафиза бедренной кости через 8 недель после билатеральной овариэктомии

Результаты ЛДФ в группе крыс, получавших L-аргинин (n=20), достоверно превышали таковые в группе крыс с остеопорозом без лечения (p<0,001) и статистически значимо не отличались от показателей в группах препарата сравнения (p=0,091, n=20) и контрольных крыс (p=0,736).

Результаты ЛДФ у животных, получавших L-норвалин (n=20), также превышали значения ЛДФ в группе крыс с остеопорозом без лечения (p<0,001) и животных, получавших стронция ранелат (p<0,001), но не отличались статистически значимо от контрольной группы (p=0,051).

Результаты ЛДФ в группе крыс, получавших розувастатин (n=20), также превышали как показатели группы крыс с остеопорозом без лечения (p<0,001), так и показатели в группе препарата сравнения (p=0,008), а также были сопоставимы с показателями контрольных животных (p=0,412).

При этом все исследуемые препараты обладали эндотелиопротективной активно-

стью, достоверно предотвращая повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции. У крыс, получавших L-аргинин, КЭД=1,34±0,21 (p=0,012), L-норвалин – КЭД=1,37±0,10 (p=0,003), розувастатин – КЭД=1,35±0,12 (p=0,017). Препарат сравнения – стронция ранелат – достоверно не обладал эндотелиопротективной активностью, КЭД=2,14±0,11 (p=0,532).

При микроскопии срезов бедренных костей у крыс, получавших лечение, обнаружили сохранение структуры костной ткани проксимального метафиза бедренной кости. При проведении морфометрических исследований отмечалось предотвращение уменьшения средней ширины костных трабекул в проксимальном метафизе бедра у лабораторных животных под влиянием всех изучаемых препаратов, а также препарата сравнения (рис. 2). Среди исследуемых препаратов наиболее выраженной антиостеопоротической активностью обладал L-норвалин.

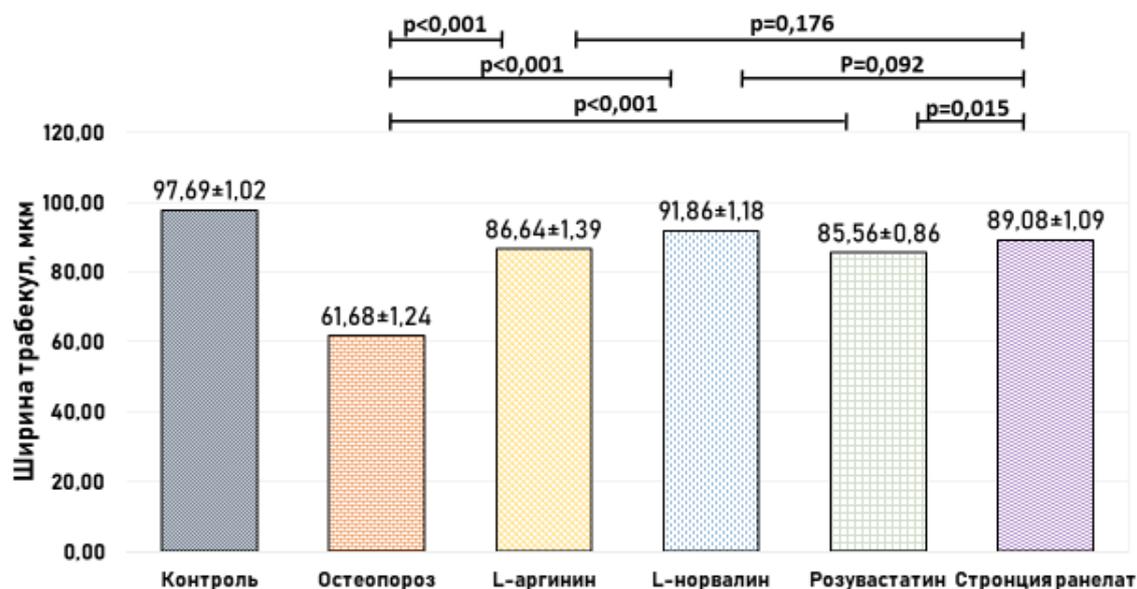


Рис. 2. Результаты влияния L-аргинина, L-норвалина, розувастатина и стронция ранелата на среднюю ширину костных трабекул проксимального метафиза бедренной кости через 8 недель после билатеральной овариэктомии

Заключение

Эндотелиальный монослой внутрикостных сосудов играет центральную регуляторную роль, обладая значительной метаболической активностью. К числу функций эндотелия можно отнести регуляцию адгезии лейкоцитов, уровня микроциркуляции, агрегатного состояния крови, анатомии сосудистого русла костной ткани, активности остеокластов и остеобластов [15].

В настоящем исследовании было показано, что аминокислоты L-аргинин и L-норвалин, а также ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы розувастатин обладают способностью улучшать морфофункциональное

состояние костной ткани и увеличивать уровень микроциркуляции проксимального метафиза бедренной кости. Полученные данные позволяют рекомендовать данные препараты для дальнейшего доклинического изучения в качестве средств с выраженной антиостеопоротической активностью. В частности, экспериментальной проверки требуют оценка влияния данных препаратов на течение других моделей остеопороза (диабетический, глюкокортикоид-индуцированный), биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и остеопороза, выявление связи между антиостеопоротической активностью и режимом введения препаратов.

Литература

1. Noble le F., Noble le J. Bone biology: Vessels of rejuvenation // *Nature*. 2014. Vol. 507 (7492). P. 313-314. doi:10.1038/nature13210
2. Huang H., Ma L., Kyrkanides S. Effects of vascular endothelial growth factor on osteoblasts and osteoclasts // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016. Vol. 149, №3. P. 366-373. doi:10.1016/j.ajodo.2015.09.021
3. Prisby R.D., Dominguez J.M. II, Muller-Delp J., et al. Aging and Estrogen Status: A Possible Endothelium-Dependent Vascular Coupling Mechanism in Bone Remodeling // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №11. P.e48564. doi:10.1371/journal.pone.0048564
4. Xu R., Yallowitz A., Qin A., et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss // *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24, №6. P. 823-833. doi:10.1038/s41591-018-0020-z
5. Rajkumar D.S.R., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., et al. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis

- and fractures on its background // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 2, №1. P. 20-24. doi:10.18413/2313-8971-2016-2-1-20-24
6. Popolo A., Adesso S., Pinto A., et al. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46, №10. P. 2271-2286. doi:10.1007/s00726-014-1825-9
 7. Ivlytskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 2, №2. P. 25-35. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
 8. Denisyuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Ya., et al. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-Reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 2, №1. P. 4-8. doi:10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8
 9. Cho K.J., Hill M.M., Chigurupati S., et al. Therapeutic levels of the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin activate Ras signaling via phospholipase D2 // *Molecular and Cellular Biology*. 2011. Vol. 31, №6. P. 1110-1120. doi:10.1128/MCB.00989-10
 10. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway // *Nature*. 1990. Vol. 343(6257). P. 425-430. doi:10.1038/343425a0
 11. Van Aelst L., D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks // *Genes & Development*. 1997. Vol. 11, №18. P. 2295-2322. doi:10.1101/gad.11.18.2295
 12. Laufs U., Liao J.K. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase // *Journal of Biological Chemistry*. 1998. Vol. 273, №37. P. 24266-24271. doi:10.1074/jbc.273.37.24266
 13. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // *Circulation*. 1998. Vol. 97, №12. P. 1129-1135. doi:10.1161/01.cir.97.12.1129
 14. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120, №1. P. 229-243. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
 15. Steyers C.M. III, Miller F.J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15, №7. P. 11324-11349. doi:10.3390/ijms150711324
- References**
1. Noble le F, Noble le J. Bone biology: Vessels of rejuvenation. *Nature*. 2014;507(7492):313-4. doi: 10.1038/nature13210
 2. Huang H, Ma L, Kyrkanides S. Effects of vascular endothelial growth factor on osteoblasts and osteoclasts. *American Journal of Orthodontics and Dental Orthopedics*. 2016;149(3):366-73. doi:10.1016/j.ajodo.2015.09.021
 3. Prisby RD, Dominguez JM II, Muller-Delp J, et al. Aging and Estrogen Status: A Possible Endothelium-Dependent Vascular Coupling Mechanism in Bone Remodeling. *PLoS One*. 2012;7(11):e48564. doi:10.1371/journal.pone.0048564
 4. Xu R, Yallowitz A, Qin A, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss. *Nature Medicine*. 2018;24(6):823-33. doi:10.1038/s41591-018-0020-z
 5. Rajkumar DSR, Gudyrev OS, Faitelson AV, et al. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(1):20-4. doi:10.18413/2313-8971-2016-2-1-20-24
 6. Popolo A, Adesso S, Pinto A, et al. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2014;46(10):2271-86. doi:10.1007/s00726-014-1825-9
 7. Ivlytskaya IL, Korokin MV, Loktionov AL. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016;2(2):25-35. doi:10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
 8. Denisyuk TA, Lazareva GA, Provotorov VYa, et al. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-Reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016;2(1):4-8. doi:10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8
 9. Cho KJ, Hill MM, Chigurupati S, et al. Therapeutic levels of the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin activate Ras signaling via phospholipase D2. *Molecular and Cellular Biology*. 2011;31(6):1110-20. doi: 10.1128/MCB.00989-10
 10. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343(6257):425-30. doi:10.1038/343425a0
 11. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes & Development*. 1997;11(18):2295-322. doi:10.1101/gad.11.18.2295
 12. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(37):24266-71. doi:10.1074/jbc.273.37.24266
 13. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-35. doi:10.1161/01.cir.97.12.1129
 14. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017;120(1):229-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
 15. Steyers CM III, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(7):11324-49. doi:10.3390/ijms150711324

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет. [Financing of study. Budget of Belgorod State National Research University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Соболев М.С., Покровский М.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Покровская Т.Г., Корокин М.В. – редактирование; Поветка Е.Е., Миллер Э.С., Солдатов В.О. – сбор и обработка материала. [Participation of authors. O.S. Gudyrev, A.V. Faitelson, M.S. Sobolev, M.V. Pokrovskiy – concept and design of the study, statistical processing, writing the text; T.G. Pokrovskaya, M.V. Korokin – editing; E.E. Povetka, E.S. Miller, V.O. Soldatov – collection and processing of the material.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Гудырев Олег Сергеевич** – к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Oleg S. Gudyrev – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 5936-4774, ORCID ID: 0000-0003-0097-000X, Researcher ID: N-5527-2016. E-mail: gudyrev@bsu.edu.ru

Файтельсон Александр Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [Aleksandr V. Faitelson – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]

SPIN: 7389-8181, ORCID ID: 0000-0003-3759-6373, Researcher ID: A-9809-2017.

Соболев Михаил Сергеевич – аспирант кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [Mikhail S. Sobolev – PhD-Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]

SPIN: 2987-3470, ORCID ID: 0000-0001-7839-2049, Researcher ID: A-9473-2019.

Покровский Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Mikhail V. Pokrovskiy – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 9201-3580, ORCID ID: 0000-0002-1493-3376, Researcher ID: A-4427-2017.

Покровская Татьяна Григорьевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Tat'yana G. Pokrovskaya – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 8338-0100, ORCID ID: 0000-0001-6802-5368, Researcher ID: A-5281-2017.

Корокин Михаил Викторович – д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Mikhail V. Korokin – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 8385-3508, ORCID ID: 0000-0001-5402-0697, Researcher ID: A-6652-2017.

Поветка Елена Евгеньевна – студент, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Elena E. Povetka – Student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 3609-4411, ORCID ID: 0000-0003-4517-1041, Researcher ID: A-8035-2019.

Миллер Эдуард Сергеевич – студент, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Eduard S. Miller – Student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 8028-5617, ORCID ID: 0000-0001-7982-7518, Researcher ID: A-7578-2019.

Солдатов Владислав Олегович – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия. [Vladislav O. Soldatov – Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.]

SPIN: 8763-8217, ORCID ID: 0000-0001-9706-0699, Researcher ID: A-7292-2019.

Цитировать: Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Соболев М.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Поветка Е.Е., Миллер Э.С., Солдатов В.О. Изучение остеопротективного действия L-аргинина, L-норвалина и розувастатина на модели гипостроген-индуцированного остеопороза у крыс // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №3. С. 325-332. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273325-332

To cite this article: Gudyrev OS, Faitelson AV, Sobolev MS, Pokrovskiy MV, Pokrovskaya TG, Korokin MV, Povetka EE, Miller ES, Soldatov VO. A study of osteoprotective effect of L-arginine, L-norvaline and rosuvastatin on a model of hypoestrogen-induced osteoporosis in Rats. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(3):325-32. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273325-332

Поступила/Received: 17.01.2019
Принята в печать/Accepted: 16.09.2019