

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2014



ПЕРСПЕКТИВЫ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ И ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

С.С. Родионова, М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, А.Н. Торгашин,
А.Ю. Рябов, Ю.Б. Юрасова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва; Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва; стоматологический центр «Интердентос», Королев; Российская детская клиническая больница, Москва, РФ

Усиление интенсивности резорбции костной ткани на границе «металл — кость» как обязательный компонент адаптивной перестройки при системном остеопорозе или других метаболических остеопатиях может стать причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения. Настоящий обзор посвящен анализу имеющихся данных о возможности местного использования бисфосфонатов для подавления резорбции в области вмешательства. В отдельных работах отмечено, что именно местное применение бисфосфонатов более эффективно для нормализации ремоделирования и обеспечения биологической стабильности имплантатов.

Ключевые слова: бисфосфонаты, ремоделирование костной ткани, остеointеграция, имплантат, нестабильность эндопротеза.

Prospects for Local Application of Antiresorptive Drugs in Skeleton Bone Injuries and Diseases

S.S. Rodionova, M.V. Lekishvili, E.D. Sklyanchuk, A.N. Torgashin,
A.Yu. Ryabov, Yu.B. Yurasova

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow; Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow; Stomatologic Center «Interdentos», Korolyov; Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Increase in bone tissue resorption intensity on the border «metal — bone» as a compulsory component of remodeling in systemic osteoporosis or other metabolic osteopathies may result in poor surgical treatment results. Present review is dedicated to the analysis of available data on the possibility of local bisphosphonates application for the depression of resorption process in the zone of surgical intervention. In some works it is noted that just the local use of bisphosphonates is more effective for the normalization of remodeling and provision of biologic stability of the implants.

Key words: bisphosphonates, bone tissue remodeling, osteointegration, implant, implant instability.

Использование имплантатов и металлоконструкций, как в травматологии и ортопедии, так и в челюстно-лицевой хирургии, наряду с хорошими результатами лечения порождает ряд сопутствующих осложнений и состояний, которые в значительной степени нивелируют результаты оперативных вмешательств. Одной из причин осложнений в подобных ситуациях является чрезмерное усиление резорбции прилежащей костной ткани реципиента к металлоконструкции [1]. Повышение интенсивности резорбции костной ткани на границе «металл-кость» является обязательным компонентом адаптивной перестройки, но в этих случа-

ях резорбция не завершается адекватным усилением костеобразования, что приводит к дефициту ткани на этом участке и формированию ложных суставов или развитию нестабильности металлоконструкции. Ярким примером такого осложнения является ранняя асептическая нестабильность эндопротезов [2–4].

Безусловным фактором риска развития ранней асептической нестабильности эндопротезов остается системный остеопороз, заболеваемость которым в популяции неуклонно растет [5]. Так как пусковым механизмом адаптивной перестройки является резорбция, то, учитывая возможность

фармакологической коррекции нарушений ремоделирования, профилактику потери костной массы можно провести путем направленного воздействия фармпрепаратами на один из ее механизмов. Способность данных средств изменять интенсивность ремоделирования широко используется при лечении системного остеопороза, а бисфосфонаты рассматриваются как наиболее перспективные препараты для снижения резорбции [6], в том числе и вблизи имплантата [7, 8].

Клинические эффекты бисфосфонатов определяются двумя ключевыми свойствами: родством к гидроксиапатиту и ингибирующим действием на остеокласты. В настоящее время наибольшее клиническое применение нашли азотсодержащие бисфосфонаты, которые не только препятствуют образованию новых остеокластов [9], но и способствуют апоптозу зрелых клеток [10].

Антирезорбтивные эффекты азотсодержащих бисфосфонатов (включая алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат) связаны с ингибированием фермента фarnезилпирофосфатсинтетазы (FPPs) в остеокластах. Как известно, FPPs является ключевым ферментом в мевалонатном пути, в ходе которого генерируются изопrenoидные липиды, используемые для посттрансляционной модификации малых ГТФ-связывающих белков, относящихся к Ras и играющих центральную роль в сигнальной трансдукции, необходимой для созревания и функционирования остеокластов.

Имея высокое родство к костной ткани, бисфосфонаты очень быстро уходят из кровяного русла и в значительной концентрации накапливаются в участках кости с повышенным метаболизмом. Каждый из вышеперечисленных азотсодержащих бисфосфонатов имеет уникальный профиль, который определяет потенциальные клинические различия между ними. Они различаются по скорости начала действия, продолжительности действия и влиянию на интенсивность резорбции [11].

После подавления резорбции часть препарата со временем покрывается новыми наслоениями костной ткани и оказывается «захороненной». В этом случае реагент может сохраняться в кости десятки лет, если процессы резорбции кости не приведут вновь к появлению хелата на ее поверхности. Таким образом, создается своеобразное депо препарата в организме [12, 13].

Алендронат — один из первых и наиболее широко используемых препаратов этой группы. Его способность увеличивать массу кости широко используется в клинической практике при лечении высокооборотных форм системного остеопороза [4, 14, 15]. В крупномасштабных клинических исследованиях доказана безопасность его непрерывного применения сроком до 10 лет [16].

Влияние алендроната на интенсивность резорбции костной ткани, прилежащей к металлоконструкции, изучалось в экспериментальных исследованиях. Так, в работе [17] пероральный прием ален-

дроната в дозе 0,5 мг/кг/день снижал остеолит вокруг эндопротеза, помещенного в область мыщелка бедра собаки, и увеличивал массу прилежащей к нему кости на 7,4%. В настоящее время препарат уже применяется в клинике для профилактики асептической нестабильности при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов [18]. При назначении алендроната в послеоперационном периоде наблюдается заметное, по сравнению с контрольной группой, снижение потери минеральной плотности кости (МПК) в зонах, прилежащих к имплантату [19].

Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований [20] подтвердил, что при приеме бисфосфонатов масса перипротезной кости сохраняется лучше, чем в группе контроля. Однако ограниченность имеющихся исследований и отсутствие анализа клинически значимых исходов (функциональные результаты и качество жизни) делают эти результаты не очень убедительными. По мнению авторов, необходимо проведение достаточного по объему и методологически обоснованного исследования с клинически значимыми конечными точками. До получения таких результатов данные о благотворном влиянии бисфосфонатов на перипротезную костную ткань после тотального эндопротезирования суставов следует интерпретировать с осторожностью.

Остается спорным вопрос и о способности алендроната оказывать полноценное местное действие при системном введении. В работе [21] измеряли силу (крутящий момент), необходимую для удаления дентальных титановых имплантатов из дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовых костей кроликов. Животные опытной группы получали алендронат в течение 6 нед до эвтаназии, еще 10 кроликов служили необработанным контролем. Силу определяли с использованием динамометрического ключа Tohinichi 15-BTG («Tohinichi Mfg Co, Ltd», Япония). Результаты сравнительного анализа, не выявившего статистически значимых различий между группами по изучаемому показателю, позволили авторам усомниться в способности алендроната при его системном воздействии влиять на массу и прочность кости, прилежащей к имплантату. В этой связи более привлекательной стала точка зрения, что для профилактики потери кости, прилежащей к имплантату, необходимо применять бисфосфонаты местно [22, 23], как изолированно, так и в комбинации с другими препаратами и костными имплантатами [24].

Возможность местного применения бисфосфонатов, в том числе и алендроната, оценивалась в экспериментальных работах *in vitro* на клеточных культурах [25, 26], крысах [27–29], кроликах [21, 30], собаках [31–39], овцах [40], свиньях [41]. Результаты экспериментов свидетельствуют о серьезной перспективе их применения при эндопротезировании.

Показано, что местное использование бисфосфонатов при назначении как в ранние, так и поздние сроки после операции способствует увеличению объема костной массы вокруг имплантатов в 1,3 раза по отношению к контролю [42].

При сравнении местного и системного воздействия бисфосфонатов на костную ткань, прилежащую к эндопротезу, выявлено, что у животных [44], получавших дексаметазон и имевших вторичный остеопороз, при местном применении алендроната результаты были лучше, чем при его системном введении. Тем не менее один из основных вопросов, требующих решения, касается способа введения препарата в область хирургического вмешательства.

Обсуждаются различные варианты местного применения бисфосфонатов. Показано, что алендронат, вводимый внутрь сустава крысы в дозировке 1 мг/кг/день в течение 6 нед снижает повышенную резорбцию костной ткани, вызванную частицами износа полиэтилена, что способствует восстановлению МПК вокруг металлоконструкции [44].

Эффективным может быть и замачивание имплантатов в растворе алендроната на 10 мин (концентрация 1 мг/мл) или 15–60 мин (концентрация 0,5 мг/мл) [45, 46]. В данном эксперименте использовались эндопротезы, покрытые кристаллическим титаном.

В другом исследовании на модели дентальных имплантатов у собак показано, что скорость формирования кости вокруг имплантатов, покрытых гидроксиапатитом, на фоне локального применения алендроната значительно выше ($p < 0,0001$), чем в отсутствие такового [47].

Следует, однако, отметить, что не все экспериментальные исследования по оценке местного применения алендроната проводились корректно. Так, в работе [2] действие алендроната в дозировке 0,063 мг/кг/день или физиологического раствора на резорбцию оценивалось у животных в зоне постоянного скольжения поверхности титановой пластинки по отношению к подлежащей кости, т.е. имело место неустойчивое соединение имплантата и кости. Отмеченное авторами отсутствие феномена подавления интенсивности резорбции, по нашему мнению, ожидаемо, так как препарат, независимо от способа введения, не может нивелировать технические погрешности оперативного вмешательства. В данном исследовании постоянное скольжение имплантата поддерживало определенный уровень резорбции за счет постоянного появления новых микропереломов костных трабекул.

Местное использование бисфосфонатов может оказаться перспективным при использовании с костными имплантатами [27]. В этом случае имплантируемая кость, предварительно обработанная бисфосфонатом, рассасывается менее интенсивно. Авторы помещали замороженные губчатые костные имплантаты на 6 нед 10 крысам в два дефекта

кости. Один из двух имплантатов в каждой паре предварительно погружали в алендронат натрия (1 мг/мл) на 10 мин, затем промывали в физиологическом растворе и помещали в дефект кости. Контрольные образцы промыли только физиологическим раствором. Результаты эксперимента оценивали с помощью гистоморфометрии. Выявлено, что контрольные имплантаты почти полностью рассасывались, а имплантаты, обработанные алендронатом, оставались нетронутыми. В этой работе убедительно показано, что импрегнация кортикального имплантата бисфосфонатом перед помещением его в дефект предотвращает его механическое повреждение вследствие резорбции.

Возможность местного применения бисфосфонатов для снижения интенсивности резорбции, вызванной провоспалительными цитокинами, подтверждена в сравнительном исследовании при лечении экспериментального остеомиелита у крыс. Установлено, что сочетанное использование алендроната и ванкомицина гораздо эффективнее купирует патологический процесс, чем изолированное применение ванкомицина [48].

Подлежит дальнейшему изучению вопрос о системном влиянии бисфосфонатов при их местном введении. Мало данных о том, какая доля выделенных бисфосфонатов остается локализованной вокруг имплантата, а в какой степени системно распределяется. Этот аспект изучался на примере золедроновой кислоты, также как и алендронат относящейся к азотсодержащим бисфосфонатам. В каналы бедренных костей шести собак интрамедулярно имплантировали танталовые эндопротезы, в пористое (гидроксиапатит) покрытие которых вводили 100 мкг ^{14}C -меченой золедроновой кислоты. Собак (по 3 животных) выводили из эксперимента спустя 6 и 52 нед после операции и исследовали образцы костей, находящихся вблизи и вдали от эндопротеза. Количественную концентрацию меченого радиоактивным изотопом бисфосфоната определяли спектрофотометрически. Получены доказательства того, что импрегнированная в гидроксиапатит золедроновая кислота остается, главным образом, локально. Установлено, что концентрация золедроновой кислоты в области, непосредственно прилегающей к эндопротезу, была на два порядка больше, чем в любом другом образце костной ткани (в среднем 732,6 нг/г спустя 6 нед и 377,2 нг/г через 52 нед эксперимента). Незначительное количество ($\leq 7,2$ нг/г) золедроновой кислоты, обнаруженное по всему скелету, указывало на то, что часть бисфосфоната выходит в циркуляцию крови после местной элиминации [49]. При местном применении бисфосфоната, по мнению авторов, снижается риск развития системных побочных эффектов и негативного влияния препарата на другие кости скелета. Прежде всего это касается способности бисфосфонатов оказывать тормозящее влияние на процесс костеобразования. [50]. Однако при местном использовании этот фе-

номен выражен в меньшей степени. По мнению некоторых исследователей, в этом случае использование бисфосфоната в составе биокомпозиционного материала приобретает дополнительную ценность. В экспериментальной работе, где золедроновая кислота входила в состав полиD,L-лактида (PDLLA) покрытия эндопротеза, был отмечен выраженный прирост массы кости, прилежащей к эндопротезу, имплантированному в бедренную кость крыс [51].

В ходе изучения у овариэктомированных крыс (модель остеопороза) фиксации титановых имплантатов, покрытых гидроксиапатитом, которые перед фиксацией погружали в растворы памидроната, ибандроната и золедроната с концентрацией 1 мг/мл, установлено, что все три бисфосфоната способствовали выраженной интеграции костной ткани в имплантаты и формированию новой кости вокруг них. Активность этого процесса в порядке возрастания действия препарата была следующей: золедронат > ибандронат > памидронат [52].

В другом исследовании [13] золедроновая кислота, импрегнированная в PDLLA- покрытие имплантата, способствовала быстрой консолидации переломов диафиза большеберцовой кости крыс.

Еще в одной модели эксперимента золедронат был внедрен в покрытый гидроксиапатитом пористый тантал. Для определения плотности кости в области введения имплантатов в пределах костномозгового канала использовали компьютеризированный анализ изображения недекальцинированных гистологических срезов, по которым оценивали процентное содержание площади пор, заполненных новой костью, количество и размеры островков кости в пределах пор гидроксиапатита. Кость вокруг имплантата заняла в среднем 13,8% объема канала в контроле и 32,2% в группе, где использовали золедронат. Относительное различие составило 134% (2,34-кратное увеличение прироста костной ткани). Средняя площадь вставания кости составила 12,5% в контроле и 19,8% в экспериментальной группе, относительное различие составило 58%. Количество островков остеогенеза было сопоставимо в обеих группах исследования, но более крупные участки отмечены в экспериментальной группе. Полученные данные позволили авторам заключить, что золедроновая кислота является потенциальным инструментом для восстановления костного вещества и повышения прочности фиксации имплантатов при первичном и ревизионном эндопротезировании в условиях дефицита костной ткани [39].

Однако высокие концентрации бисфосфонатов в костной ткани вызывают несколько иные эффекты, а именно, нарушение процессов костеобразования [53]. При исследовании *in vitro* алендроната, памидроната и золедроната отмечено, что токсичными для остеобластов являются концентрации 10^{-4} – 10^{-5} М. Увеличение конечных продуктов гликозилирования значительно снижает пролифера-

цию остеобластов, активность щелочной фосфатазы и производство коллагена I типа при одновременном повышении остеобластического апоптоза и продукции реактивных форм кислорода. В процессе гликозилирования образуются гликозиды, или, в случае белков и липидов, гликопротеиды и гликолипиды, соответственно. Гликозилирование является одной из форм котрансляционной и посттрансляционной модификации белков и имеет большое значение для структуры и функций мембранных и секретируемых белков. Эти эффекты отсутствовали при использовании малых доз (10^{-8} М) бисфосфонатов [54].

Несмотря на полученные данные, проблема подбора оптимальной дозы БФ остается. Одно из исследований было посвящено изучению влияния различных концентраций раствора бисфосфонатов (золедроновая кислота), в которых замачивались измельченные аллоимплантаты, на фиксацию эндопротезов в области проксимального отдела плечевых костей у собак. Растворы были низкой, средней и высокой концентрации – соответственно 0,005, 0,05 и 0,5 мг/мл золедроната. Через 4 нед области имплантации были исследованы с помощью гистоморфометрического анализа и механических тестов. Аллоимплантаты, обработанные раствором с низкой концентрацией золедроната, замещались новой костной тканью в большем объеме, чем образцы с высоким содержанием препарата. Кроме того, эндопротезы, окруженные аллоимплантатами, смоченными раствором с низким содержанием золедроната, были лучше фиксированы по сравнению с аллоимплантатами, обработанными растворами средней и высокой концентрации [36].

Установлено, что для предотвращения резорбции костной ткани вокруг имплантата необходимо воздействие бисфосфонатов с поверхности эндопротеза. При этом 0,3 мкг золедроната на поверхности эндопротеза способно вызвать максимальную плотность кости. Так, эндопротезы с покрытием 0,3 мкг золедроната были имплантированы в бедренные кости крысам на срок 3, 6 и 9 нед. Выявлено, что на сроке 3 нед плотность костной ткани вокруг имплантата при расчетной дозе 0,3 мкг была на 4% больше, чем при дозе 2,1 мкг, предложенной, исходя из результатов проведенных ранее экспериментов. На сроках 6 и 9 нед статистически значимой разницы получено не было. Подход, представленный авторами, может быть использован при разработке и анализе процессов локальной доставки лекарственных препаратов, таких как бисфосфонаты, в эксперименте [55].

В работе, выполненной в ЦИТО [56], оценивали интенсивность костеобразования в зоне размещения костного имплантата, обработанного биокомпозиционным материалом, содержащим бисфосфонат, с использованием соответствующего контроля. Кроме алендроната натрия, который чаще всего применялся в экспериментальных исследовани-

ях, изучалось влияние золедроновой и ибандроновой кислоты. Это связано с тем, что два последних препарата стали использовать при лечении не только системного остеопороза, но и осложняющих его течение переломов костей [57].

Для оценки влияния на интенсивность костеобразования всех компонентов, применяемых с целью заполнения дефекта, были сформированы три контрольные группы: группа животных, у которых дефект заполняли недеминерализованным лиофилизированным костным имплантатом с биокомпозиционным гелем, не содержащим бисфосфоната; группа, где дефект заполняли только костным имплантатом, и группа, где дефект оставляли нетронутым. При сравнении интенсивности костеобразования в зоне вмешательства в объединенной группе с использованием бисфосфонатов, с одной стороны, и в контрольной группе, где применялся тот же недеминерализованный лиофилизированный костный имплантат с биокомпозиционным материалом без бисфосфоната, — с другой, угнетающего действия бисфосфонатов не выявлено. Более того, интенсивность костеобразования при применении бисфосфонатов оказалась достоверно выше, чем в контроле ($p=0,045$). Установлено, что преимущество бисфосфонатов обусловлено золедроновой кислотой. Ее эффективность в плане активации умеренного и выраженного костеобразования оказалась достоверно выше таковой ибандроновой кислоты и алендроната. Статистически значимых различий во влиянии двух последних бисфосфонатов на интенсивность костеобразования не найдено. В то же время следует отметить, что при использовании ибандроновой кислоты наряду со слабым и умеренным отмечалось и выраженное костеобразование, тогда как в группе с применением алендроната выраженное костеобразование отсутствовало. Преобладание выраженного костеобразования при использовании золедроновой кислоты [58] возможно, связано с тем, что из-за большего сродства к гидроксипатиту золедронат медленнее, чем другие азотсодержащие бисфосфонаты высвобождается из костного имплантата.

При использовании бисфосфонатов в этом экспериментальном исследовании не удалось выявить потери МПК ни в зоне вмешательства, ни в сегменте в целом. Более того, МПК в опытной группе была достоверно выше, чем в контроле. Тот факт, что в контрольных группах выраженное костеобразование сопровождалось достоверным снижением МПК, а в группах с использованием бисфосфонатов такая связь отсутствовала, дает основания полагать, что бисфосфонаты оказывают стабилизирующее влияние на минерализацию кости за счет сохранения ремоделирования на физиологическом уровне.

Представленный обзор, конечно же, не отражает всех проблем и вопросов, связанных с использованием бисфосфонатов в реконструктивной хи-

рургии. Наша задача заключалась в том, чтобы пробудить интерес травматологов-ортопедов и хирургов к классу фармакологических препаратов, активно влияющих на процессы формирования костной ткани. Источники литературы могут помочь читателю в трактовке тех или иных процессов, которые мы невольно упустили.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Shanbhag A.S. Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *J. Am Academy Orthop. Surg.* 2006; 14 (4): 215–25.
2. Astrand J., Aspenberg P. Alendronate did not inhibit instability-induced bone resorption. A study in rats. *Acta Orthop. Scand.* 1999; 70 (1): 67–70.
3. Bauer T.W., Smith S.T. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002; 395: 11–22.
4. Kanis J.A., Adams J., Borgström F., Cooper C., Jönsson B., Preedy D. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42 (1): 4–15.
5. Svedbom A., Hernlund E., Ivergerd M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch. Osteoporos.* 2013; 8 (1–2): 137.
6. Plotkin L.I., Lezcano V., Thostenson J., Weinstein R.S., Manolagas S.C., Bellido T. Connexin 43 Is Required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J. Bone Miner Res.* 2008; 23 (11): 1712–21.
7. Chapurlat R.D., Arlot M., Burt-Pichat B. Chavassieux P., Roux J.P., Portero-Muzy N. et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23 (7): 1150–1.
8. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women: ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews.* 2002; 23 (4): 508–16.
9. Matuszewski J., Turiacska K., Matuszewska A. Jablonski M., Polkowska I., Mazurkiewicz T. Effect of implanted bisphosphonate-enriched cement on the trabecular microarchitecture of bone in a rat model using micro-computed tomography. *Int Orthop. (SICOT).* 2013; 37: 1187–93.
10. Fauchoux C., Verron E., Soueidan A., Josse S., Arshad M.D., Janvier P. et al. Controlled release of bisphosphonate from a calcium phosphate biomaterial inhibits osteoclastic resorption in vitro. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2009; 89 (1): 46–56.
11. Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (6): 733–59.
12. Fleisch H. Mechanisms of action of the bisphosphonates. *Medicina (B Aires).* 1997; 57 (Suppl 1): 65–75.
13. Greiner S.H., Kadow-Romacker A., Lubberstedt M., Schmidmaier G., Wildemann B. The effect of zoledronic acid incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating on osteoblasts in vitro. *J. Biomed Mater. Res. A.* 2006; 80 (4): 769–75.
14. Millett P.J., Allen M.J., Bostrom M.P. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2002; 84 (2): 236–49.

15. Stadelmann V.A., Terrier A., Gauthier O., Bouler J.M., Pioletti D.P. Prediction of bone density around orthopedic implants delivering bisphosphonate. *J. Biomechanics*. 2009; 42 (9): 1206–11.
16. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1189–99.
17. Hu J.U., Ding M., Soballe K., Bechtold J.E., Danielsen C.C., Day J.S. et al. Effects of short-term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone. *Bone*. 2002; 31 (5): 591–7.
18. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J. Orthop. Res.* 2006; 24 (7): 1336–41.
19. Родионова С.С., Тургумбаев Т.Н. Применение алендроната в послеоперационном периоде для профилактики асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009; 3: 36–44 [Rodionova S.S., Turgumbaev T.N. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009; 3: 36–44 (in Russian)].
20. Bhandari M., Bajamall S., Guyatt G.H., Griffith L., Busse J.W., Schünemann H., et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005; 87 (2): 293–301.
21. Chacon G.E., Stine E.A., Larsen P.E., Beck F.M., McGlumphy E.A. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 64 (7): 1005–9.
22. Astrand J., Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: high doses are needed in rats. *Acta Orthop. Scand.* 2002; 73: 24–30.
23. Aspenberg P., Herbertsson P. Periprosthetic bone resorption. Particles versus movement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78 (4): 641–6.
24. Gut G., Sladowski D. Mechanical properties of bone fixation devices prepared from a human allogenic bone. *Transplant Proc.* 2007; 39 (9): 2920–2.
25. Fauchoux C., Verron E., Soueidan A., Josse S., Arshad M.D., Janvier P. et al. Controlled release of bisphosphonate from a calcium phosphate biomaterial inhibits osteoclastic resorption in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 1: 46–56.
26. Greiner S.H., Kadow-Romacker A., Wildemann B., Schwabe P., Schmidmaier G. Bisphosphonates incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating inhibit osteoblast like cells in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.* 2007; 83 (4): 1184–91.
27. Aspenberg P., Astrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop. Scand.* 2002; 73 (1): 20–3.
28. Astrand J., Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J. Orthop. Res.* 2004; 22 (2): 244–9.
29. Gao Y., Zou S., Liu X., Bao C., Hu J. The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats. *Biomaterials*. 2009; 30 (9): 1790–6.
30. Greiner S.H., Wildemann B., Back D.A., Alidoust M., Schwabe P., Haas N.P. et al. Local application of zoledronic acid incorporated in a poly (D,L-lactide) coated implant accelerates fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2008; 79 (5): 717–25.
31. Boby J.D., Hacking S.A., Krygier J.J., Harvey E.J., Little D.G., Tanzer M. Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87 (3): 416–20.
32. Ding M., Day J.S., Burr D.B., Mashiba T., Hirano T., Weinans H. et al. Canine cancellous bone microarchitecture after one year of high-dose bisphosphonates. *Calcified Tissue Int.* 2003; 72 (6): 737–44.
33. Jakobsen T., Kold S., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. Effect of topical alendronate treatment on fixation of implants inserted with bone compaction. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006; 444: 229–34.
34. Jakobsen T., Baas J., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. Soaking morselized allograft in bisphosphonate can impair implant fixation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007; 463: 195–201.
35. Jakobsen T., Kold S., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. Local alendronate increases fixation of implants inserted with bone compaction: 12-week canine study. *J. Orthop. Res.* 2007; 25 (4): 432–41.
36. Jakobsen T., Baas J., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. The effect of soaking allograft in bisphosphonate. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010; 468: 867–74.
37. Jakobsen T., Baas J., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. The effect on implant fixation of soaking tricalcium phosphate granules in bisphosphonate. *Open Orthop. J.* 2012; 6: 371–5.
38. Soballe K., Chen X., Jensen T.B., Kidder L., Bechtold J.E. Alendronate treatment in the revision setting, with and without controlled implant motion: an experimental study in dogs. *Acta Orthop.* 2007; 78 (6): 800–7.
39. Tanzer M., Karabasz D., Krygier J.J., Cohen R., Boby J.D. Bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 441: 30–9.
40. DiResta G.R., Manoso M.W., Naqvi A., Zanzonico P., Smith-Jones P., Tyler W. et al. Bisphosphonate delivery to tubular bone allografts. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466: 1871–9.
41. Xue Q., Li H., Zou X., Bønger M., Egund N., Lind M. et al. Healing properties of allograft from alendronate-treated animal in lumbar spine interbody cage fusion. *Eur. Spine J.* 2005; 14 (3): 222–6.
42. Jakobsen T., Baas J., Kold S., Bechtold J.E., Elmengaard B., Soballe K. Local bisphosphonate treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *J. Orthop. Res.* 2009; 27 (2): 189–94.
43. Abtahi J., Agholme F., Sandberg O., Aspenberg P. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J. Dental Research*. 2013; 92 (3): 279–83.
44. Millett P.J., Allen M.J., Bostrom M.P. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2002; 84 (2): 236–49.
45. Aberg J., Brohede U., Mhrranyan A. et al. Targeted local delivery of bisphosphonate from orthopaedic implants. *Key Engineering Materials*. 2008; Bioceramics 21: 543–46.
46. Aberg J., Brohede U., Mhrranyan A., Strumme M., Engqvist H. Bisphosphonate incorporation in surgical implant coatings by fast loading and co-precipitation at low drug concentrations. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2009; 20 (10): 2053–61.
47. Meraw S.J., Reeve C.M., Wollan P.C. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J. Periodontol.* 1999; 70 (2): 151–8.
48. Ozturk A.M., Tabak A.Y., Aktekin C.N., Altay M., Erdemli E., Karahuseyinoglu S. et al. Alendronate enhances antibiotic-impregnated bone grafts in the treatment of osteomyelitis. *Int. Orthop.* 2008; 32 (6): 821–7.

49. McKenzie K., Dennis Bobyn J., Roberts J., Karabasz D., Tanzer M. Bisphosphonate remains highly localized after elution from porous implants. Clin. Orthop. Relat. Res. 2011; 469 (2): 514–22.
50. Родионова С.С., Еловой-Вронский А.А. Связь эффективности комбинированного использования ибандроновой кислоты и альфакальцидола с ремоделированием костной ткани у женщин с постменопаузальной формой остеопороза. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011; 4: 45–9 [Rodionova S.S., Elovoy-Vronskiy A.A. Relation of efficacy of combined use of ibandronic acid and alfacalcidol with bone tissue remodeling in women with postmenopausal form of osteoporosis. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2011; 4: 45–9 (in Russian)].
51. Back D.A., Pauly S., Romme L. Haas N.P., Schmidmaier G., Wildemann B. et al. Effect of local zoledronate on implant osseointegration in a rat model. BMC Musculoskelet. Disord. 2012; 13: 42.
52. Gao Y., Zou S., Liu X., Bao C., Hu J. The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats. Biomaterials. 2009; 30 (9): 1790–6.
53. Agholme F., Aspenberg P. Experimental results of combining bisphosphonates with allograft in a rat model. J. Bone Joint Surg. Br. 2009; 91 (5): 670–5.
54. Gangoiti M.V., Cortizo A.M., Arnol V. Felice J.I., McCarthy A.D. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glycation end-products on osteoblastic cells. Eur J. Pharmacol. 2008; 600 (1–3): 140–7.
55. Stadelmann V.A., Terrier A., Gauthier O., Bouler J.M., Pioletti D.P. Prediction of bone density around orthopedic implants delivering bisphosphonate. J. Biomechanics. 2009; 42 (9): 1206–11.
56. Родионова С.С., Торгашин А.Н., Лекишвили М.В., Семенова Л.А., Морозов А.К. Влияние бисфосфонатов в составе биокomпозиционного материала на костеобразование и минерализацию кости. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011; 2: 59–66 [Rodionova S.S., Torgashin A.N., Lekishvili M.V., Semyonova L.A., Morozov A.K. Influence of bisphosphonates within biocomposites upon bone formation and bone mineralization. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2011; 2: 59–66 (in Russian)].
57. Matos M.A., Tannuri U., Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing. J. Orthop. Traumatol. 2010; 11: 7–12.
58. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Henneman Z., Gulde S., Wu W. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone. 2006; 38 (5): 617–27.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — доктор мед. наук, проф., рук. научно-клинического центра остеопороза ЦИТО; Лекишвили М.В. — доктор мед. наук, зав. лабораторией «Тканевой банк» ЦИТО; Склянчук Е.Д. — доктор мед. наук, проф. кафедры травматологии и ортопедии МГМСУ; Торгашин А.Н. — канд. мед. наук, науч. сотр., научно-клинического центра остеопороза ЦИТО; Рябов А.Ю. — канд. мед. наук, СЦ «Интердентос»; Юрасова Ю.Б. — доктор мед. наук, зав. отделением нефрологии РДКБ.

Для контакта: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, научно-клинический центр остеопороза ЦИТО. Тел.: 8 (495) 601–44–07. E-mail: rod06@inbox.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Библиографическое описание книги (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: авторы; название главы; после точки ставится «В кн.:

или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы); название статьи; название журнала; год; после точки с запятой номер журнала (для иностранных журналов том, в скобках номер журнала), после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»; если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»