

И.А. Хлусов^{1, 2}, А.И. Венгеровский¹, В.В. Новицкий¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Российская Федерация

Комбинированное применение бисфосфонатов и стронция ранелата с остеозамещающими материалами

В обзоре рассмотрена возможность улучшения остеоинтеграции биосовместимых материалов с помощью бисфосфонатов или стронция ранелата. Эти вещества добавляют к гидроксиапатиту, используемому для покрытия имплантатов, или включают в состав объемных кальцийфосфатных материалов. Кроме того, стронций применяют в качестве компонента биodeградируемых сплавов металлов. Совместное использование носителя (имплантата) с бисфосфонатами или стронция ранелатом способствует регулируемой локальной доставке лекарственных молекул в очаг повреждения, усиливает эффективность терапии, снижает дозу и общую токсичность препаратов. Бисфосфонаты и стронция ранелат увеличивают массу, число и толщину костных трабекул, улучшают биомеханические свойства кости в месте введения имплантатов, снижают риск переломов. Основная масса исследований посвящена механизмам фармакологического улучшения остеоинтеграции имплантатов. Бисфосфонаты как химические аналоги изопреноидных липидов по конкурентному принципу уменьшают в остеокластах активность фarnезилдифосфатсинтазы и тормозят пренилирование. Непренилированные малые ГТФазы не прикрепляются к мембране остеокластов, что ослабляет их резорбтивную функцию и ускоряет апоптоз. Стронция ранелат, активируя при участии кальцийчувствительного рецептора *Wnt*-сигнальный путь и изменяя функции системы RANKL/RANK/OPG, повышает репликационную активность и подавляет апоптоз остеобластов, а также тормозит резорбтивную функцию и ускоряет апоптоз остеокластов. **Ключевые слова:** бисфосфонаты, стронция ранелат, имплантаты, костные дефекты, остеоинтеграция. (Вестник РАМН. 2014; 11–12: 128–132)

128

Введение

Материалы, используемые в современной ортопедо-травматологической практике для лечения переломов и заболеваний костей, производят из различных биосовместимых материалов: металлов и их сплавов, полимеров, синтетической и натуральной керамики, производных углерода и композитов [1].

Первые попытки использования трансплантатов для стимуляции регенерации костной ткани датированы

1668 г. В 1867 г. N. Ollier выполнил серию экспериментов по пересадке надкостницы и сделал выводы о том, что надкостница в течение длительного времени остается жизнеспособной и становится источником новой кости [2]. Технологический прогресс последних лет в таких научных областях, как медицинское материаловедение, биотехнология, клеточная и молекулярная биология, тканевая инженерия, значительно увеличил эффективность применения устройств на основе биоматериалов в травматологии и ортопедии [3]. Биоматериалы при-

I.A. Khlusov^{1, 2}, A.I. Vengerovsky¹, V.V. Novitsky¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation

The Combined Use of Bisphosphonates and Strontium Ranelate with Osseosubstituting Materials

*In review the possibility of biomaterials osseointegration improvement with help of bisphosphonates or strontium ranelate is discussed. For this purpose, they are added to hydroxyapatite used for implants coating, or are included as a component of bulk calcium phosphate materials. Strontium is employed as a compound of biodegradable metal alloys, also. Combined use of carrier (implant) with bisphosphonates or strontium ranelate promotes controlling local delivery of pharmaceutical molecules into lesion, enhances the therapy efficiency, and decreases a dose and systemic toxicity of the drugs. Bisphosphonates and strontium ranelate increase the mass, a count and thickness of bone trabeculas, improve the bone biomechanical properties in the place of implants fixation, and diminish the bone fracture risk. Main studies are devoted to pharmacologic mechanisms of implants osseointegration improvement. Bisphosphonates as isoprenoid lipids chemical analogues diminish by concurrent principle the osteoclasts farnesyl pyrophosphate synthase activity and inhibit the prenylation. Unprenylated small GTPases don't fasten onto osteoclasts membrane that weakens cellular resorptive activity and accelerates their apoptosis. Strontium ranelate enhances osteoblasts replicative activity and suppresses their apoptosis, also retards osteoclasts resorptive function and accelerates their apoptosis. Its effects are conditioned by activating *Wnt*-signaling pathway by means of calcium-sensing receptor and by changing the RANKL/RANK/OPG system.*

Key words: bisphosphonates, strontium ranelate, implants, bone deficiencies, osseointegration.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 128–132)

меняют также в качестве средств доставки лекарств, биологических молекул [4] и биосенсоров [5, 6]. Несмотря на эти достижения, продолжают сохраняться ограничения для внедрения биоматериалов. Их функциональность и срок службы ограничены вследствие патофизиологического ответа организма на инородное тело, возникающего при повреждении костной ткани имплантатом [7].

Необходимость применения лекарственных средств для улучшения остеоинтеграции имплантатов

Длительность «жизни» имплантируемого устройства, предназначенного для стимуляции регенерации костной ткани, зависит от степени его остеоинтеграции [8]. В ситуациях, когда количество ткани уменьшено, остеозамещающие материалы и имплантаты фиксируют с помощью трансплантатов (графтов) [9]. Аутографты рассматривают как «золотой стандарт», а альтернативой служат аллографты, доступность которых, однако, ограничена вследствие опасности иммунологического отторжения [10].

К одному из серьезных препятствий для долговременного приживания имплантатов относят такое проявление асептического воспаления, как перипротезный остеолизис [11]. В качестве триггера и модулятора воспалительного разрушения кости вокруг имплантата выступают мононуклеарные клетки, мигрирующие из крови в место имплантации. Эти клетки секретируют провоспалительные и остеокластогенные цитокины, усиливающие воспалительный ответ на инородное тело и резорбцию костей [12].

Для преодоления неблагоприятных тканевых реакций, наряду с оптимальной механической фиксацией и увеличением биосовместимости имплантатов, применяют противовоспалительные средства со свойствами стимуляторов остеогенеза [13]. Такими эффектами обладают бисфосфонаты и стронция ранелат — лекарственные средства, традиционно применяемые для лечения остеопороза.

Применение бисфосфонатов для повышения остеоинтеграции имплантатов

Бисфосфонаты увеличивают массу, число и толщину костных трабекул, улучшают биомеханические свойства кости в месте введения имплантата, снижают риск переломов [14–16]. В молекуле бисфосфонатов расположен центральный атом углерода, фланкированный двумя фосфовыми группами (P–C–P). Эта структура отвечает за высокую аффинность бисфосфонатов к гидроксиапатиту костного матрикса [17–19]. Присутствие в молекуле гидроксила облегчает связывание бисфосфонатов с кристаллами гидроксиапатита и способствует его превращению в хелатное соединение [20]. Азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, золедроновая, ибандроновая, памидроновая кислоты) оказывают в 10–10 000 раз более выраженное антирезорбтивное влияние, чем бисфосфонаты, не содержащие атом азота или аминогруппу (клодроновая, тилудроновая, этидроновая кислоты) [21]. Аминобисфосфонаты действуют исходной молекулой. Азотнесодержащие бисфосфонаты превращаются в аналог АТФ — аденозин-5'-(β,γ-дихлорометилен)трифосфат) [22].

Бисфосфонаты подавляют резорбтивную активность и усиливают апоптоз остеокластов [23, 24]. По химиче-

ской структуре бисфосфонаты близки к изопреноидным липидам — фарнезилдифосфату и геранилгеранилдифосфату. По конкурентному принципу они уменьшают в остеокластах активность фарнезилдифосфатсинтазы — ключевого фермента мевалонатного пути синтеза изопреноидов [25, 26]. Бисфосфонаты также слабо ингибируют другие ферменты мевалонатного пути — геранилгеранилдифосфатсинтазу и скваленсинтазу [27].

При подавлении фарнезилдифосфатсинтазной активности остеокластов происходит истощение фонда фарнезилдифосфата и геранилгеранилдифосфата, необходимых для пренилирования малых ГТФаз. Непренилированные ГТФазы не прикрепляются к мембране остеокластов и накапливаются в их цитоплазме в ГТФ-связанном состоянии [28]. В итоге остеокласты не поляризуются, утрачивают зону уплотнения, гофрированную мембрану и способность к везикулярному переносу. Это влечет за собой прекращение формирования F-актинового кольца в гофрированной мембране [29]. Кроме того, бисфосфонаты тормозят поступление предшественников остеокластов в костную ткань и их превращение в зрелые остеокласты. Предшественники остеокластов, обработанные азотсодержащими бисфосфонатами, малоспособны к поляризации, у них поврежден цитоскелет и снижена резорбтивная активность [30].

Влияние бисфосфонатов на функции остеобластов — более сложное и менее изученное, чем влияние на жизнедеятельность остеокластов. Бисфосфонаты могут дозозависимо стимулировать как пролиферацию и дифференцировку остеобластов, так и нарушать жизнедеятельность костеобразующих клеток. В концентрациях 0,01–1 мкМ бисфосфонаты усиливают пролиферацию и дифференцировку остеобластов, защищают их от апоптоза [31]. В концентрациях 20–100 мкМ они тормозят пролиферацию остеобластов, ускоряют их апоптоз, подавляют способность минерализовать костный матрикс [32].

Бисфосфонаты ослабляют активирующее влияние остеобластов на функции остеокластов. Рецепторы «остеокластогенных» медиаторов присутствуют на поверхности клеток с характеристиками остеобластов, но отсутствуют у предшественников остеокластов [33].

При приеме внутрь и внутривенном введении происходит захват большей части бисфосфонатов костной тканью вне зоны контакта с имплантатом. Для создания достаточной концентрации бисфосфонаты вводят непосредственно в область имплантации либо добавляют к имплантату [34, 35]. Для покрытия имплантатов широко применяют гидроксиапатит. При комбинации с ним линейная структура бисфосфонатов циклизуется с образованием шестичленного кольца [34]. Добавление клодроновой кислоты к гидроксиапатиту увеличивает пролиферативную активность и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеогенном, адипогенном и миогенном направлении [36].

Бисфосфонаты также добавляют к цементам, полученным на основе полиметилметакрилата или стеклокерамики. При чрезкожной вертебропластике и баллонной кифопластике компрессионных переломов позвоночника у больных остеопорозом фиксация имплантируемых устройств цементами, содержащими алендроновую кислоту, замедляет резорбцию костей и повышает вероятность приживания имплантата [37]. Перспективно добавление бисфосфонатов к деминерализованному костному матриксу, применяемому в качестве фиксирующего материала. Деминерализованный костный матрикс, содержащий бисфосфонаты, наиболее активно вызы-

вает дифференцировку стромальных стволовых клеток в остеогенном направлении [38].

Применение стронция ранелата для повышения остеointegrации имплантатов

Молекула стронция ранелата состоит из двух атомов стабильного стронция и органического остатка — ранеловой кислоты [39]. Стронция ранелат сдвигает процесс ремоделирования кости в сторону регенерации за счет торможения процессов резорбции [40]. В костях происходит связывание стронция ранелата с гидроксипапатитом [22].

Главная молекулярная мишень стронция ранелата — кальцийчувствительный рецептор, экспрессируемый на мембране остеокластов, остеобластов и клеток костного мозга [41, 42]. Этот метаботропный, ассоциированный с G-белком рецептор взаимодействует не только с ионами кальция, но и с другими катионами, имеющими сходство с атомной структурой кальция, — стронцием, естественными полиаминами, некоторыми антибиотиками [43].

После активации стронцием ранелатом кальцийчувствительного рецептора происходит усиление функции Wnt-сигнального пути с последующим повышением активности протеинкиназы, тормозящей апоптоз остеобластов [44]. Стронция ранелат как антагонист склеростина, экспрессируемого остеокитами, восстанавливает нарушенное связывание белка Wnt с рецептором и уменьшает транспорт β -катенина в ядро клеток [45]. Такие эффекты направлены на рост репликационной активности и выживание остеобластов [46].

Ключевой фактор, регулирующий образование и резорбцию костей, — это система RANKL/RANK/OPG, которая представляет собой сигнальный путь, включающий рецепторы RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) и остеопротегерин (OPG). Белковый лиганд этих рецепторов RANKL входит в многочисленное семейство факторов некроза опухоли и продуцируется остеобластами [47, 48]. Остеопротегерин стимулирует остеогенез. Стронция ранелат повышает экспрессию остеопротегерина и активирует анаболические процессы в преостеобластах и остеобластах. Остеопротегерин, связываясь с RANKL, предотвращает взаимодействие данного лиганда с RANK и в результате этого нарушает дифференцировку остеокластов, снижая их резорбтивную активность [49].

В межклеточной жидкости культуры мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из крови человека, стронция ранелат дозозависимо снижает активность щелочной фосфатазы, содержание ионов кальция и калия. Клеточными мишенями стронция ранелата в культуре мононуклеарных лейкоцитов служат фибробластоподобные и остеобластоподобные клетки, способные регулировать минеральный состав межклеточной жидкости [50].

Имплантаты со стронцийзамещенным гидроксипапатитом, нанесенным микродуговым или электрохимическим способом, увеличивают пролиферацию остеобластов. Максимально регенерация костей активируется с 4-й по 8-ю недели после имплантации. При достижении концентрации ионов стронция в покрытии более 38,9% происходит значительное подавление активности остеокластов [51, 52].

К одному из современных направлений медицинского материаловедения относят применение биodeградируемых материалов. Разработано несколько биodeградируемых сплавов металлов, содержащих стронций. Наиболь-

ший интерес вызывают сплавы на основе магния ввиду их уникальных механических свойств. При применении сплава Mg–Zn–Sr деградация имплантатов замедлена в большей степени по сравнению с растворением образцов на основе материала, содержащего только магний. При концентрации стронция 0,15% происходит уменьшение токсичности сплава [53].

В современных металлических сплавах токсичный цинк заменяют естественным для организма кальцием. Введение стронция в состав кальцийсодержащего сплава значительно повышает его механическую прочность и площадь вновь образованной костной ткани. В солевом растворе Хенкса сплав с содержанием кальция 1% и стронция 0,5% деградирует наиболее медленно. Он не оказывает токсического воздействия на культуру остеобластов MC3T3-E1 [54, 55].

Среди новых направлений современной биомедицины следует выделить использование биоматериалов как средств доставки лекарственных препаратов в костную ткань. Новый препарат стронция — стронцианит — представляет собой пленку стронция карбоната, из которой ионы стронция длительно выделяются в окружающую среду. Разработаны различные типы пленок стронция карбоната с неодинаковыми темпами освобождения ионов [56].

Наиболее реальный прототип естественного межклеточного матрикса костной ткани — кальцийфосфатные материалы и покрытия, имитирующие минеральную часть кости и способствующие регенерации костной и кроветворной тканей. Стандартная тест-система в двумерной (2D) стационарной культуре клеток не соответствует условиям реального организма, т.к. по многим параметрам отличается от естественного микроокружения клеток *in situ* и *in vivo* [57].

Напротив, трехмерная система (3D) «клеточных биочипов», несущих искусственные «ниши» стволовых клеток, позволяет управлять *in vitro* поведением мезенхимальных стромальных клеток и способствует ремоделированию системы кость/костный мозг. В культуре миелокариоцитов костного мозга крыс, инкубируемых в присутствии трехмерных матриц с кальцийфосфатным микродуговым покрытием, имитирующим минеральный матрикс кости, стронция ранелат и ибандроновая кислота оказывают цитотоксическое действие. В девятисуточной двумерной культуре клеток костного мозга на пластике стронция ранелат увеличивает число миелокариоцитов с признаками некроза, ибандроновая кислота повышает число клеток в состоянии апоптоза и некроза. Введение трехмерных матриц с кальцийфосфатным покрытием в многоклеточную культуру костного мозга нивелирует цитотоксический эффект этих лекарственных средств [58].

Заключение

«Выживаемость» в организме имплантируемого изделия, применяемого при коррекции патологии костной ткани, зависит от степени его остеointegrации. Срок службы имплантата значительно снижается при развитии асептического воспаления, приводящего к перипротезному остеолизису и нарушению прочности границы раздела между искусственным материалом и костной тканью.

В последние годы наряду с мерами, направленными на улучшение биомеханики границы раздела «имплантат/ткань» и увеличение биосовместимости материалов, предлагают использовать имплантат как средство це-

ленаправленной доставки лекарственных препаратов, регулирующих активность воспалительных процессов и стимулирующих костеобразование. В этом плане комбинированный хирургический и фармакологический подход с использованием синтетических бисфосфонатов и стронция ранелата, имитирующих компоненты естественного минерального матрикса кости, — один из современных трендов улучшения процессов остеointеграции имплантируемых материалов и устройств. Комплексные клеточно-молекулярные эффекты бисфосфонатов и стронция ранелата на процессы ремоделирования костной ткани позволяют считать их перспективными фармакологическими модуляторами клеток-эффекторов (остеокластов, остеобластов, лейкоцитов крови), определяющих исход остеointеграции имплантатов.

Совместное применение носителя (имплантата) и фармакологического вещества способствует регулируемой локальной доставке молекул в очаг повреждения, усиливает эффективность патогенетически обоснованной терапии, снижает дозу и общую токсичность препаратов. Таким образом, созданы реальные предпосылки персонализированного лечения пациентов с дегенеративными изменениями костной ткани.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Barradas A.M., Yuan H., van Blitterswijk C.A. Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. *Eur. Cell. Mat.* 2011; 21 (3): 407–429.
- Hernigou P., Homma Y. Tissue bioengineering in orthopedics *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2012; 9 (1): 21–23.
- Racher T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. New horizons in osteoporosis. *Lancet.* 2011; 377 (9773): 1276–1287.
- Bhat S., Kumar A. Biomaterials and bioengineering tomorrow's healthcare. *Biomater.* 2013; 3 (2): 247–257.
- Lu H.D., Wheeldon I.R., Banta S. Catalytic biomaterials: engineering organophosphate hydrolase to form self-assembling enzymatic hydrogels. *Protein Eng. Des. Sel.* 2010; 23 (7): 559–566.
- Balacanis M.K., Clark H.A. Biodegradable optode-based nanosensors for *in vivo* monitoring. *Anal. Chem.* 2012; 84 (13): 5787–5793.
- Carli A., Reuven A., Zukor D.J., Antoniou J. Adverse soft-tissue reactions around non-metal-on-metal total hip arthroplasty — a systematic review of the literature. *Bull. N.Y. Hos. Jt. Dis.* 2011; 69 (Suppl. 1): 47–51.
- Gortchacow M., Wettstein M., Pioletti D., Müller-Gerbl M. Simultaneous and multisite measure of micromotion, subsidence and gap to evaluate femoral stem stability. *J. Biomech.* 2012; 45 (7): 1232–1238.
- Jakobsen T., Baas J., Bechtold J.E., Elmengaard B. The effect of soaking allograft in bisphosphonate: a pilot dose-response study. *Clin. Ortho Relat. Res.* 2010; 468 (3): 867–874.
- Babiker H. Bone graft materials in fixation of orthopaedic implants. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (7): 4680–4686.
- Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin. Immunol.* 2008; 20 (2): 86–100.
- Noordin S., Masri B. Periprosthetic osteolysis: genetics, mechanisms and potential therapeutic interventions. *Can. J. Surg.* 2012; 55 (6): 408–417.
- Morais J.M., Papadimitrakopoulos F., Burgess D.J. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS J.* 2010; 12 (2): 188–196.
- Хлусов И.А., Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Дворниченко М.В., Саприна Т.В. Применение бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе у детей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2013; 22 (2): 78–82.
- Cremers S., Paparoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011; 49 (1): 42–49.
- Dominguez L.J., Di Bella G., Belvedere M., Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology.* 2011; 12 (5): 397–408.
- Drake M.T., Bart L., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (9): 1032–1045.
- Graham R., Russell G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011; 49 (1): 2–19.
- Russell R.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1068 (3): 367–401.
- Yewle J.N., Puleo D.A., Bachas L.G. Enhanced affinity bifunctional bisphosphonates for targeted delivery of therapeutic agents to bone. *Bioconj. Chem.* 2011; 22 (12): 2496–2506.
- Dunford J.E., Kwaasi A.A., Rogers M.J., Barnett B.L. Structure-activity relationships among the nitrogen containing bisphosphonates in clinical use and other analogues: time-dependent inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase. *J. Med. Chem.* 2008; 51 (18): 2187–2195.
- Риггз Б., Мелтон Дж. Остеопороз. *СПб.: БИНОМ, Неваский диалект.* 2000. 560 с.
- Ohgi K., Kajiyama H., Okamoto F., Nagaoka Y. A novel inhibitory mechanism of nitrogen-containing bisphosphonate on the activity of Cl⁻ extrusion in osteoclasts. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2013; 386 (7): 589–598.
- Coxon F., Thompson K., Roelofs A.J., Ebetino F.H. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone.* 2008; 42 (5): 848–860.
- Fisher J.E., Rosenberg E., Santora A.C., Reszka A.A. In vitro and in vivo responses to high and low doses of nitrogen-containing bisphosphonates suggest engagement of different mechanisms for inhibition of osteoclastic bone resorption. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92 (6): 531–538.
- Ueno A., Terkawi M.A., Yokoyama M., Cao S. Farnesyl pyrophosphate synthase is a potential molecular drug target of risedronate in *Babesia bovis*. *Parasitol. Int.* 2013; 62 (2): 189–192.
- Rogers M.J., Crockett J.C., Coxon F., Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 2011; 49 (1): 34–41.
- Dunford J.E., Rogers M.J., Ebetino F.H., Phipps R.J. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of rac, Cdc42 and rho GTPases. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21 (4): 684–694.
- Coxon F.P., Taylor A. Vesicular trafficking in osteoclasts. *Semin Cell Dev. Biol.* 2008; 19 (5): 424–433.
- Roelofs A.J., Thompson K., Ebetino F.H., Rogers M.J. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16 (27): 2950–2960.
- Plotkin L.I., Manolagas S.C., Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone.* 2006; 39 (2): 443–452.
- Idris A.I., Rojas J., Greig I.R., Van't Hof R.J. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 2008; 82 (3): 191–201.

33. Xiong Y., Yang H.J., Feng J., Shi Z.L. Effects of alendronate on the proliferation and osteogenic differentiation of MG-63 cells. *J. Int. Med. Res.* 2009; 37 (2): 407–416.
34. Bobyri J.D., McKenzie K., Karabasz D., Krygier J.J. Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91 (Suppl. 6): 23–31.
35. Matuszewski Ł., Turzańska K., Matuszewska A., Jabłoński M. Effect of implanted bisphosphonate-enriched cement on the trabecular microarchitecture of bone in a rat model using micro-computed tomography. *Int. Ortho.* 2013; 37 (6): 1187–1193.
36. Liu X., Bao C., Hu J., Yin G. Effects of clodronate combined with hydroxyapatite on multi-directional differentiation of mesenchymal stromal cells. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6 (5): 670–677.
37. Liu J.T., Liao W.J., Tan W.C., Lee J.K. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (3): 359–364.
38. Sibai T., Morgan E.F., Einhorn T.A. Anabolic agents and bone quality. *Clin. Ortho Relat. Res.* 2011; 469 (8): 2215–2224.
39. Hamdy N.A. Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (Suppl. 4): 9–13.
40. Fonseca J.E. Rebalancing bone turnover in favor of formation with strontium ranelate: implications for bone strength. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (Suppl. 4): 17–19.
41. Magno A.L., Ward B.K., Ratajczak T. The calcium-sensing receptor: a molecular perspective. *Endocr. Rev.* 2011; 32 (1): 3–30.
42. Xue Y., Xiao Y., Liu J., Karaplis A.C. The calcium-sensing receptor complements parathyroid hormone-induced bone turnover in discrete skeletal compartments in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012; 302 (7): 841–851.
43. Hurtel-Lemaire A.S., Mentaverri R., Caudrillier A., Cournarie F. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (1): 575–584.
44. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5 (1): 49–56.
45. Rybchyn M.S., Slater M., Conigrave A.D., Mason R.S. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate induced osteogenic effects in human osteoblasts. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (27): 23771–23779.
46. Fromigue O., Hay E., Barbara A., Marie J. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (28): 25251–25258.
47. Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008; 473 (3): 139–146.
48. Tat S.T., Pelletier J., Velasco C.R., Padriñes M. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target. *Keio J. Med.* 2009; 58 (1): 29–40.
49. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik J. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr. Rev.* 2008; 29 (2): 155–192.
50. Хлусов И.А., Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Дворниченко М.В., Кулагина И.В., Саприна Т.В. Эффекты стронция рanelата в культуре мононуклеарных лейкоцитов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 7 (1): 35–38.
51. Yang G.L., Song L.N., Jiang Q.H., Wang X.X. Effect of strontium-substituted nanohydroxyapatite coating of porous implant surfaces on implant osseointegration in a rabbit model. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2012; 27 (6): 1332–1339.
52. Chung C.J., Long H.Y. Systematic strontium substitution in hydroxyapatite coatings on titanium via micro-arc treatment and their osteoblast/osteoclast responses. *Acta. Biomater.* 2011; 7 (11): 4081–4087.
53. Li Y., Wen C., Mushahary D., Sravanthi R. Mg–Zn–Sr alloys as biodegradable implant materials. *Acta. Biomater.* 2012; 8 (8): 3177–3188.
54. Berglund I.S., Brar H.S., Dolgova N., Acharya A. Synthesis and characterization of Mg–Ca–Sr alloys for biodegradable orthopedic implant applications. *J. Biomed. Mater. Res.* 2012; 100 (6): 1524–1534.
55. Ballo A.M., Xia W., Palmquist A., Lindahl C. Bone tissue reactions to biomimetic ion-substituted apatite surfaces on titanium implants. *J. R. Soc. Interface.* 2012; 9 (72): 1615–1624.
56. Forsgren J., Engqvist H. A novel method for local administration of strontium from implant surfaces. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2010; 21 (5): 1605–1609.
57. Sung J.H., Shuler M.I. *In vitro* microscale systems for systematic drug toxicity study. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2010; 33 (1): 5–19.
58. Хлусов И.А., Рязанцева Н.В., Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Якушина В.Д., Дворниченко М.В., Шаркеев Ю.П., Легостаева Е.В., Новицкий В.В. Модулирующее влияние матрицы с кальцийфосфатным покрытием на цитотоксичность стронция рanelата и ибандроновой кислоты *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 157 (2): 177–181.

132

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хлусов Игорь Альбертович, доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры теоретической и экспериментальной физики Национального исследовательского Томского политехнического университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 53-24-71, e-mail: khlusov63@mail.ru

Венгеровский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 55-34-95, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

Новицкий Вячеслав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 55-36-13, e-mail: patfizssmu@yandex.ru