

УДК 616.71-001.5-007.23-085:615.27](048.8)

## Стронция ранелат: механизм действия на кость, профилактика и лечение переломов (обзор литературы)

Н. А. Корж<sup>1</sup>, Н. В. Дедух<sup>1</sup>, Е. А. Побел<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования». Украина

**Ключевые слова:** стронция ранелат, переломы, лечение

Остеопороз (ОП) проявляется редукцией массы костей, нарушением их гистоархитектуры, что приводит к снижению прочностных качеств и повышению риска переломов.

**Наиболее часто остеопоротические переломы возникают в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости и дистальном отделе предплечья [1]. По данным L. Masi [2], каждая вторая женщина и каждый четвертый мужчина после 50 лет будут иметь остеопоротические переломы в процессе дальнейшей жизни.**

В Украине ОП страдают около 3 млн женщин. Значительное увеличение количества женщин с ОП наблюдают в возрастных группах от 50 до 79 лет, при этом наибольшее количество больных приходится на группу 70–79 лет — 1 млн 235 тыс. [3]. Несмотря на распространенность заболевания, диагноз ОП ставят менее чем 20 % больным, а из них только около 10 % получают адекватную терапию на основе доказательной медицины [4].

Распространенным видом ОП у женщин является постменопаузальный, который прогрессирует с потерей эстрогенов после прекращения функции яичников, что сопровождается повышением костного метаболизма за счет негативного баланса ремоделирования. При постменопаузальном ОП дисбаланс костного ремоделирования приводит прежде всего к снижению массы трабекулярной кости: истончаются костные трабекулы и нарушается связь между ними и кортексом [5, 6].

Современные подходы к лечению ОП и профилактике остеопоротических переломов основаны на воздействии медикаментозных препаратов на метаболизм кости с позиции восстановления баланса ремоделирования для повышения качества и массы костной ткани. С этой точки зрения оптимальными

являются препараты, стимулирующие костеобразование и замедляющие процесс резорбции кости. Один из них — стронция ранелат, оказывающий двойное разнонаправленное воздействие на кость.

*Цель обзора:* на основе данных литературы и собственных исследований раскрыть механизмы воздействия стронция ранелата на костную ткань, оценить его роль в профилактике остеопоротических переломов и регенерации кости.

Поиск литературы проведен по следующим поисковым системам: Google, PubMed, Google Scholar, NCBI.

*Общая информация о стронция ранелате*

В организме человека находится следовое количество стронция, в среднем 0,035 % от общего содержания кальция. Стронций поступает в организм с продуктами питания, при нормальной диете — от 2 до 4 мг, особенно богаты стронцием злаки и овощи.

Первые наблюдения, предполагающие роль стронция в лечении ОП, были сделаны Short и Carter в 1952 году [7]. Исследователи основывались на том, что стронция лактат повышает включение кальция в костную ткань больше, чем экзогенный кальций [8]. В дальнейшем исследовании было выявлено, что под действием стронция лактата снижается боль, но усиливается деминерализация кости [9], что приостановило его изучение. В 90-е годы было показано, что стронция ранелат не обладает негативными качествами, присущими стронция лактату, и доказано его позитивное влияние на костеобразование без нарушения минерализации и снижения резорбции.

Стронция ранелат является синтетическим препаратом, содержащим два атома стабильного стронция и органическую основу (ранеловую кислоту). Ранеловая кислота обеспечивает абсорбцию эф-

фективной дозы препарата в желудочно-кишечном тракте, при этом не кумулируется в организме за счет низкой степени всасывания, распределения в тканях и связывания с белками плазмы крови [9].

Стронций имеет высокое сродство с костной тканью, не метаболизируется в организме, как и у ранеловой кислоты, связывание его с белками плазмы крови низкое. С помощью рентген-дифракционного метода и использования микроспектроскопии установили, что стронция ранелат дозозависимо встраивается в компактную и губчатую кость, однако имеет большее сродство с губчатой и новообразованной костной тканью. Стронция ранелат не нарушает кристаллическую решетку гидроксиапатита, в каждом кристалле лишь один ион кальция из десяти может замещаться ионом стронция [10]. При этом не изменяется толщина и длина минеральных кристаллов кости, предполагается сохранность организации минерального матрикса кости на наноуровне. Важным звеном в механизме действия препарата является то, что при минерализации кости толщина и функционирование остеоидного слоя не нарушается. Это обеспечивает рост костных трабекул в ширину. После перорального приема стронция ранелата абсолютная биодоступность его составляет 27 % при дозе 2 г. Однако в случае одновременного приема стронция ранелата и кальция его биодоступность значительно снижается.

*Механизм действия стронция ранелата на костную ткань*

Сегодня раскрыты уникальные звенья влияния стронция ранелата на кость. В органных и клеточных культурах, экспериментах на животных и клинических исследованиях при его воздействии был выявлен двойной эффект: ингибирование процесса резорбции кости и стимуляция костеобразования, что явилось побудительным звеном оценки его влияния на главные клетки, принимающие участие в этих процессах.

*Влияние стронция ранелата на остеокласты*

В раскрытии звеньев патогенеза ОП и сложного механизма воздействия стронция ранелата на костную ткань стало открытие цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, что внесло существенный вклад в представление о регуляции локального ремоделирования кости, клеточной резорбции и роли клеток остеобластического дифферона в активизации остеокластогенеза. Доказано, что в его регуляции принимают участие два цитокина: рецептор активатора ядерного фактора каппа-Б лиганд (RANKL) и остеопротегерин (OPG) при участии макрофагального колониестимулирующего фактора. RANKL — это гликопротеин, принадлежащий

к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли, который экспрессируется стромальными клетками, преостеобластами и остеобластами. Повышение клетками остеобластического дифферона экспрессии рецепторов RANKL и их взаимодействие с рецепторами RANK, которые расположены на поверхности мембраны остеокластов, приводит к дифференцировке клеток костного мозга, выступающих как предшественники остеокластов, а также способствует активированию зрелых остеокластов. Эффект RANKL снижается при повышении уровня OPG, который также является членом суперсемейства фактора некроза опухоли. OPG в костной ткани тоже синтезируется остеобластами и препятствует дифференцировке остеокластов, блокируя рецепторы RANKL, что сопровождается снижением резорбции кости.

В этой сложной системе рецепторных взаимодействий стронция ранелат подавляет рецепторы RANKL и повышает как экспрессию и-RHK, кодирующей биосинтез OPG, так и уровень OPG, нарушая таким образом дифференцировку остеокластов и, соответственно, негативное ремоделирование кости [11].

Доказательства снижения резорбции кости получены и при исследовании ее специфических маркеров, анализ которых показал, что стронция ранелат снижает экскрецию N-телопептида коллагена I типа [12].

Стронция ранелат дозозависимо ингибирует экспрессию двух присутствующих в остеокластах маркеров: карбоангидразы и субъединицы альфа<sub>v</sub>-витронектина [13]. Дефицит карбоангидразы II вызывает дефект протонной помпы остеокластов, что приводит к нарушению костной резорбции, а дефицит альфа<sub>v</sub>-витронектина — к способности остеокласта прикрепляться к кости и связываться с остеопоном.

Дополнительная информация об ингибировании резорбции кости под действием стронция ранелата была получена при культивировании длинных костей плодов мышей. Было установлено, что под действием препарата дозозависимо замедляется выделение <sup>45</sup>Ca из кости [14].

Кроме того, стронция ранелат в широком диапазоне концентраций (от 0,1 до 24 мМ) нарушает активный цитоскелет остеокластов, обеспечивающий подвижность, поляризацию и прикрепление клеток к минерализованному матриксу, что сопровождается снижением резорбции кости [15].

Под действием стронция ранелата зафиксирован апоптоз остеокластов, в механизме гибели которых задействованы рецепторы кальций-чувствительных



Рис. 1. Механизмы воздействия и метаболический эффект стронция ранелата на остеокласты

каналов, однако метаболический путь влияния стронция через эти каналы и конечный эффект отличаются от действия кальция [16].

Обобщенные результаты воздействия стронция ранелата на остеокласты представлены на рис. 1.

*Влияние стронция ранелата на остеобласты и остеоциты*

Имеются доказательства, что, кроме ингибирования резорбции кости, стронция ранелат стимулирует костеобразование, влияя на пролиферацию, дифференцировку и метаболическую активность остеобластов — клеток, формирующих костную ткань. Маркерами дифференцировки остеобластов являются костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ), костный сиалопротеин (КСП) и остеокальцин (ОК). В экспериментальных условиях выявлено, что под действием стронция ранелата в сыворотке крови повышаются вышеуказанные маркеры, отражающие метаболические процессы, протекающие в остеобластах [17]. Кроме того, доказано, что одновременно с повышением биосинтеза белка КЩФ имеет место стимуляция экспрессии и-РНК, кодирующей этот изофермент, что свидетельствует о трансформации на генном уровне. Выявлено, что стронция ранелат индуцирует гены, влияющие на дифференцировку в направлении «стромальные клетки — преостеобласты — остеобласты», стимулируя экспрессию рант-связанного транскрипционного фактора 2 (RUNX2) и КСП на стадии преостеобластов, а в зрелых остеобластах — экспрессию КСП и ОК [17]. RUNX2 известен как

белок, кодируемый геном RUNX2 и выступающий ключевым транскрипционным фактором, ассоциированным с дифференцировкой остеобластов [18]. Таким образом, важным свойством стронция ранелата является его способность стимулировать дифференцировку остеобластов путем воздействия на их клетки-предшественники.

Известно, что при ОП продолжительность жизни остеобластов снижается [11]. Причины могут быть разные, среди них механические перегрузки, оксидативный стресс, индуцированный свободными радикалами перекисного окисления, и др. Для доказательства ингибирующего воздействия стронция ранелата на гибель клеток в условиях оксидативного стресса было проведено исследование в культуре клеток остеобластов человека. Гибель остеобластов индуцировали путем введения в культуральную среду перекиси водорода, а для противодействия его влияния в среду добавили стронция ранелат (0,01, 0,1, 1, и 2 мМ). Выбор используемого диапазона концентраций стронция ранелата основан на ранее проведенном исследовании по изучению его присутствия в плазме крови у женщин, включенных в III фазу клинических испытаний, и аналогичной кумуляции препарата в костном микроокружении [19]. В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что соотношение жизнеспособных остеобластов к суммарному количеству клеток было статистически значимо повышено при всех концентрациях, кроме самой низкой 0,01 мМ. Также выявлено, что под действием стронция ра-

нелата апоптоз остеобластов, индуцированный перекисью водорода, определенный по показателям каспаз 3 и 7, был снижен по сравнению с контрольными культурами остеобластов, в том числе и при очень низкой концентрации препарата в культуральной среде (0,01, 0,1 и 1 мМ) [11].

Остеобласты и их предшественники экспрессируют на мембране рецепторы кальциевых каналов, которые связывают кальций и являются сигнальными путями, стимулирующими пролиферацию клеток. Установлено, что реализация эффекта стронция ранелата осуществляется через эти рецепторы [20, 21] путем активирования инозитолтрифосфата и митоген активированной протеинкиназы. Инозитолтрифосфат принимает участие в передаче сигнала в клетке, взаимодействуя с кальций-чувствительными каналами мембраны эндоплазматического ретикулаума, в результате чего происходит выделение ионов кальция из эндоплазматической сети. В клетке протеинкиназы регулируют метаболические пути, а также пути сигнальной трансдукции и передачи сигналов внутри нее.

Через сигнальный путь ERK, активированный киназой, стронция ранелат индуцирует экспрессию циклооксигеназы 2 и простагландина E<sub>2</sub>, принимающих участие в дифференцировке клеток-предшественников в остеобласты и активировании пролиферации остеобластов [22].

Однако могут существовать и сигнальные пути, связанные с активацией стронция ранелатом других катион-чувствительных рецепторов [23, 24].

В жизнедеятельности костной ткани значительная роль принадлежит остеоциту. Остеоциты поддерживают кальциевый метаболизм и, формируя микроокружение, осуществляют локальное ремоделирование. Остеоциты имеют механосенсорные рецепторы, определяющие чувствительность к нагрузкам.

Нарушение механосенсорики, повышенные механические нагрузки приводят к микроповреждениям, которые с возрастом накапливаются. Кроме того, в зрелой кости с течением времени снижается плотность остеоцитов, формируются микротрещины и щели, что ассоциируется с остеопоротическими переломами [25]. Однако в качестве потенциальной терапевтической мишени остеоциты практически не изучают. Для стронция ранелата установлена способность стимулировать дифференцировку человеческих остеобластов в остеоциты. В культуре клеток показано, что дозозависимо в пролиферирующих остеобластах под действием стронция ранелата индуцируется фенотип, сходный с остеоцитами и увеличивается экспрессия щелочной фосфатазы

и матричного белка склеростина — классических маркеров, которые характеризуют фенотипические изменения остеоцита [11].

Клеточные механизмы воздействия стронция ранелата продолжают активно изучать. В связи с этим проводят исследования, направленные на установление структурно-метаболических показателей костных клеток при воздействии различных концентраций стронция ранелата. В органной культуре свода черепа однодневных новорожденных крыс были изучены показатели биосинтеза коллагена и ДНК при использовании (2,3-<sup>3</sup>H) пролина и (метил-<sup>3</sup>H) тимидина [11]. Выявлено, что стронция ранелат в концентрации 10<sup>-3</sup> М увеличивает через 24 ч в культивированных срезах свода черепа крыс количество меченных тимидином преостеобластов на 30–50 %, а через 96 ч — на 60 % по сравнению с контрольными образцами, в культуральную среду которых был добавлен раствор хлористого натрия в аналогичной концентрации.

Стимуляция стронция ранелатом пролиферации и дифференцировки остеобластов, повышение их метаболического потенциала оказывает позитивный эффект на формирование кости, ее архитектонику, прочностные качества, что было доказано методами гистоморфометрии и микрокомпьютерной томографии при оценке биопсий, полученных от женщин с постменопаузальным ОП, и при исследовании костей экспериментальных животных [26, 27].

Обобщенные результаты воздействия стронция ранелата на остеобласты представлены на рис. 2.

#### *Профилактика переломов*

Клиническая эффективность стронция ранелата в лечении больных ОП и профилактике остеопоротических переломов была подтверждена двумя многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми исследованиями — SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPIS (Treatment of Peripheral Osteoporosis Study).

В исследовании SOTI было показано, что риск вертебральных переломов при лечении больных ОП стронция ранелатом через один год снижается на 41 %, а после трех лет лечения — на 49 %. У пациентов значительно снижалась боль в позвоночнике и не уменьшался рост, что свидетельствует о регрессии компрессионных переломов [12, 28]. Установлено, что лечение стронция ранелатом значительно улучшает качество жизни пациента. При изучении маркеров костного метаболизма выявлено, что КЩФ (маркер костеобразования) повышался на 8,1 %, а N-телопептид коллагена I типа (маркер резорбции) снижался на 12,2 %.

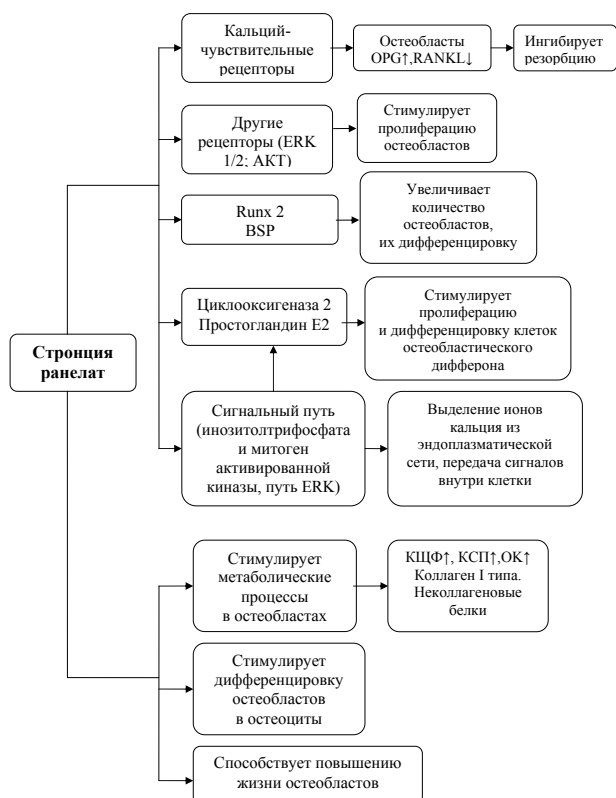


Рис. 2. Механизмы воздействия и метаболический эффект стронция ранелата на остеобласты

Как свидетельствуют результаты гистологического исследования костных биоптатов больных ОП, леченных стронция ранелатом, было повышение параметров, отражающих формирование кости: покрытая остеобластами поверхность костных трабекул увеличилась на 38 %, минерализация как губчатой, так и компактной кости повысилась на 9 и 10 % соответственно. Качество минерализованной кости не было нарушено. В другом исследовании, TROPOS [29], где больных ОП лечили стронция ранелатом в течение 3 лет, было доказано снижение риска периферических переломов на 16 %, а в подгруппе из 1 977 пациентов, имеющих высокий риск переломов бедра, зафиксировано его снижение на 36 % по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Через 5 лет терапии в группе пациентов с высоким риском перелома в области проксимального отдела бедренной кости этот показатель был снижен на 43 %. Пациенты отметили улучшение физического и эмоционального самочувствия.

Одним из факторов, обусловившим частоту переломов у страдающих ОП женщин в постменопаузальном периоде может быть повышение под действием стронция ранелата жизнеспособности, пролиферации и дифференцировки остеобластов — клеток, обеспечивающих костеобразование и минерализацию кости [29, 30].

Известно, что процесс репаративного остеогенеза контролируется как на системном, так и локальном уровне присутствием в микроокружении факторов роста.

**Выявлено, что под влиянием стронция ранелата в плазме крови увеличивается содержание инсулиноподобного фактора роста 1 и 2, трансформирующий бета, фибробластов, тромбоцитарного, принимающих участие в стимуляции пролиферации остеобластов и в регуляции биосинтеза коллагена [26, 31].**

При низкоэнергетических переломах в головке бедренной кости пациентов был найден низкий уровень стронция, что рассматривается как фактор, который вносит вклад в нарушение качества кости и повышает риск перелома [32]. С этой точки зрения, стронция ранелат, восстанавливая уровень стронция в «критической» области скелета, может снижать риск перелома.

#### *Стронция ранелат в лечении переломов*

При ОП около 5–10 % переломов осложняются замедлением консолидации или несращением отломков [33]. Это связано с нарушением организации компактной и губчатой кости, снижением плотности остеобластов и их предшественников, что требует, в свою очередь, коррективной медикаментозной терапии. Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при ОП замедлены костеобразование в области травматического повреждения и период восстановления функции травмированной конечности [34–36]. По данным исследователей, ОП нарушает заживление перелома, влияя на этот процесс в раннем [36, 37], среднем и позднем периодах [36, 38, 39].

В связи с этим лечение ОП должно не только повышать минеральную плотность кости, увеличивать костную массу, но и предотвращать возникновение переломов, а в случае последних способствовать их быстрой консолидации [40]. Репаративный остеогенез — это гармоничное взаимоотношение между функционированием остеокластов, осуществляющих резорбцию костных секвестров, реорганизацию краевых отделов костных фрагментов и ремоделирование регенерата, и остеобластов — единственной клетки, осуществляющей костеобразование. В литературе присутствуют противоречивые данные о специфике влияния на репаративный остеогенез различных препаратов из класса бисфосфонатов, нестероидных противовоспалительных препаратов и т. д. [35, 41–43]. В связи с этим изучение препаратов остеотропного действия важным является не только для профилактики и лечения ОП, но и для оценки



их роли в оптимизации репаративного остеогенеза с целью уменьшения риска замедленной консолидации или различных вариантов несращений.

Возможность стронция ранелата стимулировать заживление перелома показана в ряде экспериментальных исследований [34, 44]. Так, в эксперименте на овариоэктомированных крысах при моделировании транскортикального дефекта и лечения животных стронция ранелатом (900 мг/кг в день) до воспроизведения дефекта и на этапах репаративного остеогенеза было выявлено, что препарат стимулирует костеобразование, не нарушает процесс резорбции на всех стадиях регенерации [44].

Изучено течение регенерации диафизарных переломов у крыс с индуцированным путем овариоэктомии ОП и последующим лечением стронция ранелатом. Была выбрана концентрация препарата 600 мг/кг в день, которая соответствовала таковой в крови человека при приеме 2 г препарата в день [33]. При оценке формирующегося регенерата у животных без лечения выявлено, что общий объем тканей, заполняющих область травматического повреждения, не отличается у животных с овариоэктомией и ложнооперированных, однако зафиксировано снижение соотношения объема костной ткани к объему костных трабекул на 7,7 % у животных после овариоэктомии. Кроме того, минеральная плотность регенерата у овариоэктомированных крыс была снижена по сравнению с ложнооперированными на 19,6 %. На этом фоне животным проведено лечение стронция ранелатом. Выявлено, что объем тканей в области травматического повреждения при лечении стронция ранелатом увеличивался на 32,4 %, а соотношение объема кости к объему костных трабекул повысилось на 12,2 % по сравнению с животными с овариоэктомией. При проведении биомеханических исследований показано, что механическая прочность регенерата также увеличилась на 43,8 % по сравнению с овариоэктомированными животными.

На аналогичной модели было изучено влияние стронция ранелата на переломы большеберцовой кости. Выявлено, что под действием стронция ранелата (625 мг/кг в день в течение 4 и 8 недель) минеральная плотность кости увеличилась на 27,6 % через 4 недели и на 16,4 % через 8 после перелома по сравнению с показателями группы животных с овариоэктомией [45]. Через 8 недель после воспроизведения перелома у овариоэктомированных крыс и леченных стронция ранелатом уровень максимальной нагрузки на большеберцовую кость был повышен на 61,4 %, жесткость — на 77,4 %, энергия абсорбции — в 2,8 раза по сравнению с контрольными

животными. На все сроки исследования у животных, леченных стронция ранелатом, методом количественной микрокомпьютерной томографии выявлено повышение в области регенерата объема костных трабекул, общего объема кости, соотношения объема кости к объему костных трабекул, толщины костных трабекул и их количества.

Существует и клинический опыт лечения переломов с использованием стронция ранелата, который назначали пациентам с замедленной консолидацией отломков, плохим приживлением имплантатов при эндопротезировании бедренного и коленного суставов, при ревизионном эндопротезировании, псевдоартрозах, а также для лечения неосложненных переломов и переломов у пациентов с ревматоидным артритом [40, 46, 47]. Авторы сообщили об эффективности проведенной терапии при наблюдении за больными от одного месяца до двух лет. Клинические примеры успешного применения стронция ранелата в Украине (зарегистрированного под названием «Бивалос®») для лечения переломов представлены в работе, проведенной под руководством В. В. Поворознюка [48].

При хирургическом лечении переломов для надежной фиксации отломков используют спицы, пластины, винты или наружные фиксаторы. При ОП нарушается архитектура и качество кости за счет повышения резорбции и снижения костеобразования, что приводит к снижению прочности кости и нестабильности фиксирующих устройств. В связи с этим исследование влияния остеотропных препаратов на регенерацию кости в условиях использования различных фиксаторов является важным направлением.

В экспериментальных условиях на модели индуцированного ОП (овариоэктомированные крысы) доказано, что лечение животных стронция ранелатом в двух концентрациях (500 и 1000 мг/кг в день) при фиксации отломков кости винтами из титана с гидроксипатитным покрытием через 12 недель приводило к увеличению объема кости на 51,5 %, повышению остеоинтеграции, а биомеханическое исследование доказало, что стабильность имплантата и прочностные качества кости значительно выше по сравнению с нелечеными животными [49].

В другом исследовании титановые штифты имплантировали в проксимальный отдел большеберцовой кости шестимесячных крыс. Лечение животных стронция ранелатом (5 дней в неделю в течение 8 недель, 625 мг/кг в день) способствовало улучшению микроструктуры кости, повышению остеоинтеграции в области «кость — имплантат» и прочности как трабекулярной, так и компактной кости [50]. Полученные данные подтверждают, что

лечение животных стронция ранелатом способствует стабилизации имплантатов в остеопорозной и нормальной костях.

Таким образом, обширная доказательная база свидетельствует, что стронция ранелат обладает двойным механизмом действия по влиянию на процесс ремоделирования кости — ингибирует процессы резорбции и стимулирует костеобразование.

**Сегодня определенный прогресс достигнут в изучении клеточных механизмов, раскрывающих остеотропные эффекты стронция ранелата.**

Представленная доказательная база подтверждает, что ключевым механизмом костеобразования является стимуляция препаратом дифференцировки клеток-предшественников в остеобласты и их пролиферации, повышение жизнеспособности клеток и их метаболического пула, направленного на построение матрикса костной ткани и минерализацию кости. **Это является ключевым звеном в профилактике остеопоротических переломов и регенерации кости при переломе.** Раскрыты отдельные механизмы клеточной резорбции и роль клеток остеобластического дифферона в активизации остеокластогенеза посредством цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, которая предстает как ключевая молекулярная мишень для двойного действия стронция ранелата на клетки кости. Впервые при оценке остеотропных препаратов наряду с анализом влияния стронция ранелата на остеобластогенез и остеокластогенез обращено внимание на остеоцит и показана его положительная роль в дифференцировке остеобластов в остеоциты. **Эффективность препарата доказана в снижении абсолютного риска развития вертебральных и периферических переломов, а также в оптимизации репаративного остеогенеза, что дает возможность врачу дифференцированно подходить к профилактике и лечению остеопоротических переломов.**

## Список литературы

- Cummings S. R. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures / S. R. Cummings, L. J. Melton // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9319. — P. 1761–1767.
- Masi L. Epidemiology of osteoporosis / L. Masi // *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. — 2008. — Vol. 5, № 1. — P. 11–13.
- Поворознюк В. В. Менопауза и костно-мышечная система / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. — К.: Экспресс, 2004. — 512 с.
- Риндж Дж. Д. Облик проблемы / Дж. Д. Риндж // *Остеопорозное*. — 2006. — Т. 1, № 1. — 1 с.
- Дедух Н. В. Патоморфология костной ткани при остеопорозе / Н. В. Дедух // *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика* / под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2002. — С. 52–55.
- Seeman E. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility / E. Seeman, P. D. Delmas // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2250–2261.
- Shorr E. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the mineralization of the skeleton in man / E. Shorr, A. C. Carter // *Hosp. Joint Dis.* — 1952. — Vol. 13. — P. 59–66.
- Pors N. S. The biological role of strontium / N. S. Pors // *Bone*. — 2004. — Vol. 35, № 3. — P. 583–588.
- Бивалос — Электронный ресурс. — Режим доступа: [http://www.servier.ua/index.php?option=com\\_content&task=view&id=187&Itemid=72&limit=1&limitstart=1](http://www.servier.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=187&Itemid=72&limit=1&limitstart=1).
- Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration / G. Boivin, P. Deloffre, B. Perrat et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1302–1311.
- Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate / T. C. Brennan, M. S. Rybchyn, W. Green et al. // *J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 157, № 7. — P. 1291–300.
- The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis / P. J. Meunier, C. Roux, E. Seeman et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 459–468.
- Brown E. M. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? / E. M. Brown // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14, Suppl 3. — P. 25–34.
- S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro / N. Takahashi, T. Sasaki, Y. Tsouderos, T. Suda // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18, № 6. — P. 1082–1087.
- Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro / E. Bonneley, A. Chabadel, F. Saltel, P. Jurdic // *Bone*. — 2008. — Vol. 42. — P. 129–138.
- The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis: new insights into the associated signalling pathways / A. S. Hurtel, R. Mentaverri, A. Caudrillier et al. // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, № 1. — P. 575–584.
- Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate / L. L. Zhu, S. Zaidi, Y. Peng et al. // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2007. — Vol. 355, № 2. — P. 307–311.
- Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors / J. B. Lian, A. Javed, S. K. Zaidi et al. // *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. — 2004. — Vol. 14, № 1–2. — P. 1–41.
- Incorporation and distribution of strontium in bone / S. G. Dahl, P. Allain, P. J. Marie et al. // *Bone*. — 2001. — Vol. 28. — P. 446–453.
- Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes / M. A. Brown, M. A. Haughton, S. F. Grant et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16, № 4. — P. 758–764.
- In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor / J. Coulombe, H. Faure, B. Robin, M. Ruat // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 323. — P. 1184–1189.
- Extracellular calcium is a potent inducer of cyclo-oxygenase-2 in murine osteoblasts through an ERK signaling pathway / S. Choudhary, S. Wadhwa, L. G. Raisz et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1813–1824.
- The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation / N. Chattopadhyay, S. J. Quinn, O. Kifor et al. // *Biochem Pharmacol.* — 2007. — Vol. 74, № 3. — P. 438–447.
- Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate / O. Fromigué, E. Haÿ, A. Barbara et al. // *J. Cell Mol. Med.* — 2009. — Vol. 13. — P. 2189–2199.
- Qiu S. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients



- with osteoporotic vertebral fracture / S. Qiu, D. S. Rao, S. Palnitkar, A. M. Parfitt // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18, № 9. — P. 1657–1663.
26. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats / P. Ammann, V. Shen, B. Robin et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19. — P. 2012–2020.
  27. Histomorphometric and  $\mu$ CT analysis of bone biopsies from menopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate / M. E. Arlot, Y. Jiang, H. K. Genant et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — Vol. 23, № 2. — P. 215–222.
  28. Meunier P. J. Strontium ranelate: new therapeutic agent for postmenopausal osteoporosis / P. J. Meunier // *Med Sci. (Paris)*. — 2004. — Vol. 20, № 6–7. — P. 631–633.
  29. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study / J. Y. Reginster, E. Seeman, M. C. De Vernejoul et al. // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2816–2822.
  30. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial / J. Y. Reginster, R. Deroisy, M. Dougados et al. // *Osteoporos. Int.* — 2002. — Vol. 13. — P. 925–931.
  31. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro / E. Canalis, M. Hott, P. Dell'offre et al. // *Bone*. — 1996. — Vol. 18, № 6. — P. 517–523.
  32. Age and sex-related calcium and strontium concentrations in different types of human bones / M. Burguera, J. L. Burguera, M. L. Di Bernardo et al. // *Trace Elem. Electrolytes*. — 2002. — Vol. 19. — P. 143–151.
  33. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing / B. Habermann, K. Kafchitsas, G. Olender et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2010. — Vol. 86. — P. 82–89.
  34. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time / V. S. Nikolaou, N. Efsthopoulos, G. Kontakis et al. // *Injury*. — 2009. — Vol. 40. — P. 663–668.
  35. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Медикаментозные препараты, оптимизирующие репаративный остеогенез / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, Н. В. Дедух и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2006. — № 3. — С. 85–92.
  36. Дедух Н. В. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н. В. Дедух, О. А. Ніколиченко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2009. — № 2. — С. 34–40.
  37. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model / H. Namkung-Matthai, R. Appleyard, J. Jansen et al. // *Bone*. — 2001. — Vol. 28. — P. 80–86.
  38. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model / J. W. Wang, W. Li, S. W. Xu et al. // *Clin. J. Traumatol.* — 2005. — Vol. 8. — P. 111–116.
  39. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats / H. Yingji, Z. Ge, W. Yishen et al. // *Bone*. — 2007. — Vol. 41. — P. 631–638.
  40. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures / D. N. Alegre, C. Ribeiro, C. Sousa et al. // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 439–443.
  41. Lin J. Bisphosphonates / J. Lin, J. Lane // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2003. — Vol. 11. — P. 1–4.
  42. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats / J. Li, S. Mori, Y. Kaji et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 2240–2251.
  43. Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? / H. Fleisch // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 437–440.
  44. Поворознюк В. В. Регенерація кістки у животнох с моделюваним остеопорозом при використанні різних схем лікування препаратом «Бівалос» / В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, А. В. Макогончук: збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. — Дніпропетровськ, 2010. — 98 с.
  45. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats / Y. F. Li, E. Luo, G. Feng et al. // *Osteoporosis*. — 2010. — Vol. 21, № 11. — P. 1889–1897.
  46. Strontium ranelate and bone healing: reports of two cases / U. Tarantino, M. Celi, L. Saturnino et al. // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 65–68.
  47. Strontium ranelate and femoral fracture healing during rheumatoid arthritis and osteoporosis / S. Salvin, L. Quartuccio, M. Maset et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 45. — P. 143.
  48. Влияние Бивалоса на репаративную регенерацию костной ткани: данные экспериментальных и клинических исследований / В. В. Поворознюк, Н. А. Корж, Н. В. Григорьева, Ф. В. Климовицкий // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2012. — № 1. — С. 5–12.
  49. Strontium ranelate treatment enhances hydroxyapatite-coated titanium screws fixation in osteoporotic rats / Y. Li, G. Feng, Y. Gao et al. // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28. — P. 578–582.
  50. Maimoun L. Strontium ranelate improves implant osteointegration / L. Maimoun, T. C. Brennan, I. Badoud // *Bone*. — 2010. — Vol. 46. — P. 1436–1441.