

УДК: 616.7: 616.716.1-002.1-085.27

DOI: <https://zenodo.org/records/15648887>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ НА ТЛІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕДНІЗОЛОНУ

Макаренко О. А., Долгушин О. О.

Одеський національний університет імені І.І.Мечникова

EXPEREMENTAL CORRECTION OF BONE TISSUE RESORPTION IN RATS WITH LONG-TERM ADMINISTRATION OF PREDNISOLONE

Makarenko O.A., Dolgushyn O. O.

Odessa I. I. Mechnykov National University

Summary/Резюме

Long-term therapy with glucocorticoids is considered an important factor in the development of iatrogenic osteoporosis, which increases the risk of fractures. To prevent secondary osteoporosis, bisphosphonates are most often prescribed, which have many negative consequences. Therefore, the search for effective and safe osteoprotective agents during long-term glucocorticoid treatment is relevant. The study theoretically substantiates the composition of the preparations that require evidence of osteoprotective effectiveness in the context of prednisolone administration. *Purpose:* to determine the osteoprotective action of a complex of preparations based on dioscorea isoflavones, hops, and cimicifuga, lecithin, vitamins, macro- and microelements in female rats under conditions of prolonged prednisolone administration. *Materials and methods:* The study was conducted on 30 female rats, 20 of which were daily administered prednisolone, and 10 of them additionally received a substantiated complex of preparations. After 2 months, the animals were removed from the experiment, and the density of the femoral bones, vertebrae, and the weight fraction of the mineral component were determined; in the jaws, remodeling markers were analyzed — calcium content, activity of elastase, acid, and alkaline phosphatases were determined. *Results:* The administration of prednisolone to laboratory rats for 2 months led to a decrease in the density of femoral bones and vertebrae due to a reduction in the weight fraction of the mineral component, disrupting the remodeling processes of the jaw bone tissue. The theoretically substantiated method for the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis had a pronounced osteoprotective effect due to the normalization of the activity of remodeling marker enzymes in the jaw bone tissue, indicators of density, and the content of the mineral fraction in the bones of the rats. The registered effectiveness is the result of a balanced composition of the complex of preparations with osteotropic, estrogen-like properties of isoflavones, the presence of necessary minerals, and B vitamins in spirulina, lecithin, and vitamins D₃ and K.

Key words: rats, prednisolone, bones, prevention, isoflavones, vitamins, minerals

Тривала терапія глюкокортикоїдами розглядається як важливий чинник розвитку ятрогенного остеопорозу, що викликає зростання ризику переломів. Для попередження явищ вторинного остеопорозу найчастіше призначають бісфосфанати, які мають багато негативних наслідків. Тому актуальним є пошук ефективних та безпечних остеопротекторних засобів при довготривалому лікуванні глюкокортикоїдами. У роботі теоретично обґрунтовано склад препаратів, що потребує доказів остеопротекторної ефективності в умовах прийому преднізолону. *Мета:* визначення остеоп-

ротекторної дії комплексу препаратів на основі ізофлавіонів діоскореї, хмелю та цимицифуги, лецитину, вітамінів, макро- та мікроелементів у самок щурів за умови тривалого введення преднізолону. *Матеріали та методи.* Дослідження були проведені на 30 самках щурів, 20 з яких щоденно вводили преднізолон, а 10 з них додатково обґрунтований комплекс препаратів. Через 2 місяця тварини виводили з експерименту, визначали щільність стегнових кісток, хребців та вагову частину мінерального компоненту, у щелепах аналізували маркери ремоделювання — вміст кальцію, активність еластази, кислотої та лужної фосфатази. *Результати.* Тривале введення преднізолону лабораторним щурам призвело до зменшення щільності стегнових кісток та хребців за рахунок зниження вагової частки мінерального компоненту, порушення процесів ремоделювання кісткової тканини щелеп. Теоретично обґрунтований спосіб профілактики глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу мав виражену остеопротекторну дію завдяки нормалізації активності ферментів-маркерів ремоделювання у кістковій тканині щелеп, показників щільності та вмісту мінеральної частки у кістках щурів. Зареєстрована ефективність є результатом збалансованого складу комплексу препаратів з остеотропними, естрогеноподібними властивостями ізофлавіонів, наявністю необхідних мінералів і вітамінів групи В у спіруліні, лецитину та вітамінів D₃ і К.

Ключові слова: щури, преднізолон, кістки, профілактика, ізофлавіони, вітаміни, мінерали.

Вступ

Після введення кортизону у медичну практику ще у середині 20-го століття була визначена втрата кісткової тканини та збільшення частоти переломів хребців у пацієнтів, які тривало приймали глюкокортикоїди [1]. Сьогодні тривала терапія глюкокортикоїдами, яку призначають у зв'язку з їх ефективністю при аутоімунних захворюваннях, розглядається як важливий чинник розвитку вторинного ятрогенного остеопорозу, що викликає зростання ризику переломів на 30-50 % [2, 3, 4]. Відомо, що глюкокортикоїд-індукований остеопороз ушкоджує переважно частини скелету з трабекулярною тканиною, зокрема поперековий відділ хребта і проксимальну частину стегнової кістки [5, 6].

Механізми негативної дії глюкокортикоїдів на кісткову тканину включають активацію резорбції, гальмування формування кісткової тканини, вплив на гомеостаз кальцію та пригнічення синтезу статевих гормонів [3, 5]. «Золотим стандартом» попередження розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу є призначення бісфосфанатів [7]. Але ці препарати мають багато побічних негативних ефектів, що спонукає відмову пацієнтів від їх прийому [8, 9, 10], в результаті чого

вони обмежуються використанням препаратів кальцію та вітаміну D [11], яке є малоефективним та не запобігає у повній мірі розвитку остеопорозу [12]. Тому актуальним є пошук ефективних та безпечних остеопротекторних засобів при довготривалому лікуванні глюкокортикоїдами.

За теоретичним обґрунтуванням таким засобом покращення структури і функції кісткової тканини в умовах тривалої терапії глюкокортикоїдами може бути комплекс на основі ізофлавіонів цимицифуги, шишок хмелю та діоскореї, які мають виражені остеопротекторні, естрогеноподібні та антиоксидантні властивості, разом із препаратами кремнію, кальцію, лецитину, спіруліни, вітамінами D₃ і К₂. Застосування кальцію, кремнію та спіруліни обґрунтовано у якості джерела необхідних мінералів і вітамінів групи В для нормального процесу ремоделювання кісткової тканини, вітамінів D₃ і К₂ — для регуляції всмоктування та транспорту кальцію в кісткову тканину, лецитину — для кращого засвоєння жиророзчинних вітамінів і кальцію [11, 13].

У зв'язку зі викладеним, **метою роботи** стало визначення остеопротекторної дії комплексу препаратів на основі

ізофлавонів діоскореї, хмелю та циміцифуги, лецитину, вітамінів, макро- та мікро- елементів у самок щурів за умови тривалого введення преднізолону.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на біологічному факультеті Одеського національного університету імені І. І. Мечникова на 30 самках щурів віком 3 місяці на початку досліду та середньою масою $104,8 \pm 6,9$ г, що були розподілені на три групи (по 10 в кожній): 1 — інтактна група, 2 — група тварин, яким щоденно вводили суспензію таблеток Преднізолон-Дарниця 5 мг/кг, 3 — група тварин, які на тлі застосування преднізолону отримували ізофлавоони циміцифуги, шишок хмелю та діоскореї, а також кремній, кальцій, лецитин, мінерали, вітаміни D₃ і K₂.

Джерело ізофлавонів представлено у препараті «Фітоліфтон плюс» (ТОВ ПУБК НДК «Даніка фарм», Україна), кремнію — «Кремній посилений» (ТОВ «Біо Лайт, Україна»), лецитину і кальцію — «Лецитин 2» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), вітамінів групи В і мінералів — «Спіруліна Біоактив» (ТОВ «Еліт-фарм», Україна), вітамінів D₃ і K₂ (ТОВ «Екосвіт ойл», Україна). Дози компонентів комплексу для щурів розраховані відповідно до рекомендацій виробника. Преднізолон та комплекс препаратів надавались перорально, щоденно зранку. При проведенні експериментальних досліджень щури знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [14].

Експеримент тривав 2 місяці. Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) виділяли ніжні щелепи, стегнові кістки та поперекові хребці. У кістках визначали щільність та вміст мінерального та органічного компонентів. В гомогенатах кісткової тканини щелеп (75 мг/мл 0,1М цитратного буфера, рН 6,1) визначали біохімічні маркери ремоделювання кісткової тканини — вміст кальцію, активність кислої та лужної

фосфатази та еластази [15]. Статистичну обробку проводили за допомогою критерію Стюдента у програмі Microsoft Excel 2019.

Результати та їх обговорення

З представлених результатів у таблиці 1 можна побачити, що в інтактній групі тварин щільність стегнових кісток щурів склала $1,629 \pm 0,023$ мг/мм³, вагова частка мінерального компоненту (МК) — $45,51 \pm 0,86$ %, а органічного компоненту (ОК) — $26,65 \pm 0,86$ %. У групі тварин, яким 2 місяці вводили преднізолон, зареєстровано зменшення щільності стегнової кістки на 3,93 % ($p < 0,05$) завдяки суттєвому зниженню вмісту МК на 13,60 % ($p < 0,01$), відповідному збільшенню частки ОК на 23,34 % ($p < 0,01$).

Застосування комплексу запропонованих препаратів для попередження остеопоротичних явищ, які індукує преднізолон, сприяло збільшенню щільності стегнової кістки у щурів 3-ої групи на 2,81 % ($p_1 < 0,05$), що не мало вірогідної різниці між цим показником у інтактній групі тварин ($p > 0,05$). Також під впливом профілактики відбулася нормалізація вмісту МК і ОК в стегнових кістках тварин, які отримували преднізолон ($p > 0,05$, $p_1 < 0,05$, табл. 1).

Як зазначено у таблиці 2, такі ж наслідки тривалого прийому преднізолону спостерігали у поперекових хребцях лабораторних щурів. Так, їхня щільність у інтактних щурів склала $1,51 \pm 0,013$ мг/мм³ з ваговою часткою МК $37,55 \pm 0,79$ %. Після глюкокортикоїдної терапії щільність поперекових хребців зменшилася на 2,91 % ($p < 0,05$), а вміст МК у кістковій тканині хребців — на 13,04 % ($p < 0,01$). При цьому вміст органічного компоненту (ОК) кісткової тканини хребців щурів, яким вводили преднізолон, був збільшений та на 19,47 % ($p < 0,05$). Регулярне введення комплексу ізофлавонів, мінералів, вітамінів і лецитину на тлі прийому преднізолону викликало у щурів 3-ої групи збільшення щільності хребців на 2,25 % ($p_1 < 0,05$), що не мало статистично значущих відмінностей від цих

Морфометричні показники стегнових кісток самок щурів в умовах тривалого введення преднізолону

Таблиця 1

Показник	Група 1 інтактна	Група 2 преднізолон	Група 3 преднізолон + комплекс
Щільність вологої кістки, мг/мм ³	1,629 ± 0,023	1,565 ± 0,017 $p < 0,05$	1,609 ± 0,009 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Вміст МК, % (вагова частка)	45,51 ± 0,86	39,32 ± 1,45 $p < 0,01$	43,11 ± 0,91 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
Вміст ОК, % (вагова частка)	26,65 ± 0,86	32,87 ± 1,57 $p < 0,01$	28,05 ± 1,11 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: p – вірогідність відмінностей від показника групи 1, p_1 – вірогідність відмінностей від показника групи 2, МК — мінеральний компонент, ОК — органічний компонент.

Морфометричні та структурно-вагові показники поперекових хребців самок щурів в умовах тривалого введення преднізолону

Таблиця 2

Показник	Група 1 інтактна	Група 2 преднізолон	Група 3 преднізолон + комплекс
Щільність вологих хребців, мг/мм ³	1,505 ± 0,013	1,466 ± 0,010 $p < 0,05$	1,499 ± 0,012 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Вміст МК, % (вагова частка)	37,55 ± 0,60	32,65 ± 1,14 $p < 0,01$	35,23 ± 0,91 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Вміст ОК, % (вагова частка)	28,24 ± 0,72	33,74 ± 1,65 $p < 0,05$	30,64 ± 1,29 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки як у таблиці 1.

показників у інтактній групі щурів ($p > 0,05$). Щоденне застосування комплексу біологічно активних речовин на тлі прийому преднізолону також нормалізувало вміст МК і ОК у поперекових хребцях до їхнього рівня у інтактних тварин (табл. 2).

Наступним етапом дослідження було визначення у кістковій тканині щелеп спостережуваних щурів показників, які характеризують процеси ремоделювання кістки. Результати цього дослідження наведені у таблиці 3, з якої видно, що тривале введення преднізолону щурам 2-ої групи призвело до зміни усіх досліджуваних показників в тканині щелепи: зменшення вмісту кальцію на 14,1 % ($p < 0,05$), активності кісткової лужної фосфатази — на 29,0 % ($p < 0,02$), що свідчить про гальмування процесів мінералізації та включення кальцію в склад гідроксиапатиту кісткової тканини щурів під впливом отримання преднізолону 5 мг/кг впродовж 2 місяців.

На тлі затримання інтенсивності мінералізації у кістковій тканині щелеп відбувалася активізація резорбційних процесів, а саме підвищення активності кісткової еластази на 31,1 % ($p < 0,01$) та кісткової кислої фосфатази — на 44,7 % ($p < 0,002$). Визначені зміни біохімічних показників кісткової тканини щелеп щурів, яким тривало вводили преднізолон, погоджується з результатами табл. 1 і 2, де зазначено вірогідне зниження щільності і відсоткової частки мінерального компоненту стегнових кісток і

хребців. Отримані дані свідчать про порушення процесів ремоделювання кісткової тканини під впливом тривалого введення преднізолону в бік інтенсифікації резорбції та зменшення її мінералізації.

Профілактичне введення тваринам 3-ої групи комплексу ізофлавононів, мінералів, вітамінів і лецитину сприяло ефективному запобіганню процесів руйнування кісткової тканини, які були викликані тривалим прийомом преднізолону. Так, рівні активності еластази та кислої фосфатази у кістковій тканині щелеп щурів 3-ої групи були достовірно нижчими ніж показники у щурів групи «Преднізолон» ($p_1 < 0,02$ та $p_1 < 0,001$, відповідно) та не відрізнялися від значень в інтактній групі. Активність лужної фосфатази, яка вказує на ступень інтенсивності мінералізації кісткової тканини, у щурів 3-ої групи під впливом комплексу препаратів біологічно активних речовин підвищилася та не мала достовірної різниці від рівня активності цього ферменту у кісткової тканини ще-

леп інтактної групи ($p > 0,6$, $p_1 < 0,05$). Вміст кальцію у кісткової тканині щелеп щурів, які отримували профілактику за допомогою комплексу ізофлавонів, мінералів, вітамінів і лецитину на тлі прийому преднізолону, також збільшився до нормального рівня ($p > 0,6$, $p_1 < 0,05$, табл. 3).

Взагалі результати проведеного експериментального дослідження свідчать про посилення процесів резорбції та одночасного гальмування мінералізації кісткової тканини лабораторних щурів, яким тривало вводили преднізолон. Біохімічний аналіз кісткової тканин щелеп щурів підтвердив результати морфометричного дослідження стегнових кісток і поперекових хребців тварин, які вказують на зниження щільності кісток завдяки зменшенню відсоткової частки мінерального компоненту після тривалого прийому преднізолону. Профілактичне введення комплексу ізофлавонів, мінералів, вітамінів і лецитину щурам в умовах отримання преднізолону ефективно попереджувало метаболічні та структурні порушення у досліджуваних кістках щурів, завдяки чому можна стверджувати про виражену остеопротекторну ефективність теоретично обґрунтованого складу комплексу.

Узагальнення

Отримані нами експериментальні данні за структурними та метаболічними змінами у кістках щурів підтвердили відомості про активацію резорбційних процесів у кістковій тканині через тривале надходження преднізолону. Звісно, глюкокортикоїди знижують абсорбцію кальцію та фосфору у кишечнику з одночасним зростом екскреції кальцію зі сечею.

Маркери резорбції та кісткоутворення у щелепах самок щурів в умовах тривалого введення преднізолону

Групи тварин	Вміст кальцію, ммоль/г	Активність еластази, мккат/кг	Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Активність лужної фосфатази, мккат/кг
Інтактна	6,79 ± 0,19	11,51 ± 0,92	6,67 ± 0,42	147,34 ± 12,43
Преднізолон	5,83 ± 0,14 $p < 0,05$	15,08 ± 0,83 $p < 0,01$	9,65 ± 0,51 $p < 0,002$	104,61 ± 9,86 $p < 0,02$
Преднізолон + комплекс	6,41 ± 0,20 $p > 0,6$ $p_1 < 0,05$	11,91 ± 0,93 $p > 0,7$ $p_1 < 0,02$	6,67 ± 0,48 $p > 0,9$ $p_1 < 0,001$	137,63 ± 11,12 $p > 0,6$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p — достовірність відмінностей від показника в інтактній групі, p_1 — достовірність відмінностей від показника у групі щурів «Преднізолон».

З другого боку глюкокортикоїди викликають пригнічення синтезу статевих гормонів, зокрема естрадіолу, естрону і прогестерону, що також є причиною гальмування формування кісткової тканини. Порушення синтезу естрогенів та окислювальний стрес додатково стимулюють перетворення клітин-попередників у зрілі остеокласти, які активно руйнують кістку. Естрогени взагалі мають як прямий, так і опосередкований вплив на процес ремоделювання кісткової тканини. Пряма дії естрогенів на остеокласти полягає у зниженні продукції лізосомальних ензимів та гальмуванні резорбції кісткової тканини, відповідно. Завдяки непрямому впливу естрогенів на остеокласти здійснюється модуляція сигналів з остеобластів на клітини-попередники остеокластів, таким чином пригнічуються деструкція кісткової тканини. Додатково клітини-попередники остеобластів можуть самостійно утворювати модулятори функціональної активності остеокластів, наприклад, цитокіни-стимулятори простагладини Е, інтерлейкіни IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- β , ствові клітинні фактори або цитокіни-інгібітори IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , і таким чином діяти через декілька механізмів проліферації остеокластів [13].

Відомо також, дефіцит естрогенів негативно діє на всмоктування кальцію у тонкому кишечнику через вплив на гормональну регуляцію обміну даного елементу. Так, нестача статевих гормонів викликає зниження виділення кальцитон-

іну, а значить і пригнічення абсорбції кальцію у кишечнику, його реабсорбції нирками та недостатнє відкладення у кістковій тканині [13, 16]. Взагалі ремоделювання кістки в умовах тривалого прийому глюкокортикоїдів відбувається з переважанням деструктивних процесів.

Захисна функція комплексу препаратів по відношенню до кісток щурів, яким вводили преднізолон, обумовлена насамперед такими складовими, як ізофлаво-ни діоскореї, шишок хмелю та циміцифуги. Структурна схожість ізофлаво-нів та їх метаболітів з естрогенами надає їм можливість активувати в-естрогені рецептори розташовані переважно у кістковій тканині, головному мозку та серцево-судинній системі, на тлі деякого пригнічення б-рецепторів естрогенів, що знаходяться у молочних залозах та матці [11, 13, 16]. Завдяки цим властивостям ізофлаво-ни володіють естрогеноподібною, антиоксидантною дією та вносять вклад у регуляцію стимуляції остеогенезу.

Кальцій і кремній у складі комплексу препаратів слугували будівельним матеріалом, а вітаміни D₃ і K — необхідними регуляторами всмоктування кальцію у кишечнику та мінералізації кісткового матриксу. Макро- та мікроелементи в складі спіруліни та лецитин позитивним чином впливали на активність ферментів в організмі, зокрема у кістковій тканині та є ефективними необхідними факторами кісткоутворення [11, 13]. У цілому збільшення щільності та мінеральної складової кісток поряд з ефективним попередженням розладів ремоделювання кісткової тканини щурів, які вживали запропонований профілактичний комплекс, свідчить про його виражену остеопротекторну дію в умовах тривалого прийому глюкокортикоїдів.

Висновки

1. Тривале введення преднізолону лабораторним щурам призвело до зменшення щільності стегнових кісток та хребців за рахунок зниження вагової частки мінерального компоненту.
2. Під впливом щоденного отримання

преднізолону у кістковій тканині щелеп щурів відбулося зменшення вмісту кальцію та активності лужної фосфатази, підвищення активності еластази та кислій фосфатази, тобто інтенсифікація резорбції з одночасним гальмування процесів мінералізації кісткової тканини.

3. Теоретично обґрунтований комплекс профілактичних препаратів ефективно попереджував зниження щільності та вмісту мінерального компоненту у кістках та метаболічні порушення у щелепах щурів, які отримували преднізолон.

Література

1. Sozen T., Ozayrak L., Baccaran N.C. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017. V. 4 (1). P. 46-56.
2. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018. V.61 (1). P. 7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2.
3. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2018. V.379 (26). P.2547-56.
4. Leib E.S., Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporosis International.* 2016. V.27 (1). P.39-48.
5. Effects of glucocorticoid-induced osteoporosis on bone tissue of rats with experimental periodontitis / Sousa L. T. et al. *Arch Oral Biol.* 2017. V. 77. P. 55-61. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.01.014.
6. Костишин Н.М. Мінеральна щільність великогомілкової кістки за умови моделювання глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу та впливу загальної вібрації: експериментальне дослідження. *Буковинський медичний вісник.* 2021. Т.25, №2 (98). С. 62- 67.
7. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update / S. L. Ruggiero, Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014. V. 72 (10). P. 1938–56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
8. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus / Khan AA, Morrison A, Hanley D.A, Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. J. *Bone Miner.Res.* 2015. V.30 (1). P. 3–23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
9. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers

- or osteoporosis / Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C. et al. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2012. V. 21. P. 810–817. doi: 10.1002/pds.3292.
10. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies / Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P., Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P. et al. *Tumori*. 2011. V. 97. P. 479–83. doi: 10.1700/950.10401.
11. Kanzyuba A I., Strobliia V. V. Патогенетичні та фармакологічні проблеми кісткового гомеостазу при остеопорозі *Likars'ka sprava* 2022. № 3-4 С. 5-14.
12. Стоян О. Ю., Савельєва Н.М., Бірюкова М. М. Тактичні підходи до вирішення проблеми в лікуванні остеомієліту верхньої щелепи у пацієнтів, які хворіють на рак молочної залози і приймають бісфосфонати (клінічний випадок). *Вісник стоматології*. 2024. № 1 (126), Т 51-2024 С.59-63.DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.11>
13. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза і остеопороз. *Репродуктивна ендокринологія*. 2012. №2 (4). С. 40-47.
14. Шнайдер С. А., Левицький А. П. Експериментальна стоматологія Ч. I. Експериментальні моделі стоматологічних захворювань. Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. 67 с.
15. Макаренко О.А., Хромагіна Л.М., Ходаков І.В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. *Довідник*. Одеса: видавець С.Л. Назарчук, 2022. 81с.
16. Пилипчук І.С., Флуд В.В. Петришин З.Я. Ендокринні зміни в клімактерії та їх вплив на функціональний стан кісткової тканини. *Вісник стоматології*. 2021.Т.40, №2. С. 100-105.
- teoporosis and General Vibration Exposure: An Experimental Study», *Bukovinskiy Medichniy Visnyk*, V.25, №2 (98), pp. 62- 67.
7. Ruggiero S. L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. 2014, «American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update», *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, V. 72 (10), pp. 1938–56.
8. Khan AA, Morrison A, Hanley D.A, Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. 2015, «Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus», *J. Bone Miner. Res.*, V.30 (1), pp. 3–23.
9. Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C. et al. 2012, «Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis», *Pharmacoepidemiol. Drug. Sa*, V. 21, pp. 810–817.
10. Bantis A, Zissimopoulos A, Sountoulides P, Bantis A, Zissimopoulos A, Sountoulides P. et al. 2011, «Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies», *Tumori*, V. 97, pp. 479–83.
11. Kanzyuba A I., Strobliia V. V. 2022, «Pathogenetic and pharmacological problems of bone homeostasis in osteoporosis», *Likars'ka sprava*, V. 3-4, pp. 5-14. (in Ukrainian)
12. Stoyan O Yu., Savelieva N.M., Biryukova M.M. 2024, «Tactical approaches to solving the problem in the treatment of osteomyelitis of the upper jaw in patients with breast cancer and taking bisphosphonates (clinical case)», *Visnyk stomatolohii*, V. 1 (126), pp. 59-63. (in Ukrainian)
13. Povorozniuk V.V., Hryhoreva N.V. 2012, «Menopause and osteoporosis», *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*, №2 (4), pp. 40 — 47. (in Russian)
14. Shnaider S. A, Levytskyi A P. 2017, «Experimental dentistry P. I. Experimental models of dental diseases», Odessa: CP «Odeska miska drukarnia», 67 p. (in Russian)
15. Makarenko O. A, Khromahina L. M., Khodakov I. V. et al. 2022, «Methods of researching the state of intestines and bones in laboratory rats. Directory», Odessa, editor: Nazarchuk S. L., 81 p. (in Ukrainian)
16. Pylypchuk I. S., Flud V. V., Petryshyn Z. Ya. 2021, «Endocrine changes in menopause and their impact on the functional state of bone tissue», *Visnyk stomatolohii*, V.40 (2), pp. 100–105. (in Ukrainian)
- ### Refences
1. Sozen T., Ozayrak L., Baecaran N.C. 2017, «An overview and management of osteoporosis», *Eur J Rheumatol*, V. 4 (1), pp. 46-56.
2. Compston J. 2018, «Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update», *Endocrine*, V.61 (1), pp. 7-16.
3. Buckley L., Humphrey M.B. 2018, «Glucocorticoid-induced osteoporosis», *N. Engl. J. Med*, V.379 (26), pp.2547-56.
4. Leib E.S., Winzenrieth R. 2016, «Bone status in glucocorticoid-treated men and women», *Osteoporosis International*, V.27 (1), pp.39-48.
5. Sousa L. T. et al. 2017, «Effects of glucocorticoid-induced osteoporosis on bone tissue of rats with experimental periodontitis» *Arch Oral Biol.*, V. 77, pp. 55-61.
6. Kostishin N.M. 2021, «Bone Mineral Density of Tibial in Modeled Glucocorticoid-Induced Os-

Вперше надійшла до редакції 05.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування