

ПОПЫТКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ ПРИ ЗАВЕРШЕНИИ ОВУЛЯТОРНОГО ЦИКЛА

Учитель¹ М.Л., Болотанова^{1,2} М.К., Нечаев² А.Н, Васильева¹ А.А., Гришина¹ Е.Н.,
Погорелов¹ А.Г., Погорелова¹ В.Н., Богданова¹ Л.А., Маевский¹ Е.И.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН), 142290, Пущино, Институтская, 3. +7(495)6327869. emaevsky@iteb.ru; ²Поликлиника № 6 ФСБ России, 121108, Москва, Рублевское ш., д. 1.

Аннотация

Показана возможность уменьшения остеопении, обусловленной инволюционным завершением овуляторного цикла, с помощью сукцинат-глутаматной композиции (СГК) без использования средств заместительной гормональной терапии. У самок мышей раннего пострепродуктивного периода 4-х недельное введение в рацион СГК в ежедневной дозе 25 мг/кг способствовало существенному приращению влажного и сухого веса бедренной кости и сопровождалось выраженной тенденцией к увеличению зольного веса. Однако показатели рентгеноденситометрии при анализе изолированных бедренных костей мышей при этом отчетливо не менялись. У 10 женщин в постменопаузном возрасте с явлениями остеопении 2-недельный прием СГК способствовал значимому уменьшению остеопении в области Варда.

Ключевые слова: метаболическая терапия, остеопения, весовые показатели кости, рентгеноденситометрия

ATTEMPT OF METABOLIC CORRECTION OF OSTEOPENIA IN EXPERIMENT AND CLINIC DURING THE COMPLETION OF OVULATORY CYCLE

Uchitel¹ ML, Bolotanova^{1,2} MK, Nechaeva² A.H, Vasileva¹ A.A., Grishina¹ EN, Pogorelov¹ A.G., Pogorelova¹ V.N., Bogdanova¹ L.A.,
Maevsky¹ E . I.

Abstract

It was shown the possibility of reducing the involutional osteopenia at the completion of ovulatory cycle by using succinate-glutamate composition (SGK) without the application of hormone replacement therapy. In female mice, which were in early postreproductive period, 4-week introduction to the diet of SGK in the daily dose 25 mg / kg significantly contributed to the increment of wet and dry weight of the femur and caused pronounced tendency to increase its ash weight. Though X-Ray densitometry indicators did not reveal clear changes of bone density. In 10 women in postmenopausal age of 2 weeks SGK treatment contributed to significant reduction of osteopenia in Ward zone.

Keywords: metabolic therapy, osteopenia, bone weight indexes, X-ray densitometry

Введение

Развитие остеопороза, непрямого атрибута инволюционной фазы онтогенеза, осложняет дентальную имплантацию [1]. Особое значение приобретает инволюционный остеопороз у женщин в период менопаузы, поскольку ремоделирование костной ткани напрямую регулируется женскими половыми гормонами. Отсюда ясны актуальность и важность терапевтического применения и разработки средств, которые могли бы затормозить развитие остеопении и остеопороза, в частности при лечении адентии у женщин в период менопаузы [2]. В настоящее время в лечении постменопаузной остеопении и остеопороза распространено использование заместительной гормональной терапии [3], несмотря на ее онкологическую опасность [4].

В представленном фрагменте исследования описана попытка поддержания анаболической направленности ремоделирования костной ткани без использования экзогенных гормональных средств. Стимулом в развитии метаболической терапии

инволюционного остеопороза было открытие В.М. Дильмана, В.Н.Анисимова и М.Н.Кондрашовой о возможности обращения возрастных сдвигов на уровне гипоталамуса за счет курсового введения старым овариоэктомизированным самкам крыс сукцината и глутамата [5]. Мы предположили, что подобный метаболический подход позволит достигнуть антиостеопорозного эффекта в случае сохранения остаточной функции яичников в период менопаузы. На этом основании была разработана и зарегистрирована сукцинат-глутатам содержащая композиция (СГК) [6].

При изучении влияния СГК на гормональный статус был зарегистрирован значительный «омолаживающий» сдвиг в структуре эстрального цикла у мышей раннего пострепродуктивного периода и резкое увеличение суммарного содержания кальция в костной ткани. В клинических исследованиях в крови женщин, находившихся в менопаузе, обнаружено значительное повышение уровня эстрадиола при одновременном уменьшении патологических проявлений климактерического синдрома [7]. Эти данные давали основания для предположения, что разработанная СГК может способствовать позитивному сдвигу в ремоделировании костной ткани у женщин, вошедших в климактерический период.

Цель работы

Первичная проверка влияния СГК в эксперименте и клинике на плотность костной ткани в условиях инволюционного остеопороза

Материалы и методы.

В экспериментальное исследования были взяты беспородные самки мышей трех возрастных групп: молодые животные 3-х месячного возраста ($n=6$), зрелые репродуктивного периода в возрасте 6 месяцев ($n=6$) и мыши пострепродуктивного периода в возраст 9 месяцев ($n=6$). Плотность костной ткани оценивали рентгеноденситометрически при анализе изолированной бедренной кости. В отдельной серии экспериментов исследование выполнено на 17 пострепродуктивных самках мышей, разделенных на две группы: контрольную ($n=8$) и опытную ($n=9$). Все животные в дополнение к стандартному рациону получали творожные шарики. В контрольной группе творог не содержал добавки СГК, в опытной группе мыши получали ежедневно в составе творожного шарика по 25 мг СГК на кг массы тела в течение 4 недель. Наряду с рентгеноденситометрией определяли влажный вес, сухой вес и вес золы бедренной кости.

Через 4 недели эксперимента животных взвешивали, декапитировали и выделяли бедренные кости задних конечностей. Сухой вес определяли после высушивания при температуре 70-80°C в течение трех дней. Высушенные образцы сжигали в муфельной печи при 1000°C в течение 8 часов и взвешивали оставшуюся золу. Затем показатели веса кости нормировали на единицу массы животного в мг на г.

В стоматологической поликлинике в исследовании участвовало 10 женщин добровольцев, нуждавшихся в дентальной имплантации, в возрасте 50-67 лет, находившихся в менопаузы и не получавших заместительную гормональную терапию. После подписания информированного согласия они в течение 2 недель принимали SGK из расчета $6,1 \div 5,7$ мг на кг массы тела. Плотность костной ткани у женщин регистрировали рентгеноденситометрически [8]. Во всех случаях рентгеноденситометрию выполняли на установке Lunar Advantis компании America General Electric (США). При обследовании женщин использовали фирменную программу рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава до и после 2-недельного курса SGK.

Полученные данные обрабатывали параметрическими и непараметрическими критериями статистики [9].

Результаты исследования.

Влияние курса SGK на весовые характеристики бедренной кости мышей

Прекращение полноценного овуляторного цикла в раннем пострепродуктивном периоде сопровождалось лишь тенденцией к развитию остеопении у мышей в виде небольшого снижением зольности кости (Табл.1.).

Таблица 1

Сравнение весовых показателей бедренной кости мышей разных групп:

1) репродуктивного зрелого возраста (6-7 месяцев); 2) раннего пострепродуктивного периода (9-10 месяцев); 3) раннего пострепродуктивного периода после 4-х недельного курса SGK.

(приведен нормированный вес в мг/г)*

Весовые показатели	Группа 1, зрелые, контроль	Группа 2, пост-репродуктивный период, контроль	Сравнение групп	Группа 3, пост-репродуктивный период + SGK	Сравнение групп 2 и 3	
					%	Показатели статистики

	(n=6)	(n=6)	1 и 2	(n=6)		
Влажный	4,2 ±0.146 100%	4.4 ±0.209 100%	+4%	7.22 ±0.223 100%	+64%	t=3.249, p<0.02
Сухой	2.71 ±0.08 64,5%	2.78 ±0.16 63,2%	+2%	4.39 ±0.19 60,8%	+58%	t=6.48, p<0.001
Зола	1.6 ±0.07 38,1%	1.45 ±0.19 33%	-9,4%	1.94 ±0.175 26,9%	+34%	t=1.89, p<0.1
Доля золы от сухого веса	59%	52%	-7%	44.2%	-7.2%	не значимо

* данные представлены как среднее и ошибка среднего (mean±s.e.)

Четырехнедельное введение СГК в рацион мышей не приводило к сколько-нибудь заметным сдвигам в весовых характеристиках бедренной кости у самок зрелых мышей, поэтому данные не приведены в таблице. Однако на фоне начинающейся остеопении в ранний пострепродуктивный период введение СГК приводило к значимому приросту влажного и сухого веса бедренной кости (табл.1). Зольный вес возрос в меньшей степени. на треть, но в силу малой выборки мог быть оценен лишь как тенденция к приросту минеральной части кости. Получается, что увеличение измеренных весовых параметров после курса СГК менее всего затронуло минеральную компоненту костной ткани.

Рентгеноденситометрическое исследование бедренных костей мышей не позволило обнаружить значимых изменений в плотности костной ткани в ранний пострепродуктивный период по сравнению с плотностью у более молодых зрелых мышей. Это может быть связано с тем, что органическая масса, обводненность клеток и внеклеточного пространства возрастали незначительно при малом падении минерализации (группа 2, табл. 1). Не было отмечено сдвигов рентгеноденситометрической плотности бедренной кости и после курса СГК, когда синхронно возрастали влажный и сухой вес, а минерализация происходила медленнее, чем приращение влажного и сухого веса. Интегральная плотность кости осталась практически неизменной, возможно, в связи с тем, что среди минеральных компонентов прирост кальция был более выражен, чем других элементов [7]. Отсюда ясна необходимость специального рентгеноденситометрического исследования в сопоставлении с элементным составом костной ткани и с изменением ее весовых показателей на одних и тех же образцах костной ткани. Возможно, это позволит верифицировать ценность «золотого стандарта» оценки степени остеопороза

рентгеноденситометрическим методом на экспериментальных патофизиологических моделях.

Итак, масса бедренной кости под влиянием курса СГК возросла весьма значительно. Увеличение в большей степени влажной составляющей и сухого веса, представленных в кости органическими компонентами, дает основание предположить, что курс СГК может способствовать уменьшению хрупкости костной ткани.

Влияние краткого курса СГК при наличии остеопении в период менопаузы у женщин.

Ранее СГК клинически исследовалась лишь в качестве средства, уменьшающего проявления климактерического синдрома и гормонального статуса у женщин. Состояние костной ткани при этом никем не анализировалось. Проведенное в данной работе исследование влияния короткого курса СГК на рентгеноденситометрически определяемую плотность костной ткани у 10 пациенток в возрасте от 50 до 67 лет, пожелавших принять участие в исследовании, выявило у них явление остеопении. По окончании курса СГК обследованные женщины субъективно отмечали облегчение течения климактерического синдрома, в частности, улучшение общего самочувствия, снижение раздражительности, нормализацию сна, понижение потливости, повышение работоспособности, урежение частоты «приливов жара». Ни у одной из женщин этой группы мы не обнаружили повышения артериального давления после курса СГК, также как это было показано нами ранее в экспериментальном исследовании на животных.

После кратковременного курса СГК рентгеноденситометрически в костях позвоночника и наиболее уязвимой для переломов шейке бедра – в области Варда обнаружено уменьшение дефицита минеральной плотности губчатой части костной ткани. По критерию знаков [10] полученный результат оценивается как достоверное уменьшение остеопении с величиной $p=0,05$.

Таким образом, можно сделать заключение, что полученные данные свидетельствуют о перспективности исследований в области коррекции остеопении и остеопороза с помощью метаболической терапии. Можно полагать, что при наличии инволюционного нарушения ремоделирования костной ткани целесообразно включать в комплексную терапию женщин СГК вместо онкологически опасной заместительной гормональной терапии. Безусловно, это положение следует проверить на женщинах разного постменопаузного возраста при проведении более длительной метаболической терапии. Возможно, будет целесообразно включать СГК в подготовительную терапию для

повышения эффективности дентальных имплантаций на фоне развивающихся остеопении и остеопороза.

Литература

1. Dutt P., Chaudhary S., Kumar P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management.//Ann Med Health Sci Res. 2013. Jul; 3(3): p. 320-323.
2. Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология. Патофизиологические основы..М. Мед.лит. 2009. 256 с.;
3. Bartl R., Thaler C. Leitlinien Diagnostic und Therapie der postmenopausal Osteoporose. Eine neue Verantwortung für den Gynäkologen// Der Gynäkologe. 2007. v.11. p. 913-923.
4. Qi Z.Y., Shao C., Huang Y.L., Hui G.Z., Zhou Y.X., Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis //PLOS One. 2013; 8(12):e83261. Epub. 2013. Dec 27.
5. Dilman V.M. Development, aging and disease: A new rationale for an intervention strategy. Chur (Switzerland): Harwood Acad. Publ., 1994. 387 p.
6. Маевский Е.И., Учитель М.Л. Средство и набор для нормализации функциональных нарушений, возникающих в предклимактерический и климактерический период. / Патент РФ № 2220712..10.01.2004.
7. Maevsky E.I., Peskov A.B., Uchitel M.L., Pogorelov A.G., Saharova N.Y., Vihlyantseva E.F., Bogdanova L.A., Kondrashova M.N. A succinate-based composition reverses menopausal symptoms without sex hormone replacement therapy (русск. и англ. версии) //Успехи геронтологии.-Adv. gerontol. 2008. 21(2): 298-305.
8. Lee S., Chung C.K., Oh S.H., Park S.B. Correlation between Bone Mineral Density Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Hounsfield Units Measured by Diagnostic CT in Lumbar Spine. //J. Korean Neurosurg. Soc. 2013 Nov;54(5):384-9. doi: 10.3340/jkns.2013.54.5.384. Epub 2013
9. Lang, TA. How to Write, Publish, and Present in the Health Sciences: A Guide for Physicians and Laboratory Researchers. Philadelphia. American College of Physicians, 2009. 345 p.
10. Bulman J.S., Osborn J.F. Significance tests. Part 3.//Br. Dent. J. 1989. Apr 8.166(7). p.261-264.