

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СОВРЕМЕННЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОВАРИЭКТОМИИ

© Н.В. Тимкина^{1,2*}, Н.Ю. Семенова^{1,3}, А.В. Симаненкова^{1,2}, В.А. Цинзерлинг¹, Т.Д. Власов², А.А. Байрамов¹, А.К. Хальзова², А.А. Шимшилашвили¹, В.А. Тимофеева¹, Т.Л. Каронова^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³Российский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска низкотравматичных переломов. Сахароснижающие препараты могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на костное ремоделирование.

ЦЕЛЬ. Изучение параметров костного обмена в условиях экспериментальной модели (хирургическая менопауза в сочетании с СД) при применении современных сахароснижающих препаратов: агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа лираглутида (*ЛИРА*) и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа канаглифлозина (*КАНА*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В начале эксперимента крысам-самкам стока Wistar производилась двусторонняя овариэктомия (ОЭ). Для моделирования СД вводился раствор никотинамида и стрептозотоцина, предварительно животные получали высокожировую корм. Были сформированы следующие группы: «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД без терапии, n=4), «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД на терапии *КАНА*, n=4), «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки с СД после ОЭ на терапии *ЛИРА*, n=5). Период лечения или наблюдения составил 8 нед. Перед эвтаназией производился забор крови из каудальной вены для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, фактор роста фибробластов-23, остеокальцин, склеростин, остеопротегерин (ОПГ), лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL)). После эвтаназии проводилось гистоморфометрическое исследование костей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Лечение как *КАНА*, так и *ЛИРА* значимо не повлияло на показатели фосфорно-кальциевого обмена и концентрацию склеростина и остеокальцина. Вместе с тем уровень ОПГ был наиболее высоким в группе «ОЭ+СД» (9,1 [7,81; 10,045] пмоль/л), различия были значимы как по сравнению с группой «ОЭ+СД+КАНА» (2,33 [1,84; 5,84] пмоль/л, p=0,003), так и по сравнению с группой «ОЭ+СД+ЛИРА» (1,7 [1; 2] пмоль/л, p=0,003). Различий в уровне ОПГ, а также в соотношении ОПГ/RANKL между животными, получающими терапию сахароснижающими препаратами, не было. При применении *КАНА* отмечено меньшее количество костных балок в зоне эпифиза бедра по сравнению с животными без лечения (p=0,042). При применении *ЛИРА* изменений гистоархитектоники костной ткани зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показатели костного обмена не отличаются при применении *КАНА* и *ЛИРА*. Однако применение *КАНА* ассоциировано со снижением количества костных балок эпифизарной области бедренной кости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; менопауза; остеопороз; костное ремоделирование; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

MODERN GLUCOSE-LOWERING TREATMENT EFFECT ON BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND SURGICAL MENOPAUSE

© Natalya V. Timkina^{1,2*}, Natalia Yu. Semenova^{1,3}, Anna V. Simanenkova^{1,2}, Vsevolod A. Zinserling¹, Timur D. Vlasov², Alekber A. Bairamov¹, Aleksandra K. Khalzova², Anzhelika A. Shimshilashvili¹, Valeria A. Timofeeva¹, Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for low-traumatic fractures. On the other hand, hypoglycemic drugs can have both positive and negative effects on bone remodeling.

THE AIM: To investigate bone metabolism parameters during surgical menopause and experimental DM under the treatment with glucagon-like peptide receptor agonist type 1 (arGLP-1) liraglutide (*LIRA*) and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT-2) canagliflozin (*CANA*).

MATERIALS AND METHODS: Female Wistar rats have been subjected to bilateral ovariectomy at the beginning of the experiment. Diabetes mellitus (DM) was modelled using a high-fat diet and streptozotocin+nicotinamide. Four weeks after the following groups were formed: «OE+DM» (females after ovariectomy with DM and without any therapy, n=4) «OE+DM+CAN» (females after ovariectomy with DM under treatment with CANA, n=4), «OE+DM+LIRA» (females after ovariectomy with DM under treatment LIRA, n=5). The treatment or observation period were continuing for 8 weeks. Calcium, phosphorus and bone turnover markers (fibroblast growth factor-23 (FGF-23), osteocalcin, sclerostin, osteoprotegerin (OPG), nuclear factor-kappa-B receptor activator ligand (RANKL), were measured in the end of experiment. Bone histomorphometry was performed after euthanasia.

RESULTS: Treatment with both CANA and LIRA did not significantly affect the phosphorus-calcium metabolism, sclerostin and osteocalcin concentrations. At the same time, the level of OPG was the highest in «OE+DM» group (9.1 [7.81; 10.045] pmol/l). The differences were significant compared with «OE+DM+CAN» (2, 33 [1.84; 5.84] pmol/l, p = 0.003) and «OE+DM+LIRA» (1.7 [1; 2] pmol/l, p = 0.003) groups. There were no differences in OPG levels between animals treated with different drugs. Similarly, the OPG/RANKL ratio was similarly reduced with both types of treatment. In «OE+DM+CAN» group the bone trabeculae number of the femur epiphysis (p=0.042) were decreased in comparison to «OE+DM» group. LIRA did not change the histoarchitectonic parameters.

CONCLUSION: Bone metabolism markers did not differ when using as canagliflozin as liraglutide. Besides, canagliflozin can lead to the activation of bone resorption, which is expressed in the femur epiphyseal trabeculae number decreasing.

KEYWORDS: diabetes mellitus; menopause; osteoporosis; bone remodeling; sodium-glucose transporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide-1 receptor agonists

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз представляет собой социально значимое заболевание, так как переломы могут приводить к длительной потере трудоспособности, инвалидности, а также повышают смертность. Согласно данным ВОЗ, около 500 млн человек старше 50 лет по всему миру страдают остеопорозом [1]. Женщины в первую очередь подвержены этому метаболическому заболеванию скелета: заболеваемость составляет 6,3% среди мужчин старше 50 лет и 21,2% среди женщин того же возраста [2]. Основная причина таких различий — превалирование постменопаузального остеопороза в структуре заболеваний скелета среди женского населения [3]. Морфологически постменопаузальный остеопороз характеризуется разрежением и истончением костных трабекул. В кортикальном слое кости нарастает порозность. Таким образом, потеря костной массы за первые 5–7 лет менопаузы может достигать 12% [4, 5].

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) составляет около 480 млн человек и неуклонно растет. В отличие от остеопороза, распространенность СД2 среди мужчин и женщин существенно не отличается, но увеличивается с возрастом. Среди женщин в возрасте 50–54 лет около 16% страдают СД2, тогда как к 75 годам распространенность достигает 24% [6]. СД2 существенно повышает вероятность низкотравматических переломов вследствие хронической гипергликемии, оксидативного стресса, снижения инкретинового эффекта [7]. Хронические осложнения СД могут нарушать костный обмен и повышать риск переломов как напрямую, как это происходит при вторичном гиперпаратиреозе на поздних стадиях диабетической нефропатии, так и косвенно, при повышении риска падений вследствие диабетической полинейропатии и ретинопатии [7, 8]. В различных исследованиях показано, что при СД2 минеральная плотность костной ткани (МПКТ) нормальна или даже повышена [9], а риск переломов при СД2 не зависит от индекса массы тела [10, 11] и увеличивается с длительностью заболевания [12], что указывает на СД2 как на независимый фактор риска переломов.

Необходимо учитывать влияние сахароснижающих препаратов на костный обмен. В клинических исследованиях выявлен повышенный риск переломов бедра, позвоночника и переломов в целом у женщин в постменопаузе, применяющих тиазолидиндионы, в связи с чем не рекомендуется использовать данный класс препаратов при наличии факторов риска переломов [13]. Влияние приема метформина, препарата первой линии при лечении СД2, на костный метаболизм и риск низкотравматических переломов в настоящее время оценивается как нейтральное [14] или слабо положительное [15, 16]. Производные сульфонилмочевины, не являющиеся в настоящий момент препаратами выбора в лечении СД2 ввиду негативного влияния на массу тела и повышенного риска развития гипогликемических состояний, оказывают нейтральное воздействие на уровень маркеров костной резорбции [17]. В то же время показано, что на фоне лечения препаратами данной группы повышается риск невертебральных переломов у пожилых мужчин с СД [7].

Алгоритмы по ведению пациентов с СД2 на первый план выводят препараты из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), которые не только эффективно контролируют уровень гликемии, но и обладают плеiotропными эффектами [18, 19]. Известно, что применение арГПП-1 снижает риски первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, а также значительно уменьшает массу тела. Несмотря на то что снижение массы тела ассоциировано со снижением МПКТ, имеются данные о положительном влиянии арГПП-1 на костный обмен [20, 21]. иНГЛТ-2, напротив, по результатам некоторых исследований, могут оказывать негативное воздействие на костное ремоделирование [22, 23]. Однако в ряде исследований применение иНГЛТ-2 не привело к повышению риска переломов и снижению МПКТ.

Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей костного ремоделирования при сочетании СД и менопаузы. Экспериментальные исследования в данной области позволяют не только исключить посторонние факторы (коморбидность, многокомпонентная

терапия), но и оценить гистоморфометрические показатели костной ткани. Современные сахароснижающие препараты, которые доказали свое превосходство в отношении сердечно-сосудистого риска, требуют изучения для поиска прочих органных эффектов. В частности, нами выбран низкоселективный иНГЛТ-2 канаглифлозин (*КАНА*), показавший повышение риска переломов в исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [23], для сравнения с арГПП-1 лираглутидом (*ЛИРА*), который был нейтрален в отношении риска низкотравматичных переломов в клинических исследованиях, несмотря на положительные результаты *in vitro* [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности костного ремоделирования в условиях экспериментальной модели (хирургическая менопауза и СД), а также изучить и сопоставить влияние арГПП-1 (*ЛИРА*) и иНГЛТ-2 (*КАНА*) на маркеры костного ремоделирования и параметры гистоморфометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол № 19-1ПЗ#V1 от 14.01.2019. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

Дизайн эксперимента

В ходе исследования сформированы одна контрольная группа — «ОЭ+СД» (самки после овариэктомии (ОЭ) с СД, $n=4$) и 2 экспериментальных — «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки после ОЭ с СД, получавшие *ЛИРА* (Виктоза, NovoNordisk, Дания) 0,06 мг/кг подкожно 1 раз в сутки 8 нед, $n=5$) и «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД, получавшие *КАНА* (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг в сутки перорально через желудочный зонд 8 нед, $n=4$). Для уменьшения эффекта экспериментатора животные были распределены на группы случайным образом. Экспериментальной единицей являлась одна крыса.

Порядок проведения эксперимента

Экспериментальное поперечное исследование с использованием самок крыс Wistar проводилось на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с февраля 2020 г. по апрель 2022 г.

Все животные прошли акклиматизационный период, который составил 14 дней и включал ежедневный осмотр и еженедельное взвешивание. Затем животные содержались в клетках по 2–5 голов, потребление корма и воды было неограниченным (за исключением 12-часового периода голодания перед проведением перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)). Поддерживался постоянный температурный (22–25 °С), световой (свет с 8:00 до 20:00) режимы и стабильная

влажность воздуха (50–70%). После прохождения акклиматизационного периода самки получали высокожировую корм («Про Корм», «БиоПро», г. Новосибирск, Россия: обменная энергия 2690 ккал/кг, сырой протеин 20%, сырой жир 22%).

Через 2 нед после начала содержания на высокожировом корме для моделирования менопаузы всем самкам проводилась двусторонняя ОЭ. Анестезию проводили при помощи внутримышечного введения золетила (тилетамина гидрохлорид 30 мг/кг + золазепам гидрохлорид 30 мг/кг) и ксилазина гидрохлорида 6 мг/кг. После обработки операционного поля производился надрез кожи в области поясницы, мышцы разделялись тупым путем, париетальная брюшина — острым путем. Рог матки вместе с окружающей его жировой тканью перевязывался и отрезался вместе с яичником и яйцеводом. Процедура повторялась с другой стороны.

Для моделирования СД через 4 нед от начала содержания на высокожировой диете и через 2 нед после ОЭ внутрибрюшинно вводился раствор никотинамида 230 мг/кг (панкреатопротектор; Nicotimamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США), через 15 мин — раствор стрептозотоцина 60 мг/кг (панкреатотоксин; Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США). Данная методика описана ранее российскими исследователями [25, 26]. 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. При значениях гликемии, равной или более 6,1 ммоль/л и менее 11,1 ммоль/л, производился ПГТТ. 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 минуте теста. СД диагностировался при выявлении гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л в любой из точек [27]. Животные, у которых не развился СД или выявлялись признаки абсолютной инсулиновой недостаточности (похудание, жажда, снижение активности), исключались из эксперимента. Через 4 нед после моделирования СД случайным образом сформированы следующие группы: «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД без терапии, $n=4$), «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки после ОЭ с СД, получавшие *ЛИРА* (Виктоза, NovoNordisk, Дания) 0,06 мг/кг подкожно 1 раз в сутки 8 нед, $n=5$), «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД, получавшие *КАНА* (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг в сутки перорально через желудочный зонд 8 нед, $n=4$). Измерение гликемии проводили через 4 нед эксперимента (на 2-й и 3-й день после введения стрептозотоцина), в конце 8-й недели, затем каждый 3-й день в течение 8 нед лечения в одно и то же время дня (измерение гликемии проводилось не натощак), через 5 ч после лечения. Измерение массы тела производилось 2 раза в неделю. Лечение и наблюдение за животными продолжались еще 8 нед, суммарная длительность исследования — 16 нед. Затем во всех группах производился забор крови из нижней полой (каудальной) вены под общей анестезией для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), остеокальцин, склеростин, остеопротегерин (ОПГ),

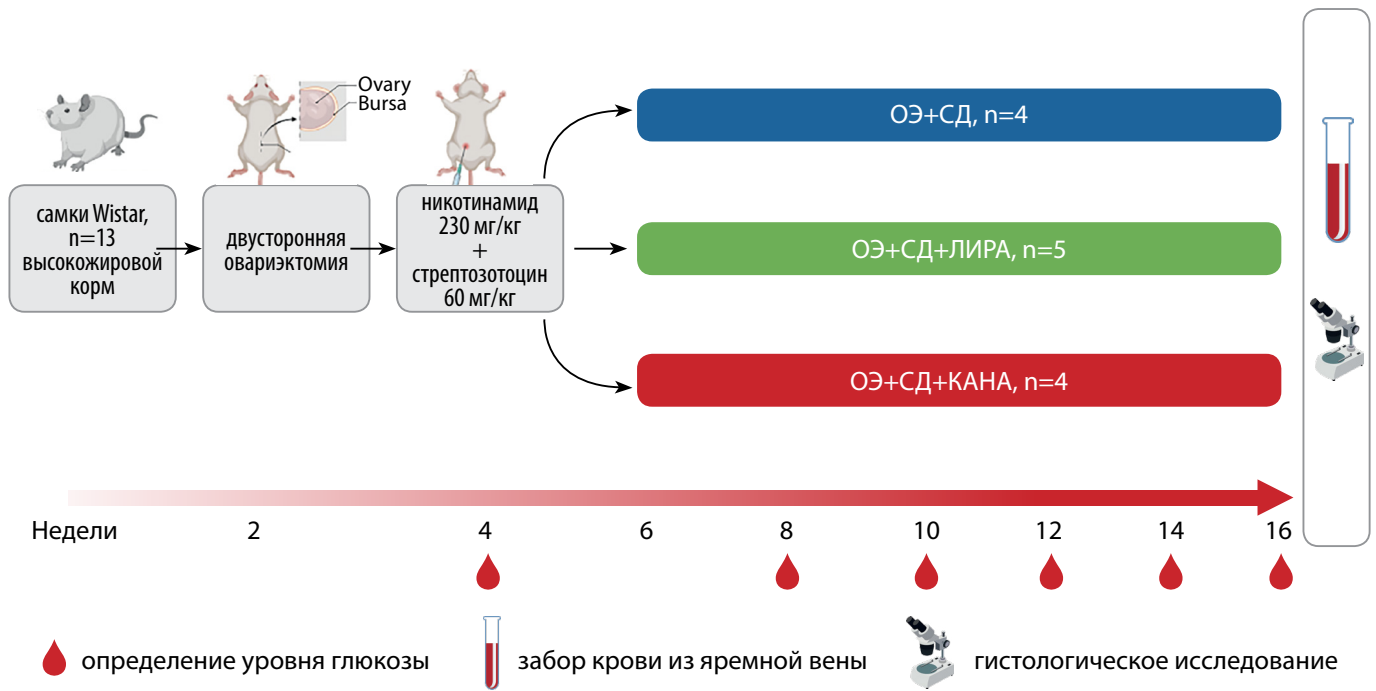


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования.

ОЭ — самки после овариэктомии; ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

лиганд активатора рецептора ядерного фактора капта-В (RANKL) с вычислением соотношения ОПГ/RANKL. После эвтаназии осуществлялся забор биоматериала бедренных костей для гистологического исследования. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Основными исходами данного исследования являются изменения концентраций маркеров костного ремоделирования и параметров гистоархитектоники костной ткани, а также гликемии на фоне терапии КАНА и ЛИРА.

Методы регистрации исходов

Определение гликемии

Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови измерялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США).

Определение показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования

Концентрации кальция общего и фосфора неорганического определялись в сыворотке крови при помощи набора реагентов для биохимических анализаторов серии AU (набор реагентов Beckman Coulter, США). Уровни ФРФ-23 (набор для количественного определения фактора роста фибробластов 23, Biomedica, Австрия), остеокальцина (набор реагентов для количественного определения остеокальцина крысы, Immunodiagnostic Systems, Великобритания), ОПГ (набор реагентов для количественного определения остеопротегерина, Biomedica, Австрия), RANKL (ProcartaPlex Rat RANKL Simplex, Thermo Fisher Scientific, США), склеростина (Human Sclerostin ELISA, Biomedica, Австрия) оценивались при помощи метода ИФА.

Гистологическое исследование бедренной кости

Препараты бедренных костей фиксировались в 10% забуференном формалине (pH 7,4) в течение 72 ч. Декальцинация проводилась в декальцинирующем растворе с Трилоном Б в течение 14 дней. Готовность образцов определяли при помощи иглы — если игла входила в костную ткань без хруста, декальцинацию считали завершенной. Обезвоживание и пропитывание парафином проводились в автоматическом гистопроцессоре Exelsior (Thermo Fischer Scientific, США) в коммерческой среде IsoPREP (Biovitrum, Россия). Затем образцы заливались парафином HISTOMIX (Biovitrum, Россия), на ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 3 мкм. Подготовленные срезы окрашивались гематоксилином-эозином по протоколу производителя (Biovitrum, Россия) и анализировались с использованием микроскопа Nikon Ni-E (Nikon, Япония) с программным обеспечением NIS-Elements для анализа изображений.

Для верификации гистологических изменений оценивалась гистоархитектоника костной ткани: площадь костных трабекул в зоне эпифиза и в зоне метаэпифиза, выраженная в процентных долях к общей площади полей зрения, толщина костных трабекул в пикселях (px). Анализ проводился в 5 полях зрения при увеличении $\times 100$. Было рассчитано среднее значение параметра для каждой выборки, а затем среднее значение параметра для группы.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной

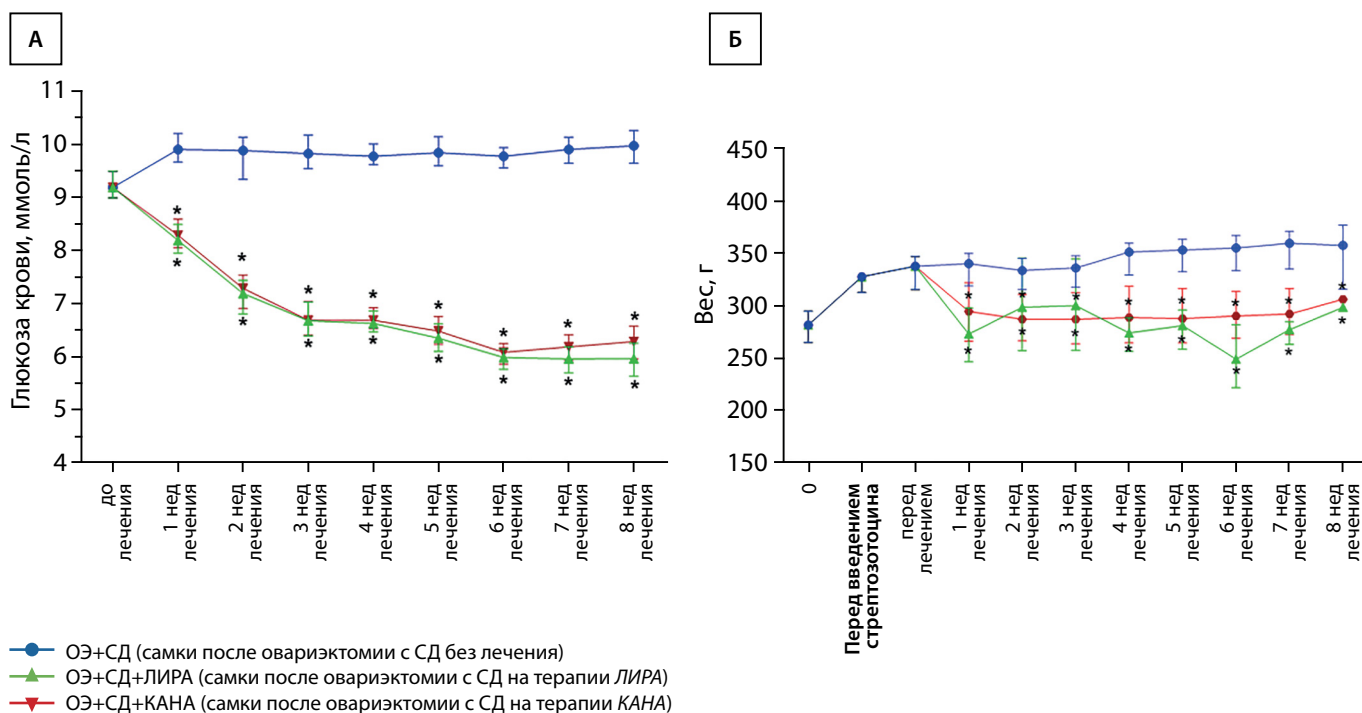


Рисунок 2. График изменения гликемии и веса крыс Wistar в ходе эксперимента:

А — гликемия; Б — вес. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала. * $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. При сравнении нескольких выборок количественных данных использовался критерий Краскела–Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели уровня гликемии и веса

В группе «ОЭ+СД» уровни гликемии и веса были значимо выше, чем в группах лечения. Статистически значимых различий по гликемии и весу между самками «ОЭ+СД+ЛИРА» и «ОЭ+СД+КАНА» не было на протяжении всего эксперимента (рис. 2). Значимых корреляций между весом и лабораторными показателями, а также количеством костных балок не было. Уровень гликемии также не коррелировал ни с лабораторными, ни с гистологическими данными.

Показатели фосфорно-кальциевого обмена

В группе «ОЭ+СД+ЛИРА» зафиксирован наименьший уровень кальция (2,64 [2,58; 2,73] ммоль/л), самый высокий уровень фосфора (2,85 [2,54; 3,24] ммоль/л) и ФРФ-23 (1,23 [0,35; 1,78] пмоль/л), однако различия между группами не были статистически значимыми (рис. 3).

Параметры костного ремоделирования

В группе «ОЭ+СД+КАНА» был зафиксирован наименьший уровень остеокальцина (10 [8,85; 10,8] нг/мл) и склеростина (9,4 [5,29; 14,1] пмоль/л), однако различия между группами не были достоверными (рис. 4). Значимых статистических различий в уровне RANKL между группами не было. Вместе с тем уровень ОПГ был наиболее высоким в группе «ОЭ+СД» (9,1 [7,81; 10,0] пмоль/л), различия были достоверны по сравнению как с группой «ОЭ+СД+КАНА» (2,33 [1,84; 5,84] пмоль/л, $p=0,003$), так и с группой «ОЭ+СД+ЛИРА» (1,7 [1; 2] пмоль/л, $p=0,003$). Различий в уровне ОПГ между животными, пролеченными разными препаратами, не было. Аналогичные данные были получены в отношении значения ОПГ/RANKL (рис. 5).

Гистологическое исследование костной ткани

В группе «ОЭ+СД» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 30,4%. Метаэпифизарная пластинка выражена, представлена зрелыми костными балками, встречаются балки с неровными краями и трещинами в костном матриксе, растущие балки практически не встречаются. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 35,4%. Средняя толщина костных балок 80,3 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении (рис. 6, А).

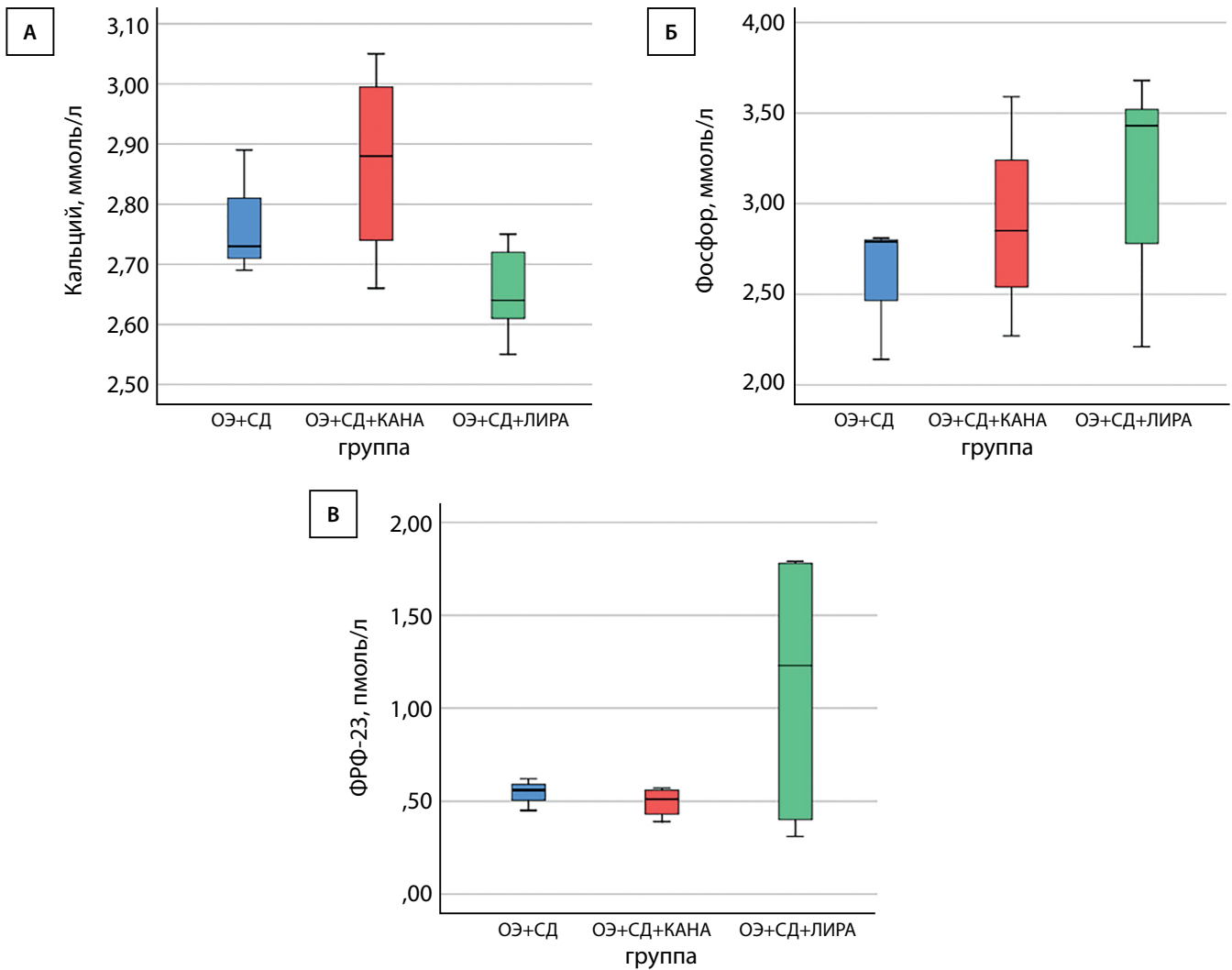


Рисунок 3. Показатели фосфорно-кальциевого обмена крыс Wistar в конце эксперимента: А — концентрация кальция сыворотки, ммоль/л; Б — концентрация фосфора сыворотки, ммоль/л; В — концентрация фактора роста фибробластов, ФРФ-23, пмоль/л. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

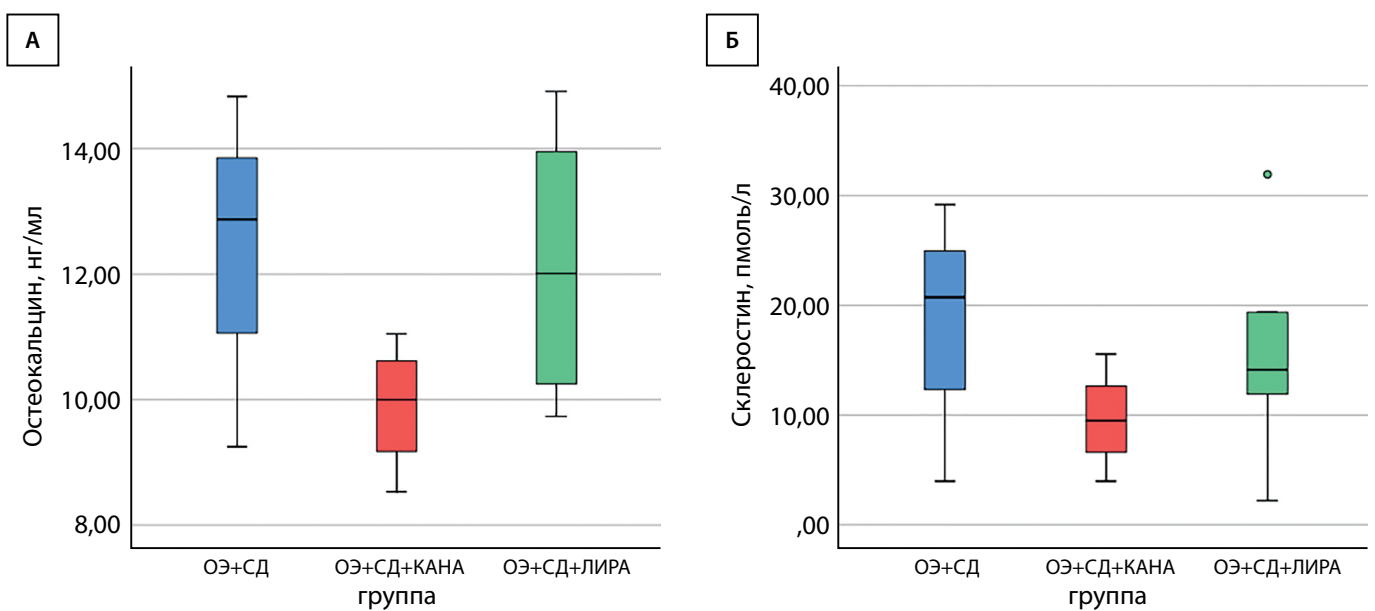


Рисунок 4. Концентрация уровней остеокальцина и склеростина в сыворотке крови крыс Wistar в конце эксперимента: А — концентрация остеокальцина, нг/мл; Б — концентрация склеростина, пмоль/л. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

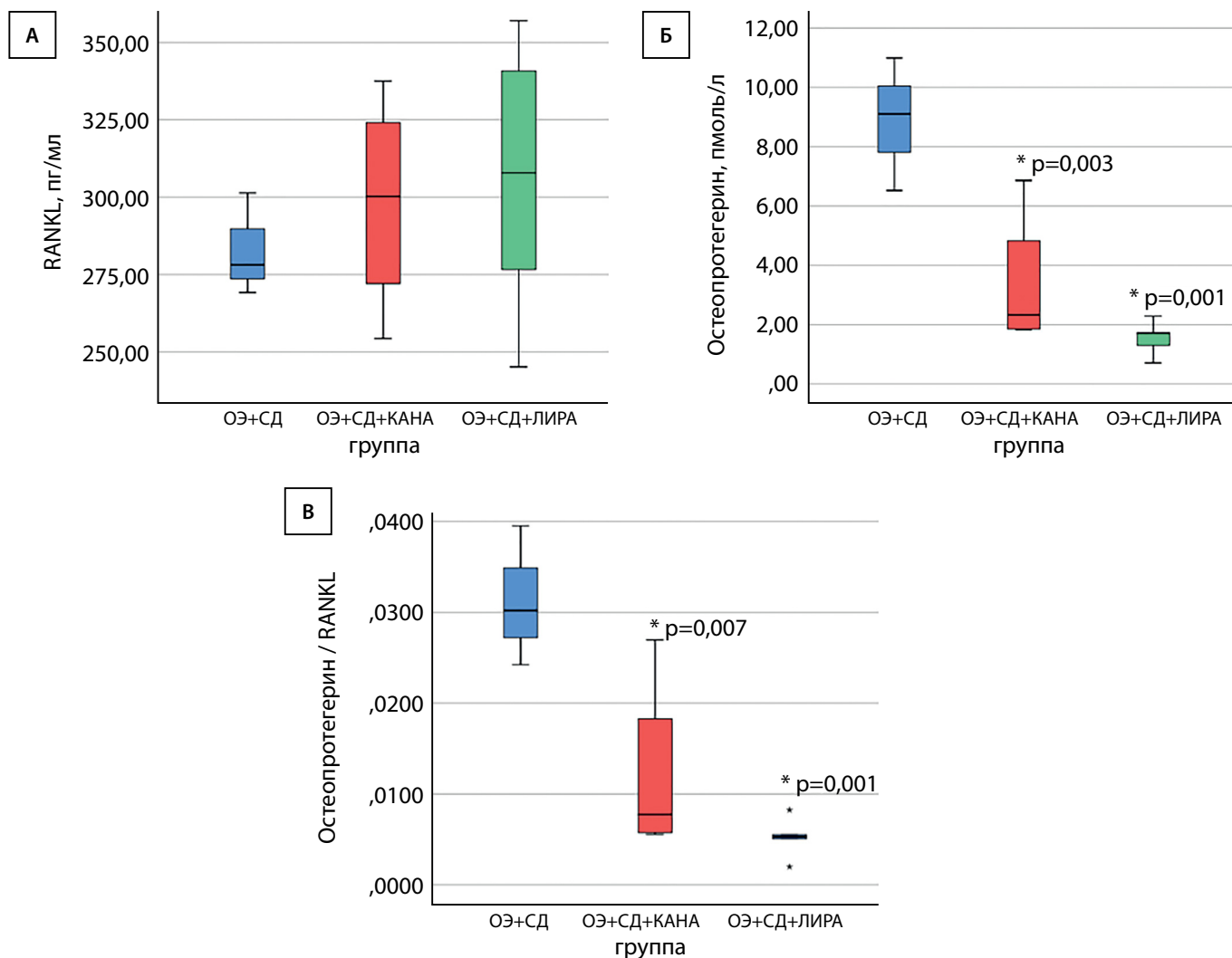


Рисунок 5. Показатели RANKL, остеопротегерина и соотношения остеопротегерин/RANKL в конце эксперимента: А — концентрация RANKL сыворотки, пг/мл; Б — концентрация остеопротегерина сыворотки, пмоль/л; В — соотношение остеопротегерин/RANKL. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

В группе «ОЭ+СД+КАНА» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 23,8%. Метаэпифизарная пластинка истончена, представлена зрелыми костными балками. Балки истончены, встречаются балки с неровными краями и трещинами в костном матриксе, растущие балки практически не встречаются. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 26,0%. Средняя толщина костных балок 79,2 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении (рис. 6, Б).

В группе «ОЭ+СД+ЛИРА» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 28,9%. Метаэпифизарная пластинка выражена, однако растущие балки практически не встречаются. В метаэпифизарной зоне преобладают зрелые костные балки с неровными краями. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 30,1%. Средняя толщина костных балок 81,7 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами, преобладают

адипоциты (рис. 6, В). Однако при статистической обработке данных при применении КАНА отмечено меньшее количество костных балок в зоне эпифиза бедра по сравнению с животными без лечения ($p=0,042$). В отношении метаэпифиза такие же изменения были значимы лишь на уровне тенденции ($p=0,082$). Толщина костных балок между группами значимо не отличалась. (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сочетании менопаузы и СД скорость костного обмена имеет свои особенности в силу разнонаправленного влияния дефицита эстрогенов при менопаузе и сложного патогенеза СД. Многие экспериментальные исследования указывают на замедление костного обмена при СД и менопаузе [28–30]. Влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань в экспериментальных исследованиях довольно широко обсуждается в литературе. В настоящем исследовании были использованы крысы Wistar с последовательно индуцированными хирургической менопаузой и СД, пролеченные низкоселективным инНГЛТ-2 КАНА и арГПП-1 ЛИРА.

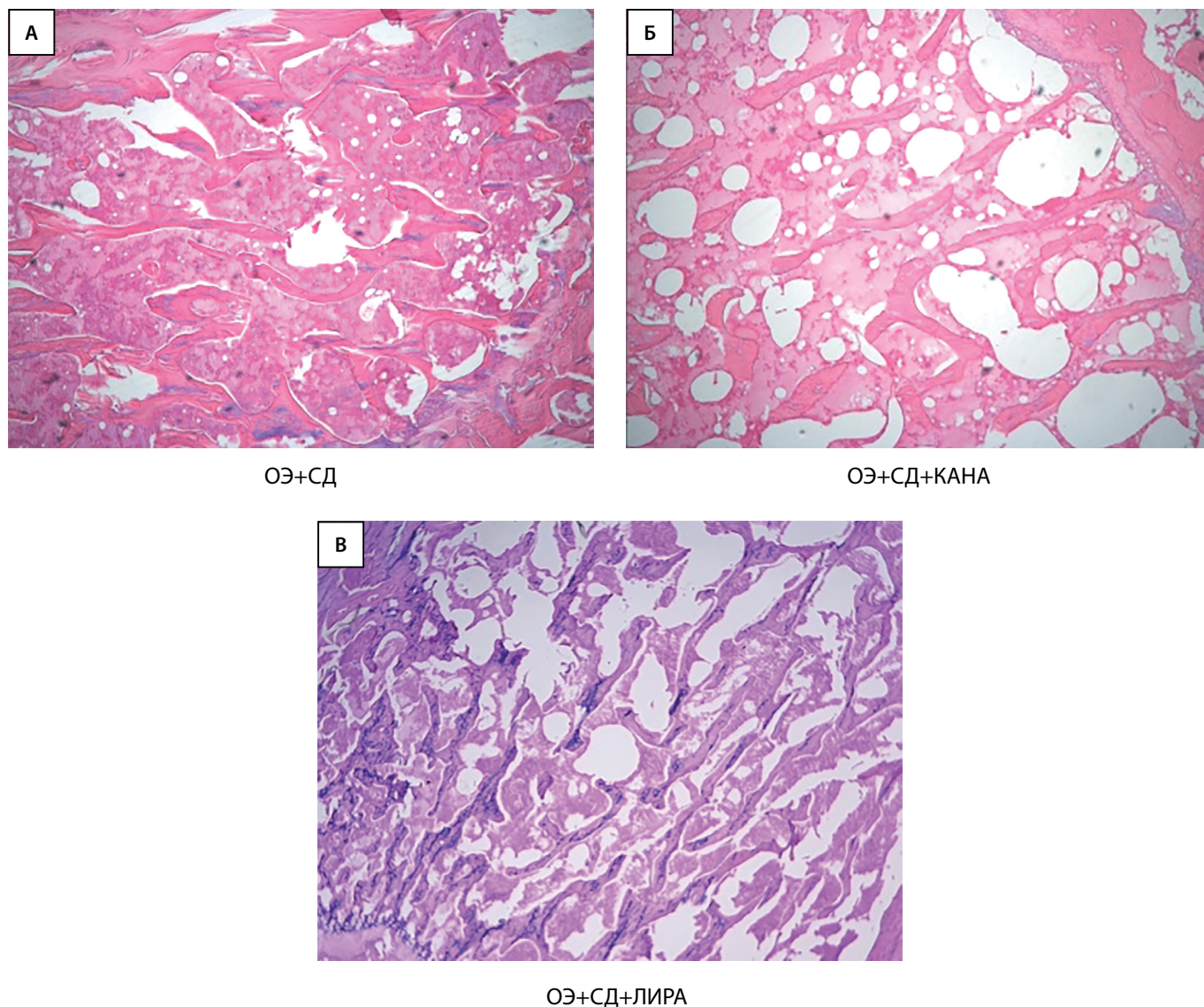


Рисунок 6. Эпифизарная область бедренной кости с костными балками крыс Wistar после овариэктомии с сахарным диабетом (А), крыс Wistar после овариэктомии с СД2 на фоне лечения *ЛИРА* (Б) и *КАНА* (В). Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 100$.

Группа препаратов арГПП-1, согласно экспериментальным данным, может иметь положительный эффект на костное ремоделирование [31]. Одним из важных звеньев патогенеза СД является уменьшение инкретинового эффекта, что проявляется в снижении постпрандиальной секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), следовательно, глюкозозависимой секреции инсулина. Рецепторы ГПП-1 экспрессированы в стромальных клетках костного мозга и незрелых остеобластах. Было показано, что ГПП-1 стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты и ингибирует их апоптоз [32], следовательно, снижение концентрации ГПП-1 при СД2 может оказывать негативный эффект на костное ремоделирование. J. Meng и соавт. пришли к заключению, что введение эксенатида приводит к снижению экспрессии м-РНК рецептора-активатора пероксисом и липопротеинлипазы, а также снижает количество липидов в дифференцирующихся адипоцитах, что свидетельствует о способности данного препарата ингибировать развитие мезенхимальных стволовых клеток по пути адипоцитогенеза [33]. Эти данные

нашли подтверждение на следующем этапе эксперимента, когда ученые обнаружили, что введение факторов транскрипции эксендина-4 влечет за собой повышение экспрессии генов-модуляторов остеогенеза Runx2 и osterix [33]. В другом эксперименте изучено действие эксенатида на маркеры костного ремоделирования у крыс с СД. По сравнению с группой контроля уровни остеокальцина и тартрат-резистентной кислой фосфатазы были ниже при индукции стрептозотоцин-индуцированного СД и оставались сниженными, несмотря на введение эксенатида. Однако на фоне введения препарата было отмечено повышение экспрессии мРНК остеокальцина. Также на фоне лечения эксенатидом значительно повысились факторы транскрипции, участвующие в остеогенном пути Wnt [34].

Препараты группы иНГЛТ-2 могут оказывать негативное влияние на костное ремоделирование, а один из представителей класса, *КАНА*, показал увеличение риска низкотравматичных переломов в клиническом исследовании CANVAS, в связи с чем и был выбран в качестве объекта для исследования [35]. Одним

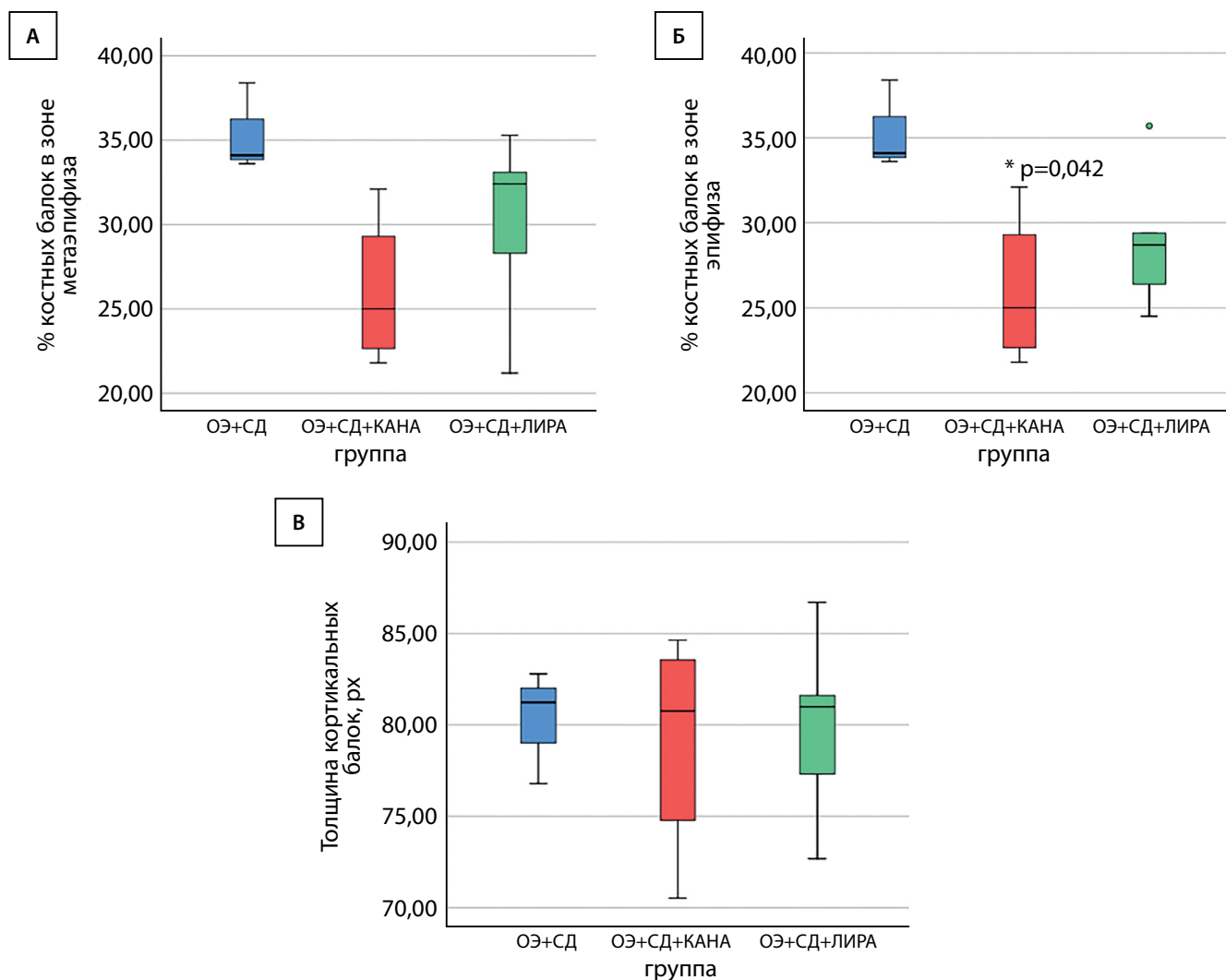


Рисунок 7. Результаты гистоморфометрии бедренных костей: А — доля костных балок в зоне метаэпифиза; Б — доля костных балок в зоне эпифиза; В — толщина костных балок. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с моделированным СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

из механизмов данного влияния может быть повышение электрохимического градиента натрия за счет глюкозурии, что влечет за собой повышение активности натрий-фосфорного ко-транспорта и реабсорбции фосфора. Это, в свою очередь, приводит к повышению уровней паратиреоидного гормона, ФРФ-23 и снижению уровня витамина D. Также потенциально негативное действие препарата может быть связано с повышением частоты падений (на фоне гипотензии) и снижением веса [36].

Экспериментальные исследования по оценке влияния иНГЛТ-2 на костное ремоделирование малочисленны. Так, С. Puel и соавт. показали, что применение низкоселективного иНГЛТ 1 и 2 типов флоризина у овариэктомизированных самок Wistar с моделированным системным воспалением, вызванным тальком, приводит к снижению экскреции деоксипиридолина с мочой и повышению МПКТ бедренной кости [37]. В нашем исследовании отмечено незначимое снижение уровня ОПГ у самок с СД2 и ОЭ при лечении КАНА, однако не получено значимого влияния терапии на показатели микроархитектоники костной ткани.

В экспериментальном исследовании К. Thrailkill и соавт. изучалось влияние КАНА в сравнении с инсулином на маркеры костного ремоделирования у мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД. Ни один из препаратов значимо не повлиял на уровень маркера костеобразования N-терминального пропептида проколлагена 1 типа (P1NP). Однако маркер костной резорбции — С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХ-1) оставался значимо повышенным при применении КАНА в сравнении с инсулином, несмотря на сопоставимое снижение уровня гликемии. Кальциурия была также выше в группе КАНА, однако данный показатель коррелировал с плохим гликемическим контролем. Уровень ФРФ-23 значимо повышался у животных с СД. Лечение инсулином, но не КАНА, приводило к снижению данного показателя до контрольного уровня. Было ожидаемо, что у грызунов с СД происходило значительное ухудшение микроархитектоники костной ткани: снижение площади кортикальной кости и повышение ее порозности, снижение объемной доли трабекулярной кости, что сопровождалось снижением прочности кости. Интересно, что лечение инсулином совместно с КАНА

значимо улучшило характеристики бедренной кости, тогда как использование данных препаратов по отдельности не повлияло на описанные выше показатели. Однако применение *КАНА* отрицательно сказалось на микроархитектонике костной ткани позвоночника [38]. В нашем исследовании лечение ни *КАНА*, ни *ЛИРА* значимо не повлияло на фосфорно-кальциевый обмен, концентрации склеростина и остеокальцина. Однако при лечении *КАНА*, как и *ЛИРА*, отмечено снижение концентрации ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL (без отличий между двумя препаратами). Это может говорить о некоторой активации костной резорбции на фоне терапии обоими препаратами. С другой стороны, на фоне терапии неселективным инГЛТ-2 отмечено меньшее количество костных балок в метаэпифизе и эпифизе по сравнению с группой без лечения; при применении *ЛИРА* такой тенденции не было. Несмотря на то что вес животных, пролеченных *КАНА* и *ЛИРА*, был одинаково снижен по сравнению с группой СД, именно лечение *КАНА* было ассоциировано со снижением количества костных балок. Данные изменения могут говорить о более выраженном влиянии *КАНА* на костный обмен в виде активации костной резорбции.

Ограничения проведенного нами исследования в первую очередь могут быть связаны с небольшим объемом выборки. Также для сравнения были выбраны всего два сахароснижающих препарата. Для подтверждения класс-эффекта необходимы расширение выборки и дополнительное исследование с другими препаратами из групп арГПП-1 и инГЛТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение как низкоселективного инГЛТ-2 *КАНА*, так и арГПП-1 *ЛИРА* значимо не повлияло на параметры костного ремоделирования при экспериментальном СД в условиях хирургической менопаузы, что выражалось в отсутствии изменений маркеров фосфорно-кальциевого обмена, остеокальцина и склеростина. Однако применение *КАНА* могло приводить к активации костной резорбции, что выражалось в снижении количества костных балок эпифизарной области бедренной кости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122041900088-1 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Подана заявка на оформление патента «Способ экспериментального моделирования сахарного диабета 2 типа в сочетании с менопаузой у самок крыс стока Wistar», регистрационный № 2022133307.

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

Участие авторов. Тимкина Н.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), статистическая обработка данных, графическое представление данных, написание рукописи; Семёнова Н.Ю. — гистологическое исследование костной ткани: подготовка образцов к исследованию, верификация гистологических изменений, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Симаненкова А.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Цинзерлинг В.А. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Власов Т.Д. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Байрамов А.А. — планирование эксперимента, проведение эксперимента (двусторонняя овариэктомия); Хальзова А.К. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Шимшилашвили А.А. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Тимофеева В.А. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Каронова Т.Л. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Technical Report; 2007.
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
- Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: A prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1965-1973. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.1965>
- Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41(1):111-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.03.019>
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(2):147-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2057-2065. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6>
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, 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). *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):449-460. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-3410. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0614>

11. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>
12. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, et al. Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: The Manitoba BMD cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4489-4496. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2569>
13. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2073-2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>
14. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
15. Burt-Pichat B, Lafage-Proust MH, Duboeuf F, et al. Dramatic decrease of innervation density in bone after ovariectomy. *Endocrinology.* 2005;146(1):503-510. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0884>
16. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and bone fragility. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):71-86. doi: <https://doi.org/10.1007/S13300-020-00964-1>
17. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):134-142. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0572>
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24 — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(51):1-235 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
19. American Association of Diabetes. Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes — 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(51):S7-S14. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>
20. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, et al. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Metab.* 2010;298(3):E634-E643. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00460.2009>
21. Lu N, Sun H, Yu J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist Liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS One.* 2015;10(7):1-15. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132744>
22. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-971. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
23. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>
24. Jackuliak J, Kužma M, Payer J. Effect of Antidiabetic Treatment on Bone. *Physiol Res.* 2019;101(1):S107-S120. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934297>
25. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized high-fat-fed nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats: A Model for the investigation of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8317850>
26. Simanenkova A, Minasian S, Karonova T, et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>
27. 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 Weiwanyashu (EX-B 3) and Zusanli (ST 36). *J Tradit Chin Med.* 2016;36(6):768-778. doi: [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(17\)30013-4](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(17)30013-4)
28. Aeimlapa R, Wongdee K, Tiyasatkulkit W, et al. Anomalous bone changes in ovariectomized type 2 diabetic rats: inappropriately low bone turnover with bone loss in an estrogen-deficient condition. *Am J Physiol Metab.* 2019;317(4):E646-E657. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2019>
29. Kimura S, Sasase T, Ohta T, Matsushita M. Effects of ovariectomy on bone metabolism and bone mineral density in spontaneously diabetic torii-leprfa rats. *J Vet Med Sci.* 2011;73(8):1025-1029. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0064>
30. Herrero S, Calvo OM, García-Moreno C, et al. Low bone density with normal bone turnover in ovariectomized and streptozotocin-induced diabetic rats. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(3):260-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900427>
31. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice. *Bone.* 2015;81(8):459-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.006>
32. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2585-2596. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
33. Meng J, Ma X, Wang N, et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports.* 2016;6(4):579-591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.02.002>
34. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Nuñez S, et al. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept.* 2010;159(1-3):61-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.06.010>
35. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(10):1854-1867. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4955-5>
36. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(2):e3100. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3100>
37. Puel C, Quintin A, Mathey J, et al. Prevention of bone loss by phloridzin, an apple polyphenol, in ovariectomized rats under inflammation conditions. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(5):311-318. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0060-5>
38. Thrailkill KM, Nyman JS, Bunn RC, et al. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone.* 2017;94:141-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.026>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina]**; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; Researcher ID: ABG-3536-2021; Scopus Author ID: 57222553770; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна, к.б.н. [Natalia Yu. Semenova, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; eLibrary SPIN: 3566-4723; e-mail: natyciel87@gmail.com

Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenkova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович, д.м.н., профессор [Vsevolod A. Zinserling, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; eLibrary SPIN: 4601-1482; e-mail: Tsinzerling_VA@almazovcentre.ru

Власов Тимур Дмитриевич, д.м.н., профессор [Timur D. Vlasov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>; eLibrary SPIN: 8367-1246; e-mail: tdvlasov@mail.ru

Байрамов Алекбер Азизага оглы, д.м.н. [Alekber A. Bairamov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: bayramov_aa@almazovcentre.ru

Хальзова Александра Константиновна [Aleksandra K. Khalzova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8074-2917>; e-mail: alexbadm200@yandex.ru

Шимшилашвили Анжелика Азоровна [Anzhelika A. Shimshilashvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0654-2711>; eLibrary SPIN: 1645-0680; e-mail: angelahaha@mail.ru

Тимофеева Валерия Александровна [Valeria A. Timofeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1534>; eLibrary SPIN: 5204-4164; e-mail: timoshka.lera@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Семенова Н.Ю., Симаненкова А.В., Цинзерлинг В.А., Власов Т.Д., Байрамов А.А., Хальзова А.К., Шимшилашвили А.А., Тимофеева В.А., Каронова Т.Л. Влияние терапии современными сахароснижающими препаратами на показатели костного обмена в условиях экспериментальной модели сахарного диабета и овариэктомии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 145-156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12967>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Semenova NY, Simanenkova AV, Zinserling VA, Vlasov TD, Bairamov AA, Khalzova AK, Shimshilashvili AA, Timofeeva VA, Karonova TL. Modern glucose-lowering treatment effect on bone remodeling in experimental diabetes mellitus and surgical menopause. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):145-156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12967>