

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent472106>

Оригинальное исследование



# Анализ содержания минеральных элементов в соединительных тканях у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами

К.С. Гандылян<sup>1</sup>, В.А. Слетова<sup>2</sup>, И.В. Габбасова<sup>2</sup>, А.М. Идрисова<sup>3</sup>, И.С. Эльсиева<sup>2</sup>, А.А. Слетов<sup>2</sup><sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация;<sup>2</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация;<sup>3</sup> Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Наличие многочисленных патоморфологических исследований и незначительное количество литературы, посвящённой изучению минерального состава кости у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, определило необходимость проведения настоящего исследования.

**Цель** — доказать роль динамического изменения содержания макро- и микроэлементов в соединительнотканых структурах в развитии бисфосфонат-обусловленного остеонекроза челюстных костей.

**Методы.** У 184 пациентов с бисфосфонатными некрозами после секвестрэктомии анализировали микро- и макроэлементный состав костных фрагментов, изъятых из очага поражения.

**Результаты.** Выявлены отклонения от референсных значений у таких элементов, как сера ( $S^{2-}$ ), хлор ( $Cl^-$ ), калий ( $K^+$ ), кальций ( $Ca^{2+}$ ), фосфор ( $P^{3+}$ ). Динамика показателей микро- и макроэлементов коррелировала с клинической картиной изучаемого патологического процесса.

**Заключение.** Сделано предположение, что нарушения каскадных физиологических реакций, развивающиеся вследствие нарушений минерального состава соединительной ткани, обусловлены фармакокинетическими свойствами препаратов бисфосфонатного ряда. Исследование ряда микро- и макроэлементов предопределено их ролью в жизнедеятельности и функциональной активности аминокислот, ферментативных систем, важностью в структуре клетки и ткани.

**Ключевые слова:** бисфосфонатный остеонекроз; микро- и макроэлементы; секвестры; костные фрагменты.

## Как цитировать:

Гандылян К.С., Слетова В.А., Габбасова И.В., Идрисова А.М., Эльсиева И.С., Слетов А.А. Анализ содержания минеральных элементов в соединительных тканях у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами // Российский стоматологический журнал. 2023. Т. 27, № 4. С. 311–321.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent472106>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent472106>

Original Study Article

# Analysis of the content of mineral elements in connective tissues in patients with bisphosphonate osteonecrosis

Kristina S. Gandylyan<sup>1</sup>, Valeria A. Sletova<sup>2</sup>, Irina V. Gabbasova<sup>2</sup>, Asiyat M. Idrisova<sup>3</sup>, Iman S. Elsieva<sup>2</sup>, Alexander A. Sletov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation;

<sup>2</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The presence of a large number of pathological studies and a significant amount of literature on high bone density in patients with bisphosphonate osteonecrosis determined the conduct of this study.

**AIM:** To monitor micro- and macronutrients in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws, to detail their role in the pathological process.

**MATERIALS AND METHODS:** In 184 patients with bisphosphonate necrosis, after sequestrectomy, the micro- and macronutrient composition of bone fragments removed from the lesion was analyzed.

**RESULTS:** Deviations from reference values were found in such elements as sulfur (S<sup>2-</sup>), chlorine (Cl<sup>-</sup>), potassium (K<sup>+</sup>), calcium (Ca<sup>2+</sup>), phosphorus (P<sup>3+</sup>). The dynamics of micro- and macronutrients correlated with the clinical picture of the pathological process under study and the number of sessions or courses of adjuvant therapy.

**CONCLUSION:** It is assumed that violations of cascade physiological reactions that develop as a result of violations of the mineral composition in the connective tissue are due to the pharmacokinetic properties of bisphosphonate preparations. The study of a number of micro- and macronutrients is predetermined by their role in the life and functional activity of amino acids, enzymatic systems, importance in the structure of cells and tissues.

**Keywords:** bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; micronutrients; macronutrients; sequestration; bones.

## To cite this article:

Gandylyan KS, Sletova VA, Gabbasova IV, Idrisova AM, Elsieva IS, Sletov AA. Analysis of the content of mineral elements in connective tissues in patients with bisphosphonate osteonecrosis. *Russian Journal of Dentistry*. 2023;27(4):311–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/dent472106>

Received: 02.06.2023

Accepted: 12.07.2023

Published: 02.08.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

С 2014 года Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) бисфосфонат-обусловленным остеонекрозом челюстных костей принято считать патологический процесс, характеризующийся оголением и омертвением участка костной ткани. Данное патологическое состояние сохраняется на протяжении не менее 8 нед. после завершения лучевой нагрузки с обязательным приёмом бисфосфонатных препаратов, в частности золедроновой кислоты [1, 2]. Бисфосфонат-обусловленный остеонекроз челюстных костей часто сопровождается переломами челюстных костей, явлениями синусита с формированием функционирующих свищевых ходов. Указанные осложнения стойко нарушают биомеханическое равновесие зубочелюстной системы, что способствует снижению показателей критериев качества жизни [3]. Отсутствие патогенетически обоснованной терапии является основной проблемой в купировании данного патологического процесса. Консервативной терапии не существует, физиотерапевтические методы — гипербарическая оксигенация, озонотерапия и другие — приносят лишь временное улучшение, так как купируются факторы вторичной альтерации, не оказывая исцеляющего эффекта на первопричины патологического процесса [4]. Сегодня нет единого стандарта для лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей, при осложнённом его течении на фоне присоединения инфекции традиционно используют общехирургические принципы [5]. На поздних стадиях широко внедряются реконструктивно-восстановительные методы устранения дефектов после обширных резекций поражённых фрагментов челюстных костей [6]. Однако и эти методы не распространены по причине общесоматической тяжести пациентов [2]. Для успешной их реабилитации необходим детальный анализ патофизиологических звеньев и пусковых механизмов, знание основ инициации и последовательности общесоматических проявлений и т.д. [7]. Механизмы возникновения и развития бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей до конца не изучены, но высокая частота встречаемости у пациентов, получавших золедроновую кислоту, привлекает внимание специалистов [8–10]. Многочисленные стандартные общеклинические и экспериментальные изыскания не имеют явно положительных результатов [4, 11], что определило цель настоящего исследования: провести мониторинг микро- и макроэлементного состава кости у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом в сравнении со здоровыми людьми [12].

Соединительная ткань в организме человека подлжет постоянной перестройке, являющейся, по мнению ряда отечественных и зарубежных клиницистов, циклическим процессом, с полным обновлением костной ткани каждые 10 лет [13–15]. На фоне возрастных физиологических процессов наличие таких заболеваний, как болезнь Педжета, прогрессирующий остеопороз, оссифицирующая

дисплазия, метастатическое поражение скелета, и иных патофизиологически схожих процессов провоцирует неконтролируемую активность остеокластов с явлениями костной резорбции [16]. На сегодняшний день наиболее широко используемыми препаратами в клинической практике для угнетения процессов, поражающих соединительную ткань, являются препараты бисфосфонатной группы. Данная группа соединений ингибирует патологический костный обмен за счёт подавления созревания, дифференцировки, сокращения периода активности остеокластов, а также нарушения ингибирования адгезии остеокластов к поверхности костной ткани. Антирезорбтивный механизм действия препаратов бисфосфонатного ряда остаётся до конца не изученным, но их высокое сродство к минерализованной костной ткани нередко имеет негативный результат, что, собственно, свидетельствует о сомнительной эффективности механизмов их воздействия. Возникновение остеонекроза челюстных костей в ответ на применение препаратов бисфосфонатного ряда варьирует с частотой от 8 до 27%, вне зависимости от способа их введения и цели использования [4, 11]. Клиническая и лабораторная диагностика патологического процесса в ответ на применение препаратов бисфосфонатного ряда основывается на выявлении неспецифических критериев, характер которых не позволяет своевременно обнаружить и дифференцировать с рядом других схожих заболеваний формирующийся процесс [17]. На основании гистоморфологических данных ряда исследований [10] предпринимаются попытки более детального изучения механизма костного ремоделирования в условиях бисфосфонат-обусловленного остеонекроза челюстных костей [18, 19]. Гиперкальциемия — условно специфическое состояние костной ткани, возникающее как явление, обусловленное локальной выработкой действующих веществ, продуцируемых костной тканью при распространённой инвазии опухолевых клеток [20]. Наличие многочисленных патоморфологических исследований и незначительное количество литературы, посвящённой изучению минерального состава кости у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, определило цель настоящего исследования [21].

**Цель** — доказать роль динамического изменения макро- и микроэлементов в соединительнотканых структурах в развитии бисфосфонат-обусловленного остеонекроза челюстных костей.

## МЕТОДЫ

### *Дизайн исследования*

Данное исследование являлось когортным, проспективным, наблюдательным.

На базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» (ГБУЗ СК «СККБ») с сентября 2011 по октябрь 2021 г. прооперированы

184 пациента с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей различной локализации и объёма — 112 мужчин и 72 женщины в возрасте от 34 до 82 лет (табл. 1).

Мониторинг показателей микро- и макроэлементного состава в образце костного фрагмента осуществляли в 5 точках. Образец — резецированный фрагмент участка кости, поражённый патологическим процессом. Все образцы разделили на две группы согласно анатомо-топографической локализации, особенностям гистологического строения и ангиоархитектоники костной ткани. Первый образец представлен фрагментами нижней челюсти 111 (60,3%) пациентов, второй образец представлен фрагментами верхней челюсти 73 (39,7%) пациентов (табл. 2).

Для сравнительного анализа результатов, полученных в ходе настоящего исследования, использовали предложенную таблицу с референсными значениями следующих элементов: сера ( $S^{2-}$ ), хлор ( $Cl^-$ ), калий ( $K^+$ ), кальций ( $Ca^{2+}$ ), фосфор ( $P^{3+}$ ) (табл. 3) [5].

### Критерии соответствия

Критерием включения пациентов в исследование являлась продолжительная терапия препаратами бисфосфонатного ряда, в частности золедроновой кислоты Зомета® (Швейцария), не менее 4 мес

(1 инъекция — внутривенно капельно 4 мг на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида).

Критерии не включения пациентов: тяжёлая сердечно-сосудистая патология, заболевания щитовидной и паращитовидной желёз, а также другие гормонозависимые заболевания в стадии обострения и (или) медикаментозно не купированные.

Критерии исключения из исследования: отсутствие информированного добровольного согласия на участие в настоящем исследовании, прекращение приёма препаратов бисфосфонатного ряда, в частности золедроновой кислоты Зомета®, до начала исследования и на его этапе.

### Описание медицинского вмешательства

Оперативное вмешательство проводили в стационарных условиях под эндотрахеальным наркозом ввиду его продолжительности (не менее 40 мин) и объёма интраоперационной резекции. 73 пациентам выполняли сегментарную резекцию верхней челюсти. У 50 пациентов границами резекции стал 1 сегмент верхней челюсти, у 13 пациентов резекции подвергались 2 сегмента, что является субтотальной резекцией. Из 111 пациентов с патологическим процессом, локализующимся в проекции нижней челюсти, у 89 выполнена резекция в пределах

**Таблица 1.** Количественный анализ пациентов исследования

**Table 1.** Quantitative analysis of study patients

Возраст, лет Age	Количество мужчин Number of men	Количество женщин Number of women	Общее количество пациентов Total number of patients	Процентный показатель, % Percentage, %
34–45	21	8	29	16
46–55	34	35	69	38
56–65	32	18	50	27
66–82	25	11	36	19

**Таблица 2.** Количественный анализ исследования

**Table 2.** Quantitative analysis of the study

Количество пациентов Number of patients	Резецирован фрагмент нижней челюсти Mandibular fragment resected	Резецирован фрагмент верхней челюсти Maxillary fragment resected
100%	60,3%	39,7%
184	111	73

**Таблица 3.** Референсные значения микроэлементов состава костной ткани

**Table 3.** Reference values of trace elements of bone tissue composition

Этап измерения Stage measurements	$Ca^{2+}$ мг% <i>Me±m</i>	$Cl^-$ мг% <i>Me±m</i>	$P^{3+}$ мг% <i>Me±m</i>	$K^+$ мг% <i>Me±m</i>	$S^{2-}$ мг% <i>Me±m</i>	$Ca^{2+}/P^{3+}$ <i>Me±m</i>
Референсные значения Reference values	24±0,02	0,01±0,01	0,5±0,01	0,2±0,015	0,15±0,01	1,6–1,7±0,01
ANOVA-тест, <i>p</i> ANOVA test, <i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: *Me* — среднее арифметическое; *m* — стандартное отклонение.

Note: *Me* — arithmetic mean; *m* — standard deviation.

2 сегментов (субтотальная резекция), у 2 — тотальная резекция нижней челюсти с экзартикуляцией, и у 20 пациентов — резекция в пределах 1 сегмента. Секвестрированные и (или) резецированные фрагменты челюстных костей специальной пробоподготовке не подвергались. Во избежание влияния химических компонентов сред для перемещения, образцы доставляли в лабораторию в стерильной таре в течение 2 ч после забора.

### Основной исход исследования

Исходом исследования являлся анализ количественных показателей микро- и макроэлементного состава в резецированных блоках из челюстных костей у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, который позволил представить гипотезу о вовлечённости минерального обмена в такой патологический процесс, как бисфосфонат-обусловленный остеонекроз челюстных костей, что даст возможность проводить «прицельную» терапию данного заболевания.

### Дополнительные исходы исследования

В настоящем исследовании дополнительным исходом являлось патогистологическое изучение фрагментов челюстных костей на фоне бисфосфонат-обусловленного остеонекроза.

### Методы регистрации исходов

После забора костных структур регистрация показателей минерального баланса выполнялась посредством спектрометрического анализа на рентгенофлуоресцентном спектрометре Bruker M4 Tornado (Германия). Использовали рентгеновскую пушку с W-катодом. Анализируемая площадь образца при единичном измерении равна  $1,5 \times 1$  мм<sup>2</sup>. Предварительно образцы костных фрагментов высушивали в сушильном шкафу при температуре 450 °С в течение 2 ч до постоянного веса с последующим помещением в стеклоглеродные тигли с озолением.

### Этическая экспертиза

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и ряда диагностических мероприятий, непосредственно задействованных в настоящем исследовании. Перед оперативным вмешательством все пациенты сдавали необходимый перечень анализов (общий, биохимический анализ крови, развёрнутая коагулограмма, общий анализ мочи, анализы на специфические инфекции, такие как ВИЧ-1, гепатиты В, С, сифилис), а также проходили профильных специалистов (терапевт, невролог, оториноларинголог, кардиолог), включая ведущего врача онколога, по заключению которого принималось решение о продолжении или прекращении терапии препаратом золедроновой кислоты Зомета®. По результатам проведённых общепринятых исследований пациентам назначали, при необходимости, дообследование и (или) исключали их из исследования до купирования

соматической патологии. Кроме общепринятых исследований всем пациентам в обязательном порядке проводили мультиспиральную компьютерную томографию и (или) конусно-лучевую компьютерную томографию для дополнительной визуализации поражённых фрагментов челюстных костей. Проводимое оперативное вмешательство, а также лабораторный (спектрометрический) анализ выполнялись в соответствии с приказом № 2 локального этического комитета ГБУЗ СК «СККБ» от 19.02.2011 г.

### Статистический анализ

*Принципы расчёта размера выборки:* размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных:* обработка полученных данных лабораторного исследования минерального состава в секвестрируемых фрагментах проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для наглядности статистический материал представлен в табличном формате.

При сравнении средних показателей между различными группами использовали *t*-критерий Стьюдента. Оценку уровней значимых ( $p < 0,05$ ) и достоверных ( $p < 0,001$ ) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Фишера, по качественным признакам — методом  $\chi^2$ -квадрат.

За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина  $p < 0,05$ . Стандартное отклонение ( $m$ ) и стандартная ошибка ( $m$ ) представлялись одним значением, использовались для данных выборки и статистической балансировки с учётом отклонений в регистрируемых образцах. *Me* принято средним арифметическим.  $m = [\text{среднеквадратическое отклонение}] / \text{корень}(n)$  — формула для определения статистического значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные результаты исследования

В ходе проведённого исследования содержание  $S^{2-}$  в образце № 1 (фрагменты нижней челюсти) в среднем составляло 3,83 мг%, что в 25,5 раза превышало референсное значение; в образце № 2 (фрагменты верхней челюсти) содержание  $S^{2-}$  имело средний показатель 0,55 мг%, что в 3,5 раза выше референсного значения. Запредельное увеличение исследуемого микроэлемента клинически проявлялось наличием диффузного очага остеомалации нижней челюсти у 79,6% пациентов, что коррелировало с уровнем сульфатированных гликозаминогликанов, которые, как известно, способствуют отложению солей кальция в костной ткани. Кроме того,  $S^{2-}$  входит в состав ряда ферментов, принимающих участие в стабилизации нативной, трёхмерной структуры белков,

и обеспечивает энергетический межклеточный обмен. Сера является непременной составной частью многих незаменимых аминокислот, таких как метионин, цистеин и глутатион. Выявленное в ходе анализа значительное повышение содержания исследуемого микроэлемента коррелировало с клиническими проявлениями дисфункциональной активности аминокислот.

У пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом нижней челюсти (в образце № 1) среднее содержание  $\text{Cl}^-$  в 423 раза превышало референсное значение и фактически достигало 4,23 мг%. В образце № 2 (фрагменты верхней челюсти) среднее содержание  $\text{Cl}^-$  в 54 раза превышало референсное значение, фактически достигая 0,55 мг%. Выявленные нарушения артериального давления, вероятнее всего, были обусловлены изменением содержания  $\text{Cl}^-$  и регуляцией водно-солевого обмена. Неврологическая симптоматика в условиях повышенного содержания хлора сопровождалась ростом тормозящего эффекта потенциала действия, прежде всего в периферических нейронах, что клинически характеризовалось нарушением мышечной сократимости и функциональной активности биомеханики зубочелюстной системы. Ацидоз, обусловленный избыточным выходом  $\text{Cl}^-$  в межклеточное пространство, провоцировал отёки и распространение воспалительного процесса с явлениями общей интоксикации.

В образце № 1 (фрагменты нижней челюсти) среднее содержание  $\text{K}^+$  составляло 1,28 мг%, что в 1,5 раза выше референсного значения; в образце № 2 (фрагменты верхней челюсти) среднее содержание  $\text{K}^+$  достигало 0,14 мг%, что в 2 раза превышало референсное значение. Лабораторно подтверждённый избыток  $\text{K}^+$  характеризовался клиническими изменениями функциональной активности транспортных систем клеточной мембраны, проявлявшимися нарушениями в синтезе гликогена из глюкозы, с дефицитом необходимого объёма аденозинтрифосфата. Повышенное содержание калия у трети пациентов сопровождалось увеличением объёма цитрата в остеобластах и выделением избыточных кислых гидролаз, с образованием ионов аммония и гидроксид-ионов. По результатам клинко-лабораторных исследований высказано предположение о вероятных причинах патологических сдвигов в архитектонике костных тканей в той или иной степени у абсолютного большинства пациентов. Обусловленный повышенным содержанием калия внеклеточный ацидоз клинически характеризовался нарушением осмотического давления в сосудистом русле и внутри кости, что, возможно, также способствовало запуску механизмов аваскулярного остеонекроза.

У обследованных пациентов в образце № 1 (фрагменты нижней челюсти) содержание  $\text{P}^{3+}$  в среднем составляло 16,68 мг%. Показатель в 34 раза превышал референсное значение. В образце № 2 (фрагменты верхней челюсти) среднее содержание  $\text{P}^{3+}$  достигало 23,57 мг%, что в 47 раз выше референсного значения. Значительное

повышение содержания  $\text{P}^{3+}$ , вероятнее всего, способствовало неконтролируемой инициации процессов минерализации кости. Учитывая известный факт взаимодействия избыточного количества ионов  $\text{P}^{3+}$  с щелочной фосфатазой, способствующего формированию центров кристаллизации с увеличением массовой доли их производного комплекса — гидроксиапатита, повышенное содержание  $\text{P}^{3+}$  клинически сопровождалось хрупкостью костной ткани. У 4,7% пациентов отмечены односторонние, у 7% — двусторонние патологические переломы нижней челюсти. Лабораторно подтверждённое повышение количества ионов  $\text{P}^{3+}$ , вероятно, способствовало этерификации треонина и серина. Их трансформированные формы накапливались с избытком в костной ткани в виде кристаллов мочевой кислоты, что коррелировало с клинической картиной остеомалации и признаками перифокального хронического воспаления.

Средние показатели содержания  $\text{Ca}^{2+}$  составляли 73,98 мг% в образце № 1 и 75,19 мг% в образце № 2, что в 3 раза выше референсного значения. Незначительное повышение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  способствует конформации кальций-зависимых молекул и кальций-связывающих белков, опосредованно приводит к угнетению их функциональной активности, что частично сопряжено с кальмодулином, и способствует образованию гормонально-рецепторных комплексов. Тандем «кальций-кальмодулин» чрезвычайно важен для понимания запуска механизма и развития настоящего патологического процесса. Незначительное в сравнении с другими микро- и макроэлементами трехкратное превышение референсного значения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  активирует фосфодиэстеразу, а также является причиной нарушений целого ряда физиологических реакций в соединительных тканях, что, в частности, приводит к дисфункции мышечных сокращений.

По результатам исследований выявлено нарушение баланса в соотношении  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$ : в образце № 1 средний показатель 13,1 мг% в 8 раз выше референсного значения. В образце № 2 (фрагменты верхней челюсти) соотношение  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$  в среднем составляло 3,19 мг%, что в 2 раза выше референсного значения. Дисбаланс ионных пулов в кости характеризовался их опустошением, диффузный выход микро- и макроэлементов в плазматическое пространство сопровождался образованием нерастворимых солей, нехарактерных для физиологических процессов, о чём свидетельствуют клинические проявления [11].

Нарушения минерального состава в поражённой кости коррелируют с клиническими проявлениями бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей. Содержание микро- и макроэлементов в образце № 1 (патологический процесс локализовался в проекции нижней челюсти) представлено в табл. 4, в образце № 2 (патологический процесс локализовался в проекции верхней челюсти) — в табл. 5.

**Дополнительные результаты исследования**

Корреляция показателей минерального состава в разных точках костного фрагмента как на верхней, так и на нижней челюстных костях обусловлена неравномерной минерализацией, возникшей вследствие патологического процесса, что зарегистрировано путём спектрометрического анализа макро- и микроэлементов

в прижизненно резецированных костных фрагментах. Сравнительный анализ усреднённых значений показателей представлен в табл. 6.

**Нежелательные явления**

Нежелательных явлений в период исследования не отмечено.

**Таблица 4.** Минеральный состав резецированных фрагментов нижней челюсти**Table 4.** Mineral composition in resected fragments of the lower jaw

Точка измерения Measuring point	S <sup>2-</sup> мг% Me±m	Cl <sup>-</sup> мг% Me±m	K <sup>+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> мг% Me±m	P <sup>3+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> /P <sup>3+</sup> Me±m
1	2,29±0,01	2,67±0,01	0,82±0,015	90,24±0,02	3,97±0,01	22,73±0,01
2	1,72±0,01	2,21±0,01	0,66±0,015	85,80±0,02	9,61±0,01	8,93±0,01
3	1,38±0,01	1,67±0,01	0,43±0,015	82,86±0,02	13,65±0,01	6,07±0,01
4	1,29±0,01	0,59±0,01	0,25±0,015	78,55±0,02	19,32±0,01	4,07±0,01
5	4,81±0,01	5,56±0,01	1,68±0,015	84,47±0,02	3,49±0,01	24,2±0,01
Среднее значение Average value	3,83±0,01	4,23±0,01	1,28±0,015	73,98±0,02	16,68±0,01	13,1±0,01
ANOVA-тест, p ANOVA test, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание (и для табл. 5, 6): Me — среднее арифметическое; m — стандартное отклонение.

Note (and for Tables 5, 6): Me — arithmetic mean; m — standard deviation.

**Таблица 5.** Минеральный состав резецированных фрагментов верхней челюсти**Table 5.** Mineral composition in resected fragments of the upper jaw

Точка измерения Measuring point	S <sup>2-</sup> мг% Me±m	Cl <sup>-</sup> мг% Me±m	K <sup>+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> мг% Me±m	P <sup>3+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> /P <sup>3+</sup> Me±m
1	0,66±0,01	0,45±0,01	0,12±0,015	75,49±0,02	23,28±0,01	3,24±0,01
2	0,87±0,01	1,41±0,01	0,29±0,015	74,88±0,02	22,55±0,01	3,32±0,01
3	0,41±0,01	0,31±0,01	0,12±0,015	74,91±0,02	24,25±0,01	3,09±0,01
4	0,45±0,01	0,34±0,01	0,09±0,015	75,93±0,02	23,19±0,01	3,27±0,01
5	0,35±0,01	0,24±0,01	0,09±0,015	74,73±0,02	24,60±0,01	3,04±0,01
Среднее значение Average value	0,55±0,01	0,55±0,01	0,14±0,015	75,19±0,02	23,57±0,01	3,19±0,01
ANOVA-тест, p ANOVA test, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

**Таблица 6.** Сравнение показателей минерального состава костных фрагментов с референсной нормой**Table 6.** Comparison of indicators of the mineral composition in bone fragments with the reference norm

№ образца Sample No.	S <sup>2-</sup> мг% Me±m	Cl <sup>-</sup> мг% Me±m	K <sup>+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> мг% Me±m	P <sup>3+</sup> мг% Me±m	Ca <sup>2+</sup> /P <sup>3+</sup> Me±m
Среднее значение показателей образца № 1 The average value of the indicators of sample No. 1	3,83±0,01	4,23±0,01	1,28±0,015	73,98±0,02	16,68±0,01	13,1±0,01
Среднее значение показателей образца № 2 The average value of the indicators of sample No. 2	0,55±0,01	0,55±0,01	0,14±0,015	75,19±0,02	23,57±0,01	3,19±0,01
Референсные показатели Reference indicators	0,15±0,01	0,01±0,01	0,2±0,015	24±0,02	0,5±0,01	1,6– 1,7±0,01
ANOVA-тест, p ANOVA test, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Как показало исследование:

- показатель  $\text{Ca}^{2+}$  в 3 раза выше референсного значения наблюдается в обоих образцах, расхождение между фрагментами незначительное;
- показатель  $\text{Cl}^-$  во фрагменте нижней челюсти в 8 раз выше, чем в верхней, что, вероятнее всего, можно обосновать выраженностью периостальной реакции в костной ткани образца № 1, обусловленной особенностью её ангиоархитектоники и креплением жевательных групп мышц, вовлечённых в патологический процесс;
- показатель  $\text{P}^{3+}$  в образце № 2 на 6 мг% выше, чем в образце № 1, вероятно, вследствие сохранения большего числа нерастворимых солей в костной ткани верхней челюсти ввиду её многополостной структуры с преобладанием губчатого вещества;
- показатель  $\text{K}^+$  в 9 раз выше в образце № 1 вследствие комплексной перифокальной реакции и миграции ионов  $\text{Cl}^-$  в прилежащие к нижней челюсти мышечные элементы и другие мягкотканые структуры в большем объёме, чем на верхней челюсти;
- показатель  $\text{S}^{2-}$  в 7 раз выше в образце № 1, что также обусловлено особенностями анатомо-топографического и гистологического строения челюстных костей;
- соотношение  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$  подверглось наибольшей корреляции с преобладанием в 4 раза в образце № 1, что, предположительно, вызвано усилением местной интоксикационной реакции в прилежащих к нижней челюсти тканях.

### Обсуждение основного результата исследования

Известно, что постоянство осмотического давления и баланс обменных процессов между внутри- и внеклеточными средами определяется оптимальными значениями макро- и микроэлементов в жидких и твёрдых средах организма [10]. Токсичность лекарственных препаратов, в частности золедроновой кислоты, в отношении минеральных элементов научно подтверждена [8]. Фосфонатная группа, внедряясь в структуру гидроксиапатита, ингибирует метаболизм мевалоновой кислоты, участвующей в синтезе холестерина, отвечающего за целостность плазматических клеточных мембран. Кумуляция распавшихся минеральных элементов на повреждённой мембране остеокластов моделирует патологический процесс, проявляющийся остеомаляцией с отсутствием последующего костного ремоделирования [22].

В существующих литературных источниках [20, 23–25] патофизиологический механизм бисфосфонат-обусловленного остеонекроза челюстных костей основывается на нарушении дифференцировки стромальных

клеток костного мозга, которая невозможна без специфических факторов роста. Авторами настоящего исследования выдвинута теория об отсутствии инициирующих факторов ввиду нарушений минерального баланса как в костной ткани, так и в мягкотканых структурах. Образование нерастворимых фосфатных солей, выявленное в ходе спектрометрического анализа, свидетельствует о специфичном течении бисфосфонатного (асептического) остеонекроза, отражения полученных данных в отечественных и зарубежных литературных источниках не найдено.

Препараты бисфосфонатного ряда являются зарегистрированными лекарственными средствами, заместительной терапии не существует. Оказываемые ими побочные действия требуют должного внимания и изучения для разработки национальных рекомендаций по их купированию и профилактике.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование ограничивалось группой Кавказских Минеральных Вод (Ставропольский край и прилежащие регионы) в условиях нахождения пациентов на стационарном лечении в ГБУЗ СК «СККБ». Ввиду отсутствия подобных исследований в отечественных и зарубежных источниках провести сравнительный анализ полученных данных и установить их взаимосвязь не представляется возможным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ показателей минерального состава соединительной ткани у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей выявил ряд значительных отклонений от нормальных показателей у абсолютного большинства обследованных. Полученные интраоперационно гистологические препараты подтвердили гипотезу о патофизиологических нарушениях минерального обмена у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей. Патофизиологические нарушения минерализации костной ткани подтверждены в результате анализа прижизненно резецированных фрагментов. Выявлены значительные отклонения показателей основных элементов костной ткани, прежде всего  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^{3+}$  и их соотношения, — более чем в 5 раз. Особенности гистоархитектоники верхней и нижней челюстных костей подтверждены данными, полученными после прижизненного анализа в гистологических образцах челюстных костей. Ввиду отсутствия выраженного объёма губчатого вещества у нижней челюсти и преобладания компактного слоя процессы остеомаляции носят диффузный характер с превалированием воспалительного процесса в околочелюстных тканях. Отсутствие воздухоносных полостей и наличие постоянного раздражающего фактора в виде осуществления жевательных движений



также способствуют выраженной клинической картине общей интоксикации. Вялотекущие процессы в проекции верхней челюсти обоснованы и без того высокой пористостью её структуры, на фоне приёма препаратов бисфосфонатного ряда в отсутствие оптимального кровоснабжения секвестрация фрагментов протекает без выраженной симптоматики интоксикации. Выявленные отклонения, вероятнее всего, определяют такие процессы, как остеомалация и образование нерастворимых фосфатных солей ( $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$ ) на поверхности остеокластов, что делает невозможным процесс ремоделирования костной ткани и клинически проявляется хрупкостью нижней челюсти и многоочаговой секвестрацией верхней челюсти. Комплекс микро- и макроэлементов  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$  и  $\text{K}^+$  — показатели диссоциационных и кислотно-основных механизмов нормальной структуризации костной ткани — вне физиологических значений нарушают нормальный ионный обмен и каскадные ферментативно-аминокислотные реакции, стабилизирующие физиологические циклические процессы в здоровой костной ткани.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хелминская Н.М., Магомедов М.М., Гончарова А.В., и др. Опыт междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом верхней челюсти // Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84, № 5. С. 44–47. doi: 10.17116/otorino20198405144
2. Медведев Ю.А., Басин Е.М., Милукова Д.Ю., Фиалко П.В. Хирургическое лечение остеонекрозов средней зоны лицевого черепа // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22, № 2. С. 92–95. doi: 10.18821/1728-2802-2018-22-2-92-95
3. Локтионова М.В., Габбасова И.В., Слетова В.А., и др. Динамика аминокислотных показателей в экспериментальной модели бисфосфонатного остеонекроза // Институт стоматологии. 2022. № 2. С. 99–100.
4. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Гандылян К.С., Шарипов Е.М. Определение гистологической картины костной ткани челюстей у больных с бисфосфонатным остеонекрозом с точки зрения прогнозирования исходов заболевания // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 3. С. 429–431. doi: 10.14300/mnnc.2016.11095
5. Яременко А.И., Хацкевич Г.А., Онохова Т.Л., и др. Медикаментозный остеонекроз верхней челюсти, хирургическое лечение (клинический случай) // Институт стоматологии. 2021. № 4. С. 50–51.
6. Correia J.A., Ferreira J.R., Amaral Nunes M., et al. Prevention of mandible fractures in medication-related osteonecrosis of the jaws: the role of virtual surgical planning and computer-aided design and manufacturing in two clinical case reports // Applied Sciences. 2021. Vol. 11, N 17. 7894. doi: 10.3390/app11177894
7. Локтионова М.В., Гандылян К.С., Кражан С.Н., и др. Мониторинг показателей аминокислотного баланса у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей // XXI Форум стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвящённый 75-летию со дня

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование не получило финансирования от сторонних организаций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

рождения профессора В.И. Гречишников; апрель 21–22, 2022; Ставрополь. Режим доступа: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_48516757\\_80905434.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48516757_80905434.pdf)

8. Боготова А.А. Фармакодинамика золедроновой кислоты // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 1–2. С. 160–162.

9. Целищева А.А., Аверьянов С.В., Мингазева А.З. Предупреждение осложнений при проведении стоматологических хирургических вмешательств у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза // Dental Forum. 2020. № 4. С. 65–66.

10. Ebetino F.H., Sun S., Cherian P., et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use // Bone. 2022. N 156. 116289. doi: 10.1016/j.bone.2021.116289

11. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., и др. Нозогенные депрессии у пациентов с патологией слизистой полости рта // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 4. С. 50–54. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-50-54

12. Shanas N., Querido W., Oswald J., et al. Infrared spectroscopy-determined bone compositional changes associated with anti-resorptive treatment of the oim/oim mouse model of osteogenesis imperfecta // Appl Spectrosc. 2022. Vol. 76, N 4. P. 416–427. doi: 10.1177/00037028211055477

13. Ratzkowski B., Koth V.S., Azambuja A.A., et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor sunitinib on tissue repair at tooth extraction sites // Oral Dis. 2023. Vol. 29, N 3. P. 1070–1079. doi: 10.1111/odi.14065

14. Чагина Е.А., Турмова Е.П., Ханина Е.Е. Роль в патологии нарушений водно-минерального обмена // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. № 10-2. С. 23–30. doi: 10.24412/2500-1000-2021-10-2-23-30

15. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Ядров М.Е. Метаболизм кальция и костный гомеостаз // Фарматека. 2016. № S3. С. 16–21.

16. Герк С.А., Голованова О.А. Элементный состав костной ткани человека в норме и при патологии // Вестник Омского университета. 2015. № 4. С. 39–44.
17. Elovicova T.M., Karaseva V.V., Ermishina E.Y., et al. The expiriens resulting from the perfomance of professionsl oral cavity hygiene in patient whith a chronic periodontitis in combination whith a medication-associated osteonecrosis of the jaw // Actual Problems in Dentistry. 2019. Vol. 15, N 3. P. 28–33. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33
18. Семенова А.Н., Дутов А.А., Пинелис И.С. Динамика показателей минерального обмена у больных с переломом нижней челюсти // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 78–82.
19. Юренева С.В., Якушевская О.В. Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования (результаты трёхлетнего наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 52. С. 32–37.
20. Kosach G.A., Petrosyan A.L., Yaremenko A.I., et al. Disorders of microcirculation in the mechanism of bisphosphonate osteonecrosis: preliminary study in rats // Br J Oral Maxillofac Surg. 2020. Vol. 58, N 9. P. e38–e44. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.05.030
21. Лепешко П.Н. Особенности гигиенического нормирования золедроновой кислоты // Международная научно-практическая конференция, посвящённая 100-летию Белорусского государ-

- ственного медицинского университета «Современные технологии в медицинском образовании»; ноябрь 1–5, 2021; Минск. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/33326>
22. Адмакин О.И., Локтионова М.В., Жидовинов А.В., и др. Сравнительный анализ показателей минерального состава лейкоцитарной, эритроцитарной фракций и PRP-плазмы крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей // Стоматология для всех. 2022. № 3. С. 32–40. doi: 10.35556/idr-2022-3(100)32-40
23. Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Бахтурин Н.А., и др. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей как осложнение химиотерапевтического лечения при злокачественных процессах // Уральский медицинский журнал. 2020. № 7. С. 115–120. doi: 10.25694/URMJ.2020.07.19
24. Dubetska G. Bone mineral density and trabecular bone score, hyperuricemia and metabolic syndrome in postmenopausal women // Pain, Joints, Spine. 2021. Vol. 10, N 1. P. 57–60. doi: 10.22141/2224-1507.10.1.2020.199725
25. Виноградова Н.Г., Харитоновна М.П. Бисфосфонатные остеонекрозы — теории патогенеза, особенности клинической и рентгенологической картины // Международный конгресс «Стоматология Большого Урала»; декабрь 4–6, 2019; Екатеринбург. Режим доступа: [https://dental-press.ru/ru/nauka/conference\\_article/4014/view](https://dental-press.ru/ru/nauka/conference_article/4014/view)

## REFERENCES

1. Khelminskaya NM, Magomedov MM, Goncharova AV, et al. Experience of the interdisciplinary approach to diagnostics and treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the upper jaw. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(5):44–47. (In Russ). doi: 10.17116/otorino20198405144
2. Medvedev YA, Basin EM, Milyukova DY, Fialko PV. Surgical treatment of midface jaw osteonecrosis. *Russian Journal of Dentistry*. 2018;22(2):92–95. (In Russ). doi: 10.18821/1728-2802-2018-22-2-92-95
3. Loktionova MV, Gabbasova IV, Sletova VA, et al. Dynamics of amino acid parameters in the experimental model of bisphosphonate osteonecrosis. *The Dental Institute*. 2022;(2):99–100. (In Russ).
4. Spevak EM, Hristoforando DYU, Gandylyan KS, Sharipov EM. Determination of the jawbone histology in patients with bisphosphonate osteonecrosis in terms of predicting outcome of disease. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(3):429–431. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2016.11095
5. Yaremenko AI, Khatskevich GA, Onokhova TL, et al. Medical osteonecrosis of the upper jaw, surgical treatment (clinical case). *The Dental Institute*. 2021;(4):50–51. (In Russ).
6. Correia JA, Ferreira JR, Amaral Nunes M, et al. Prevention of mandible fractures in medication-related osteonecrosis of the jaws: the role of virtual surgical planning and computer-aided design and manufacturing in two clinical case reports. *Applied Sciences*. 2021;11(17):7894. doi: 10.3390/app11177894
7. Loktionova MV, Gandylyan KS, Krazhan SN, et al. Monitoring of amino acid balance in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw bones. XXI Forum stomatologov Yuga Rossii «Aktual'nyye voprosy klinicheskoy stomatologii», posvyashchennyi 75-letiyu so dnya rozhdeniya professora V.I. Grechishnikova; 2022 Apr 21–22; Stavropol. Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_48516757\\_80905434.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48516757_80905434.pdf) (In Russ).
8. Bogotova A.A. Farmakodinamika zoledronovoi kisloty. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014;(1–2):160–162. (In Russ).
9. Tselishcheva AA, Averyanov SV, Mingazeva AZ. Prevention of complications in dental surgery in patients taking bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Dental Forum*. 2020;(4):65–66. (In Russ).
10. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. 2022;(156):116289. doi: 10.1016/j.bone.2021.116289
11. Karakov KG, Vlasova TN, Oganyan AV, et al. Nosogenic depression in patients with pathology of the mucous oral cavity. *Actual Problems in Dentistry*. 2019;15(4):50–54. (In Russ). doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-50-54
12. Shanas N, Querido W, Oswald J, et al. Infrared spectroscopy-determined bone compositional changes associated with anti-resorptive treatment of the *oim/oim* mouse model of osteogenesis imperfecta. *Appl Spectrosc*. 2022;76(4):416–427. doi: 10.1177/00037028211055477
13. Ratzkowski B, Koth VS, Azambuja AA, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor sunitinib on tissue repair at tooth extraction sites. *Oral Dis*. 2023;29(3):1070–1079. doi: 10.1111/odi.14065
14. Chagina EA, Turmova EP, Khanina EE. Role in the pathology of disorders of water and mineral metabolism. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2021;(10-2):23–30. (In Russ). doi: 10.24412/2500-1000-2021-10-2-23-30
15. Karpova NYu, Rashid MA, Kazakova TV, Yadrov ME. Calcium metabolism and bone homeostasis. *Farmateka*. 2016;(S3):16–21. (In Russ).
16. Gerк SA, Golovanova OA. Trace element composition of human bone tissue in normal and pathological condition. *Herald of Omsk University*. 2015;(4):39–44. (In Russ).

17. Elovicova TM, Karaseva VV, Ermishina EY, et al. The expiriens resulting from the performance of professionsl oral cavity hygiene in patient whith a chronic periodontitis in combination whith a medica-tion-associated osteonecrosis of the jaw. *Actual Problems in Den-tistry*. 2019;15(3):28–33. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33
18. Semenova AN, Dutov AA, Pinelis IS. The chenges of mineral me-tabolism caused by the fracture of mandible. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2013;(1):78–82. (In Russ).
19. Yureneva SV, Yakushevskaya OV. Effect of zoledronic acid on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover (the results of three-year follow-up). *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(52):32–37. (In Russ).
20. Kosach GA, Petrosyan AL, Yaremenko AI, et al. Disorders of mi-crocirculation in the mechanism of bisphosphonate osteonecrosis: preliminary study in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(9):e38–e44. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.05.030
21. Lepeshko PN. Features of hygienic rating of zoledric acid. Con-ference Proceedings. Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya, posvyashchennaya 100-letiyu Belorusskogo gosu-darstvennogo meditsinskogo universiteta «Sovremennyye tekhnolo-

- gii v meditsinskom obrazovanii»; 2021 Nov 1–5; Minsk. Available from: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/33326> (In Russ).
22. Admakin OI, Loktionova MV, Zhidovinov AV, et al. Comparative analysis of the mineral composition of the leukocyte, erythrocyte fraction and PRP plasma in patients with bisphosphonate osteone-crosis of the jaw bones. *Stomatology for All / International Dental Re-view*. 2022;(3):32–40. (In Russ). doi: 10.35556/idr-2022-3(100)32-40
23. Lebedev MV, Abdullina YA, Bakhturin NA, et al. Bisphospho-nate osteonecrosis of jaws as a complication of chemothera-peutic treatment in malignant processes. *Ural Medical Journal*. 2020;(7):115–120. (In Russ). doi: 10.25694/URMJ.2020.07.19
24. Dubetska G. Bone mineral density and trabecular bone score, hyperuricemia and metabolic syndrome in postmeno-pausal women. *Pain, Joints, Spine*. 2021;10(1):57–60. doi: 10.22141/2224-1507.10.1.2020.199725
25. Vinogradova NG, Haritonova MP. Bisphosphonatal osteonecrosis of the jaw — theories of pathogenesis, peculiarities of clinical, radiologi-cal picture. Materials of the International Congress «Dentistry of the Great Urals»; 2019 Dec 4–6; Yekaterinburg. Available from: [https://dental-press.ru/ru/nauka/conference\\_article/4014/view](https://dental-press.ru/ru/nauka/conference_article/4014/view) (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Слетов Александр Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведу-ющий кафедрой;  
адрес: Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр-т Кали-нина, д. 11;  
ORCID: 0000-0001-5183-9330;  
eLibrary SPIN: 2203-4614;  
e-mail: dr.sletov-aleksandr@yandex.ru

**Гандылян Кристина Семёновна**, к.м.н., профессор кафедры;  
ORCID: 0000-0001-8682-6986;  
eLibrary SPIN: 3130-9816;  
e-mail: gandilyanks@yandex.ru

**Слетова Валерия Александровна**, преподаватель;  
ORCID: 0000-0002-7026-3506;  
eLibrary SPIN: 3380-3582;  
e-mail: sl.valeria.al@yandex.ru

**Габбасова Ирина Викторовна**, преподаватель;  
eLibrary SPIN: 3845-1910;  
e-mail: viktor.gabbasov.56@mail.ru

**Идрисова Асият Магомедовна**, ассистент;  
e-mail: idrisova050505@mail.ru

**Эльсиева Иман Султановна**, студентка;  
ORCID: 0009-0009-5493-3424;  
e-mail: iman.elsiyeva@bk.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Alexander A. Sletov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department;  
address: 11 Kalinina avenue, 357532 Pyatigorsk, Russian Federation;  
ORCID: 0000-0001-5183-9330;  
eLibrary SPIN: 2203-4614;  
e-mail: dr.sletov-aleksandr@yandex.ru

**Kristina S. Gandilyan**, Cand. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-8682-6986;  
eLibrary SPIN: 3130-9816;  
e-mail: gandilyanks@yandex.ru

**Valeria A. Sletova**, Lecturer;  
ORCID: 0000-0002-7026-3506;  
eLibrary SPIN: 3380-3582;  
e-mail: sl.valeria.al@yandex.ru

**Irina V. Gabbasova**, Lecturer;  
eLibrary SPIN: 3845-1910;  
e-mail: viktor.gabbasov.56@mail.ru

**Asiyat M. Idrisova**, Assistant Lecturer;  
e-mail: idrisova050505@mail.ru

**Iman S. Elsieva**, Student;  
ORCID: 0009-0009-5493-3424;  
e-mail: iman.elsiyeva@bk.ru