

## ПРОЦЕССЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НА ЭТАПАХ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

А.А.Байрамов\*\*\*\*\*, Е.И.Маевский, А.О.Зеленер\*\*, Т.Л.Каронова\*, П.Д.Шабанов\*\*

## BONE REMODELING PROCESSES AT THE STAGES OF CORRECTION OF EXPERIMENTALLY INDUCED OSTEOPOROSIS

A.A.Bairamov\*\*\*\*\*, E.I.Maevsky, A. O.Zelener\*\*, T.L.Karonova\*, P.D.Shabanov\*\*

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН*

*\*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, [alekber@mail.ru](mailto:alekber@mail.ru)*

*\*\*Институт экспериментальной медицины, [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)*

*\*\*\*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, [Aleksandr.Korabelnikov@novsu.ru](mailto:Aleksandr.Korabelnikov@novsu.ru)*

В экспериментальной работе проанализирована фармакологическая эффективность препарата, созданного на основе комплекса солей янтарной кислоты в сопоставлении с препаратом сравнения. На экспериментальной модели остеопороза по данным применения методов атомно-абсорбционной спектроскопии и пламенной фотометрии бедренной кости доказана высокая эффективность нового препарата в коррекции индуцированной патологии. Полученные данные свидетельствуют, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удается достигнуть достаточного насыщения костной ткани кальцием без перегрузки организма избытком кальция. Разработанное и исследуемое антиостеопорозное средство может способствовать более эффективному лечению и профилактике возрастного и постменопаузального остеопороза. При избранном способе лечения уменьшена вероятность риска инвалидизирующих переломов, а соответственно, снижены финансовые затраты на профилактику, лечение и поддержание жизнедеятельности пациенток, страдающих постменопаузным остеопорозом.

**Ключевые слова:** остеопороз, соли янтарной кислоты, экспериментальная модель, биологическая эффективность, костная ткань

The experimental work analyzed the evaluation of the pharmacological efficacy of 3 experimental samples of the 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 using acid salts of the natural conformer of succinic acid, it is possible to achieve sufficient saturation of bone tissue with calcium without overloading the body with excess calcium. The developed and studied anti-osteoporotic agent can contribute to more effective treatment and prevention of age-related and postmenopausal osteoporosis. With the chosen treatment method, the risk of disabling fractures is reduced, and the financial costs of prevention and treatment and maintenance of the life of patients suffering from postmenopausal osteoporosis are reduced accordingly.

**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 [1,2]. 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 [1-3].

По данным ВОЗ, остеопороз (ОП) сегодня — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, раком и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. ОП и вызываемые им переломы являются основной причиной болезни, нетрудоспособности и смерти, и составляют огромную статью расходов в здравоохранении [4-6]. Женщины в постменопаузальный период наиболее уязвимы и чаще подвержены заболеванию

остеопорозу по сравнению с мужчинами — 80% из всех пациентов с ОП составляют женщины [4,5].

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 [7]. По данным International Osteoporosis Foundation (IOF) (2010), ОП страдают около 75 млн человек в Европе, США и Японии [6,8,9]. По прогнозам IOF, к 2050 г. в связи с увеличением продолжительности жизни во всем мире, количество переломов костей тазобедренного сустава вследствие ОП увеличится 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) [6-8,10].

Согласно исследованиям НИИ ревматологии РАМН, 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 1/3 к 2050 г. [11]. 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 [3].

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 [12,13]. Женщины в постменопаузе подвержены повышенному риску остеопороза, и, по оценкам, в США около 40 миллионов женщин имеют низкую минеральную плотность кости [14]. Известно, что такая потеря минеральной плотности костей и, как следствие, ухудшение структуры костей приводят к увеличению риска переломов [15,16].

Недостаточную эффективность предложенных программ профилактики и лечения остеопороза можно объяснить более сложными механизмами его развития, чем простой дефицит кальция [16]. Поэтому необходимо использовать для лечения и профилактики ОП такие методы и препараты, которые отвечают биологии возрастного развития и патофизиологии развития ОП. Существенным вкладом в решение проблемы распространения остеопороза может стать создание препаратов на основе уникальных биологически активных соединений.

Новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза и дефицита витамина Д<sub>3</sub> в частности является применение в лекарственной терапии комплекса кислых солей янтарной кислоты, потенциально влияющий на усвоение макро- и микроэлементов костной тканью, на биотрансформации витамина Д<sub>3</sub> и повышающий биодоступность его активных форм в организме [17-20].

*Целью исследования* являлось выполнение работ по проведению скрининга биологической активности 3-х 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: А.А.Байрамов, П.Д.Шабанов, Е.И.Маевский, Е.Н.Гринева, Е.В.Шляхто)

## Материалы и методы исследования

### *Материалы исследования*

В эксперимент были взяты 32 половозрелые самки крыс линии Wistar в возрасте 8-10 месяцев. В соответствии с задачей исследования была создана экспериментальная модель: 24 самкам крыс была сделана 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 Са методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Длительность набора животных в исследование составила 10 дней. Длительность опыта — 20-кратное введение средней дозы препарата в течение 20 дней.

### *Сравниваемые группы.*

Все самки крыс с экспериментальной моделью остеопороза, включенные в исследование, были разделены на 3 группы, интактные самки крыс составляли четвертую группу. В каждой группе — по 8 крыс в возрасте 8-10 месяцев весом 240-260 г. Группа 1 — интактный контроль: животные без овариоэктомии. Группа 2 — овариоэктомизированный контроль: овариоэктомизированные самки, которые ничего не получали, кроме корма и воды. Группа 3 — овариоэктомизированные самки, получавшие препарат ХЗ. Группа 4 — овариоэктомизированные самки, получавшие препарат сравнения S.

*Рандомизация* была начата через 8 дней после отбора животных, для оперированных самок крыс — через неделю после совершения 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 суток.

### *Этические принципы*

Исследование проведено в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской Декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами качественной лабораторной практики (GLP).

### *Выбор дозы и назначение препаратов*

Животные опытных групп получали препарат ХЗ (антиостеопорозное средство на основе патента,

62,5 мг/кг) и препарат сравнения S1 (препарат кальцимин, ФРГ, 75 мг/кг) в выбранной дозе и в виде монотерапии в хроническом опыте для лечения экспериментально индуцированного остеопороза у самок крыс. Всем «опытным» животным препараты давали раз в день в течение 20 дней. Разовая доза препарата рассчитывалась на основании «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» с учетом пересчетного коэффициента относительно дозы планируемой для человека.

### Методы исследования

#### *Метод создания экспериментальной модели 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 овариэктомия проведена в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве Бунока (1968). Животных наркотизировали эфиром и фиксировали на операционном столе в положении на животе. Шерсть на спинке от тазовой области до реберной дуги выстригали, кожу 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, находили яичник и электрокаутером отсекали его от рога матки. Аналогично удаляли и второй яичник. Проколы брюшины и надрез спины обрабатывали стрептоцидом. Ушивали спинной разрез и шов обрабатывали 5% йодной 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 р-р преднизолона внутривентрально в дозе 25 мг/кг. Второе введение — 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 оценки влажного веса бедренных кости, сухого веса после высушивания (в термостате при температуре 95-102°C). Порядок исследования: сначала определяли влажный вес костей, затем вес высушенных костей, далее проводили озоление костей, сжигая их в муфельной печи, для анализа зольности (для расчета степени минерализации). Полученную золу подготовили 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 сравнении 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 [21].

#### *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 оценки влажного веса бедренных кости, сухого веса после высушивания (в термостате при температуре 95-102°C, поскольку при 104°C начинается испарение жиров кости), веса золы (полученной при сжигании костей в муфельной печи). Порядок исследования: сначала определяли влажный вес костей, затем вес 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 (версии 8.5.1).

### Результаты исследования и обсуждение

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

#### *Содержание основных элементов костной ткани — изучение минерального компонента костной ткани*

Исследование минерального компонента костной ткани проводилось 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 остеопорозе и на фоне терапии препаратами X3 и S1.

Таблица 1

Содержание основных элементов, наиболее представленных в ткани бедренной кости при овариоэктомии и приеме препаратов ХЗ, S1

| Группы<br>Элементы | Интактная<br>группа | Контроль<br>ОП | ОП+ХЗ       | ОП+ 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). \* —  $p < 0,05$ , различие значимо по сравнению с контролем.

Как видно из приведенных 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 клетки) 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 обызвествление клеток, так как отношение Ca/K возрастает. Самые драматические изменения происходят при перегрузке организма избытком Са, когда крысы получают стандартный препарат против остеопороза, 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 о том, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удастся 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 остеопороза. 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. Однако для более точного суждения о том, что происходит в костной ткани, необходимо исследование клеточного состава (соотношения остеокластов и остеобластов) и ультраструктурное электрон-

но-микроскопическое исследование с анализом и методом эмиссионной рентгенэлектронной микроскопии конкретных мест локализации кальция в костной ткани.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при использовании кислых солей природных конформеров янтарной кислоты удастся достигнуть достаточного насыщения костей кальцием без перегрузки организма избытком кальция. Такая динамика кальция позитивно влияет на рентгеноденситометрическую картину. Несмотря на относительно небольшой прирост зольности кости, из представленных данных видно, что содержания кальция возрастает существенно при одновременном росте влажного и сухого веса, и можно сделать вывод, что в данном случае увеличилось содержание кальция, связанного с органической компонентой костной ткани при использовании препарата ХЗ.

#### *Весовые характеристики и озоленность бедренных костей*

В процессе работы проводили определение весовых характеристик костной ткани — оценку изменения влажного и сухого веса, 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 влажного веса бедра у самок по сравнению с овариоэктомированными самками, и при этом отличия от интактных животных становятся несущественными. Назначение препарата сравнения S1 также способствует значимому повышению влажного веса бедра у самок при экспериментальном ОП, и отличия полученных данных у опытной группы по сравнению с контрольными животными становятся несущественными.

Под влиянием препарата ХЗ сухой вес бедренной кости у опытных животных с ОП возрастает до уровня, не отличающегося статистически от такого у интактных самок крыс.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат сравнения S1 увеличивает сухой вес при экспериментальном ОП практически до уровня интактных самок, но в меньшей степени, чем препарат ХЗ.

Таблица 2

Данные по измерению весовых характеристик и рентгеноденситометрической плотности бедренных костей самок крыс после овариоэктомии и приема исследуемых препаратов ( $M \pm m$ )

| Группы                                | Интактная группа | Контроль ОП | ОП+ХЗ       | ОП+ S1      |
|---------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
| Параметры бедренной кости             |                  |             |             |             |
| Вес влажной бедренной кости           | 383,5±59,2       | 260,2±30,9  | 369,2±56,9* | 352,8±49,8* |
| Вес сухой бедренной кости             | 319,7±45,5       | 217,9±38,9  | 308,8±47,7* | 282,9±53,1* |
| Вес 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  |

Кроме того, препарат ХЗ способствует поддержанию зольности бедренной кости на уровне интактных животных, несмотря на выраженный остеопороз. По эффективности предотвращения падения веса золь бедренной кости у самок крыс после развития выраженного ОП препараты располагаются по степени убывания их активности в следующем порядке: ХЗ > S1. По параметрам влажного веса и сухого веса 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 весовых характеристик бедренной кости у животных с экспериментальным индуцированным ОП почти до нормального уровня.

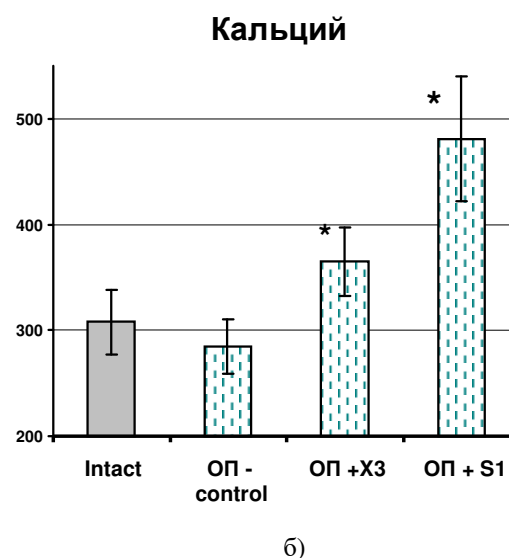
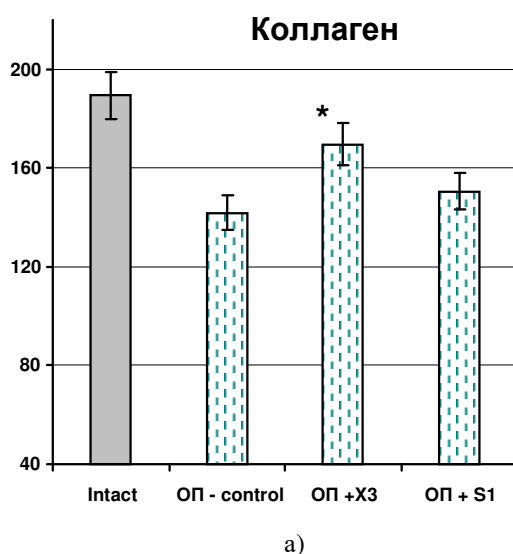
*Результаты определения оксипролина в бедренной кости — изучение органического компонента костной ткани*

Из приведенных данных (см. рис.) видно, что эффективность предлагаемого антиостеопорозного средства (ХЗ) достаточна для увеличения белкового матрикса костной ткани и восстановления органической

компонента костной ткани до сопоставимого уровня по сравнению с контрольной группой и препаратов 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 [22] (см. рис.). 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 контрольной группой. Содержание оксипролина после терапии препаратами возрастает в разной степени. Препарат ХЗ значимо повышал 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 назначение препарата ХЗ значимо увеличивало содержание суммарного коллагена в костной ткани по сравнению контрольной группой и препаратом сравнения.



Сравнительное содержание коллагена (по оксипролину в ммоль/кг) (а) и кальция (в мг/г) (б) в губчатой костной ткани у самок крыс с экспериментальным остеопорозом. \*—  $p < 0,05$ , различие значимо по сравнению с контролем

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 действия на сигнальные системы, биодоступности и усвоения макроэлементов (Ca, Zn, Mg) из состава препарата. Препарат оказался достаточно эффективным для того, чтобы при 18-кратном введении в течение 20 дней в дозе оказать выраженный антиостеопорозный эффект.

Из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются наиболее сильными модуляторами орфановых рецепторов, кальциевых каналов L-типа, активируют аккумуляции  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикулумом и митохондриями, активируют лимитирующий этап в метаболизме холестерина — вход в митохондрий и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [17,19,22-24]. В экспериментальном исследовании сукцинат-содержащий комплексный препарат повышал индекс массы костной ткани, увеличивал синтез эстрогенов и андрогенов в условиях гормонального дефицита [17,25]. Ожидаемый результат от внедрения технологии — эффективная терапия в профилактике и лечении ОП, дефицита витамина D<sub>3</sub> и, соответственно, снижение количества опорно-двигательных, эндокринных и кардиоваскулярных заболеваний, уменьшение риска инвалидизации и преждевременной смерти [17,26-30].

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<sub>3</sub> способствуют уменьшению возможных проявлений побочных эффектов лекарственной терапии.

Весовые 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 существенно возрастает при одновременном росте общего коллагена костной ткани, а также влажного и сухого веса, что позволяет сделать заключением о том, 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 возрастает существенно при одновременном росте влажного и сухого веса. Мы имеем право считать, что в данном случае увеличилось содержание кальция, связанного с органической компонентой костной ткани.

Таким образом, 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. Опираясь на полученные данные, 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, а соответственно, снижены финансовые затраты на профилактику, лечение и поддержание жизнедеятельности пациентов, страдающих постменопаузным остеопорозом.

1. Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. V.95.P.1174-1181.
2. 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. V.148. P.197-213.
3. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C. et al. Risk of mortality following clinical fractures // Osteoporos Int. 2000. V.11. P.556-561.
4. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008. URL: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
5. National Osteoporosis Foundation 2004. Disease statistics. URL: [www.nof.org/advocacy](http://www.nof.org/advocacy).
6. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. URL: [www.nof.org/advocacy](http://www.nof.org/advocacy).
7. Fracture Risk Assessment: calculation tool. URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx/>
8. EFO and IOF (European Foundation For Osteoporosis and International Osteoporosis Foundation). Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? // Osteoporos Int. 1997. V.7. P.1-6.
9. International Osteoporosis Foundation 2010. URL: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>.
10. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2010. V.17 (1). P.25-54.

11. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. №2. С.7-10.
12. Медицина климактерия / Под редакцией В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
13. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз // Репродуктивная эндокринология. 2012. №2(4). С.40-47.
14. Black D.M., Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2016. V.74. P.254-262.
15. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патифизиология эндокринной системы / Пер. с англ. М.: Бином, 2010. 335 с.
16. Brown J.P., Morin S., Leslie W. et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays // Can Fam Physician. 2014. V.60. P.324-333.
17. Маевский Е.И., Учитель М.Л., Байрамов А.А. и др. Коррекция гормональной активности субстратными композициями у мужчин и женщин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. №2-3. С.55-56.
18. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности / Под ред. М.Н.Кондрашовой и др. Пушино, 1978. 182 с.
19. Митохондрий в патологии // Под ред. М.Н.Кондрашовой и др. Пушино, 2001. 258 с.
20. Терапевтическое действие янтарной кислоты // Под ред. М.Н.Кондрашовой. Пушино, 1976. 255 с.
21. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. 1981. №5. С.283-285.
22. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Хаустова Я.В. и др. Вновь о препаратах, содержащих сукцинат // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. №1. С. 91-92.
23. Маевский Е.И., Рошенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий: монография. Пушино: ИТЭБ РАН, 2001. 155 с.
24. Риггз Б.Л., Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000. С.309-313.
25. Vasilieva A.A., Simonova M.A., Bairamov A.A. et al. Correction of the functional state of female rats after unilateral ovariectomy using a succinate containing composition // Cardiometry. 2017. №10. P.86-92.
26. Бернштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность, перспективы: монография. СПб.: Наука, 2004. 343 с.
27. Котельников Г.П., Булгаков С.В. Остеопороз. М.: GEOTAR-Медиз, 2010. 504 с.
28. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсону. Репродуктивная эндокринология / Пер с англ. М.: Рид Элсивер, 2011. 410 с.
29. Стивен Ходжкин. Клиника Мэйо об остеопорозе / Пер. с англ. М.: Астрель-АСТ, 2007. 237 с.
30. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М.Н.Кондрашовой, Ю.Г.Каминского, Е.И.Маевского. Пушино, 1996. 300 с.
- for prevention and treatment for osteoporosis? Osteoporos Int., 1997, vol.7, pp.1-6.
9. International Osteoporosis Foundation 2010. Available at: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>. (assessed 03.01.2020).
10. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2010, vol.17 (1), pp.25-54.
11. Lesnyak O.M. Audit sostoyaniya problemy osteoporoza v Rossiyskoy Federatsii [Audit of the state of the problem of osteoporosis in the Russian Federation]. Preventative medicine, 2011, no. 2, pp.7-10.
12. Meditsina klimakteriya / Pod redaktsiyey V.P.Smetnik [Menopause medicine / ed. by V.P. Estimator]. Yaroslavl, Litera Publ., 2006. 848 p.
13. Povoroznyuk V.V., Grigor'eva N.V. Menopauza i osteoporozy [Menopause and osteoporosis]. Reprodukivnaya endokrinologiya, 2012, no. 2(4), pp.40-47.
14. Black D.M., Rosen C. J. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2016, vol.74, pp. 254-262.
15. Kettile W.M., Arky R.A. Endocrine pathophysiology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publ. (Rus. ed.: Kettayl V.M., Arki R.A. Patofiziologiya endokrinnoy sistemy. Moscow, Binom Publ., 2010, 335 p.)
16. Brown J.P., Morin S., Leslie W. et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. Can Fam Physician, 2014, v.60, p.324-333.
17. Maevskiy E.I., Uchitel' M.L., Bayramov A.A. i dr. Korrektsiya gormonal'noy aktivnosti substratnymi kompozitsiyami u muzhchin i zhenshchin [Correction of hormonal activity by substrate compositions in men and women]. Gastroenterology of St. Petersburg, 2017, no.2-3, p.55-56.
18. Mitokhondriyal'nye protsessy vo vremennoy organizatsii zhiznedeiyatel'nosti [Mitochondrial processes in the temporary organization of life]. / ed. by Kondrashova M.N.. Pushchino, 1978, 182 p.
19. Mitokhondriy v patologii [Mitochondria in pathologists / ed. by Kondrashova M.N.]. Pushchino, 2001, 258 p.
20. Terapevticheskoe deystvie yantarnoy kisloty [The therapeutic effect of succinic acid /ed. by Kondrashova M.N.]. Pushchino, 1976, 255 p.
21. Sharaev P.N. Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvorotke krovi [Method for determination of free and bound hydroxyproline in blood serum]. Laboratory, 1981, no.5, pp.283-285.
22. Maevskiy E.I., Grishina E.V., Khaustova Ya.V. i dr. Vnov' o preparatakh, soderzhashchikh suksinat [Again about preparations containing succinate]. Gastroenterology of St. Petersburg, 2017, no.1, pp. 91-92.
23. Maevskiy E.I., Roshchenfel'd A.S., Grishina E.V., Kondrashova M.N. Korrektsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhaniya funktsiy mitokhondriy: monografiya [Correction of metabolic acidosis by maintaining the functions of mitochondria: a monograph]. Pushino, ITEB RAS Publ., 2001. 155 pp.
24. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. N. Y., Raven Press Publ., 1988 (Rus. ed.: Riggz B.L., Melton D. Osteoporozy. Etiologiya, diagnostika, lechenie. Moscow, Binom Publ., 2000, pp.309-313).
25. Vasilieva A.A., Simonova M.A., Bairamov A.A. et al. Correction of the functional state of female rats after unilateral ovariectomy using a succinate containing composition. Cardiometry, 2017, no. 10 pp.86-92.
26. Bernshteyn L.M. Onkoendokrinologiya. Traditsii, sovremennost', perspektivy: monografiya [Oncoendocrinology. Traditions, modernity, prospects: a monograph]. Saint Petersburg, Nauka Publ., 2004, 343 p.
27. Kotelnikov G.P., Bulgakov S.V. Osteoporozy [Osteoporosis]. Moscow, GEOTAR-MEDIZ Publ., 2010, 504 p.
28. Melmed S., Polonski K.S., Larsen P.R., Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology. Section V: Reproduction. 2008, Elsevier. (Rus. ed.: Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen P.R. Endokrinologiya po Vil'yamsonu. Reprodukivnaya endokrinologiya. Moscow, Rid Elsilver Publ., 2011, 410 p.).
29. Hodgson S. Mayo Clinic on Osteoporosis: Keeping Bones Healthy and Strong and Reducing the Risk of Fractures. Mayo Clinic, 2003, 336 p. (Rus. ed.: Khodzhkin S. Klinika Mayo ob osteoporoze. Moscow, Astrel'-AST Publ., 2007. 237 p.).
30. Yantarnaya kislota v meditsine, pishchevoy promyshlennosti, sel'skom khozyaystve [Succinic acid in medicine, food industry, agriculture. / ed. by Kondrashova M.N.]. Pushchino, 1996, 300 p.

## References

1. Bolland M.J., Gray A.B., Gamble G. D., Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010, vol.95, pp.1174-1181.
2. 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, vol.148, pp.197-213.
3. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C. et al. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000, vol. 11, pp. 556-561.
4. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (assessed 03.01.2020).
5. National Osteoporosis Foundation 2004. Disease statistics. Available at: [www.nof.org/advocacy](http://www.nof.org/advocacy) (assessed 03.01.2020).
6. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. Available at: [www.nof.org/advocacy](http://www.nof.org/advocacy) (assessed 03.01.2020).
7. Fracture Risk Assessment: calculation tool. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx/> (assessed 03.01.2020).
8. EFO and IOF (European Foundation For Osteoporosis and International Osteoporosis Foundation). Who are candidates