

*Е.В. Писарева, А.Б. Соколовская, М.Ю. Власов**

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТЕРОИДИНДУЦИРОВАННОЙ ОСТЕОРЕЗОРБЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

В работе исследован основной спектр биохимических показателей при моделировании стероидной остеорезорбции у крыс. Выявлены изменения маркеров костного метаболизма под влиянием глюкокортикоидов. Установлено, что на фоне введения аллогенного гидроксиапатита резорбирующее действие глюкокортикоидов на костную ткань было менее выражено.

Ключевые слова: остеорезорбция, глюкокортикоиды, гидроксиапатит.

Введение

Глюкокортикоиды являются самыми мощными из существующих в настоящее время противовоспалительных препаратов, благодаря чему они широко используются во многих областях медицины [1–3]. Однако применение глюкокортикоидов имеет и свои ограничения, что в первую очередь связано с развивающимися на фоне их использования побочными эффектами. Среди них особое место занимает глюкокортикоидиндуцированный **остеопороз**, который рассматривается как одно из наиболее характерных и потенциально тяжелых последствий этого вида терапии [4]. При длительном применении глюкокортикоидов данное тяжелое осложнение развивается у 30–50 % пациентов.

В настоящее время накоплен значительный опыт практического использования лекарственных средств, применяемых при лечении и профилактике остеопороза. Существующие способы лечения связаны в основном с пероральным применением кальцийсодержащих препаратов, однако, несмотря на большое многообразие таких средств, эффективность их мала, а процесс лечения длительный и дорогостоящий. Поэтому весьма перспективным является поиск новых препаратов и способов их введения в организм.

В Институте экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ разработан способ получения нового нанобиоматериала на основе минерального компонента костной ткани – аллогенного гидроксиапатита (ГАП) [5].

В проведенных исследованиях ранее нами установлено влияние аллогенного ГАП на остеоиндуктивные процессы [6; 7].

В связи с этим настоящая работа была направлена на разработку модели стероидиндуцированной остеорезорбции и изучение эффектов аллогенного ГАП на данной экспериментальной модели у животных.

* © Писарева Е.В., Соколовская А.Б., Власов М.Ю., 2012

Писарева Елена Владимировна (pella1@rambler.ru), *Соколовская Алена Борисовна* (tsarevna007@mail.ru), кафедра биохимии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

Власов Михаил Юрьевич (mvlasov1@rambler.ru), Институт экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета, 443079, Российская Федерация, г. Самара, ул. Гагарина, 20.

В соответствии с «Концепцией токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов», утвержденной Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 31.10.2007 г № 79, необходимо проводить не только оценку их эффективности, но и безопасности, т.е. проведение токсикологических исследований, в том числе и оценку органотоксичности наноматериалов (нейро-, гепато-, нефро-, кардиотоксичности и др.). В связи с этим, согласно нормативному документу [8], необходимым условием нашего исследования было проведение комплексного биохимического анализа сыворотки крови животных, позволяющего произвести такую оценку.

Таким образом, целью данной работы стало изучение ряда биохимических показателей в сыворотке крови животных при моделировании стероидиндуцированной остеорезорбции на фоне введения аллогенного гидроксиапатита.

Задачами исследования были определение биохимических маркеров костного метаболизма у крыс при инъекциях глюкокортикоидов, установление влияния инъекций аллогенного гидроксиапатита на содержание маркеров метаболизма костной ткани и анализ эффективности действия его различных доз для коррекции стероидиндуцированной остеорезорбции.

Методы исследований

Исследования проведены на беспородных лабораторных крысах-самцах массой 180–200 г. Эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе исследования моделировали глюкокортикоидную резорбцию костной ткани. Для этого ежедневно в одно и то же время суток внутрибрюшинно вводили водную суспензию гидрокортизона гемисукцината (производитель Gedeon Richter, Венгрия) в дозе 40 мг на 1 кг массы животного на протяжении 28 дней. Контрольной группой служили интактные животные, находившиеся в идентичных условиях. На втором этапе эксперимента исследовали влияние эктопического введения различных доз суспензии аллогенного ГАП на глюкокортикоидной модели костной резорбции. Через 14 дней после начала гормональных инъекций суспензии стерильного ГАП различной концентрации в изотоническом растворе хлорида натрия (5, 40 и 200 мг/мл) однократно вводили с помощью одноразового шприца в бедренные мышцы крыс. При этом введение гидрокортизона не прекращали.

Все экспериментальные животные были разделены на 6 групп, среди которых выделяли следующие: 1 – инъекции глюкокортикоидов ($n = 10$); 2 – инъекции глюкокортикоидов + доза ГАП 5 мг/мл ($n = 12$); 3 – инъекции глюкокортикоидов + доза ГАП 40 мг/мл ($n = 12$); 4 – инъекции глюкокортикоидов + доза ГАП 200 мг/мл ($n = 12$); 5 – группа сравнения – животные, которым не делали инъекций глюкокортикоидов, но вводили ГАП дозировкой 40 мг/мл ($n = 10$); 6 – контроль – интактные животные ($n = 10$). Также была выделена группа плацебо ($n = 10$), в которой 5 животным внутримышечно вводили 1 мл 0,9 % раствора NaCl, а 5 другим – 1 мл 0,9 % раствора NaCl на фоне введения глюкокортикоидов. Результаты, полученные при анализе биохимических показателей этой группы животных, совпадали соответственно со значениями контрольной группы и группы крыс, которым вводили глюкокортикоиды, поэтому в дальнейшем они не приводятся. Все экспериментальные животные содержались в аналогичных условиях вивария на сбалансированном по белкам, жирам, углеводам и микроэлементам рационе питания и свободном питьевом режиме.

Для проведения биохимических исследований животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением международных этических норм. В качестве маркеров остеорезорбции и костного ремоделирования в сыворотке крови колориметрически определяли содержание свободного и белковосвязанного оксипролина [9], концентрацию ионизированного кальция – методом непрямой потенциометрии с ионоселек-

тивным электродом на автоматическом анализаторе GemPremier 3000, активность щелочной фосфатазы – на автоматическом анализаторе Pab 650. Также проводилось биометрическое измерение массы и линейных размеров бедренных костей крыс. Поскольку аллогенный ГАП относится к наноматериалам (содержит в своем составе 60–70 % наноразмерных частиц), то согласно утвержденной концепции Роспотребнадзора необходимо проводить оценку безопасности его применения, одним из основных моментов которой является комплексное биохимическое исследование сыворотки крови. Для этого в сыворотке крови животных определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, а также концентрацию глюкозы, общего холестерина, мочевины и креатинина. Исследования выполнены на автоматическом анализаторе Pab 650.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica 5.0». Достоверность отличий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Нормальность распределения подтверждали определением коэффициентов асимметрии, эксцесса, критериев Пирсона и Фишера.

Результаты и их обсуждение

Процессы метаболизма костной ткани обеспечиваются сложными взаимосвязанными механизмами регуляции. Перед исследователями встает задача разработки способов воспроизведения в эксперименте патологических состояний, связанных с уменьшением костной массы в организме. Одним из таких способов является введение глюкокортикоидов, то есть стероидная остеорезорбция. На первом этапе экспериментов при введении кортикостероидов нами отмечено снижение всех исследуемых показателей метаболизма костной ткани (табл. 1). Так, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных достоверно понизилась на 35% по отношению к результатам контрольной группы, содержание свободного оксипролина также снизилось на 35 %, в то время как содержание белковосвязанного оксипролина – уменьшилось на 17 %. Отмечена также тенденция к снижению содержания ионизированного кальция в сыворотке крови опытных животных, однако показатель оставался в границах физиологической нормы.

Таблица 1

Маркеры метаболизма костной ткани в сыворотке крови самцов крыс

Группы животных	Исследуемые показатели ($x \pm m_x$)			
	Белковосвязанный оксипролин, мкмоль/л	Свободный оксипролин, мкмоль/л	Активность щелочной фосфатазы, ммоль/л·с	Ионизированный кальций, ммоль/л
Контроль	430,56±17,15 [#]	20,20±0,73 [#]	304,01±4,15	0,83±0,03
Введение ГК	357,71±21,92*	13,09±0,39*	197,01±4,92*	0,74±0,02
ГК+ГАП 5 мг/мл	378,98±24,94	20,80±2,88 [#]	274,01±4,94 [#]	0,75±0,02
ГК+ГАП 40 мг/мл	410,46±4,76 [#]	19,91±1,65 [#]	366,01±5,76* [#]	0,86±0,02
ГК+ГАП 200 мг/мл	323,82±18,77* [#]	16,31±0,74* [#]	281,01±3,77 [#]	0,80±0,02
Группа сравнения	442,51±17,15 [#]	21,56±0,78 [#]	314,11±5,18 [#]	0,90±0,02

Примечание.

* – отличия от контроля статистически достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$;
– отличия от группы с моделированной остеорезорбцией статистически достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$; ГК – глюкокортикоиды.

Установлено [10], что появляющийся в крови оксипролин отражает суммарно и функцию остеокластов (процесс резорбции – свободный оксипролин), и функцию остеобластов (процесс формирования – белковосвязанный оксипролин). В полученных экспериментальных данных после введения глюкокортикоидов зарегистрировано снижение как уровня белковосвязанного, так и свободного оксипролина, что может быть объяснено в первую очередь влиянием глюкокортикоидов на рецепторы остеобластов и снижением их синтетической активности. Ответом на экзогенное введение глюкокортикоидов является снижение секреторной деятельности надпочечников как результат развития компенсаторной реакции в организме животных, что приводит к биохимическим и физиологическим изменениям, направленным на восстановление гомеостаза. В работах многих авторов рассматривается влияние глюкокортикоидов на функцию остеокластов. Так, Hofbauer [11] делает вывод о том, что глюкокортикоиды усиливают уровень дифференциации этих клеток, однако не повышают их активности. Reid [3] в своем исследовании указывает, что глюкокортикоиды усиливают дифференциацию остеокластов из клеток-предшественников, однако другим их эффектом является усиление апоптоза зрелых остеокластов. Одним из эффектов глюкокортикоидов может являться и снижение числа остеобластов, привлекаемых к полости резорбции. Так, Canalis [12] указывает что культивирование костных клеток *in vitro* с глюкокортикоидами вызывает вначале острое повышение резорбции, а затем ее снижение. Возможно этим объясняется наблюдаемое снижение уровня свободного оксипролина.

Щелочная фосфатаза является ферментом, гидролизующим фосфодиэфирные связи в щелочной среде и показателем активности остеобластов, а следовательно, и костного ремоделирования. Как было сказано выше, глюкокортикоиды угнетают активность остеобластов и могут ускорять их апоптоз, результатом чего является понижение активности данного фермента в сыворотке крови, что было отмечено в настоящем исследовании и согласуется с данными ряда авторов [13; 14]. Незначительность колебаний уровня кальция можно объяснить необходимостью поддержания постоянной концентрации кальция в крови и, как следствие, включения механизмов гомеостаза даже при небольших отклонениях от нормы. Н.П. Арлаускас утверждает [15], что кальций и фосфаты являются центральным звеном костной минерализации, но кроме того, ионы кальция участвуют в различных не менее значимых физиологических процессах. Поэтому для организма крайне важно поддерживать уровень кальция во внутренней среде на постоянном уровне.

При проведении биометрических измерений бедренных костей крыс исследовали отношение массы к диаметру их диафиза. Данные биометрического анализа показывают статистически значимое снижение данного показателя в опытной группе животных при применении глюкокортикоидов, что свидетельствует о разрежении плотности костной ткани (табл. 2).

Таблица 2

Биометрические показатели бедренных костей крыс

Группы животных	Контроль	Введение глюкокортикоидов	ГК+ГАП 5мг/мл	ГК+ГАП 40мг/мл	ГК+ГАП 200мг/мл	Группа сравнения
Масса ЛБК/диаметр диафиза кости, мг/мм	209,86 ± 3,25	184,60 ± 3,61*	191,22 ± 3,04*	214,06 ± 1,31*	256,48 ± 2,09*	211,34 ± 3,25

Примечание.

* – отличия от контроля статистически достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$; ЛБК – левая бедренная кость; ГК – глюкокортикоиды.

На следующем этапе было изучено влияние внутримышечного введения различных доз аллогенного ГАП на фоне инъекций глюкокортикоидов (табл. 1). Активность щелочной фосфатазы на фоне введения ГАП в дозе 5 мг/мл понизилась относительно контроля на 10 %, а относительно группы животных с остеорезорбцией повысилась на 25 %. Концентрация свободного оксипролина при этом повышалась на 38 % относительно опытной группы, а белковосвязанного оксипролина понижалась на 12 % относительно контроля. При введении ГАП в дозировке 40 мг/мл отмечено снижение активности щелочной фосфатазы на 20 % относительно контроля. Относительно опытной группы животных активность щелочной фосфатазы выросла на 15 %, концентрация белковосвязанного оксипролина увеличивалась на 12 %, а свободного — на 34 % по сравнению с группой животных, которым делали инъекции глюкокортикоидов. После введения аллогенного ГАП в дозировке 200 мг/мл активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови самцов относительно контроля не изменялась, а относительно животных с остеорезорбцией — повышалась на 17 %. Содержание белковосвязанного оксипролина в сыворотке крови животных после введения ГАП 200 мг/мл достоверно снижалось относительно контроля на 25 %, а свободного — на 19 % и повышалось на 16 % относительно опытной группы (табл. 1).

Таким образом, у крыс, получавших минимальную и среднюю дозы ГАП, отмечено повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови относительно животных с остеорезорбцией на 10 и 30 % соответственно, при этом показатели активности щелочной фосфатазы в группе крыс, получавших среднюю дозу ГАП, превышали аналогичные показатели интактных животных на 20 %. Поскольку активность щелочной фосфатазы является показателем синтетической активности остеобластов [10; 16], соответственно можно сделать вывод об активации процессов ремоделирования в костной ткани. Однако в группе крыс, получавших максимальную дозу ГАП, отмечено достоверное понижение активности щелочной фосфатазы. Эти результаты можно объяснить компенсаторным снижением ремоделирования вслед за ингибированием резорбции, поскольку эти два процесса являются взаимосвязанными.

В целом следует отметить, что показатели свободного оксипролина после введения ГАП выросли по сравнению с аналогичными показателями у животных, не получавших ГАП. Это может свидетельствовать о том, что ГАП создает условия для баланса процессов остеорезорбции и костного ремоделирования. Содержание белковосвязанного оксипролина в группе крыс, получавших ГАП в дозах 5 и 40 мг/мл, повысилось относительно животных, не получавших ГАП, однако осталось ниже контрольных показателей. В группе крыс, получивших максимальную дозу ГАП, наблюдалось достоверное понижение концентрации белковосвязанного оксипролина на 25 % по отношению к интактным животным. Это подтверждает гипотезу о том, что ГАП создает баланс между двумя противоположными процессами, происходящими в костной ткани. Достоверное снижение как белковосвязанного, так и свободного оксипролина в крови после введения дозы ГАП 200 мг/мл говорит о возможной ее избыточности для организма и, как следствие, резкого снижения процессов ремоделирования вслед за снижением остеорезорбции.

Концентрация ионизированного кальция после введения ГАП изменялась слабо, однако следует отметить, что при дозировке 5 мг/мл его содержание снизилось на 10 % в пределах физиологической нормы по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Это объясняется тем, что кальций является жизненно важным ионом, и при малейших изменениях его концентрации в крови включаются гомеостатические механизмы [15].

Результаты биометрического анализа показывают, что после введения избыточных доз глюкокортикоидов отношение массы левой бедренной кости к диаметру ее диафи- за снижалось, что свидетельствует о развитии резорбции в костной ткани и снижении

ее минеральной плотности. На фоне введения различных доз ГАП вышеназванное отношение восстанавливалось до контрольных значений, а после введения 200 мг ГАП превышало их (табл. 2).

Так как аллогенный ГАП отнесен к числу наноматериалов, в соответствии с «Концепцией токсикологических исследований наноматериалов», утвержденной Постановлением Главного санитарного врача РФ № 79 от 31 октября 2007 г, необходимым является определение его влияния на функциональное состояние организма, деградацию наночастиц при взаимодействии с биологическим материалом и их влияние на метаболические процессы в живых системах. При этом одним из важных этапов является проведение комплексного биохимического исследования сыворотки крови.

В эксперименте исследовали концентрацию холестерина, глюкозы, креатинина, мочевины, а также активности ЛДГ, АлАТ, АсАТ и креатинкиназы в сыворотке крови (табл. 3, 4). Эти показатели служат важнейшими гомеостатическими константами процессов энергетического и пластического обмена в живом организме и показателями целостности органов и тканей. Активность ферментов в сыворотке крови в норме является постоянной величиной, но при повреждении какого-либо органа она резко повышается, что свидетельствует о действии патологического фактора. В целом активность какого-либо фермента в крови пропорциональна его содержанию в органе.

Данные анализа показали, что достоверно повышалась относительно контрольной группы только концентрация глюкозы (табл. 4). При этом показатели интактных животных и крыс из группы сравнения не выходили за границы нормы. Референсные значения показателей устанавливались в соответствии с работами М.Л. Малинина [17]. Таким образом, после введения различных дозировок ГАП содержание холестерина, мочевины, креатинина и активность ферментов сыворотки крови оставались в пределах нормы.

Таблица 3

Активность ферментов в сыворотке крови крыс в норме, после моделирования глюкокортикоидной остеорезорбции и на фоне введения аллогенного гидроксипатита

Группы	Исследуемые показатели ($\bar{x} \pm m_x$)			
	Активность креатинкиназы, ммоль/л·с	Активность ЛДГ, ммоль/л·с	Активность АлАТ, ммоль/л·с	Активность АсАТ, ммоль/л·с
Контроль	743,83±18,24	1527,77±72,45	87,33±11,28	188,60±4,27
Модель глюкокортикоидной остеорезорбции	740,50±16,50	1214,50±58,50	73,50±6,50	155,85±7,85
ГК+ГАП 5 мг/мл	742,50±10,50	1328,50±47,50	80,75±7,75	172,00±5,00
ГК+ГАП 40 мг/мл	730,05±10,14	1208,70±31,00	86,01±8,23	150,20±3,34
ГК+ГАП 200 мг/мл	743,00±15,00	1771,00±29,00	69,00±10,00	181,50±12,50
Группа сравнения	756,62±12,02	1453,12±45,00	76,61±6,13	167,65±2,70
Граница нормы по [17]	733,46–769,66	1126,40–1782,00	69,51–87,71	141,38–196,38

Примечание. ГК – глюкокортикоиды.

Изменение концентрации глюкозы в крови можно объяснить действием глюкокортикоидов, поскольку они активируют глюконеогенез. Эти изменения сохраняются и при введении всех доз аллогенного ГАП на фоне инъекций глюкокортикоидов. Остальные биохимические показатели незначительно изменялись, оставаясь при этом в пределах нормальных значений. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии токсического действия аллогенного ГАП на организм крыс.

Таблица 4

Биохимические показатели в сыворотке крови самцов крыс при моделировании глюкокортикоидной остеорезорбции на фоне введения различных доз гидроксиапатита

Группы	Исследуемые показатели, (x±m _x)			
	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Контроль	5,53±0,84	134,00 ±0,50	7,15±0,09	2,00±0,16
Введение ГК	5,60±0,33	135,00±0,10	8,15±0,55*#	2,02±0,10
ГК +ГАП 5 мг/мл	5,29±0,29	134,80±0,80	8,28±0,48*#	2,16±0,03
ГК +ГАП 40 мг/мл	5,10±0,29	134,77±0,12	8,40±0,11*#	2,15±0,20
ГК + ГАП 200 мг/мл	5,30±0,10	134,84±0,75	8,35±0,35*#	2,10±0,40
Группа сравнения	5,20±0,25	135,20±0,15	6,99±0,25	2,02±0,15
Граница нормы по [17]	4,46–5,66	134,00–135,80	6,89–7,49	1,82–2,22

Примечание.

* – отличия от контроля статистически достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$;
– отличия от нормы статистически достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$;
ГК – глюкокортикоиды.

Заключение

Таким образом, в результате исследований получены данные о значительных изменениях биохимических показателей метаболизма костной ткани под действием глюкокортикоидов, свидетельствующие об активизации процессов остеорезорбции. Использование предложенной экспериментальной модели стероидиндуцированной резорбции позволило оценить эффективность применения нового кальцийсодержащего нанобиоматериала – аллогенного гидроксиапатита. Экспериментальные данные свидетельствуют о нормализации метаболизма, снижении процессов резорбции костной ткани и отсутствии токсического действия препарата на организм, что делает его весьма перспективным для дальнейших исследований и применения в клинике.

Библиографический список

1. Белова К.Ю., Ершова О.Б., Коршунов Н.И. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2007. Т.15. № 6. С. 546–549.
2. Graves, L., Lukert B.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a clinician's perspective // Clin Rev of Bone and Miner Metab. 2006. V. 2. № 2. P. 79–90.
3. Reid I.R. Editorial: glucocorticoid effects on bone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. № 6. P. 1860–1862.
4. Silverman S.L., Lane N.E. Glucocorticoid-induced osteoporosis // Curr. Osteoporos Rep. 2009. V. 7. № 1. P. 23–26.
5. Биоимплантат для восстановления структуры и объема костной ткани / Л.Т. Волова [и др.] // Патент на изобретение № 2372892 (РФ). Зарегистрирован 16.06.2008.
6. Писарева Е.В., Власов М.Ю. Влияние минерального компонента костной ткани на процессы остеорезорбции // Междунар. жур. приклад. и фундамент. исследований. 2010. № 11. С. 44–45.
7. Влияние аллогенного гидроксиапатита на метаболизм костной ткани / Е.В. Писарева [и др.] // Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия. 2007. № 8 (58). С. 191–197.
8. Оценка безопасности наноматериалов: метод. рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2007. 57 с.

9. Крель А.А., Фурцева Л.Н. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике // Вопр. мед. химии. 1968. № 6. С. 635–643.

10. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Сывороточные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 24–26.

11. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis / L.C. Hofbauer [et al.] // Endocrinology. 1999. V. 140. № 10. P. 4382–4389.

12. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action on bone: implications of glucocorticoid-induced osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. V. 81. № 10. P. 344–347.

13. Ebeling P.R. Osteoporosis in men // N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 1474–1482.

14. Delany A.M., Dong Y., Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells // J. Cell Biochem. 1994. V. 56. № 3. P. 295–302.

15. Арлаускас Н.П. Эволюция взглядов на комбинированные препараты кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза // Рус. мед. журн. 2001. Т. 10. № 4. С. 102–112.

16. Bernard B.A. Ca⁺⁺ binding alkaline phosphatase in mechanism of calcification // Calc. Reg. Bone Metab. Basis and Clin. Aspects. 1987. № 9. P. 413–418.

17. Половые различия по биохимическим показателям крови у разных видов лабораторных животных / М.Л. Малинин [и др.] // Известия Саратовского университета. 2008. № 8. Вып. 1. С. 51–54.

*E.V. Pisareva, A.B. Sokolovskaya, M.Y. Vlasov**

MODELLING OF STEROIDINDUCED OSTEORESORPTION IN THE EXPERIMENT DURING INTRODUCTION OF ALLOGENIC HYDROXYAPATITE

The main spectrum of biochemical indices of blood serum in rats was investigated during steroid-induced osteoresorption. We have found the changes of bone metabolism markers under the influence of glucocorticoids. It is established that the introduction of allogenic hydroxyapatite decrease the influence of glucocorticoids on bone tissue.

Key words: osteoresorption, glucocorticoids, hydroxyapatite.

* Pisareva Elena Vladimirovna (pella1@rambler.ru), Sokolovskaya Alena Borisovna (tsarevna007@mail.ru), Dept. of Biochemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.

Vlasov Mikhail Yurievich (mvlasov1@rambler.ru), Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medicine University, Samara, 443079, Russian Federation.