



УДК 616.71-007.234:615.22

ОСТЕОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНАЛАПРИЛА, ЛОЗАРТАНА И РЕЗВЕРАТРОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

**О.С. ГУДЫРЕВ¹, А.В. ФАЙТЕЛЬСОН¹
М.В. ПОКРОВСКИЙ², А.В. ИВАНОВ¹
Н.Ю. КОКЛИНА¹, Н.В. СТАБРОВСКАЯ¹
А.Ш. ВАНЯН¹, Р.А. НАРЫКОВ¹
Д.С.Р. РАДЖКУМАР¹**

*¹Курский государственный
медицинский университет*

*²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: gudyrev@mail.ru

В результате исследования было продемонстрировано, что через восемь недель после проведения овариэктомии у самок белых крыс линии Вистар развивается нарушение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла костной ткани и ухудшение регионарного кровотока в кости, приводящее к возникновению генерализованного остеопороза.

Эналаприл, лозартан и резвератрол, обладая эндотелиопротективным действием, эффективно предотвращали снижение уровня регионарной микроциркуляции в костной ткани, сохраняя его на уровне интактных крыс. Это позволило поддержать на адекватном уровне процессы костного ремоделирования, что проявилось в замедлении истончения костных трабекул и предотвращении возникновения в них микропереломов.

Ключевые слова: остеопороз, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, эналаприл, лозартан, резвератрол.

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. В основе развития ОП лежит дисбаланс между двумя основными процессами костного ремоделирования: костной резорбцией и костеобразованием [1].

Важным звеном в патогенезе ОП является снижение кровоснабжения костной ткани [10], приводящее к торможению активности остеобластов, а также к усиленной деятельности остеокластов. В ходе исследований нами было обнаружено существование тесной взаимозависимости величины микроциркуляции в костной ткани и «качества» кости, выражающегося в толщине костных трабекул, а также устойчивости костной ткани к внешним воздействиям [8].

Как известно, строение микроциркуляторного русла костной ткани существенно отличается от морфологии сосудистого русла остальных тканей организма. Костные микрососуды имеют только эндотелий, который, следовательно, и опосредует всю гуморальную регуляцию обмена между клетками костной ткани и кровью. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о том, чтобы кто-либо использовал эндотелий сосудов костной ткани в качестве мишени для целенаправленного фармакологического воздействия при остеопоротических изменениях.

В ходе ранее проведенных исследований нами также было продемонстрировано, что генерализованный гипоэстрогениндуцированный ОП у самок крыс линии Вистар сопровождается признаками развития эндотелиальной дисфункции (ЭД), что ведет к ухудшению регионарного кровоснабжения и может приводить к нарушению процессов остеогенеза и остеорепарации, вызывая ОП.

В современной патогенетической терапии ОП не уделяется должного внимания препаратам, обладающим эндотелиопротективными свойствами и, следовательно, положительным влиянием на кровоснабжение костной ткани. Это указывает на актуальность изучения остеопротективного действия препаратов с доказанным положительным эндотелиотропным эффектом: эналаприла, лозартана и резвератрола, в чем и заключалась цель данного исследования.

Материалы и методы. Опыты проводили на 162 самках белых крыс линии Вистар массой 250±50 г. Для моделирования системного ОП у крыс, наркотизировав их внутрибрюшинным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг, проводили операцию билатеральной овариэктомии [5]. Развитие генерализованного ОП оценивали через восемь недель (на 57 день) после проведения операции.



Уровень микроциркуляции оценивали в ткани проксимального метафиза бедренной кости. Для этого после фиксации животного на столике для хирургических манипуляций [7] и засверливания в бедре монокортикального отверстия в него с целью стабилизации датчика, используемого для измерения микроциркуляции в кости, вводили стержень-кондуктор [6]. Для получения данных микроциркуляции в кости использовали оборудование компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась в программе AcqKnowledge версии 3.8.1., значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Развитие гипозстрогениндуцированной ЭД оценивали после измерения внутрикостного уровня микроциркуляции, для чего проводили пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в ответ на болюсное внутривенное введение раствора ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг [16] и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) в ответ на болюсное введение раствора нитропруссид натрия в дозе 30 мкг/кг [2]. Для объективной оценки развития нарушения функции эндотелия при генерализованном ОП рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) на основе данных ЛДФ в кости. Для этого определяли площади прямоугольных треугольников над кривыми восстановления микроциркуляции после проведения реакций ЭЗВД и ЭНВД. При этом за один из катетов треугольника принимали абсолютную величину падения уровня микроциркуляции, за другой – время восстановления и стабилизации показателя микроциркуляции. КЭД рассчитывался как отношение площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение нитропруссид к площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение ацетилхолина [4].

Для подтверждения развития ОП и в комплексной оценке эффективности исследуемых препаратов проводили морфологическое исследование проксимальных метафизов бедренных костей. Предметные стекла с гистологическими препаратами подвергали световой микроскопии (увеличение $\times 100$: объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$), и фотографировали костные балки путем сопоставления объектива фотокамеры и окуляра микроскопа.

Для проведения гистоморфометрии костной ткани использовали программу ImageJ версии 1.39, предварительно откалиброванную следующим образом. Используя то же оборудование, что и для получения фотографий костных трабекул, сфотографировали «линейку» длиной 1 мм. Измерив в программе ImageJ «линейку» в пикселях, приняли расстояние в 1425 пикселей равным 1 мм. В дальнейшем программно измеряли ширину костных трабекул и выражали ее в микрометрах.

Для изучения остеопротективного действия нами были выбраны препараты, эндотелиопротективное действие которых было доказано в ходе ранее проведенных исследований в лаборатории кардиофармакологии НИИ Экологической медицины КГМУ: эналаприла малеат, лозартан калия и резвератрол. Ингибитор АПФ эналаприла малеат и блокатор АТ₁-рецепторов лозартан калия («Рениприл» и «Блоктран» производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства») вводили внутривенно в дозах 0,5 мг/кг и 6 мг/кг соответственно, резвератрол («Greensyn», Guangzhou Ltd.) вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг ежедневно однократно в сутки в течение восьми недель, что соответствует данным доступной литературы и выявляет эффективное эндотелиопротективное действие данных препаратов в экспериментах, ранее проведенных в нашей лаборатории [9].

Группой контроля являлась группа животных с экспериментальным ОП, не получавших фармакологической коррекции. В группу интактных крыс входили ложнопериоперированные животные (ложная операция овариэктомии без удаления яичников).

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) и ошибки среднего (m). «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты ЛДФ позволили констатировать достоверно более низкий уровень микроциркуляции в костной ткани у крыс через восемь недель после овариэктомии ($61,5 \pm 3,7$ ПЕ; $n=42$) по сравнению с интактными животными ($100,5 \pm 4,4$ ПЕ; $n=30$).

В ответ на системное введение ацетилхолина и нитропрусида наблюдали снижение микроциркуляции с последующей нормализацией показателей кровотока. Так, уменьшение уровня микроциркуляции при проведении пробы ЭЗВД в группе интактных животных в среднем составило $46,7 \pm 3,8\%$ от исходных показателей, в группе крыс с экспериментальным ОП – $38,9 \pm 3,8\%$. При проведении реакции ЭНВД уровень микроциркуляции в группе интактных крыс снизился в среднем на $29,0 \pm 3,5\%$ от исходного значения, в группе контрольных животных – на $27,3 \pm 5,3\%$.

В группе интактных животных получили $KЭД=1,3 \pm 0,2$, в группе крыс с экспериментальным ОП $KЭД$ был статистически значимо больше и составлял $2,4 \pm 0,2$.

Генерализованные остеопоротические изменения в костях скелета были гистологически подтверждены у всех крыс через восемь недель после овариэктомии: наблюдалось истончение костных трабекул и расширение межтрабекулярного пространства (рис. 1). Кроме того, в отдельных гистологических препаратах отмечались микропереломы костных трабекул. О прижизненном возникновении микропереломов судили по прорастанию соединительной ткани в месте перелома трабекулы.

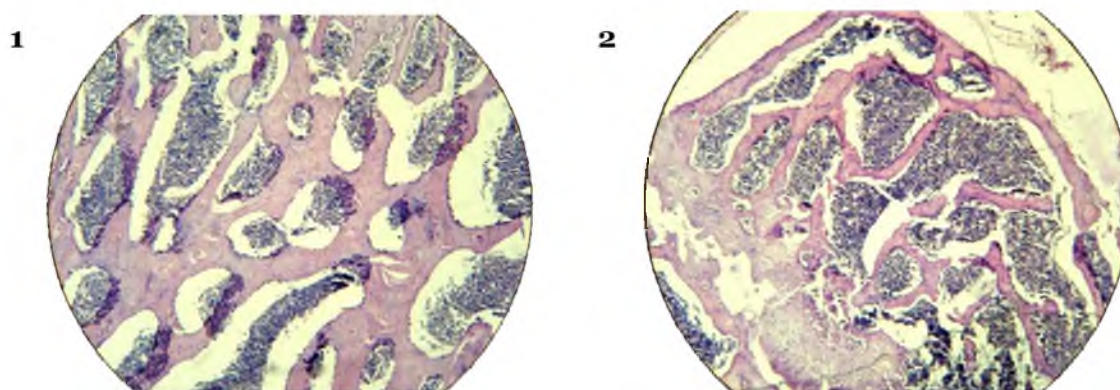


Рис. 1. Морфологическая картина срезов проксимальных метафизов бедренных костей крыс (окр. Гематоксилин-эозином, ув. 100)

Примечание: 1 – срез у интактной крысы; 2 – срез у крысы с остеопорозом

Объективной мерой оценки развития ОП через восемь недель после билатеральной овариэктомии стало достоверное уменьшение средней ширины костных трабекул в изучаемой локализации. Так, средняя ширина костных трабекул в проксимальном метафизе бедра у крыс с экспериментальным ОП ($61,7 \pm 1,2$ мкм) была меньше показателя интактных животных ($97,7 \pm 1$ мкм) на $36,8\%$.

При анализе активности изучаемых препаратов было обнаружено, что эналаприл $0,5$ мг/кг, лозартан 6 мг/кг и резвератрол 2 мг/кг эффективно предотвращали снижение уровня регионарного кровотока в костной ткани бедра, сохраняя значения микроциркуляции на уровне интактных крыс: результаты ЛДФ в группах крыс, получавших эналаприл ($93,3 \pm 4,4$ ПЕ; $n=35$), лозартан ($100,0 \pm 2,3$ ПЕ; $n=35$) и резвератрол ($91,0 \pm 12,8$ ПЕ, $n=20$), не отличались от таковых у интактных животных ($p > 0,1$) и не различались между собой ($p > 0,1$), а также достоверно отличались от показателей в контрольной группе ($p < 0,05$).

Было выявлено, что эналаприл, лозартан и резвератрол приводили пропорции между площадями треугольников над кривыми восстановления уровня микроциркуляции в кости в ответ на введение нитропрусида и ацетилхолина к таковым у интактных животных. Тем самым изучаемые препараты статистически значимо снижали $KЭД$ до значений $1,6 \pm 0,1$, $1,5 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,2$ соответственно.

При световой микроскопии срезов костей скелета у крыс, получавших лечение, обнаружили сохранение структуры костной ткани и большую ширину костных трабекул, чем у крыс с ОП, не получавших лечения. Выявили, что эналаприл, лозартан и резвератрол препятствовали снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным ОП, однако средняя ширина трабекул не достигала значения интактных крыс (рис. 2). Эналаприл, лозартан и резвератрол оказывали статистически значимое влияние на среднюю ширину костных трабекул: эналаприл увеличивал ширину

трабекул в среднем на 22,7%, лозартан – на 37,4%, резвератрол – на 45,9% по сравнению с крысами, страдающими ОП.

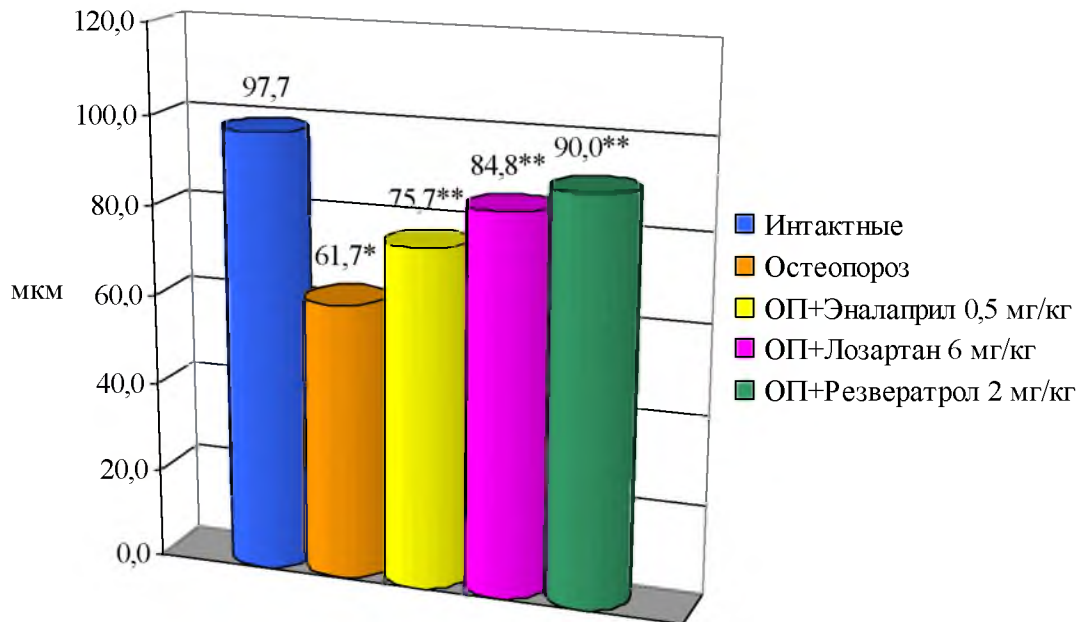


Рис. 2. Влияние эналаприла, лозартана и резвератрола на среднюю ширину костных трабекул проксимального метафиза бедренной кости через 8 недель после билатеральной овариэктомии

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных;
** – $p < 0,05$ по сравнению с группой крыс с остеопорозом

Обсуждение результатов. Для поддержания гомеостаза кости чрезвычайно важны развитие функционально полноценного микроциркуляторного русла и общее состояние регионарной микроциркуляции в костной ткани. Ухудшение кровоснабжения костной ткани может приводить к развитию таких патологий опорно-двигательного аппарата, как остеонекроз [12], остеомиелит [17] или остеопороз [11, 18].

Эндотелий в зрелой сосудистой сети играет центральную регуляторную роль, обеспечивая связь с остальными слоями стенки сосуда и адекватно отвечая на их потребности выделением медиаторов [3]. Таким образом, по нашему мнению, эндотелий сосудов костной ткани, являясь неотъемлемой частью кости, во многом определяет состояние регионарной микроциркуляции, а также тем самым отвечает за поддержание гомеостаза в кости.

Данное положение подтверждается работами ряда авторов, утверждающих, например, что VEGF (ключевой регулятор каскада событий, приводящих к формированию и развитию сосудистой системы) играет значительную роль в процессах ремоделирования [13] и репарации повреждений [14] костной ткани. Так, было продемонстрировано, что ингибирование VEGF приводит к увеличению ширины феморальной и тиббиальной ростковых зон, снижению интенсивности ангиогенеза в ростковых зонах, потере кровеносных сосудов в метафизарной зоне, а также уменьшению образования трабекулярной структуры кости [13] и интенсификации резорбции губчатой костной ткани [15].

В настоящее время ведется активное изучение препаратов, обладающих эндотелиопротективными свойствами, а также формулируются возможные патогенетические механизмы их воздействия на сосудистый эндотелий.

В частности, один из возможных путей протективного влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением метаболизма брадикинина: блокада тканевого АПФ приводит не только к уменьшению синтеза АТ-2, но и замедлению деградации брадикинина. Также под действием данных препаратов возможно снижение базальной и инсулин-индуцированной секреции эндотелина-1 и увеличение продукции NO.

Эндотелиопротективное влияние антагонистов ангиотензиновых рецепторов



реализуется, по-видимому, за счет блокады АТ₁-рецепторов, что ведет к уменьшению продукции супероксидных радикалов, снижению степени связывания NO и его накоплению. Так как стимуляция АТ₁-рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция АТ₂-рецепторов приводит к вазодилатации и усилению натрийуреза за счет активации системы брадикинина, NO и цГМФ, то эффект АТ₂ (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, с какими рецепторами он преимущественно взаимодействует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады АТ₁-рецепторов создаются благоприятные условия для интенсифицированного функционирования свободных АТ₂-рецепторов, что приводит к накоплению NO.

Представитель группы фитоалексинов резвератрол вызывает эндотелийзависимое расслабление кровеносных сосудов посредством усиления выработки оксида азота и последующего увеличения уровня цГМФ. Вместе с тем данные эффекты ослабляются при введении конкурентных ингибиторов NO-синтазы N^G-мометил-L-аргинина и N^G-нитро-L-аргинина. Известно, что краткосрочное воздействие на эндотелиоциты резвератрола в невысоких концентрациях (1-10 μM) увеличивает количество производимого оксида азота, что объясняется краткосрочным повышением активности eNOS и сокращением продукции супероксидов в эндотелии. Резвератрол стимулирует в хронологическом порядке экспрессию eNOS и VEGF. Напротив, ингибирование выработки NO ингибиторами eNOS существенным образом снижает митогенные и ангиогенные эффекты, стимулируемые VEGF.

Определенный вклад при гипозэстрогениндуцированной эндотелиальной дисфункции вносят эстрогенные свойства резвератрола. Резвератрол связывается с рецепторами эстрогена, активируя тем самым процесс матричного синтеза чувствительных к эстрогену генов-репортеров. У крыс с удаленными яичниками резвератрол действует как агонист рецептора эстрогена. Кроме того, резвератрол усиливает степень сосудистой релаксации, зависящей от эндотелина (в ответ на ацетилхолин) и подобно эстрадиолу предотвращает возможность снижения прочности костной ткани.

На основании изложенного нами была сформулирована гипотеза, согласно которой качество процессов ремоделирования и репаративной регенерации костной ткани находится в прямой зависимости от качества функционирования эндотелия сосудов, определяющего уровень регионарной микроциркуляции в костной ткани. Этой концепции мы придерживались в ходе выполнения наших исследований.

Комплекс патологических изменений, обнаруженный через восемь недель после билатеральной овариэктомии у самок крыс линии Вистар, подтверждает предложенную нами теорию развития остеопороза: эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляторного русла костной ткани, ухудшая кровоснабжение кости, принимает участие в разобщении процессов костного ремоделирования и, как следствие, развитию генерализованного остеопороза.

В подтверждение предложенной теории эналаприл, лозартан и резвератрол, усиливая эндотелийзависимое расслабление сосудов костной ткани, нормализовали показатели КЭД, приводя их к значениям интактных животных. Изучаемые препараты повышали уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра до значений, достоверно не отличающихся от таковых у интактных крыс. Препараты также оказывали статистически значимое влияние на среднюю ширину костных трабекул по сравнению с крысами, страдающими остеопорозом.

Таким образом, ингибитор АПФ эналаприл, блокатор АТ₁-рецепторов лозартан, а также представитель группы фитоалексинов резвератрол, оказывая эндотелиопротективное воздействие на эндотелий микроциркуляторного русла костной ткани, эффективно предотвращают снижение регионарного кровоснабжения в костной ткани при экспериментальном остеопорозе и обладают остеопротективным действием, заключающимся в положительном влиянии указанных препаратов на процессы костного ремоделирования и остеорепарации.

Из этого следует, что спектр плейотропного действия препаратов с доказанной эндотелиопротективной активностью может быть расширен за счет добавления остеопротективного элемента, что, однако, требует проведения дополнительных исследований.



Выводы

1. Через восемь недель после билатеральной овариэктомии у самок крыс линии Вистар развивается нарушение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла костной ткани, свидетельством чего является увеличение коэффициента эндотелиальной дисфункции, рассчитанного по результатам лазерной доплеровской флоуметрии в костной ткани, до $2,4 \pm 0,2$ по сравнению с $1,3 \pm 0,2$ у интактных животных. Значительно ухудшается регионарный кровоток в костной ткани ($61,5 \pm 3,7$ ПЕ по сравнению с $100,5 \pm 4,4$ ПЕ у интактных крыс), что приводит к развитию генерализованного остеопороза, сопровождающегося истончением костных трабекул в среднем на 36,8% и возникновением в них микропереломов.

2. Эналаприл в дозе 0,5 мг/кг на модели билатеральной овариэктомии имеет выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до $1,6 \pm 0,1$, предотвращает снижение уровня микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на значениях, не отличающихся от интактных крыс ($93,3 \pm 4,5$ ПЕ), а также, увеличивая ширину костных трабекул в среднем на 22,7% по сравнению с группой крыс с остеопорозом и предотвращая возникновение микропереломов, обладает остеопротективным действием.

3. Лозартан в дозе 6 мг/кг после билатеральной овариэктомии, обладая выраженным эндотелиопротективным действием, снижает коэффициент эндотелиальной дисфункции до $1,5 \pm 0,2$; препарат эффективно предотвращает снижение показателей кровотока в костной ткани бедра, удерживая его на уровне интактных животных ($100,0 \pm 2,3$ ПЕ), и имеет выраженное остеопротективное действие, увеличивая ширину костных трабекул в среднем на 37,4%.

4. Резвератрол в дозе 2 мг/кг на выбранной модели патологии имеет выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до $1,3 \pm 0,2$, предотвращает снижение уровня микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на уровне интактных крыс ($91,0 \pm 12,8$ ПЕ), а также, увеличивая ширину костных трабекул в среднем на 45,9% по сравнению с группой крыс с остеопорозом и предотвращая возникновение микропереломов, обладает остеопротективным действием.

Литература

1. Беневоленская, Л. И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Галаган, М. Е., Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников / М.Е. Галаган, А. В. Широколова, А. Ф. Ванин // *Вопр. мед. химии.* – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
3. Марков, Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // *Патол. Физиология и эксперим. Терапия.* – 2005. – № 4. – С. 5-9.
4. Покровский, М.В. и др. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК⁷ А61В 5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.
5. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции / М.В. Корочкин, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова и др. // *Аллергология и иммунология.* – 2008. – Т. 9., № 3. – С. 327.
6. Файтельсон, А. В. И др. Пат. 62505 Российская Федерация, МПК⁷ А61В 17/68. Канюлированный стержень-кондуктор для проведения экспериментальных измерений / заявители и патентообладатели Файтельсон А.В., Гудырев О.С. – № 2006144474/22; заявл. 13.12.06; опубл. 27.04.07, Бюл. № 12. – 3 с.: ил.
7. Файтельсон, А. В. И др. Пат. 62512 Российская Федерация, МПК⁷ А61D 3/00. Стол для хирургических манипуляций на мелких лабораторных животных / заявители и патентообладатели Файтельсон А.В., Гудырев О.С. – № 2006144475/22; заявл. 13.12.06; опубл. 27.04.07, Бюл. № 12. – 4 с.: ил.
8. Эндотелий костных сосудов как мишень фармакологического воздействия при экспериментальном остеопорозе // А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский и др. // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2009. – № 5 (110). – С. 116-121.
9. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, М.М. Корнеев и др. // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2006. – № 9 (90). – С. 150-152.



10. Alagiakrishnan, K. Role of vascular factors in osteoporosis / K. Alagiakrishnan, A. Juby, D. Hanley et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 58. – P. 362-366.
11. Changes in trabecular bone, hematopoiesis and bone marrow vessels in aplastic anemia, primary osteoporosis, and old age: a comparative histomorphometric study / R. Burkhardt, G. Kettner, W. Bohm et al. // *Bone.* – 1987. – Vol. 8. – P. 157-164.
12. Childs, S.G. Osteonecrosis: death of bone cells / S.G. Childs // *Orthop. Nurs.* – 2005. – Vol. 24. – P. 295-301.
13. Conditional inactivation of VEGF-A in areas of collagen2a1 expression results in embryonic lethality in the heterozygous state / J.J. Haigh, H.P. Gerber, N. Ferrara, E.F. Wagner // *Development.* – 2000. – Vol. 127. – P. 1445-1453.
14. Effect of vascular endothelial growth factor in fracture healing / T.W. Chu, Z.G. Wang, P.F. Zhu et al. // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai KeZaZhi.* – 2002. – Vol. 16. – P. 75-78.
15. Increase of both angiogenesis and bone mass in response to exercise depends on VEGF / Z. Yao, M.H. Lafage-Proust, J. Plouet et al. // *J. Bone. Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1471-1480.
16. Laursen J. B., Rajagopalan S., Galis Z. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 588-593.
17. Lazzarini, L. Long Bone Osteomyelitis / L. Lazzarini, F. De Lalla, J.T. Mader // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2002. – Vol. 4. – P. 439-445.
18. Role of vascular factors in osteoporosis / K. Alagiakrishnan, A. Juby, D. Hanley et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 58. – P. 362-366.

OSTEOPROTECTIVE ACTION OF ENALAPRIL, LOSARTAN AND RESVERATROL IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS

**O.S. GUDYREV¹, A.V. FAITELSON¹
M.V. POKROVSKIY², A.V. IVANOV¹
N.U. KOKLINA¹, N.V. STABROVSKAYA¹
A.S. VANYAN¹, R.A. NARYKOV¹
D.S.R. RAJKUMAR¹**

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: gudyrev@mail.ru

During an investigation it has been shown, that in eight weeks after ovariectomy at females of white Wistar rats the disturbance of an osteal tissue endothelium function and deterioration of regional blood flow in a bone develops, resulting to occurrence of a generalized osteoporosis.

Enalapril, losartan and resveratrol, possessing the endothelioprotective action, effectively prevented a regional microcirculation level depression in an osteal tissue, conserving it at level of intact rats. It has allowed to sustain at adequate level processes of an osteal remodeling, that has shown in retardation of an osteal trabecules thinning and prevention of microfractures occurrence in them.

Key words: osteoporosis, microcirculation, endothelial dysfunction, enalapril, losartan, resveratrol.