

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 612.8, 616

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.1 EDN: ADTTBI

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОСТЕОПОРОЗНОГО ПРЕПАРАТА В АКТИВАЦИИ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ RANKL/OPG В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**© Мамина Н.Ш.², Байрамов А.А.^{1,2}, Каронова Т.Л.¹, Тимкина Н.В.¹, Амрахов М.В.², Кузнецова Н.Н.², Шабанов П.Д.²**¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2²Институт экспериментальной медицины, Россия 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12*Резюме*

Цель. Целью исследования являлась оценка процессов остеогенеза согласно уровню маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови на этапах терапии экспериментального остеопороза и в его сочетании с моделью сахарного диабета 2 типа.

Методика. Исследование выполнено на экспериментальной модели остеопороза у 50 самок крыс с последующей индукцией у части исследуемых животных диабета 2 типа и применением биохимических методов для анализа маркеров остеопороза в сыворотке крови.

Результаты. По результатам исследования содержания маркеров костного ремоделирования выявлена зависимость антиостеопорозной активности композитного препарата на основе солей янтарной кислоты от нарушения обмена глюкозы при СД. Высокая эффективность нового препарата относительно активации процессов остеогенеза в виде монотерапии и в его комбинации с витамином Д3 при экспериментальном остеопорозе была нивелирована нарушением углеводного обмена вследствие индукции диабета 2 типа.

Заключение. Показана высокая эффективность нового антиостеопорозного препарата в активации процессов остеогенеза на экспериментальной модели остеопороза у самок крыс и зависимость его фармакологической эффективности от нарушений обменных процессов на примере диабета 2 типа.

Ключевые слова: остеопороз, экспериментальная модель, костное ремоделирование, маркеры остеогенеза, антиостеопорозное средство, сахарный диабет 2 типа

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ANTI-OSTEOPOROSIS DRUG IN THE ACTIVATION OF THE RANKL/OPG CYTOKINE SYSTEM IN EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEOPOROSIS AND IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2**Mamina N.Sh.², Bairamov A.A.^{1,2}, Karonova T.L.¹, Timkina N.V.¹, Amrakhov M.V.², Kuznetsova N.N.², Shabanov P.D.²**¹Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlova St., 197022, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objectives. The purpose of the study was to evaluate the processes of osteogenesis, according to the assessment of markers of bone remodeling in blood serum at the stages of treatment of experimental osteoporosis and in its combination with a model of type 2 diabetes mellitus

Methods. The study was carried out on an experimental model of osteoporosis in 50 female rats, followed by the induction of type 2 diabetes in some of these rats, using biochemical methods to analyze markers of osteoporosis in blood serum.

Results. Based on the results of the study of the content of bone remodeling markers, a dependence of the anti-osteoporosis activity of a composite drug based on succinic acid salts on impaired glucose metabolism in diabetes was revealed. The new drug is highly effective in monotherapy and in combination with vitamin D3 in activating osteogenesis processes in experimental osteoporosis was leveled by metabolic disorders and induction of type 2 diabetes.

Conclusion. The new drug was shown to be highly effective in activating osteogenesis processes in an experimental model in female rats and the dependence of the pharmacological effectiveness of the anti-osteoporosis drug on metabolic disorders such as type 2 diabetes.

Keywords: osteoporosis, experimental model, bone remodeling, osteogenesis markers, anti-osteoporosis agent, type 2 diabetes

Введение

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости, нарушением ее микроархитектоники, приводящее к увеличению хрупкости костной ткани и повышению вероятности переломов [8]. Ввиду отсутствия патогномичных клинических проявлений костной дистрофии в начале заболевания, оно длительное время остается «безмолвным». Однако, по мере инициации осложнений, создаются высокие социальные и личные издержки [19]. По данным International Osteoporosis foundation (IOF) (2010) остеопорозом страдают около 75 млн. человек в Европе, США и Японии. В России этот показатель составляет 14 млн. человек [10, 22]. Этиология остеопороза имеет гетерогенную природу и обусловлена влиянием множества факторов эндогенной и экзогенной природы, а чаще их совокупностью [11]. Факторы риска так же подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые [24]. Вес, курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, алиментарный дефицит кальция, длительный прием глюкокортикоидов входят в группу регулируемых факторов риска. Пол, возраст, этническая принадлежность и генетические полиморфизмы относятся к неизменным факторам риска. В связи с чем, популяция охваченная риском возникновения костной дистрофии неуклонно увеличивается. Ухудшение эпидемиологической ситуации по остеопорозу и прогнозируемый рост числа пациентов связывают с увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения во всем мире и в нашей стране, в частности. Согласно статистическим прогнозам, влияние тенденции общемирового постарения населения к 2050 г. приведет к увеличению частоты патологических переломов, например шейки бедра, в два раза [24].

Ожидаемая продолжительность жизни в РФ к 2035 г. увеличится до 77,13 г. [4], в связи с чем, у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин на 43% [9]. По данным Международного фонда остеопороза начиная с возраста 50 лет, одна из трех женщин и один из пяти мужчин в течение оставшейся жизни перенесут остеопоротический перелом [8].

Несмотря на многочисленность протоколов терапии нарушений фосфорно-кальциевого обмена, не теряет своей актуальности проблема поиска новых высокоэффективных препаратов и, как следствие, снижение количества осложнений и летальных исходов в целевых группах населения. Недостаточную эффективность предложенных программ профилактики и лечения остеопороза можно связать со сложностью его патогенеза, не ограничивающегося одним лишь дефицитом кальция [6]. Поэтому, для эффективной коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена необходимо использовать терапевтические подходы, создаваемые в континууме механизмов регуляции обменных процессов и патофизиологии развития остеопороза [17].

Новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза, состояний, обусловленных дефицитом витамина Д, является применение в лекарственной терапии комплекса кислых солей янтарной кислоты (КСЯК). Из природных субстратов-метаболитов – кислые соли сукцината являются наиболее сильными модуляторами орфановых рецепторов и рецепторов SUNCR1, кальциевых каналов L-типа. Спектр действия КСЯК включает в себя потенцирование усвоения макро- и микроэлементов костной тканью, улучшение метаболизма витамина Д с повышением биодоступности его активных форм в организме [3, 16, 18].

Эффективность антиостеопорозной терапии нередко зависит от наличия сопутствующих заболеваний, в том числе и сахарного диабета 2 типа. Наряду с тем, что СД сам по себе является

независимым фактором риска переломов [24], его осложнения могут вызвать устойчивое нарушение обменных процессов в костной ткани [20] и снизить эффективность патогенетической антирезорбтивной терапии. Не вызывает сомнений, что создание и исследование специфической фармакологической активности препаратов на основе уникальных биологически активных соединений имеет высокую клиническую значимость. Биохимическое исследование маркеров системного костного метаболизма в свою очередь является информативным критерием оценки их эффективности на доклиническом этапе.

Целью исследования являлась оценка процессов остеогенеза согласно уровню маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови на этапах терапии экспериментального остеопороза и в его сочетании с моделью сахарного диабета 2 типа.

Методика

Объектом исследования являлся создаваемый лекарственный препарат на основе солей янтарной кислоты, средство для лечения остеопороза (далее – препарата ХЗ, патент на изобретение RU 2582973C1) [15].

Метод создания экспериментальной модели остеопороза. Суть метода заключается в двустороннем хирургическом удалении яичников у самок крыс, с последующим двукратным введением преднизолона. Для эксперимента были 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 1,5-2,0 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 в дозе 25 мг/кг в/б. Второе введение производилось с интервалом в 15 дней [1, 7, 17].

Моделирование сахарного диабета. Для моделирования СД через 4 нед. от начала содержания на высокожировой диете и через 2 недели после ОЭ внутрибрюшинно вводился раствор никотинамида 230 мг/кг. Данная методика описана ранее российскими исследователями [19, 20, 21]. На 2-е и 3-и сутки в случайной точке определялся уровень глюкозы в венозной крови. СД диагностировался при гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л, зафиксированной в двух измерениях в разные дни. В ходе теста уровень гликемии определялся исходно, после чего с помощью желудочного зонда перорально вводился 40% раствор глюкозы 3 г/кг. Повторное измерение гликемии проводилось на 15, 30, 60 и 120-й мин. теста. СД диагностировался при выявлении гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л в любой из точек [21]. Назначение препаратов и наблюдение за животными продолжались еще 6 нед., суммарная длительность исследования – 12 нед.

Биохимическое исследование маркеров системного костного метаболизма. Во всех группах производился забор крови из нижней полой для определения маркеров костного ремоделирования, отражающих процессы остеогенеза и резорбции костной ткани - остеопротегерина (OPG) и лиганд активатора ядерного фактора каппа-β (RANKL) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и рассчитан коэффициент их соотношения OPG/RANKL.

Исследование входит в комплекс доклинических исследований, необходимых для регистрации продукта и направлено на установление свойства тестируемого объекта при многократном пероральном введении в фиксированной дозе (62,5 мг/кг, композит без лекарственной основы). Исследование проводилось в соответствии со стандартами лабораторных исследований GLP в Центре доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из рис. 1, продукция лигандов рецептора RANKL при формировании остеопороза повышается, отражая процессы активации резорбции костной ткани, и, соответственно, в большем количестве попадает в циркулирующую кровь.

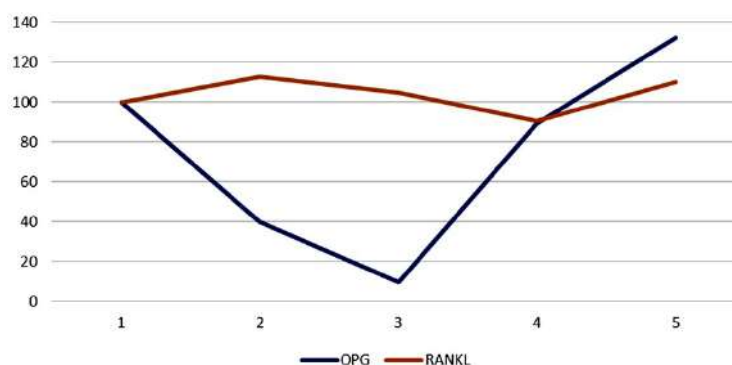


Рис. 1. Динамика маркеров остеопороза в сыворотке крови самок крыс с экспериментальным остеопорозом при фармакотерапии антиостеопорозным препаратом (Х3) и в сочетании с Д₃. Данные интактных крыс приняты за 100%. 1 – интактная; 2 – контроль О/Э; 3 – контроль О/П; 4 – О/П+Х3; 5 – О/П+Х3+D3

Наряду с этим, отмечается достоверное и многократное падение уровня остеопротегерина в крови. В дальнейшем, на этапе медикаментозной коррекции, содержание RANKL в крови уменьшается, что свидетельствует о снижении его выработки остеобластами на фоне стимуляции остеокластогенеза посредством продукции OPG. Необходимо отметить, что более резкое снижение OPG происходит непосредственно после овариоэктомии, что свидетельствует о гормонозависимом характере этого процесса. Назначение препарата Х3 восстанавливает исходный уровень OPG в крови. Комбинация препарата Х3 с витамином D₃ вызывает еще более значительное достоверное повышение концентрации OPG, по сравнению с интактной группой, что в свою очередь приводит к закономерному снижению концентрации RANKL в крови.

Как было описано в методике, у части экспериментальных животных была сформирована сочетанная патология остеопороза и сахарного диабета 2 типа, с целью выяснения эффективности антиостеопорозной терапии на фоне нарушения углеводного обмена. Полученные данные, приведенные на рис. 2, показывают, что у группы СД₂-ОП+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 остеопороза. Так, только у RANKL отмечали достоверное снижение его уровня, что предполагает падение активности остеокластов. Уровень OPG остался индифферентным к проводимой фармакотерапии препаратом Х3 и в сочетании Х3 с холекальциферолом.

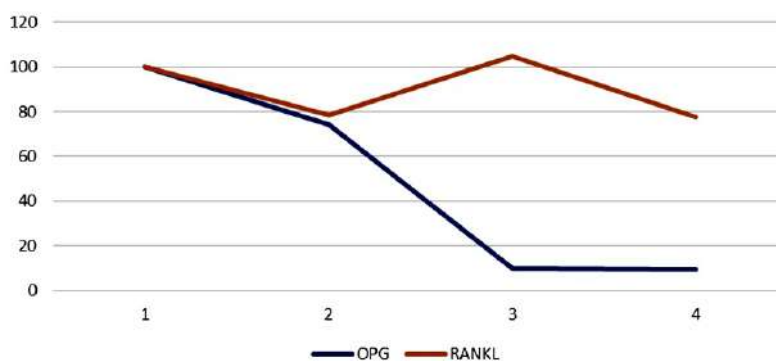


Рис. 2. Оценка динамики костного ремоделирования на фоне применения антиостеопорозного препарата (Х3) в экспериментальной модели остеопороза, осложненной сахарным диабетом 2 типа. Данные интактных крыс приняты за 100%. 1 – интактная; 2 – контроль СД 2; 3 – контроль О/П; 4 – СД₂+О/П+Х3+D₃

Основываясь на полученных результатах, были проанализирована динамика соотношения OPG/RANKL между контрольной группой животных и группами с индуцированным остеопорозом, сахарным диабетом и их сочетанием на фоне терапии исследуемым препаратом (X3).

Из рис. 3 видно, что динамика изменения коэффициента OPG/RANKL демонстрирует проградентное снижение уровней OPG в группах с нарушениями фосфорно-кальциевого и углеводного обменов и его устойчивую обратную корреляционную связь с показателями уровней RANKL в данных группах. На фоне антирезорбтивной терапии препаратом X3 в группе крыс с сочетанной патологией не было достигнуто значимого изменения соотношения OPG/RANKL, отражающего активацию процессов остеобластогенеза.

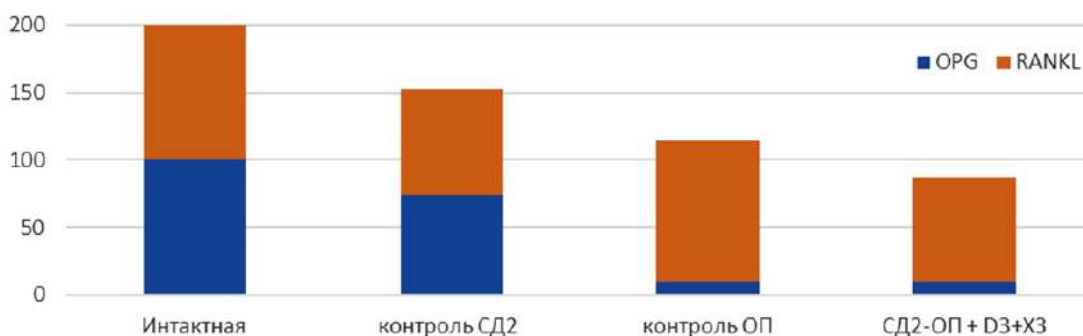


Рис. 3. Схематичное изображение соотношения маркеров остеогенеза (коэффициент OPG/RANKL) в сравниваемых группах крыс. Данные интактных крыс приняты за 100%

Ремоделирование костной ткани, как спонтанное, так и на фоне ее повреждения, представляет собой взаимодействие двух противоположно направленных процессов – резорбции и костного формирования, баланс взаимодействия которых регулируется цитокиновой (лиганд-рецепторной) системой RANK-RANKL-OPG (рис. 4).



Рис. 4. Система управления костного ремоделирования RANK-RANKL-ORG

Являясь гликопротеинами семейства фактора некроза опухолей (ФНО), данные низкомолекулярные регуляторные белки осуществляют регуляцию остеокластогенеза. Лиганд активатор ядерного фактора каппа-β (RANKL) продуцируется клетками остеобластической линии и активированными Т-лимфоцитами и может определяться в тканях головного мозга, сердца, почек, скелетной мускулатуры и кожных покровов [9]. Повышение уровня RANKL через его взаимодействие с RANK-рецептором имеет решающее значение в активации процесса резорбции кости [13]. Остеопротегерин (OPG) так же секретируется не только остеобластами, но и тканями органов всех систем, включая крупные артерии, вены, стромальные клетки костного мозга и активированные Т-лимфоциты [5,14]. Остеопротегерин, проявляя антагонизм к RANKL, защищает

костную ткань от избыточной резорбции. Коэффициент OPG/RANKL является важным фактором, для определения костной массы и скелетной целостности [13]. Являясь предикторами остеогенеза, исследуемые маркеры костного метаболизма, продемонстрировали высокую информативность в заданном диапазоне задач.

Заключение

Разрабатываемый препарат ХЗ на экспериментальной модели патологии «постменопаузального» остеопороза показал высокую эффективность зачет увеличения биодоступности и усвоения макро и микроэлементов костной тканью [1, 2, 23].

Биодоступность компонентов препарата увеличена за счет применения в препарате солей природных конформеров янтарной кислоты и его сигнальной функцией – лиганд рецепторным взаимодействием сукцината с рецептором SUCNR1 [12, 23]. 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 ХЗ.

Исходя из полученных данных можно предположить, что нарушение углеводного обмена является тормозящим фактором в лечении экспериментально индуцированного остеопороза. Нормализацию уровня маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови и восстановление микроархитектоники костной ткани путем назначения антиостеопорозной терапии необходимо проводить совместно с тщательным подбором лекарственной терапии сахарного диабета.

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

Литература (references)

1. 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. [Bairamov A.A., Mamina N.Sh., Karonova T.L., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2020. – V.18, N4. – P. 365–367. (in Russian)]
2. 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. [Bairamov A.A., Mamina N.Sh., Lisovskiy D.A. et al. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2023. – V.21, N3. – P. 273-282. (in Russian)]
3. Байрамов А.А., Маевский Е.И., Лисовский А.Д., Качула А.С., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д. Анализ эффективности лекарственного препарата на основе солей янтарной кислоты для лечения остеопороза // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2020. – Т.21, №1. – С. 839-853. [Bajramov A.A., Maevskij E.I., Lisovskij A.D., Kachula A.S., Karonova T.L., Shabanov P.D. *Rossijskij biomedicinskij zhurnal* Medline.ru. Russian biomedical journal – 2020. – V.21, N1. – P. 839-853. (in Russian)]
4. Ершов В.Е., Родионова С.С. Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями. Российский медицинский журнал. – 2019. – №4. – С. 11-14. [Ershov V.E., Rodionova S.S. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2019. – N4. – P. 11-14. (in Russian)]
5. Карыгина И.Г. Комплекс остеопротегерин-кальцитонин в системе остеогенеза при рахите // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №5. – С. 24-27. [Karygina I.G. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2019. – N5. – P. 24-27. (in Russian)]
6. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – М. Бином. – 2010. – 335 с. [Cattail V.M., Arki R.A. *Patofiziologiya endokrinnoj sistemy*. – М. Binom. – 2010. – 335 p. (in Russian)]
7. Ларцев Ю.В., Шершовец А.А. Выбор оптимальной экспериментальной модели остеопороза // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №5(3). – С. 810-812. [Larcev Yu.V., Shershovets A.A. *Izvestiya. Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. News of the

- Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – V.17, N5(3). – P. 810-812. (in Russian)]
8. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2018. – V.24, N1. – P. 155-168. (in Russian)]
 9. Лесняк О., Ершова О., Белова К. и др. Эпидемиология переломов в Российской Федерации и разработка модели FRAX // Архивы остеопороза. – 2012. – №7. – С. 67-73. [Lesnyak O, Ershova O, Belova K et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation an the development of a FRAX model. *Archives osteoporosis*. – 2012. – V.7, N1-2. – P. 67-73. (in Russian)]
 10. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 7–10. [Lesnyak O.M. *Profilakticheskaya medicina*. Preventive medicine. – 2011. – N 2. – P. 7–10. (in Russian)]
 11. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т.63, №6. – С. 392-426. [Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. i dr. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2017. – V.63, N6. – P. 392-426. (in Russian)]
 12. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности // Сб. Под ред. М.Н. Кондрашовой, В.В. Дынника и др. – Пушино, 1978, – 182 с. [*Mitochondrial'nye processy vo vremennoj organizacii zhiznedeyatel'nosti*. Pod red. M.N. Kondrashovoj, V.V. Dynnika, YU.G. Kaminskij, E.I. et al. – Pushchino, 1978. – 182 p. (in Russian)]
 13. Нуруллина Г.М. Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: Значение маркеров костного ремоделирования // Архив внутренней медицины. – 2018. – №2. – С. 100-110. [Nurullina G.M., Achmadullina G.I. *Arhiv vnutrennej mediciny*. Archives of Internal Medicine. – 2018. – N2. – P. 100-110. (in Russian)]
 14. Панкратов Ю.В., Пигарова Л.К., Дзеранова Е.А. Витамин-К зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2 – С. 11-18. [Pankratov Yu.V., Pigarova, L.K., Dzeranova E.A. *Ozhirenie i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2013. – N2. – P. 11-18. (in Russian)]
 15. Патент на изобретение RU2582973C1. Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Маевский Е.И., и др. Антиостеопорозное средство. [Patent RUS2582973C1. Bajramov A.A., SHabanov P.D., Maevskij E.I. et al. *Antiosteoporoznoe sredstvo*. Anti-osteoporosis remedy. (in Russian)]
 16. Терапевтическое действие янтарной кислоты // Сб. Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушино, 1976. – 255 с. [*Terapevticheskoe dejstvie yantarnoj kisloty*. Sb. Pod red. M.N.Kondrashovoj. Therapeutic effect of succinic acid. – Pushchino, 1976. – 255 p. (in Russian)]
 17. Фролькис В.В., Поворознюк В.В., Евтушенко О.А., Григорьева Н.В. Экспериментальный остеопороз // Доктор.ру – 2003. – №6. – С. 48-52. [Frol'kis V, Povoroznyuk V, Evtushenko O, Grigorieva N. *Doctor.ru* – 2003. – N6. – P. 48-52. (in Russian)]
 18. Askari M., Lotfi M.X., Ouliya M.B., Fallaxzade X., Moxammadi M. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. – 2019. – V.25, N6. – P. 854-863/
 19. Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – N95. – P. 1174-1181.
 20. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – V.91, N9. – P. 3404-3410.
 21. 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 Weiwanxiashu (EX-B 3) and Zusanli (ST 36) // *Journal of Traditional Chinese Medicine*. – 2016. – V.36, N6. – P. 768-778.
 22. National Osteoporosis Foundation. Advocacy Nrws & Updates. America s Bone Health: The State of osteoporosis and Low Bone Mass. Accessed April 2018, 2011.14. National Osteoporosis Foundation. Fast Facts. Accessed April 2018, 2011.
 23. 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. – N10. – P. 86-92.
 24. 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) // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2017. – V.32, N3. – P. 449-460.

Информация об авторах

Мамина Наиля Шамилевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: nelya-mamina@yandex.ru

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alekber@mail.ru

Каронова Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: karonova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна – научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Амрахов Майис Вугар оглы – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: amrahov1998@mail.ru

Кузнецова Наталия Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: nat.kuz@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2023

Принята к печати 15.12.2023