

М. С. СОБОЛЕВ¹, А. В. ФАЙТЕЛЬСОН¹, О. С. ГУДЫРЕВ², Д. С. Р. РАДЖКУМАР¹,
Г. М. ДУБРОВИН¹, В. И. МЯГКИХ¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИО- И ОСТЕОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ РОЗУВАСТАТИНА, L-НОРВАЛИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
кафедра травматологии и ортопедии, ул. Карла Маркса, 3, г. Курск, 305041.

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
НИИ Фармакологии живых систем, ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение эффективности фармакологической коррекции экспериментального остеопороза розувастатином, L-норвалином и их комбинацией в сравнении со стронция ранелатом.

Материалы и методы. Моделирование гипоэстрогенного остеопороза производилось путем проведения операции двусторонней овариэктомии самкам крыс линии Wistar. Через 4 недели после операции животным вводили изучаемые препараты в течение 4 недель. Через 12 недель у экспериментальных животных анализировали показатели внутрикостной микроциркуляции проксимального метафиза бедра и рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции на основании данных лазер-доплеровской флоуметрии. Расчет и регистрация параметров микроциркуляции производились при помощи лазер-доплеровского флоуметра Biopac systems MP-150 и игольчатого датчика TSD-144, а обработка полученных результатов выполнялась программой AcqKnowledge версий 4.1-4.2. Для комплексной оценки формирования остеопоротических сдвигов и эффективности терапии изучаемыми лекарственными средствами проводили гистоморфометрию проксимальных метафизов бедренных костей. При расчете ширины костных трабекул использовали программу ImageJ версии 1.39.

Результаты. Было установлено, что L-норвалин и розувастатин в исследуемых дозах при монотерапии и в комбинации значительно увеличивают параметры регионарной внутрикостной микроциркуляции вертельной области бедра. Исследуемые лекарственные вещества и их комбинация, по сравнению с препаратом сравнения, обладают эндотелиопротективной активностью. Это обстоятельство благоприятно сказывается на внутрикостной микроциркуляции, которая способствует стабильному течению процесса костного ремоделирования и препятствует прогрессированию развития остеопоротических нарушений. При морфометрическом исследовании было установлено, что L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных дозировках препятствуют снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным остеопорозом.

Заключение. L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных дозировках обладают выраженным остеопротективным действием.

Ключевые слова: остеопороз, эндотелиальная дисфункция, розувастатин, L-норвалин, стронция ранелат

Для цитирования: Соболев М.С., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Раджжумар Д.С.Р., Дубровин Г.М., Мягих В.И. Исследование эндотелио- и остеопротективных свойств розувастатина, L-норвалина и их комбинации при экспериментальном остеопорозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 116-121. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-116-121

For citation: Sobolev M.S., Faitelson A.V., Gudyrev O.S., Rajkumar D.S.R., Dubrovin G.M., Myagkih V.I. Study of endothelial protective and osteoprotective properties of rosuvastatin, l-norvaline and their combinations in experimental osteoporosis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 116-121. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-116-121

**M. S. SOBOLEV¹, A. V. FAITELSON¹, O. S. GUDYREV², D. S. R. RAJKUMAR¹, G. M. DUBROVIN¹,
V. I. MYAGKIH¹**

STUDY OF ENDOTHELIAL PROTECTIVE AND OSTEOPROTECTIVE PROPERTIES OF ROSUVASTATIN,
L-NORVALINE AND THEIR COMBINATIONS IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS

¹ *Kursk State Medical University; Department of Traumatology and Orthopedics,
Karla Marxa str., 3, Kursk, Russia, 305041.*

² *Belgorod State National Research University; RI of Pharmacology of Living Systems,
Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015.*

ABSTRACT

Aim. Study of the effectiveness of pharmacological management of experimental osteoporosis with rosuvastatin, L-norvaline and their combination in comparison with strontium ranelate.

Materials and methods. Simulation of hypoestrogenic osteoporosis was performed by bilateral oophorectomy in female Wistar rats. Four weeks after the surgery, the animals were administered study drugs during 4 weeks. After 12 weeks in the experimental animals, the parameters of intraosseous microcirculation of the proximal metaphysis of the femur were analyzed and the coefficient of endothelial dysfunction was calculated on the basis of laser Doppler flowmetry data. Calculation and registration of parameters of microcirculation were performed using the Biopac systems MP-150 laser doppler flowmeter and the TSD-144 needle sensor, and the results were processed using the AcqKnowledge version 4.1-4.2 software. For a comprehensive assessment of the formation of osteoporotic shifts and the effectiveness of therapy with the drugs studied, histomorphometry of the proximal metaphysis of the femurs was performed. When calculating the width of the bone trabecula, ImageJ version 1.39 was used.

Results. It was found that L-norvaline and rosuvastatin in the doses under study in monotherapy and in combination significantly increase the parameters of regional intraosseous microcirculation of the vertex femur region. The investigated drugs and their combination, in comparison with the reference preparation, have an endothelial protective activity. This circumstance favorably affects intraosseous microcirculation, which contributes to the stable course of bone remodeling and prevents progression of osteoporotic disorders. In a morphometric study, it was established that L-norvaline, rosuvastatin, and their combination in these dosages prevented a decrease in the average width of bone trabeculae to the level of animals with experimental osteoporosis.

Conclusion. L-norvaline, rosuvastatin and their combination in these dosages have a significant osteoprotective effect.

Keywords: osteoporosis, endothelial dysfunction, rosuvastatin, L-norvaline, strontium ranelate

Введение

Причиной развития остеопоротических изменений костей является дисрегулированность основных процессов остеогенеза – резорбции и ремоделирования костной ткани [1]. При нарушении регионального кровоснабжения кости ткани происходит уменьшение количества остеобластов и торможение их активности, одновременно с этим активизируют свою деятельность остеокласты. Следовательно, кровоснабжение играет ключевую роль в процессах ремоделирования и репаративной регенерации костной ткани. Строение самих костных микрососудов существенно отличается от сосудов других тканей, в них имеется только эндотелиальный слой, через который непосредственно протекает вся регуляция обменных процессов между остеокластами, остеобластами и кровью [2, 3]. Эндотелиальная дисфункция чаще всего является основной причиной ухудшения микроциркуляторного кровотока, в том числе в костной ткани [4, 5], что, в свою очередь, приводит к нарушению остеогенеза, вызывая тем самым остеопороз [6].

Проведенные ранее исследования продемонстрировали положительные остеопротективные эффекты лекарственных веществ, обладающих эндотелиотропными свойствами, к ним относятся эналаприл, лозартан и резвератрол. Наряду с этими препаратами, также эндотелиопротективными свойствами обладают розувастатин и L-норвалин [4], под воздействием которых возможна нормализация течения ангиогенеза, ведущего к замедлению развития остеопороза. В то же время в доступной литературе не имеется сведений о том, чтобы кто-либо применял остеопротективные свойства указанных препаратов в виде монотерапии и их комбинации. Все это свидетельствует об актуальности темы исследования.

Цель исследования: изучение эффективности фармакологической коррекции экспериментального остеопороза розувастатином, L-норвалином и их комбинацией в сравнении со стронция ранелатом.

Материалы и методы

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ETS № 170.

Моделирование гипоэстрогенного остеопороза производилось путем проведения операции двусторонней овариэктомии самкам крыс линии Wistar массой 200-250 г (под наркозом – внутривентриальным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг). Через восемь недель у данных животных развивались гипоэстроген-индуцированные остеопоротические изменения в спонгиозной костной ткани вертельного отдела бедра (по данным гистоморфометрии).

Животные были разделены на 6 групп (n=20). I группа – контрольная – крысам этой группы была произведена операция ложной овариэктомии (без удаления яичников); II группа – животным выполнена операция билатеральной овариэктомии (модель остеопороза). Животные этих групп в качестве плацебо получали через восемь недель в течение 4 недель ежедневно внутривентриально 1% крахмальный клейстер. Крысам III группы через восемь недель после моделирования гипоэстрогенного остеопороза проводилась терапия L-норвалином, который вводился в дозе 10 мг/кг в течение четырех недель. Животным IV группы в аналогичные сроки, что и в предыдущих группах, проводилась терапия розувастатином в дозе 0,86

мг/кг. В V группе крысам проводилось комбинированное лечение L-норвалином и розувастатином в указанных дозировках в те же сроки. Животные VI группы получали терапию препаратом сравнения, стронция ранелатом (Бивалос) в дозе 171 мг/кг с девятой по двенадцатую неделю включительно. Все исследуемые лекарственные средства вводились внутривенно ежедневно в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере.

Через 12 недель у экспериментальных животных анализировали показатели внутрикостной микроциркуляции проксимального метафиза бедра и рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) на основании данных лазер-доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Расчет и регистрация параметров микроциркуляции и КЭД [7] производился при помощи лазер-доплеровского флоуметра Biopac systems MP-150 и игольчатого датчика TSD-144, а обработка полученных результатов выполнялась программой AcqKnowledge версий 4.1-4.2. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Для комплексной оценки формирования остеопоротических сдвигов и эффективности терапии изучаемыми лекарственными средствами проводили гистоморфометрию проксимальных метафизов бедренных костей. При расчете ширины костных трабекул использовали программу ImageJ версии 1.39. Полученные значения ширины костных трабекул выражали в микрометрах (мкм).

Результаты и обсуждение

При измерении внутрикостной микроциркуляции в проксимальном отделе бедра у крыс было выявлено, что данный показатель составил:

- а) в I контрольной группе (ложно-оперированная) – $99,91 \pm 3,41$ ПЕ;
- б) во II группе (модель остеопороза без лечения) – $58,75 \pm 3,76$ ПЕ;
- в) в III группе (терапия L-норвалином) – $92,46 \pm 2,29$ ПЕ;
- г) в IV группе (терапия розувастатином) – $81,88 \pm 3,39$ ПЕ;
- д) в V группе (комбинированная терапия розувастатином и L-норвалином) – $88,02 \pm 3,03$ ПЕ;
- е) в VI группе (терапия стронция ранелатом) – $67,48 \pm 2,98$ ПЕ;

Таким образом, было установлено, что L-норвалин и розувастатин в исследуемых дозах при монотерапии и в комбинации значительно увеличивали параметры регионарной внутрикостной микроциркуляции вертельной области бедра. Данные ЛДФ-грамм в группе крыс, получавших изучаемые препараты и их комбинацию, статистически достоверно отличались от показателей животных с остеопорозом, а также крыс, получавших препарат сравнения стронция ранелат.

Для уточнения роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в формировании нарушений внутрикостной микроциркуляции проводились функциональ-

ные сосудистые пробы: однократно внутривенно вводились растворы ацетилхолина и нитропруссиды (в дозах 40 мкг/кг и 30 мкг/кг соответственно). При введении этих препаратов отмечалось уменьшение микроциркуляторного кровотока с последующей нормализацией показателей микроциркуляции. Причина этого явления состоит в том, что ацетилхолин и нитропруссид вызывают системную вазодилатацию, то есть происходит централизация кровотока и, как следствие, уменьшение объемной скорости кровотока в костной ткани. Реальным показателем развития гипоестрогениндуцированной дисфункции эндотелия является коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). Расчет этого коэффициента выполнялся на основании данных ЛДФ-грамм и определялся как отношение площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение нитропруссиды к площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение ацетилхолина [7].

В контрольной группе крыс КЭД= $1,28 \pm 0,18$, в группе крыс с экспериментальным остеопорозом КЭД= $2,57 \pm 0,23$. Данные результаты говорят о формировании изменений, приводящих к дисфункции эндотелия кровеносного русла в костной ткани после овариэктомии.

КЭД у крыс, получавших L-норвалин, снижался до значения $1,64 \pm 0,21$, а при терапии розувастатином происходило статистически значимое уменьшение этого параметра до $1,72 \pm 0,18$. При комбинированном лечении данными препаратами было выявлено статистически достоверное снижение коэффициента до значения $1,68 \pm 0,25$. Бивалос статистически значимых влияний на данный показатель не оказывал ($2,44 \pm 0,19$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые лекарственные вещества и их комбинация, по сравнению с препаратом сравнения, обладают эндотелиопротективной активностью. Это обстоятельство благоприятно сказывается на внутрикостной микроциркуляции, которая способствует стабильному течению процесса костного ремоделирования и препятствует прогрессированию развития остеопоротических нарушений.

Представленное положение подтверждается результатами гистологических исследований у экспериментальных животных. При микроскопии морфологических срезов вертельных зон бедер крыс, которые получали L-норвалин, розувастатин и их комбинацию, имеет место нормальная микроархитектоника спонгиозной костной ткани, по сравнению с животными с моделированным остеопорозом (рис.).

Объективным оценочным критерием формирования остеопоротических сдвигов и результативности проводимого лечения после двусторонней овариэктомии является гистоморфометрия. Рассчитывалась средняя ширина костных трабекул

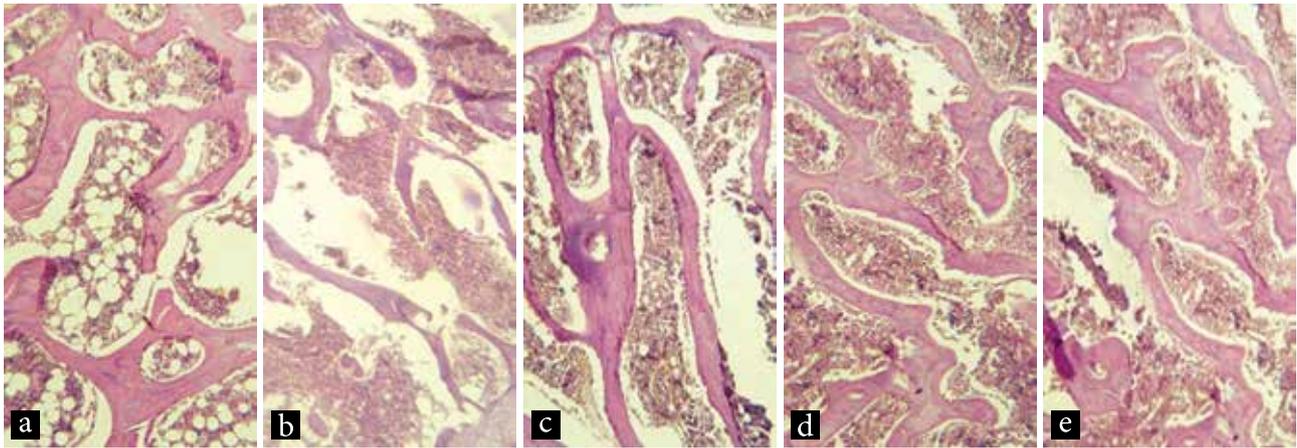


Рис. Гистологическая картина проксимального метафиза бедренной кости у крыс (окр. гематоксилин-эозином, ув. 100).

a – контрольная группа; b – модель остеопороза, без лечения; c – L-норвалин; d – розувастатин; e – комбинация L-норвалина с розувастатином.

Fig. Histologic pattern of proximal metaphysis of the femur in rats (hematoxylin-eosin, magn. 100).

a – control group; b – osteoporosis model, without treatment; c – L-norvaline; d – rosuvastatin; e – combination of L-norvaline and rosuvastatin.

в исследуемой локализации. Так, было выявлено достоверное уменьшение средней ширины костных трабекул у животных с моделью остеопороза ($64,61 \pm 0,54$ мкм) по сравнению с аналогичным показателем у крыс контрольной группы ($96,64 \pm 1,01$ мкм).

При морфометрическом исследовании было установлено, что L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных ранее дозировках препятствуют снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным остеопорозом – до $81,24 \pm 0,68$ мкм, $75,31 \pm 0,97$ мкм и $84,02 \pm 0,89$ мкм, соответственно. Однако, средняя ширина трабекул не достигала значений контрольных крыс, но статистически значимо превышала параметры, полученные у животных с остеопорозом без лечения и которым проводилась терапия препаратом сравнения стронция ранелатом ($80,19 \pm 0,95$ мкм).

Таким образом, L-норвалин, розувастатин и их комбинация в исследуемых дозировках через два месяца после моделирования остеопороза у крыс обладают остеопротективным действием, заключающимся в замедлении истончения костных трабекул вертельной области бедра.

Эндотелиальный слой внутрикостных сосудов является неотъемлемой частью кости, играет центральную регуляторную роль [8], обладая значительной метаболической активностью, выполняя при этом различные функциональные действия, к которым можно отнести: регуляцию адгезии лейкоцитов, регуляцию сосудистого роста, атромбогенность и тромбогенность стенки сосудов и иммунные функции [7, 9]. Сами эндотелиоциты, продуцируя разнообразные биологически активные вещества, участвуют в регуляции тонуса сосудов [8]. Среди значительного количества медиаторов, которые вырабатываются эндотелиальным слоем,

выделяют вазоконстрикторы: ангиотензин II, эндотелин I и вазодилататоры: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простаглицлин [5, 10, 11]. Эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров с активизацией синтеза вазоконстрикторов [12]. Основным сосудорасширяющим медиатором является оксид азота, который в результате биосинтеза вырабатывается из аминокислоты L-аргинина при участии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы) [10]. Снижение экспрессии или транскрипции NO-синтазы и уменьшение для нее биодоступности резервов L-аргинина, а также ускорение метаболизма оксида азота ведут к нарушению синтеза последнего при дисфункции эндотелия [13, 14]. Метаболизм L-аргинина в клетках протекает по двум путям: 1-ый – под воздействием аргиназы L-аргинин гидролизует в орнитин и мочевины; 2-ой – превращение L-аргинина в оксид азота и цитрулин – катализируется NO-синтазой, при этом ферменты аргиназа и NO-синтаза соперничают между собой за общий субстрат – L-аргинин [10]. В ряде исследований было выявлено повышение активности аргиназы с развитием эндотелиальной дисфункции эндотелия. Также аргиназа ингибирует активность синтазы оксида азота, препятствуя продукции оксида азота, а снижение влияния аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции [12].

Заключение

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать заключение, что применение ингибиторов аргиназы является необходимым для повы-

шения выработки оксида азота, что способствует предупреждению развития дисфункции эндотелия. Ингибиторы аргиназы, к которым относятся и L-норвалин, блокируют фермент аргиназу, при этом, скорее всего, предотвращая метаморфозу L-аргинина в мочевины и орнитин. Благодаря этому, значительное количество L-аргинина расщепляется под воздействием NO-синтазы с образованием NO. Это позитивно влияет на регионарную микроциркуляцию внутрикостных структур, поддерживая в допустимых пределах гомеостаз в костной ткани.

Еще одной группой лекарственных средств, которые пользуются большой популярностью в комплексном лечении сосудистой патологии, являются статины. Фармакологические действия их основаны на ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, механизм этого влияния состоит в антагонизме к редуктазе ГМГ-КоА, что приводит к снижению концентрации липидов низкой плотности и триглицеридов и, как следствие этого, к снижению уровня холестерина, но влияния статинов на функцию эндотелия более обширны, чем только снижение холестерина. Экспериментально было доказано, что некоторые способны стимулировать транскрипцию гена NO-синтазы в эндотелиоцитах человека, что ведет к улучшению экспрессии NO-синтазы, результат этого – повышение секреции оксида азота в эндотелии [15]. Более того, применение современных статинов, к которым относится и розувастатин, положительно влияет на эластические свойства стенки сосудов, снижает показатели эндотелиальной дисфункции, повышая функциональную активность эндотелиоцитов. Стимуляция продукции NO в эндотелии свойственна всем статинам и не зависит от их влияния на синтез холестерина [16]. Данные свойства положительно влияют на состояние внутрикостной микроциркуляции, тем самым опосредованно улучшают трофику костной ткани, в том числе позитивно воздействуют на остеорегенерацию [16, 17].

С учетом вышесказанного, можно предположить, что L-норвалин и розувастатин, несмотря на разные фармакокинетические эффекты, при комбинированной терапии потенцируют действие друг друга, что положительно действует на процесс костного ремоделирования.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) L-норвалин в дозе 10 мг/кг на модели экспериментального остеопороза, вызванного билатеральной овариэктомией имеет выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, предотвращает снижение уровня микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на значениях, не отличающихся от ложнопериорированных животных, а также, увеличивая ширину костных трабекул в среднем на 30% по сравнению

с группой крыс с остеопорозом, предотвращает возникновение микропереломов, то есть обладает выраженным остеопротективным действием;

2) розувастатин, в дозе 0,86 мг/кг на модели экспериментального остеопороза, вызванного билатеральной овариэктомией, обладает эндотелиопротективным действием, снижает коэффициент эндотелиальной дисфункции, статистически значимо увеличивает уровень внутрикостной перфузии в вертельном отделе бедра, эффективно удерживая его на уровне интактных животных, а также имеет выраженное остеопротективное действие;

3) комбинация розувастатина с L-норвалином в указанных ранее дозах на выбранной модели патологии обладает значительным эндотелиопротективным эффектом, предупреждает ухудшение показателей микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на уровне, близком к интактным животным, а также обладает более выраженным остеопротективным действием, чем L-норвалин и розувастатин при монотерапии остеопоротических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. *Consilium Medicum*. 2004; 6(2): 8-11. [Benevolenskaya L.I. The problem of osteoporosis in modern medicine. *Consilium Medicum*. 2004; 6(2): 8-11. (In Russ.)].
2. Брошусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. *Украинский ревматологический журнал*. 2003; 4: 3-11. [Broshus V.V. Nitric oxide as a regulator of protective and homeostatic reactions of the body. *Ukrainian rheumatological journal*. 2003; 4: 3-11. (In Russ.)].
3. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca²⁺-активируемый K⁺ ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP-зависимый механизм. *Кардиология*. 2002; 8: 34-39. [Gribkova I.V., Shubert R., Serebryakov V.P. NO activates the Ca²⁺-activated K⁺ flow of smooth muscle cells in the rat tail artery via a GMP-dependent mechanism. *Cardiology*. 2002; 8: 34-39. (In Russ.)].
4. Полянская О.С., Покровский М.В. Коррекция L-NAME-индуцированного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1(143): 139-144. [Polyanskaya O.S., Pokrovskii M.V. Correction of L-NAME-induced gestosis in an experiment with an inhibitor of arginase L-norvaline and drugs included in the standard treatment regimen. *Kuban scientific medical bulletin*. 2014; 1(143): 139-144. (In Russ.)].
5. Ходосовский М.Н. К механизму протекторного влияния L-аргинина на печень при ишемии-реперфузии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 40-42. [Hodosovskiy M.N. To the mechanism of protector influence of L-arginine on the liver during ischemia-reperfusion. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2006; 69(3): 40-42. (In Russ.)].
6. Luiking Y.C., Engelen M.P.K.J., Deutz N.E.P. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010; 13(1): 97-104.
7. Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Иванов

А.В., Коклина Н.Ю., Стабровская Н.В., Ванян А.Ш., Нарыков Р.А., Раджжумар Д.С.Р. Остеопротективное действие эналаприла, лозартана и резвератрола при экспериментальном остеопорозе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2011; 22(117): 9-15. [Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Pokrovskii M.V., Ivanov A.V., Koklina N.U., Stabrovskaya N.V., Vanyan A.S., Narykov R.A., Rajkumar D.S.R. Osteoprotective action of enalapril, losartan and resveratrol in experimental osteoporosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2011; 22(117): 9-15. (In Russ.)].

8. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2005; 4: 5-9. [Markov H.M. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2005; 4: 5-9. (In Russ.)].

9. Файтельсон А.В. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза комбинацией резвератрола с эналаприлом. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012; 4(123): 239-244. [Faitelson A.V. Pharmacological correction of experimental osteoporosis with a combination of resveratrol and enalapril. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012; 4(123): 239-244. (In Russ.)].

10. Jahangir E., Vita J.A., Handy D. et al. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vase. Med.* 2009; 14(3): 239-248.

11. Jung C., Gonon A.T., Sjoquist P.-O., et al. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research.* 2010; 85(1): 147-154.

12. Kielstein J.T., Impraim B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *J. C. Circulation.* 2004; 109: 172-177.

13. Alagiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58: 362-366.

14. Bellefontaine N., Hanchate N.K., Parkash J. et al. Nitric oxide as key mediator of neuron-to-neuron and endothelia-to-glia communication involved in the neuroendocrine control of reproduction. *Neuroendocrinology.* 2011; 93: 74-89.

15. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E., Muscari A. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. *Acta Cardiol.* 2004; 59(5): 555-564.

16. Bonetti P.O., Wilson S.H., Rodriguez-Porcel M. et al. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 546-454.

17. Williams J.K., Sukhova G.K., Herrington D.M. et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 684-691.

Поступила / Received 18.09.2017

Принята в печать / Accepted 07.11.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Файтельсон Александр Владимирович; тел.: +7 (4712) 24-25-60; e-mail: densingh7@gmail.com; Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Corresponding author: Alexander V. Faitelson; tel.: +7 (4712) 24-25-60; e-mail: densingh7@gmail.com; 3, K. Marxa str., Kursk, Russia, 305041.