



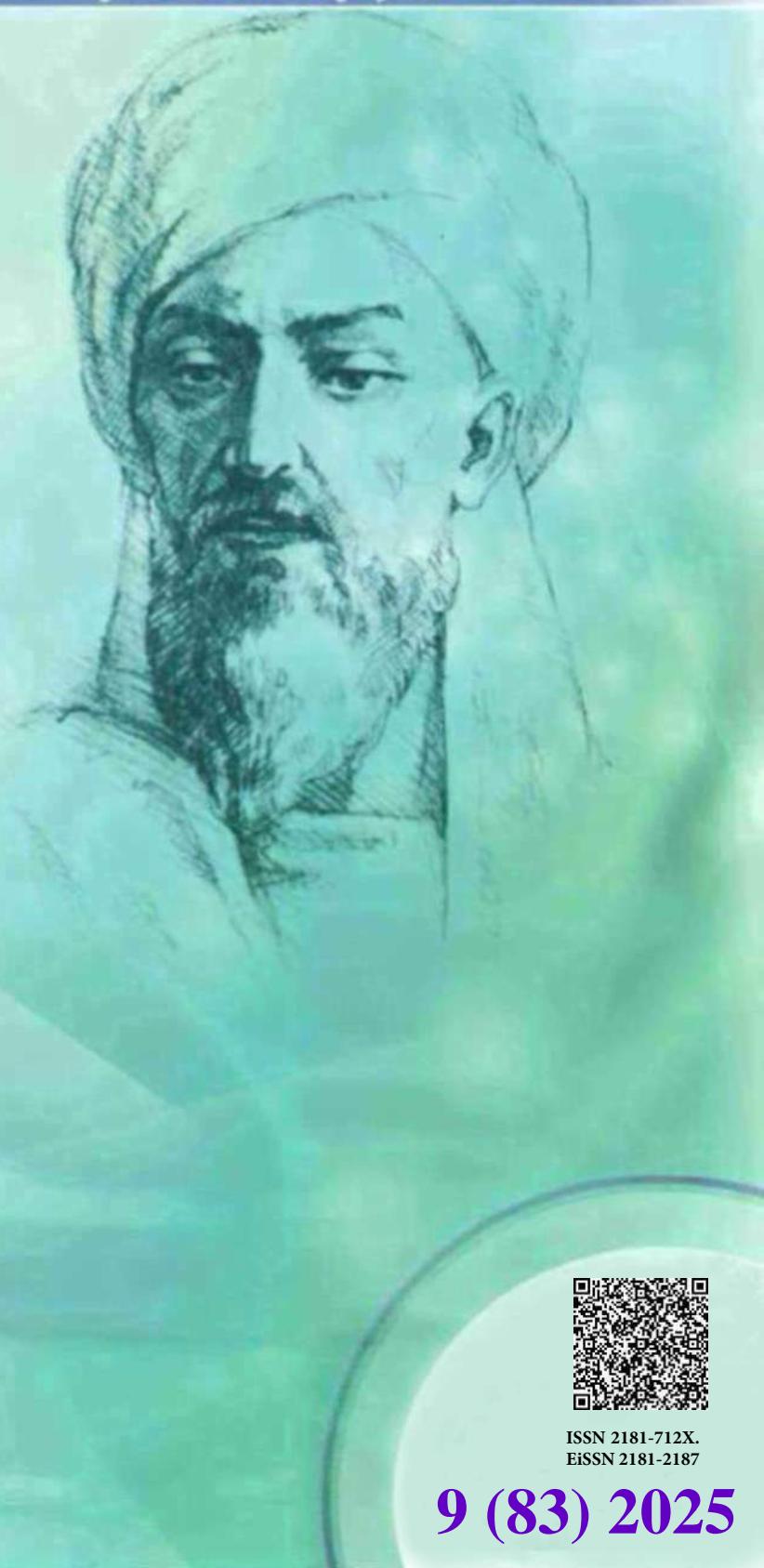
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

9 (83) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ

А.А. АБДУМАЖИДОВ

Р.Б. АБДУЛЛАЕВ

Л.М. АБДУЛЛАЕВА

А.Ш. АБДУМАЖИДОВ

М.А. АБДУЛЛАЕВА

Х.А. АБДУМАДЖИДОВ

Б.З. АБДУСАМАТОВ

М.М. АКБАРОВ

Х.А. АКИЛОВ

М.М. АЛИЕВ

С.Ж. АМИНОВ

Ш.Э. АМОНОВ

Ш.М. АХМЕДОВ

Ю.М. АХМЕДОВ

С.М. АХМЕДОВА

Т.А. АСКАРОВ

М.А. АРТИКОВА

Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)

Е.А. БЕРДИЕВ

Б.Т. БУЗРУКОВ

Р.К. ДАДАБАЕВА

М.Н. ДАМИНОВА

К.А. ДЕХКОНОВ

Э.С. ДЖУМАБАЕВ

А.А. ДЖАЛИЛОВ

Н.Н. ЗОЛОТОВА

А.Ш. ИНОЯТОВ

С. ИНДАМИНОВ

А.И. ИСКАНДАРОВ

А.С. ИЛЬЯСОВ

Э.Э. КОБИЛОВ

А.М. МАННАНОВ

Д.М. МУСАЕВА

Т.С. МУСАЕВ

М.Р. МИРЗОЕВА

Ф.Г. НАЗИРОВ

Н.А. НУРАЛИЕВА

Ф.С. ОРИПОВ

Б.Т. РАХИМОВ

Х.А. РАСУЛОВ

Ш.И. РУЗИЕВ

С.А. РУЗИБОЕВ

С.А. ГАФФОРОВ

С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)

Ж.Б. САТТАРОВ

Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)

И.А. САТИВАЛДИЕВА

Ш.Т. САЛИМОВ

Д.И. ТУКСАНОВА

М.М. ТАДЖИЕВ

А.Ж. ХАМРАЕВ

Б.Б. ХАСАНОВ

Д.А. ХАСАНОВА

Б.З. ХАМДАМОВ

Э.Б. ХАККУЛОВ

А.М. ШАМСИЕВ

А.К. ШАДМАНОВ

Н.Ж. ЭРМАТОВ

Б.Б. ЕРГАШЕВ

Н.Ш. ЕРГАШЕВ

И.Р. ЮЛДАШЕВ

Д.Х. ЮЛДАШЕВА

А.С. ЮСУПОВ

Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ

М.Ш. ХАКИМОВ

Д.О. ИВАНОВ (Россия)

К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)

DONG JINCHENG (Китай)

КУЗАКОВ В.Е. (Россия)

Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)

В.А. МИТИШ (Россия)

В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)

О.В. ПЕШИКОВ (Россия)

А.А. ПОТАПОВ (Россия)

А.А. ТЕПЛОВ (Россия)

Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)

А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)

С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)

Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)

Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)

Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)

А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)

Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)

Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)

У.К. КАЮМОВ (Тошкент)

Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)

А.А. НОСИРОВ (Ташкент)

А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)

Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)

Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (84)

2025

октябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.09.2025, Accepted: 06.10.2025, Published: 10.10.2025

УДК 616.71-007.23+616-092.9

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОЙ ОСТЕОПАТИИ С ЭКСПРЕССИЕЙ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Хасанов Азиз Батирович E-mail: Hasanova@mail.ru

Юсупов Шухрат Абдурассолович <https://orcid.org/0000-0002-6539-240X>

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г. Самарканд,
ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ Резюме

Целью исследования явилось изучение иммуногистохимических и морфофункциональных особенностей костной ткани при аллоксановой остеопатии и оценка эффективности коррекции с применением глюконата кальция и сульфатированных гликозаминогликанов.

Эксперимент проведен на 48 крысах, разделенных на 4 группы: контроль, аллоксан-индуцированный диабет без лечения, терапия глюконатом кальция и комбинированная терапия глюконатом кальция с гликозаминогликанами. Изучали морфометрию костной ткани, экспрессию коллагена I, остеокальцина, остеопротегерина (OPG) и лиганды рецептора RANK (RANKL), а также биохимические показатели сыворотки крови и минеральную плотность костей (BMD).

Аллоксан-индуцированный диабет сопровождался выраженными морфологическими изменениями — снижением толщины трабекул, площади остеоидов и количества остеобластов, уменьшением экспрессии коллагена I, остеокальцина и OPG при повышении уровня RANKL. Отмечалось снижение концентрации кальция и фосфора, повышение активности щелочной фосфатазы и гипергликемия, а также достоверное уменьшение BMD бедренной кости и позвонков. Комбинированная терапия глюконатом кальция и сульфатированными гликозаминогликанами способствовала нормализации биохимических показателей, восстановлению структуры кости и повышению минеральной плотности.

Совместное применение кальция и сульфатированных гликозаминогликанов оказывает выраженное остеопротективное действие при аллоксановой остеопатии, восстанавливая баланс костного ремоделирования и улучшая структурно-функциональное состояние костной ткани. Полученные данные подтверждают перспективность данного сочетания для профилактики и коррекции диабет-ассоциированных остеопенических состояний.

Ключевые слова: аллоксановая остеопатия, коллаген I, остеокальцин, остеопротегерин, RANKL, кальций, сульфатированные гликозаминогликаны, минеральная плотность кости.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF BONE TISSUE IN ALLOXAN OSTEOPATHY WITH EXPRESSION OF BONE REMODELING MARKERS

Aziz Batirovich Khasanov E-mail: Hasanova@mail.ru

Shukhrat Abdurassulovich Yusupov <https://orcid.org/0000-0002-6539-240X>

Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand,
18 Amir Temur Street, Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ Resume

The aim of the study was to examine the immunohistochemical and morphofunctional characteristics of bone tissue in alloxan osteopathy and evaluate the effectiveness of correction using calcium gluconate and sulfated glycosaminoglycans. The experiment was conducted on 48 rats divided into four groups: control, alloxan-induced diabetes without treatment, calcium gluconate therapy, and combination therapy with calcium gluconate and glycosaminoglycans. Bone

morphometry, the expression of collagen I, osteocalcin, osteoprotegerin (OPG), and RANK receptor ligand (RANKL), as well as serum biochemical parameters and bone mineral density (BMD), were studied.

Alloxan-induced diabetes was accompanied by significant morphological changes, including decreased trabecular thickness, osteoid area, and osteoblast count, decreased expression of collagen I, osteocalcin, and OPG, and increased RANKL levels. Decreased calcium and phosphorus concentrations, increased alkaline phosphatase activity, and hyperglycemia were observed, as well as a significant decrease in femur and vertebral BMD. Combination therapy with calcium gluconate and sulfated glycosaminoglycans helped normalize biochemical parameters, restore bone structure, and increase bone mineral density.

The combined use of calcium and sulfated glycosaminoglycans has a pronounced osteoprotective effect in alloxan osteopathy, restoring the balance of bone remodeling and improving the structural and functional state of bone tissue. The obtained data confirm the potential of this combination for the prevention and correction of diabetes-associated osteopenic conditions.

Keywords: *alloxan osteopathy, collagen I, osteocalcin, osteoprotegerin, RANKL, calcium, sulfated glycosaminoglycans, bone mineral density.*

SUYAK QAYTA TIKLANISHI MARKERLARINING EKSPRESIYASI BILAN ALLOKSAN OSTEOPATIYASIDA SUYAK TO'QIMASINING IMMUNOHISTOKIMYOVİY XUSUSİYATLARI

Aziz Batirovich Xasanov E-mail: HasanovA@mail.ru

Shuxrat Abdurasulovich Yusupov <https://orcid.org/0000-0002-6539-240X>

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti, O'zbekiston, Samarqand,
Amir Temur ko'chasi, 18, Tel: +99818 66 2330841 Elektron pochta: sammu@sammu.uz

✓ Rezyume

Tadqiqotning maqsadi alloxan osteopatiyasida suyak to'qimasining immunohistokimyoviy va morfofunktional xususiyatlarini o'rganish va kaltsiy glyukonat va sulfatlangan glikozaminoglikanlar yordamida tuzatish samaradorligini baholash edi. Tajriba to'rt guruhga bo'lingan 48 ta kalamushda o'tkazildi: nazorat guruhi, davolanmasdan alloksan keltirib chiqaradigan diabet, kaltsiy glyukonat terapiyasi va kaltsiy glyukonat va glikozaminoglikanlar bilan kombinatsiyalangan terapiya. Suyak morfometriyasi, kollagen I, osteokalsin, osteoprotegerin (OPG) va RANK retseptor ligandi (RANKL) ning ifodalaniishi, shuningdek, zardob biokimyoviy parametrlari va suyak mineral zichligi (BMD) o'rganildi.

Alloxan keltirib chiqaradigan diabet sezilarli morfologik o'zgarishlar bilan birga keldi, jumladan, trabekulyar qalinlik, osteoid maydoni va osteoblastlar sonining kamayishi, kollagen I, osteokalsin va OPG ekspressiyasining pasayishi va RANKL darajasining oshishi. Kaltsiy va fosfor konsentratsiyasining pasayishi, ishqoriy fosfataza faolligining oshishi va giperglykemiya, shuningdek, son va umurtqali BMD ning sezilarli darajada pasayishi kuzatildi. Kaltsiy glyukonat va sulfatlangan glikozaminoglikanlar bilan kombinatsiyalangan terapiya biokimyoviy parametrlarni normallashtirishga, suyak tuzilishini tiklashga va suyak mineral zichligini oshirishga yordam berdi.

Kaltsiy va sulfatlangan glikozaminoglikanlarni birgalikda qo'llash alloksan osteopatiyasida sezilarli osteoprotektiv ta'sirga ega bo'lib, suyaklarning qayta tuzilishi muvozanatini tiklaydi va suyak to'qimasining strukturaviy va funktsional holatini yaxshilaydi. Olingan ma'lumotlar diabet bilan bog'liq osteopenik holatlarning oldini olish va tuzatish uchun ushbu kombinatsiyaning salohiyatini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: *alloksan osteopatiyasi, kollagen I, osteokalsin, osteoprotegerin, RANKL, kaltsiy, sulfatlangan glikozaminoglikanlar, suyak mineral zichligi.*

Актуальность

Аллоксановая остеопатия представляет собой экспериментальную модель нарушений костного обмена, развивающихся на фоне сахарного диабета [1, 5]. Известно, что хроническая гипергликемия вызывает глубокие метаболические и морфофункциональные изменения в костной ткани, приводящие к снижению её прочности и ремоделирующей активности [1, 7]. Изучение механизмов этих изменений имеет важное значение для понимания

патогенеза диабетической остеопатии и разработки эффективных методов профилактики и реабилитации пациентов с сахарным диабетом [5, 9].

Иммуногистохимические методы позволяют оценить локальную экспрессию ключевых белков, регулирующих процессы костного ремоделирования, таких как коллаген I, остеокальцин, остеопротерин (OPG) и лиганд рецептора RANK (RANKL) [2, 3, 4, 10]. Эти молекулы являются основными маркерами активности остеобластов и остеокластов, а их соотношение отражает баланс между процессами костеобразования и резорбции [3, 7].

При аллоксановой остеопатии ожидается нарушение этого баланса, выражющееся в снижении синтеза коллагена I и остеокальцина на фоне изменения экспрессии системы OPG/RANKL, что способствует развитию остеопенических и остеопоротических изменений [1, 3, 5, 10]. Выявление данных закономерностей на иммуногистохимическом уровне позволит глубже понять патогенетические механизмы диабет-ассоциированной ломкости костей и оптимизировать подходы к их профилактике и терапии [6, 7, 9].

Таким образом, исследование иммуногистохимических особенностей костной ткани при аллоксановой остеопатии является актуальным направлением экспериментальной морфологии и медицинской реабилитации, направленным на поиск патогенетических мишеней для восстановления структурно-функциональной целостности костной ткани при сахарном диабете [1, 3, 5, 9].

Цель исследования: изучить иммуногистохимическую экспрессию коллагена I, остеокальцина, OPG и RANKL в костной ткани крыс при аллоксановой остеопатии и оценить влияние моно- и комбинированной терапии (глюконат кальция, ГАГ) на остеобластическую активность и баланс костного ремоделирования.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 48 белых крысах-самцах, которые были разделены на четыре группы по 12 животных в каждой (таблица 1). Аллоксановая остеопатия моделировалась однократным введением аллоксана, после чего проводилось исследование влияния терапии глюконатом кальция и сульфатированными гликозаминогликанами (ГАГ) на морфологическое состояние костной ткани.

Таблица 1.

Распределение животных по группам исследования

Группа	Характеристика животных и вмешательство
Контроль	Интактные животные без воздействия
Аллоксан	Животные с моделированным сахарным диабетом без терапии
Аллоксан + Са	Аллоксан-индуцированный диабет, терапия глюконатом кальция (100 мг/кг/сут, перорально)
Аллоксан + Са + ГАГ	Аллоксан-индуцированный диабет, комбинированная терапия глюконатом кальция и сульфатированными ГАГ (10 мг/кг/сут, внутримышечно)

В эксперимент было включено 48 белых беспородных крыс-самцов массой 180–220 г, находившихся в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, свободным доступом к воде и стандартному гранулированному корму. Все животные были клинически здоровы перед началом эксперимента. Крысы были рандомизированно разделены на четыре группы по 12 особей в каждой. Контрольная группа — интактные животные, не подвергавшиеся введению аллоксана и лечебным воздействиям. Группа “Аллоксан” — животные с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом без последующей терапии. Группа “Аллоксан + Са” — крысы с аллоксановым диабетом, получавшие терапию глюконатом кальция в дозе 100 мг/кг/сут перорально. Группа “Аллоксан + Са + ГАГ” — животные с аллоксановым диабетом, получавшие комбинированное лечение глюконатом кальция (100 мг/кг/сут, перорально) и сульфатированными гликозаминогликанами (10 мг/кг/сут, внутримышечно). Состояние животных ежедневно контролировалось с учётом массы тела, уровня глюкозы крови и общего поведения. Все процедуры выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными и международными рекомендациями “European Convention for the

После завершения эксперимента костные образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили декальцинацию, обезвоживание и заливку в парафин. Срезы окрашивали с использованием антител против коллагена I, остеокальцина, остеопротегерина (OPG) и лиганды рецептора RANK (RANKL). Визуализация иммунопозитивных структур осуществлялась методом пероксидазной системы с использованием диаминобензидина (DAB) в качестве хромогена.

Экспрессию исследуемых белков оценивали полуколичественно по шкале интенсивности окрашивания (0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – выраженное). Для оценки баланса процессов костного ремоделирования дополнительно рассчитывали соотношение OPG/RANKL как индикатор преобладания костеобразования или резорбции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для оценки различий между группами применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим пост-хок тестом (Тьюки); статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результат и обсуждения

В ходе проведённого экспериментального исследования были получены данные, характеризующие морфофункциональные, иммуногистохимические и биохимические изменения костной ткани при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, а также эффект коррекции с помощью кальция и сульфатированных гликозаминогликанов. Ниже представлены результаты морфометрического анализа, иммуногистохимической экспрессии маркеров костного обмена, биохимических показателей сыворотки крови и минеральной плотности кости в исследуемых группах.

Таблица 2.

Морфометрические показатели костной ткани ($M \pm SD$)

Группа	Толщина трабекул, мкм	Площадь остеоидов, %	Кол-во остеобластов / поле зрения
Контроль	125 ± 8	$15,4 \pm 1,2$	$18,2 \pm 1,4$
Аллоксан 7 сут	$104 \pm 7^*$	$12,1 \pm 1,0^*$	$15,3 \pm 1,2^*$
Аллоксан 14 сут	$92 \pm 6^{**}$	$10,3 \pm 0,8^{**}$	$13,1 \pm 1,1^{**}$
Аллоксан 28 сут	$81 \pm 5^{**}$	$8,5 \pm 0,7^{**}$	$11,2 \pm 0,9^{**}$
Аллоксан + Са	$102 \pm 7^*$	$11,6 \pm 0,9^*$	$14,8 \pm 1,1^*$
Аллоксан + ГАГ	$110 \pm 6^*$	$13,2 \pm 0,8^*$	$16,4 \pm 1,0^*$
Аллоксан + Са+ГАГ	118 ± 5	$14,6 \pm 0,9$	$17,6 \pm 0,9$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

В таблице 2 представлены результаты морфометрического анализа костной ткани крыс при аллоксановой остеопатии и на фоне различных вариантов терапии. У животных с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом наблюдалось постепенное истончение костных трабекул, снижение площади остеоидов и уменьшение числа остеобластов по мере увеличения продолжительности патологического процесса (7, 14 и 28 суток). Уже на 7-е сутки толщина трабекул снижалась на 17% ($p < 0,05$), а к 28-м суткам — на 35% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем.

Назначение глюконата кальция частично восстанавливало морфометрические параметры: толщина трабекул и площадь остеоидов увеличивались на 20–25% относительно нелеченых животных.

Более выраженный положительный эффект отмечен при применении сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ), особенно в комбинации с кальцием, где показатели приближались к контрольным значениям: толщина трабекул — 118 ± 5 мкм, площадь остеоидов — $14,6 \pm 0,9\%$, количество остеобластов — $17,6 \pm 0,9$.

Аллоксановая остеопатия сопровождается выраженными деструктивными изменениями костной ткани, проявляющимися истончением трабекул, снижением остеоидообразования и

уменьшением числа остеобластов. Применение глюконата кальция оказывает умеренное нормализующее действие, тогда как комбинированная терапия кальцием и сульфатированными гликозаминогликанами обеспечивает наибольшую морфологическую стабилизацию костной ткани, восстанавливая показатели до уровней, близких к интактному контролю.

В таблице 3 представлены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии ключевых маркеров костного обмена — коллагена I, остеокальцина, остеопротегерина (OPG) и лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) — в костной ткани крыс при аллоксановой остеопатии и на фоне различных схем терапии. У животных с аллоксан-индуцированным диабетом отмечалось прогрессивное снижение экспрессии коллагена I, остеокальцина и OPG по мере увеличения длительности патологического процесса (7–28 суток), что указывает на подавление остеобластической активности и нарушение процессов костеобразования. Так, уровень коллагена I снизился с $3,8 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$), остеокальцина — с $3,6 \pm 0,2$ до $1,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$), а OPG — с $3,9 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$).

Одновременно наблюдалось значительное повышение экспрессии RANKL — с $1,8 \pm 0,2$ до $3,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$), что отражает активацию остеокластогенеза и преобладание процессов костной резорбции.

Таблица 3.

Иммуногистохимическая экспрессия маркеров костного обмена (баллы, $M \pm SD$)

Группа	Коллаген I	Остеокальцин	OPG (остеопротегерин)	RANKL
Контроль	$3,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$
Аллоксан 7 сут	$3,2 \pm 0,2^*$	$3,0 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,2^*$
Аллоксан 14 сут	$2,6 \pm 0,2^{**}$	$2,4 \pm 0,3^{**}$	$2,8 \pm 0,2^{**}$	$3,2 \pm 0,2^{**}$
Аллоксан 28 сут	$2,1 \pm 0,2^{**}$	$1,9 \pm 0,3^{**}$	$2,3 \pm 0,2^{**}$	$3,6 \pm 0,2^{**}$
Аллоксан + Са	$2,8 \pm 0,2^*$	$2,7 \pm 0,3^*$	$3,1 \pm 0,2^*$	$3,0 \pm 0,2^*$
Аллоксан + ГАГ	$3,3 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2^*$
Аллоксан + Са+ГАГ	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Применение глюконата кальция умеренно улучшало показатели, повышая экспрессию коллагена I и OPG и снижая RANKL, однако полное восстановление баланса наблюдалось только при комбинированной терапии глюконатом кальция и сульфатированными гликозаминогликанами (ГАГ). В этой группе экспрессия остеобластических маркеров (коллаген I — $3,6 \pm 0,2$; остеокальцин — $3,5 \pm 0,2$; OPG — $3,8 \pm 0,1$) была близка к контрольным значениям, а уровень RANKL снижался до $2,0 \pm 0,2$ балла.

Аллоксановая остеопатия сопровождается выраженным дисбалансом системы OPG/RANKL, снижением синтетической активности остеобластов и активацией остеокластической резорбции. Комбинированное применение глюконата кальция и сульфатированных гликозаминогликанов нормализует экспрессию маркеров костного ремоделирования и способствует восстановлению равновесия между процессами костеобразования и костной резорбции.

Таблица 4.

Биохимические показатели сыворотки крови ($M \pm SD$)

Группа	Кальций, ммол/л	Фосфор, ммол/л	ЩФ, Ед/л	Глюкоза, ммол/л
Контроль	$2,42 \pm 0,05$	$1,55 \pm 0,04$	94 ± 6	$5,1 \pm 0,3$
Аллоксан 7 сут	$2,18 \pm 0,04^*$	$1,38 \pm 0,04^*$	$116 \pm 7^*$	$14,8 \pm 0,6^{**}$
Аллоксан 14 сут	$2,09 \pm 0,03^{**}$	$1,31 \pm 0,03^{**}$	$128 \pm 8^{**}$	$16,2 \pm 0,7^{**}$
Аллоксан 28 сут	$1,96 \pm 0,03^{**}$	$1,25 \pm 0,03^{**}$	$135 \pm 9^{**}$	$15,4 \pm 0,8^{**}$
Аллоксан + Са	$2,22 \pm 0,04^*$	$1,41 \pm 0,04^*$	$112 \pm 7^*$	$11,2 \pm 0,6^*$
Аллоксан + ГАГ	$2,31 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,04$	104 ± 6	$10,8 \pm 0,5^*$
Аллоксан + Са+ГАГ	$2,38 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,03$	98 ± 6	$8,2 \pm 0,4^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.



В таблице 4 представлены данные биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных при аллоксан-индуцированном диабете и на фоне коррекции кальцием и гликозаминогликанами (ГАГ). У крыс с аллоксановым диабетом уже на 7-е сутки наблюдалось достоверное снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови ($p < 0,05$), сопровождающееся повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и резким ростом концентрации глюкозы ($p < 0,01$). К 14–28 суткам эти изменения усиливались: уровень кальция снизился до $1,96 \pm 0,03$ ммоль/л, фосфора — до $1,25 \pm 0,03$ ммоль/л, тогда как активность ЩФ достигала 135 ± 9 Ед/л, что отражает выраженное нарушение костного метаболизма и активацию процессов резорбции.

Назначение кальция животным с диабетом (группа «Аллоксан + Са») частично нормализовало показатели: уровень кальция и фосфора повышался, активность ЩФ снижалась, а гликемия уменьшалась до $11,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$). Аналогичный, но более выраженный эффект наблюдался при введении ГАГ и особенно при комбинированной терапии (Са + ГАГ), где все параметры приближались к контрольным значениям: кальций — $2,38 \pm 0,03$ ммоль/л, фосфор — $1,53 \pm 0,03$ ммоль/л, ЩФ — 98 ± 6 Ед/л, глюкоза — $8,2 \pm 0,4$ ммоль/л.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанное применение кальция и гликозаминогликанов оказывает выраженный нормализующий эффект на минеральный и углеводный обмен при аллоксановой остеопатии.

Таблица 5.

Минеральная плотность костной ткани (BMD), г/см ² (M ± SD)		
Группа	BMD (бедренная кость)	BMD (позвонки L3–L5)
Контроль	$0,157 \pm 0,005$	$0,168 \pm 0,005$
Аллоксан 7 сут	$0,142 \pm 0,004^*$	$0,152 \pm 0,004^*$
Аллоксан 14 сут	$0,128 \pm 0,004^{**}$	$0,137 \pm 0,004^{**}$
Аллоксан 28 сут	$0,114 \pm 0,003^{**}$	$0,123 \pm 0,004^{**}$
Аллоксан + Са	$0,135 \pm 0,004^*$	$0,145 \pm 0,004^*$
Аллоксан + ГАГ	$0,139 \pm 0,004^*$	$0,149 \pm 0,004^*$
Аллоксан + Са + ГАГ	$0,150 \pm 0,004$	$0,159 \pm 0,004$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

В таблице 5 представлены данные минеральной плотности костной ткани (BMD) в бедренной кости и позвонках L3–L5 у крыс с аллоксановым диабетом на различных этапах эксперимента и после коррекции с использованием кальция и сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ). У животных с аллоксановым диабетом наблюдается достоверное снижение BMD по сравнению с контрольной группой, что указывает на выраженное нарушение костного метаболизма. Уже на 7-е сутки после введения аллоксана плотность кости снижается на 9–10 % ($p < 0,05$), к 14-м суткам — на 18–19 % ($p < 0,01$), а к 28-м суткам — более чем на 25 % ($p < 0,01$) относительно контроля.

Введение кальция и гликозаминогликанов способствовало достоверному восстановлению минеральной плотности: при применении кальция или ГАГ BMD увеличивалась на 5–8 % по сравнению с нелеченными животными, а при комбинированной терапии (Са + ГАГ) показатели приближались к контрольным значениям как в бедренной кости ($0,150 \pm 0,004$ г/см²), так и в позвонках ($0,159 \pm 0,004$ г/см²).

Аллоксан-индуцированный диабет вызывает выраженную деминерализацию костной ткани, проявляющуюся снижением минеральной плотности как в бедренной кости, так и в позвонках. Применение кальция и сульфатированных гликозаминогликанов, особенно в сочетании, эффективно предотвращает развитие остеопенических изменений и способствует восстановлению костной массы.

Обсуждение: Результаты проведённого исследования подтвердили, что аллоксан-индуцированный диабет приводит к выраженным нарушениям костного метаболизма, что проявляется снижением содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, повышением активности щелочной фосфатазы, уменьшением минеральной плотности костной ткани (BMD) и нарушением экспрессии ключевых маркеров костного ремоделирования. Эти изменения отражают развитие диабетической остеопатии, которая характеризуется снижением остеобластической активности и усилением резорбции костной ткани.

Снижение уровня коллагена I, остеокальцина и остеопротегерина (OPG) на фоне повышения RANKL свидетельствует о дисбалансе в системе «OPG–RANKL–RANK», что ведёт к активации остеокластогенеза и разрушению костного матрикса. Подобные сдвиги описаны и другими авторами, которые отмечают, что хроническая гипергликемия и оксидативный стресс вызывают накопление продуктов гликирования (AGEs), нарушающих коллагеновую структуру кости и угнетающих остеобластическую дифференцировку.

Полученные данные согласуются с литературными сведениями о том, что у животных с аллоксановым диабетом происходит снижение экспрессии остеогенных белков и дефицит кальция вследствие нарушения гормональной регуляции (инсулина, паратормона и витамина D).

Применение кальция и сульфатированных гликозаминогликанов оказало выраженный протективный эффект на костную ткань. Отмечено повышение уровней коллагена I, остеокальцина и OPG, а также достоверное увеличение минеральной плотности кости. Комбинированное применение Са и ГАГ показало наилучшие результаты, приближая показатели к контрольным значениям. Вероятно, данный эффект связан с синергизмом механизмов действия: кальций обеспечивает субстрат для минерализации, тогда как гликозаминогликаны стимулируют синтез костного матрикса, модулируют сигнальные пути остеогенеза и уменьшают воспалительно-деструктивные изменения.

Таким образом, восстановление костного обмена при сочетанном введении кальция и ГАГ указывает на их потенциал в качестве патогенетически обоснованных средств профилактики и коррекции диабетической остеопатии. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию дозировок, длительности применения и изучение молекулярных механизмов их действия.

Выводы

Комплексное применение кальция и сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ) оказывает выраженное нормализующее влияние на костный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете. Результаты исследования показали, что сочетанное введение этих препаратов не только корректирует биохимические нарушения (гипокальциемию, гипофосфатемию, повышение щелочной фосфатазы), но и способствует восстановлению морфометрических и иммуногистохимических параметров костной ткани.

Отмечено увеличение толщины костных трабекул, площади остеоидов и количества остеобластов, что указывает на активацию процессов костеобразования. Параллельно наблюдается повышение экспрессии остеогенных маркеров — коллагена I, остеокальцина и остеопротегерина (OPG) — при снижении уровня RANKL, что свидетельствует о восстановлении баланса между остеобластической и остеокластической активностью.

Данные денситометрии подтвердили, что минеральная плотность костной ткани (BMD) у животных, получавших комбинацию кальция и ГАГ, приближалась к значениям интактного контроля. Это указывает на эффективное восстановление структурно-функционального состояния кости и предотвращение развития диабетической остеопатии.

Таким образом, комбинированное применение кальция и сульфатированных гликозаминогликанов оказывает комплексное патогенетически обоснованное действие — улучшает метаболизм костной ткани, нормализует процессы ремоделирования и способствует повышению устойчивости костей к метаболическим нарушениям, индуцированным гипергликемией.

Полученные результаты открывают перспективы клинического использования данной комбинации для профилактики и лечения остеопенических и остеопоротических состояний у пациентов с сахарным диабетом, особенно на ранних стадиях метаболических изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арутюнян А.В., Неробкова Л.Н., Петрова В.И. Морфофункциональные изменения костной ткани при сахарном диабете. // Морфология. 2020;157(4):45-52.
2. Бережная Н.М., Коваленко В.Н. Остеокальцин как маркер костного метаболизма. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019;2:67-73.
3. Зорина А.В., Корнилов Н.В. Молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани: роль системы OPG/RANK/RANKL. // Успехи современной биологии. 2021;141(3):224-232.
4. Семенова И.В., Павлов П.А. Иммуногистохимические методы в исследовании костной ткани. // Архив патологии. 2020;82(5):38-44.
5. Кравченко Е.А., Беляева О.Н. Диабетическая остеопатия: современные представления о патогенезе и лечении. // Эндокринология. 2022;68(2):115-123.
6. Pramojanee S.N., Phimphilai M., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts. // Endocrine Research. 2019;44(1):73-84.
7. Mohsin S., Baniyas M.M., et al. Osteoporosis and diabetes – a review. // Frontiers in Endocrinology. 2019;10:355.
8. Fan Y., Hanai J.I., Le P.T., Bi R., Maridas D. et al. Parathyroid hormone directs bone formation via interacting with bone marrow adipocytes. // Journal of Clinical Investigation. 2017;127(8):3041-3054.
9. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):898-907.
10. Zhao B. The role of RANKL and OPG in bone metabolism. // Molecular Medicine Reports. 2021;23(5):363-370.

Поступила 20.09.2025