

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТОМ, СТРОНЦИЯ ХЛОРИДОМ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ

© Аниканов А.В., Артюшкова Е.Б., Файтельсон А.В., Раджкumar Д.С.Р.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель: исследовать остеопротективную активность глюкозамина сульфата, стронция хлорида и их комбинации на модели экспериментального остеопороза у лабораторных животных (OVX-модель) в сравнении с препаратом Строметта и контролем (OVX без коррекции).

Материалы и методы. Материалом для исследования служили самки белых крыс линии Wistar массой 250±30 г. Для моделирования остеопороза выполнялась билатеральная овариэктомия. Оценка микроциркуляции производилась методом доплеровской флоуметрии. Применялась цифровая рентгеновская денситометрия для определения костной плотности. С помощью гистологической морфометрии исследован поперечный размер трабекул спонгиозной костной ткани.

Результаты. По таким параметрам, как костная плотность, микроциркуляция и средняя ширина костных трабекул, установлены достоверные различия по сравнению с контролем (OVX без коррекции) для групп с коррекцией глюкозамина сульфатом, стронция хлоридом и их комбинацией, и таким образом был подтвержден их остеопротективный эффект.

Заключение. Глюкозамина сульфат, стронция хлорид и их комбинация в перспективе могут быть применены для медикаментозной профилактики остеопороза в период постменопаузы. Однако для введения в клиническую практику стронция хлорида и его комбинации с глюкозамина сульфатом необходимо провести полные доклинические и клинические испытания.

Ключевые слова: остеопороз; глюкозамина сульфат; стронция хлорид; Строметта; микроциркуляция; минеральная плотность костей.

Аниканов Александр Васильевич – аспирант кафедры травматологии и ортопедии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5862-6143. E-mail: anikanov015@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Артюшкова Елена Борисовна – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, директор НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Файтельсон Александр Владимирович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3759-6373. E-mail: fajtelsonav@kursksmu.net

Раджкumar Денсинг Самуэл Радж – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры травматологии и ортопедии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2868-0776. E-mail: densingh7@gmail.com

С позиции Всемирной организации здравоохранения, остеопороз – хроническое метаболическое заболевание скелета, которое сопровождается снижением костной массы, отклонением от нормы микроструктуры костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [6, 8].

Это заболевание широко распространено во всем мире и сопровождается тяжелыми осложнениями. Остеопорозом страдают около 200 миллионов человек во всем мире, в том числе 34% женщин в возрасте старше 50 лет. Чаще всего остеопороз протекает бессимптомно и редко диагностируется до появления характерных переломов. До 40% женщин в возрасте старше 50 лет испытывают остеопоротический перелом в течение своей жизни. Переломы, вызванные остеопорозом, связаны с высоким экономическим бременем, а также с повышенной заболеваемостью и смертностью [21].

Костная ткань находится в состоянии непрерывных изменений. Два противоположных яв-

ления реализуются одновременно в опорно-двигательном аппарате человека: формирование кости, с одной стороны, и резорбция кости – с другой. От баланса этих антагонистических, но также взаимообусловленных, процессов зависит минеральная плотность, и, как результат, качество и прочность костей. Это равновесие может смещаться в сторону утраты костной массы при условии дефицита стероидных женских половых гормонов. Но при этом недостаток эстрогенов не представляет собой единственную причину снижения минеральной костной плотности, как считалось ранее. В ремоделировании костной ткани также играют важную роль фосфорно-кальциевый обмен, гормон роста, кальцитонин, паратиреоидный гормон, витамин D, глюкокортикостероиды, гормоны щитовидной железы и прочие факторы [11]. В общем, все воздействия на анаболизм и катаболизм в кости реализуются через ключевые регуляторные системы остеобластогенеза

(пути передачи сигналов Wnt) и остеокластогенеза (RANKL / RANK / OPG) [13].

Лечение остеопороза все еще является проблемой, которая требует дальнейших исследований для разработки новых стратегий профилактики и более эффективных методов лечения. Для этой цели широко используется моделирование остеопороза на животных, из которых наиболее часто используется OVX (модель остеопороза, индуцированного удалением яичников) [15, 16]. Несмотря на обилие препаратов для медикаментозной коррекции остеопороза, многие из них после многочисленных клинических исследований не подтвердили достаточную эффективность, другие имеют целый ряд неблагоприятных побочных эффектов. Перспективным направлением исследований являются лекарственные вещества с комплексным анаболическим действием на костную и хрящевую ткани, такие как хондропротекторы и соли стронция.

Целью нашего исследования была оценка эффективности фармакологической коррекции индуцированного гипострогенного остеопороза глюкозамина сульфатом, стронция хлоридом и их комбинацией в сравнении с препаратом Строметта в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте задействовано 120 самок белых крыс линии Wistar массой 220-280 г. Остеопороз у животных формировался с помощью OVX-модели (посредством билатеральной овариэктомии). Операции проводились под общим наркозом, достигавшимся внутривентральной инъекцией раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. Все животные были разделены на 6 групп посредством рандомизации со стратификацией по массе тела. Количество животных в каждой группе составляло двадцать особей. Крысам I группы (контроль-I, интактные животные) проводили ложную овариэктомию, далее животные получали плацебо ежедневно внутривентрально посредством орогастрального зондового кормления в виде 1% крахмального киселя в дозе 10 мл/кг/сут. Животным II группы (контроль-II, OVX без коррекции) проводили двустороннюю овариэктомию, после чего крысы получали плацебо, как и в группе контроль-I. Особям III группы проводили двустороннюю овариэктомию, после чего они получали ежедневно внутривентрально глюкозамина сульфат в дозе 85,7 мг/кг/сут в виде суспензии в 1% крахмальном киселе. Животные IV группы после двусторонней овариэктомии получали ежедневно внутривентрально стронция хлорид в

дозе 171,4 мг/кг/сут в виде суспензии в 1% крахмальном киселе. Животным V группы после проведения билатеральной овариэктомии вводилась интрагастрально каждый день комбинация веществ – глюкозамина сульфат в дозе 85,7 мг/кг/сут и стронция хлорид в количестве 171,4 мг/кг/сут в форме суспензии в 1% крахмальном киселе. В VI группе после проведения билатеральной овариэктомии крысам вводился интрагастрально каждый день препарат Строметта в дозе 171,4 мг/кг/сут в форме суспензии в 1% крахмальном киселе.

Введение препаратов осуществлялось со следующего дня после хирургического вмешательства до выведения животных из эксперимента через эвтаназию. При расчете доз использована методика межвидового переноса с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела животных по Freireich et al., 1966 г. В основе методики лежит зависимость скорости основного метаболизма от площади поверхности тела. При пересчете стандартной дозы лекарственного вещества для крысы стандартная дозировка для человека была умножена на соответствующий коэффициент.

На 60-е сутки от начала эксперимента, за день до эвтаназии, под общей анестезией (хлоралгидрат внутривентрально в дозе 300 мг/кг) выполнялась цифровая рентгеновская денситометрия. Для проведения исследования была использована система молекулярной визуализации In-Vivo FX Pro, производитель – Bruker (США). При помощи официального лицензированного программного обеспечения Bone Density Software выделялись проксимальные и дистальные метаэпифизы бедренных и плечевых костей, после чего внутренними алгоритмами программного обеспечения выполнялся анализ костной плотности данных участков, затем определялся средний показатель для каждой особи.

Непосредственно после денситометрии также под общим наркозом проводилось исследование микроциркуляции в спонгиозной костной ткани проксимального метафиза бедра. Для определения уровня микроциркуляции был использован лазерно-доплеровский флоуметр Biopac systems MP-100, а также игольчатый датчик TSD-144. Запись графика микроциркуляции и дальнейший анализ проведен в программе AcqKnowledge (официальный дистрибутив Biopac systems). Для выражения значений микроциркуляции использовались перфузионные единицы (ПЕ).

При эвтаназии методом обескровливания в наркозе для гистоморфологического исследования был осуществлен забор биоматериала

у животных – бедренных и плечевых костей. Для фиксации кости выдерживались в 10% растворе формалина в течение 5 дней. Затем выполняли декальцинацию и приготовление гистологических срезов, окрашивание их гематоксилином-эозином. Для каждого метаэпифиза каждой кости было отобрано по 6 срезов с наиболее сохраненной структурой костного рисунка.

Гистологические срезы проксимальных и дистальных метаэпифизов бедренных и плечевых костей подопытных животных подвергали световой микроскопии и цифровой гистоморфометрии. Ширина костных балок выявлялась с помощью микрофотометрии с применением программы JMicroVision 1.2.7 (интерфейс представлен на рис. 1). Микрофотографии выполнялись при суммарном 40-кратном увеличении для каждого гистологического среза. Количество измеряемых трабекул для каждого среза равнялось 10. Таким образом, для каждой отдельно взятой особи была определена ширина 480 костных балок, а затем вычислено среднее значение показателя.

Все экспериментальные данные, полученные в работе, подвергались математическому анализу с помощью пакета описательной статистики Microsoft Excel. Для каждого изучаемого показателя определялось внутригрупповое среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение. Значения показателей в результатах исследования указаны в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандарт-

ная ошибка среднего. Для проверки распределения исследуемых показателей в выборках на нормальность был использован критерий Лиллиефорса. Межгрупповые сравнения с целью определения статистически значимых различий выполнялись при помощи гетероскедастического t-теста (двухвыборочного теста Стьюдента с неравными дисперсиями); в рамках множественного сравнения групп была применена поправка Бонферрони. Указанный метод применим в биомедицинских исследованиях для установления достоверных различий между средними значениями независимых выборок с неравными дисперсиями [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При измерении и дальнейшем анализе уровня микроциркуляции в проксимальной метафизарной области бедренной кости установлены следующие значения: в группе контроль-I (интактные крысы) средний уровень микроциркуляции составил $92,08 \pm 3,66$ ПЕ; во группе контроль-II (OVX без коррекции) – $71,81 \pm 3,31$ ПЕ; в III группе (OVX, коррекция глюкозамина сульфатом) – $85,53 \pm 3,83$ ПЕ; в IV группе (OVX, коррекция стронция хлоридом) – $77,19 \pm 3,02$ ПЕ; в V группе (OVX, комбинация глюкозамина сульфат и стронция хлорид) – $86,18 \pm 2,79$ ПЕ; в VI группе (OVX, коррекция препаратом Строметта) – $75,91 \pm 1,94$ ПЕ.

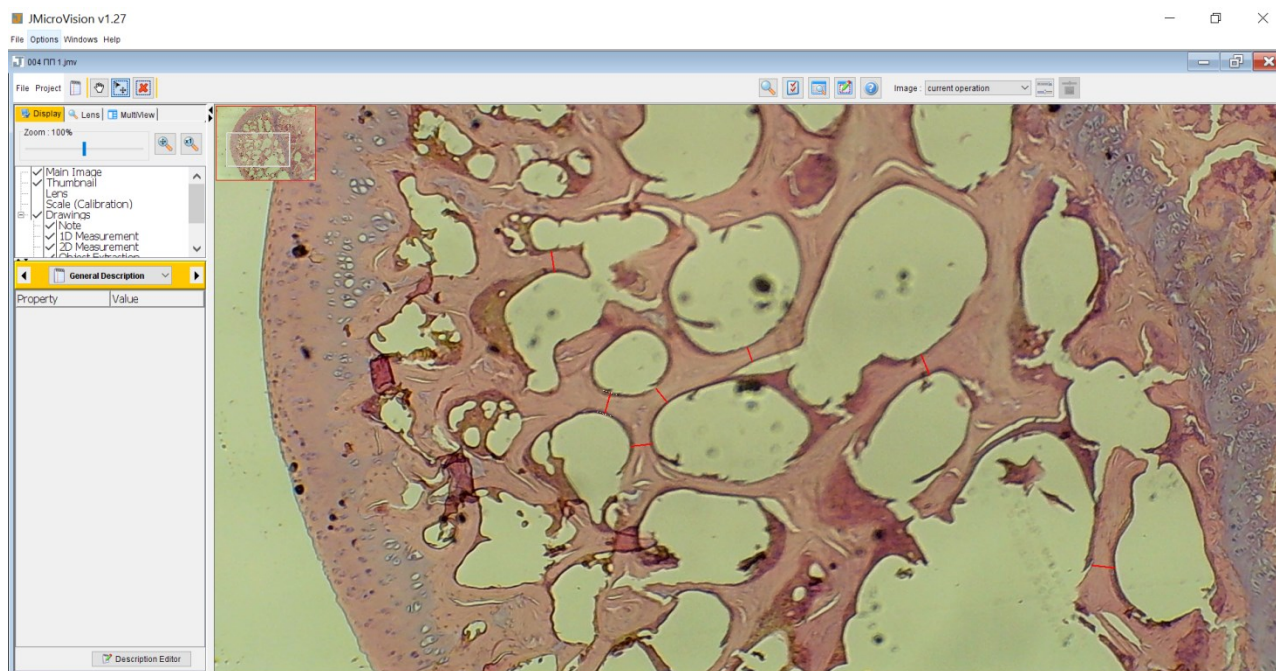


Рис. 1. Интерфейс программы JMicroVision 1.2.7 в процессе измерения ширины трабекул спонгиозной костной ткани проксимального метаэпифиза плечевой кости крысы по микрофотографии (окраска Г+Э), снятой при увеличении 40X.

Fig. 1. The JMicroVision 1.2.7 program interface in the process of measuring the width of the trabeculae of the spongy bone tissue of the proximal metaphysis of the humerus of the rat from a microphotograph (G + E color) taken at 40X magnification.

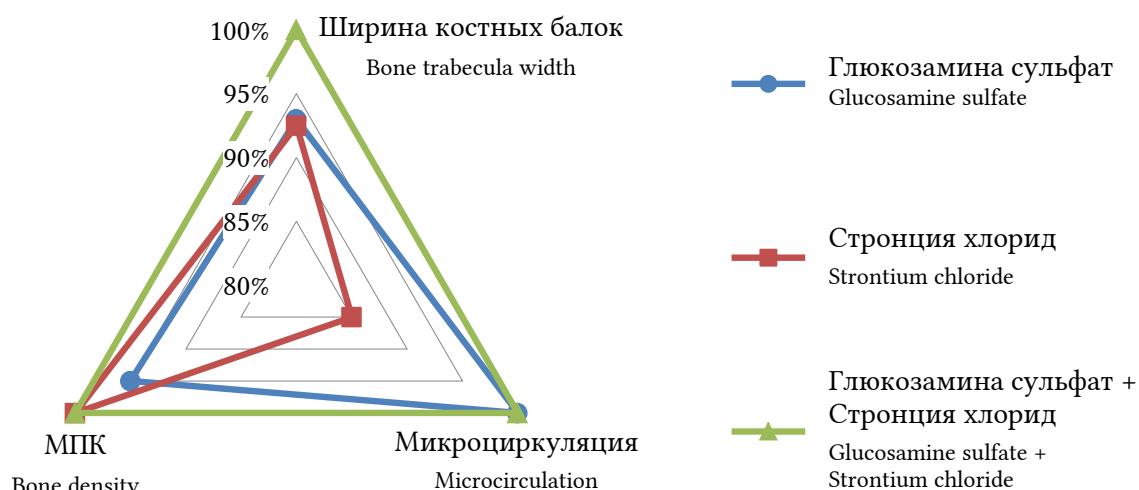


Рис. 2. Процентное соотношение средних значений показателей состояния костной ткани в группах III, IV и V.

Fig. 2. Percentage of average values of bone tissue status indicators in groups III, IV, and V.

По результатам цифровой рентгеновской денситометрии среднее значение минеральной костной плотности в метафизарных областях бедренных и плечевых костей составило $2,971 \pm 0,025$ г/см³ в контроле-I; $2,665 \pm 0,035$ г/см³ в контроле-II; $2,830 \pm 0,015$ г/см³ в III группе; $2,943 \pm 0,028$ г/см³ в IV группе; $2,949 \pm 0,015$ г/см³ в V группе и $2,936 \pm 0,021$ г/см³ в VI группе.

При световой микроскопии были отмечены патологические изменения в спонгиозной ткани метаэпифизов как в плечевых, так и в бедренных костях у животных OVX без коррекции. Визуально отмечалось истончение решетчатой сети костных трабекул, которая частично прерывалась в отдельных местах, также имелись расслоения и перфорации самих костных пластинок. Были отмечены прижизненные микропереломы костных балок, о чем свидетельствовало прорастание соединительной ткани в зоне перелома.

При гистологическом исследовании с микрофотометрией средняя ширина костных балок соответствовала $69,00 \pm 0,47$ мкм в контроле-I; $51,69 \pm 0,57$ мкм в контроле-II; $59,46 \pm 0,95$ мкм в III группе; $58,79 \pm 0,89$ мкм в IV группе, $64,49 \pm 0,52$ мкм в V группе и $61,03 \pm 0,88$ мкм в VI группе.

Показатели минеральной плотности костей, микроциркуляции и средней ширины трабекул в контроле-I оказались достоверно выше ($p < 0,01$), чем в контроле-II, что говорит о развитии индуцированного гипострогенного остеопороза на фоне билатеральной овариэктомии, что соответствует другим исследованиям на модели OVX [9].

Показатель костной плотности и средняя ширина костных трабекул в III, IV, V группах и

VI группах оказались достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контроле-II. Среднее значение микроциркуляции в III и V группах достоверно ($p < 0,05$) превысило соответствующий показатель во II группе, однако достоверных различий показателя микроциркуляции между IV и II, а также между VI и II группами выявлено не было.

Не было отмечено достоверных отличий показателей костной плотности и средней ширины трабекул между исследуемыми III, IV, V группами (глюкозамина сульфат, стронция хлорид и их комбинация соответственно) и VI группой (препарат Строметта).

В этом исследовании нами было доказано, что глюкозамина сульфат, стронция хлорид и их комбинация не уступают по своей остеопротективной эффективности препарату Строметта, широко применяемому на сегодняшний день для лечения и профилактики остеопороза.

Тем не менее применение стронция хлорида, как и препарата Строметта, в качестве монотерапии не оказало на микроциркуляцию достоверно значимого воздействия, что может говорить о целесообразности комбинировать его с лекарственными средствами для лечения остеопороза, обладающими другими механизмами действия, затрагивающими в том числе кровообращение в микроциркуляторном русле. В нашей работе примером такого сочетания является относительно эффективная и перспективная комбинация глюкозамина сульфата и стронция хлорида, аддитивный эффект взаимодействия в которой наглядно можно наблюдать в форме лепестковой диаграммы, представленной на рис. 2.

Остеопротективный эффект глюкозамина сульфата, являющегося хондропротектором, ве-

роятно, можно объяснить тем, что он специфически ингибирует циклооксигеназу II типа, предотвращая ее N-гликозилирование [15]. В свою очередь, ингибирование циклооксигеназы II типа замедляет остеокластогенез, что приводит к уменьшению костной резорбции [17].

Глюкозамина сульфат, стронция хлорид и их комбинация обладают остеопротективным действием, заключающимся в предотвращении уменьшения МПК и поперечного размера костных трабекул. Кроме того, глюкозамина сульфат, как при одиночном применении, так и в комбинации с хлоридом стронция предотвращает снижение микроциркуляции в губчатой костной ткани.

Полученные в этой работе данные позволяют рекомендовать проведение полных доклинических и клинических испытаний стронция хлорида и его комбинации с глюкозамина сульфатом для введения в клиническую практику.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен секцией доклинических исследований регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 4 от 31.11.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терапевтический: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии*. 2013;16(2):32-40. [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Anabolic therapy of osteoporosis. Therapeutic: efficacy, safety and scope. *Osteoporosis and bone diseases*. 2013;16(2):32-40 (in Russ.)].
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(1):117-124 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
3. Коклина Н.Ю., Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В. Изучение антиостеопоротического действия нанопартикулированного рез-

вератрола и лозартана. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;6:46-51. [Koklina N.U., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Pokrovskiy M.V. The study of antiosteoporotic action of nanoparticulated resveratrol and losartan. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;6:46-51 (in Russ.)].

4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе. *Медицинский совет*. 2014;5:92-99. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Effects of modern chondroprotectors in osteoarthritis. *Medical Council*. 2014;5:92-99 (in Russ.)].
5. Марченкова Л.А., Древал А.В., Крюкова И.В., Вишнякова М.В., Полякова Е.Ю., Тишенина Р.С., Рубин М.П. Эффективность Бивалоса (стронция ранелата) у больных постменопаузальным остеопорозом, не принимающих добавки кальция и витамин D. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(1):35-41. [Marchenkova L.A., Dreval A.V., Kriukova I.V., Vishniakova M.V., Poliakova E.Yu., Tishenina R.S., Rubin M.P. Efficacy and safety of bivalos therapy in patients with postmenopausal osteoporosis without calcium and vitamin d supplement. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):35-41 (in Russ.)].
6. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. [Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., Grebennikova T.A., Dzeranova L.K., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201763392-426
7. Минасов Т.Б., Минасов Б.Ш. Эффективность комбинированной терапии постменопаузального остеопороза с использованием препаратов двойного действия. *Травматология и ортопедия России*. 2011;4(62):92-94. [Minasov T.B., Minasov B.Sh. The effectiveness of combination therapy of postmenopausal osteoporosis with the use of double-acting drugs. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;4(62):92-94 (in Russ.)].
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84
9. Ремизов П.П., Гудырев О.С., Соболев М.С., Корокина Л.В., Файтельсон А.В., Дубровин Г.М. Изуче-

- ние уровня микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах на фоне терапии рекомбинантным эритропоэтином, розувастатином и их комбинацией. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина. фармация.* 2014;11-1(182):118-122. [Remizov P.P., Gudyrev O.S., Sobolev M.S., Korokina L.V., Faitelson A.V., Dubrovin G.M. Study of the level of microcirculation in bone in osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combination. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia.* 2014;11-1(182):118-122 (in Russ.)].
10. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика первичного остеопороза. *Современная ревматология.* 2011;5(1):47-52. [Smirnov A.V. X-ray diagnosis of primary osteoporosis. *Modern rheumatology.* 2011;5(1):47-52 (in Russ.)].
 11. Файтельсон А.В., Дубровин Г.М., Гудырев О.С., Покровский М.В., Иванов А.В., Раджкumar Д.С.Р. Сравнительная оценка фармакологической эндотелийассоциированной коррекции экспериментального остеопороза резвератролом и этоксилом. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2012;1:8-11. [Faitel'son A.V., Dubrovin G.M., Gudyrev O.S., Pokrovskiy M.V., Ivanov A.V., Radjkumar D.S.R. Comparative assessment of endothelium-associated correction of experimental osteoporosis with resveratrol and etoksitol. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2012;1:8-11 (in Russ.)].
 12. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., Kleerekoper M., Lewiecki E.M., et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2016;22(9):1111-1118. DOI: 10.4158/EP161435.ESGL
 13. Deeks E.D., Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 2010;70(6):733-759. DOI: 10.2165/10481900-000000000-00000
 14. Jang B.C., Sung S.H., Park J.G., Park J.W., Bae J.H., Shin D.H., Park G.Y., Han S.B., et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem.* 2007;282(38):27622-27632. DOI: 10.1074/jbc.M610778200
 15. Jiang Z., Li Z., Zhang W., Yang Y., Han B., Liu W., Peng Y. Dietary natural N-acetyl-d-glucosamine prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Molecules.* 2018;23(9):2302. DOI: 10.3390/molecules23092302
 16. Johnston B.D., Ward W.E. The ovariectomized rat as a model for studying alveolar bone loss in postmenopausal women. *Biomed Res Int.* 2015;2015:635023. DOI: 10.1155/2015/635023
 17. Kawashima M., Fujikawa Y., Itonaga I., Takita C., Tsumura H. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on human osteoclast precursors to influence osteoclastogenesis in vitro. *Mod Rheumatol.* 2009;19(2):192-198. DOI: 10.1007/s10165-008-0149-6
 18. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V., et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7:67-73. DOI: 10.1007/s11657-012-0082-3
 19. Lv C., Wang L., Zhu X., Lin W., Chen X., Huang Z., Huang L., Yang S. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:271-277. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.066
 20. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2048-2051. DOI: 10.1056/NEJMp1202619
 21. Yousefzadeh N., Kashfi K., Jeddi S., Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J.* 2020;19:89-107. DOI: 10.17179/excli2019-1990

Поступила в редакцию 20.03.2020

Подписана в печать 22.06.2020

Для цитирования: Аниканов А.В., Артюшкова Е.Б., Файтельсон А.В., Раджкumar Д.С.Р. Оценка эффективности фармакологической коррекции экспериментального остеопороза глюкозамина сульфатом, стронция хлоридом и их комбинацией. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(2):50–56. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/07.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS BY GLUCOSAMINE SULFATE, STRONTIUM CHLORIDE, AND THEIR COMBINATION

© Anikanov A.V., Artyushkova E.B., Faitelson A.V., Rajkumar D.S.R.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. To study the osteoprotective activity of glucosamine sulfate, strontium chloride, and their combinations on a model of experimental osteoporosis in laboratory animals (OVX model) in comparison with the Strometta preparation and control (OVX without correction).

Materials and methods. The material for the study was female Wistar rats weighing 250 ± 30 g. To simulate osteoporosis, bilateral ovariectomy was performed. Microcirculation was evaluated by Doppler flowmetry. Digital X-ray densitometry was used to determine bone density. Using histological morphometry, the transverse size of the trabeculae of the spongy bone tissue was studied.

Results. In such parameters as bone density, microcirculation, and the average width of bone trabeculae, significant differences were established compared with the control (OVX without correction) for groups with correction of glucosamine sulfate, strontium chloride, and their combination, and thus their osteoprotective effect was confirmed.

Conclusion. In the future, glucosamine sulfate, strontium chloride, and their combination can be used for drug prevention of osteoporosis in the postmenopausal period. However, for the introduction of strontium chloride and its combination with glucosamine sulfate into clinical practice, it is necessary to conduct complete preclinical and clinical trials.

Keywords: osteoporosis; glucosamine sulfate; strontium chloride; Strometta; microcirculation; mineral bone density.

Anikanov Aleksandr V. – Full-Time Postgraduate of Traumatology and Orthopedics Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5862-6143. E-mail: anikanov015@gmail.com (correspondence author)

Artyushkova Elena B. – DBSc, Professor, Professor of Pharmacology Department, Director of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3303-1308. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Faitelson Aleksandr V. – DM, Professor, Professor of Traumatology and Orthopedics Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3759-6373. E-mail: faitelsonav@kursksmu.net

Rajkumar Densingh Samuel Raj – PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Traumatology and Orthopedics Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2868-0776. E-mail: densingh7@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Preclinical Studies Section of the regional ethics committee under Kursk State Medical University (Protocol No. 4 of 11/31/2017).

Received 20.03.2020

Accepted 22.06.2020

For citation: Anikanov A.V., Artyushkova E.B., Faitelson A.V., Rajkumar D.S.R. Evaluation of the effectiveness of pharmacological correction of experimental osteoporosis by glucosamine sulfate, strontium chloride, and their combination. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(2):50–56. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/07.