

Сравнительный анализ моделей медикаментозного остеонекроза челюстей в эксперименте на грызунах. Обзор литературы

Е.М. Спевак^{1,2}, Д.Ю. Христофорандо^{1,2}, К.С. Гандылян¹, А.Ю. Муратова^{1,2}, И.Б. Фаргиев¹

¹ ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

² ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Бисфосфонаты и деносумаб являются эффективными антирезорбтивными препаратами, которые включены в клинические рекомендации по лечению остеопороза, а также метастатического поражения костей скелета у онкологических пациентов, как в нашей стране, так и за рубежом. Их применение оправдано с целью лечения и профилактики патологических переломов, гиперкальциемии, хронического болевого синдрома. Серьезным осложнением применения антирезорбтивных препаратов является остеонекроз челюстей. Развитие данного осложнения успешно подтверждено в экспериментах на грызунах, сведения о которых проанализированы с использованием баз данных PubMed и eLIBRARY.RU. Моделирование медикаментозного остеонекроза челюстей является важным этапом изучения данной проблемы и позволяет отследить звенья патогенеза, возможности диагностики, лечения и профилактики. В обзоре проведен анализ различных нюансов эксперимента по моделированию медикаментозного остеонекроза челюстей на грызунах – выбор препарата и его комбинаций с потенцирующими веществами, применение различных хирургических триггеров, авторская интерпретация полученных результатов с точки зрения общеупотребительной терминологии и стадирования медикаментозного остеонекроза челюстей, а также результаты различных видов исследования полученных образцов тканей. Основной вопрос реализации подобных экспериментов – подбор дозировки золедроновой кислоты – также подробно рассмотрен в данной статье. Многообразие различных подходов исследователей к воспроизведению остеонекроза челюстей на фоне применения антирезорбтивных средств является свидетельством упорной работы многочисленных лабораторий различных стран мира и подтверждает, что данная проблема далека от решения. Стандартизированная модель медикаментозного остеонекроза челюстей на грызунах, которая точно отражала бы клинические условия, на сегодняшний день не разработана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, деносумаб, эксперимент, крысы, мыши.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of models of medication-related osteonecrosis of the jaw in a rodent experiment. Literature review

Е.М. Spevak^{1,2}, D.Y. Hristoforando^{1,2}, K.S. Gandylyan¹, A.Y. Muratova^{1,2}, I.B. Fargiev¹

¹ Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

² City clinical hospital of emergency medical care, Stavropol, Russia

SUMMARY

Bisphosphonates and denosumab are effective antiresorptive drugs that are included in clinical guidelines for the treatment of osteoporosis, as well as metastatic bone damage in cancer patients, both in our country and abroad. Their use is justified for the treatment and prevention of pathological fractures, hypercalcemia, and chronic pain syndrome. Osteonecrosis of the jaw is a serious complication of the use of antiresorptive drugs. The development of this complication has been successfully confirmed in experiments on rodents, information about which has been analyzed using PubMed databases and eLIBRARY.RU. Modeling of medication-related osteonecrosis of the jaw is an important stage in the study of this problem and allows us to trace the links of pathogenesis, the possibilities of diagnosis, treatment and prevention. The review analyzes various nuances of the experiment on modeling medication-related osteonecrosis of the jaw in rodents: the choice of a drug and its combinations with potentiating substances, the use of various surgical triggers, the author's interpretation of the results obtained in terms of common terminology and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw, as well as the results of various types of studies of the obtained tissue samples. The main issue of implementing such experiments – the selection of the dosage of zoledronic acid – is also discussed in detail in this article. The variety of different approaches of researchers to the reproduction of osteonecrosis of the jaw against the background of the use of antiresorptive agents is evidence of the hard work of numerous laboratories around the world and confirms that this problem is far from being solved. A standardized model of medication-related osteonecrosis of the jaw in rodents that accurately reflects the clinical conditions has not been developed to date.

KEYWORDS: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, denosumab, experiment, rats, mice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Бисфосфонаты, как антирезорбтивные средства, получили широкое применение в медицине в начале 2000-х годов. В многочисленных исследованиях было доказано, что бисфосфонаты подавляют активность остеокластов,

поскольку обладают высоким сродством к гидроксиапатитам и ингибируют мевалонатный путь, что приводит к индукции апоптоза остеокластов. Антирезорбтивные свойства бисфосфонатов нашли широкое применение при лечении пациентов с остеопорозом и онкологических па-

циентов с костными метастазами. Десятилетием позже был зарегистрирован препарат с принципиально иным механизмом действия – деносуаб, который также отнесли к категории антирезорбтивных средств. В свою очередь, деносуаб – моноклональное антитело – является активатором антирецепторов ядерного фактора каппа В-лиганда (RANKL), связывается с RANKL, который в основном продуцируется остеобластами, Т-клетками и остеоцитами, впоследствии ингибируя выживание и дифференцировку остеокластов. Клиническое применение деносуаба аналогично бисфосфонатам [1–3].

Несмотря на значительную эффективность, которую показали бисфосфонаты, в лечении остеопороза и скелетных событий у онкологических пациентов, практически сразу же появились сведения об их побочном эффекте – остеонекрозе челюстей [4]. В связи с этим, компании, производящие данные препараты, столкнулись с юридическими трудностями, в частности Merck & Co Inc, не внесшая сведения о данном осложнении для своего препарата «Фосамакс», в 2013 году пришлось урегулировать иски примерно 1200 человек, утверждавших, что препарат от остеопороза привел к разрушению челюстных костей, на сумму более 27 миллионов долларов [5].

Остеонекрозом челюстей на фоне приема бисфосфонатов занимаются многочисленные национальные ассоциации специалистов хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов ввиду того, что проблема не теряет своей актуальности. По многочисленным публикациям, переизданиям различных позиционных документов, очевидно, что количество пациентов с данной патологией растет. В настоящее время общепотребительным является определение «Медикаментозный остеонекроз челюстей» (МОНЧ)/ Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), данное Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) в 2014 г. Остеонекроз челюсти, вызванный лекарственными препаратами (MRONJ), является потенциально серьезным неблагоприятным событием, при котором определяется и сохраняется более восьми недель обнаженная кость челюсти или кость, которую можно прозондировать через любой свищ в челюстно-лицевой области, у пациентов без истории лучевой терапии на область головы и шеи или метастатического заболевания челюстей, которые лечились антирезорбтивными препаратами или ингибиторами ангиогенеза [6].

Рассматривая медикаментозный остеонекроз челюстей как осложнение применения антирезорбтивных препаратов или ингибиторов ангиогенеза, тем не менее, исследователи подчеркивают, что основную долю пациентов с подобным осложнением составляют пациенты, ранее получавшие бисфосфонаты, чаще всего золедроновую кислоту в варианте монотерапии, так и в сочетании с другими бисфосфонатами (памидронат, алендронат) и/или деносуабом, а также антиангиогенными препаратами [1, 2].

В патогенезе МОНЧ до сих пор существует множество неразрешимых вопросов. Для понимания любого патологического процесса необходима систематическая

оценка экспериментальных исследований на животных. Практически сразу после того, как в 2003 г. появились сведения о бисфосфонатном остеонекрозе челюстей, исследователями были предприняты попытки моделирования данного состояния у лабораторных животных. В большинстве случаев, для воспроизведения модели остеонекроза использовались грызуны – крысы [7–16] и мыши различных видов [17–26].

Целью настоящего обзора стал анализ деталей и попытка систематизации различных моделей бисфосфонатного остеонекроза челюстей в эксперименте на грызунах.

Материалы и методы

Поиск проводился в академических исследовательских базах данных PubMed, eLIBRARY.RU по следующим ключевым словам: для русскоязычных текстов – остеонекроз, бисфосфонаты, деносуаб, крысы, мыши; для англоязычных – BRONJ/MRONJ, Bisphosphonates, Denosumab, Osteonecrosis of the jaw, Rat, Mice. Глубина поиска – 20 лет. Были применены следующие критерии включения: в эксперименте использовались грызуны, включая мышей или крыс, антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты и деносуаб), дизайн исследования в обязательном порядке предусматривал наличие группы контроля. Критерии исключения: исследования *in vitro*, обзоры, письма и тезисы докладов конференций, касающиеся исследований на грызунах; спонтанные поражения, подобные медикаментозному остеонекрозу челюстей; применение других препаратов (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов или антисклеротиновые антитела); исследования на животных с использованием бисфосфонатов, изучающие только посткраниальный скелет. Из исследования были исключены статьи, которые содержали неполное описание методики (отсутствовали ссылки на полнотекстовую статью, не указаны данные о дозировке препаратов, кратности применения и т. д.), что не позволяло внести их в сводные таблицы. Проведен анализ 49 публикаций.

Для анализа дозировок были отобраны эксперименты с использованием различных дозировок золедроновой кислоты у крыс [7–16] и у мышей [17–26] – по 10 экспериментов, средние значения представлены в форме Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили.

Результаты и обсуждение

Алгоритм большей части экспериментов соответствовал следующему дизайну: грызунам проводилось введение бисфосфоната различными способами – внутрибрюшинным, внутривенным, подкожным. В период эксперимента крысам и мышам проводилось хирургическое вмешательство в полости рта, также они, в некоторых случаях, могли получать препарат для профилактики или лечения остеонекроза. После эвтаназии проводили различные исследования костной ткани, слизистой оболочки, а также рентгенологическое исследование (рис. 1).

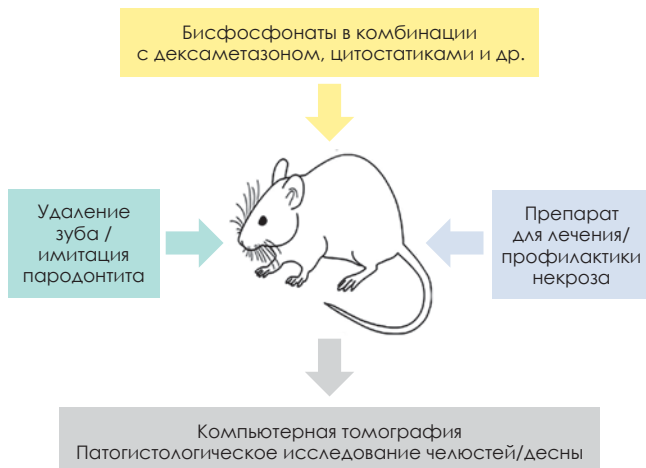


Рисунок 1. Схема модели экспериментального бисфосфонатного остеонекроза на грызунах

1. Препарат для моделирования остеонекроза

В экспериментах по моделированию остеонекроза челюстей у грызунов наиболее часто использовалась золедроновая кислота различных производителей [7–12, 14–16, 18, 19, 21, 22, 25, 26], однако нами обнаружены исследования, в которых авторы получили остеонекроз челюстей у грызунов при использовании памидроната [27, 28], деносумаба [20, 24, 29], водной суспензии красного фосфора [13]. В отношении использования деносумаба у грызунов позиция исследователей неоднозначна, ввиду того, что деносумаб является человеческим моноклональным антителом. Мы обнаружили исследования, в которых для моделирования остеонекроза использовали специально синтезированный «мышинный» деносумаб [24], а также эксперименты, в которых у крыс использовали стандартную «человеческую» версию [20, 29]. Во многих исследованиях действие золедроновой кислоты и деносумаба потенцировалось дексаметазоном [17, 28, 30, 31], поскольку считается, что глюкокортикостероиды индуцируют остеопороз, а также цитостатиками и противоопухолевыми средствами [23, 31], что является прямой проекцией использования этих препаратов у онкологических пациентов.

2. Клинически обоснованная дозировка золедроната для грызунов

Наиболее важным условием успешного моделирования бисфосфонатного остеонекроза является определение дозировки золедроновой кислоты для лабораторных животных. Наиболее простым является метод межвидового переноса доз в зависимости от площади поверхности тела и массы животного. Терапевтическая доза золедроновой кислоты, которая используется при лечении онкологических пациентов, составляет 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней (0,06 мг/кг/мес) для человека весом 70 кг. Эквивалентную дозу золедроната для лабораторных животных можно рассчитать с использованием межвидового переноса доз с учетом стандартизированных коэффициентов по формулам:

$$\text{ЭДЗК} = \text{ЭДЗЧ} (0,06 \text{ мг/кг}) \times 6,2 = 0,37 \text{ мг/кг},$$

$$\text{ЭДЗМ} = \text{ЭДЗЧ} (0,06 \text{ мг/кг}) \times 12,3 = 0,74 \text{ мг/кг},$$

где ЭДЗК – эквивалентная доза золедроната для крысы, ЭДЗМ – эквивалентная доза золедроната для мыши, ЭДЗЧ – эквивалентная доза золедроната для человека, 6,2 и 12,3 – стандартизированные коэффициенты для преобразования доз, установленных в исследованиях на крысах и мышах, в эквивалентные дозы для человека на основе площади поверхности тела [32].

Aguirre J.I. et al. (2021) описал принципиально иной подход к определению клинически значимой дозы золедроновой кислоты для исследования на грызунах [33]. Для этого отсчет начинался с определения минимальной поглощенной дозы для крыс – такой поглощенной дозы аминокислоты, которая предотвращает у них, как у взрослых людей, потерю костной массы. Чтобы определить эту дозу, все основные аминокислоты, в том числе золедронат, были протестированы на крысах с удаленной яичниковой железой [34]. Было определено, что минимальная поглощенная доза алендроновой кислоты, которая полностью предотвращает потерю костной массы у взрослых крыс с удаленной яичниковой железой, составляет 15 мкг/кг подкожно 2 раза в неделю (общая доза – 120 мкг/кг/мес) [35], а золедроновой кислоты – 8 мкг/кг внутривенно 1 раз в месяц [36]. Это дозу исследователи охарактеризовали как дозу «крысиного остеопороза».

В исследования на мышах было установлено, что минимальная доза алендроната, которая полностью предотвращает потерю костной массы у взрослых мышей с удаленной яичниковой железой, составляет 40 мкг/кг каждые 4 дня [37] – доза при «остеопорозе» у мышей. Исследования, позволяющие установить минимальную дозу золедроната для предотвращения потери костной массы у взрослых мышей с удаленной яичниковой железой, не обнаружено нами и другими исследователями. Aguirre J.I. et al. (2021) предлагает в этом случае использовать относительную эффективность аминокислот для прогнозирования минимальной дозы, которая предотвратит потерю костной массы у взрослых мышей с удаленной яичниковой железой. Учитывая, что золедронат в 15 раз эффективнее, чем алендронат, он предположил, что минимальная доза золедроната, которая полностью предотвратит потерю костной массы у взрослых мышей с удаленной яичниковой железой, составит ~20–40 мкг/кг/мес при внутривенном введении (прогнозируемая доза для лечения «мышинного остеопороза»).

Для поиска соответствующей «онкологической дозы» для крыс или мышей рассматривается соотношение доз онкология/остеопороз одного и того же антирезорбтивного препарата у людей. Для золедроната соотношение годовой дозы для лечения онкологии к годовой дозе для лечения остеопороза у людей составляет 9,6 к 1 (48 мг к 5 мг внутривенно в год), таким образом, для золедроната онкологическую дозу можно оценить как примерно в десять раз превышающую дозу при остеопорозе. Чтобы предсказать разумную «онкологическую дозу» золедроновой кислоты для крыс, автор предлагает умножить 8 мкг/кг внутривенно 1 раз в месяц (дозу при «остеопорозе» для

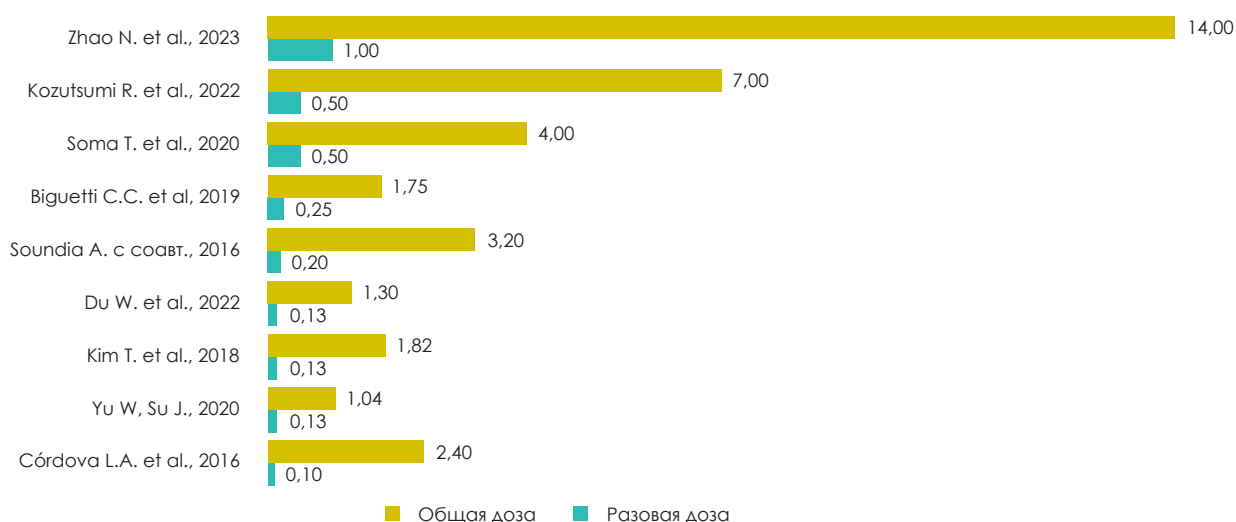
крыс), на десять, получив 80 мкг/кг (0,08 мг/кг) золедроновой кислоты внутривенно 1 раз в месяц в качестве «онкологической дозы» для крыс. Аналогично, чтобы предсказать разумную «онкологическую дозу» золедроната для мышей, нужно умножить дозу при «остеопорозе» для мышей – 20 мкг/кг внутривенно 1 раз в месяц – на десять, получив в результате 200 мкг/кг (0,2 мг/кг) золедроната внутривенно 1 раз в месяц в качестве «онкологической дозы» для мышей.

Если соотнести дозировки золедроната, рассчитанные Aguirre J.I. (0,08 мг/кг для крысы и 0,2 мг/кг для мыши) с полученными путем межвидового переноса доз (0,37 мг/кг для крысы и 0,74 мг/кг для мыши), то окажется, что они приблизительно в 4 раза меньше. Тем не менее, проведенное нами далее исследование показывает, что

диапазон применяемых дозировок золедроната в реальных экспериментах на грызунах действительно широко варьирует.

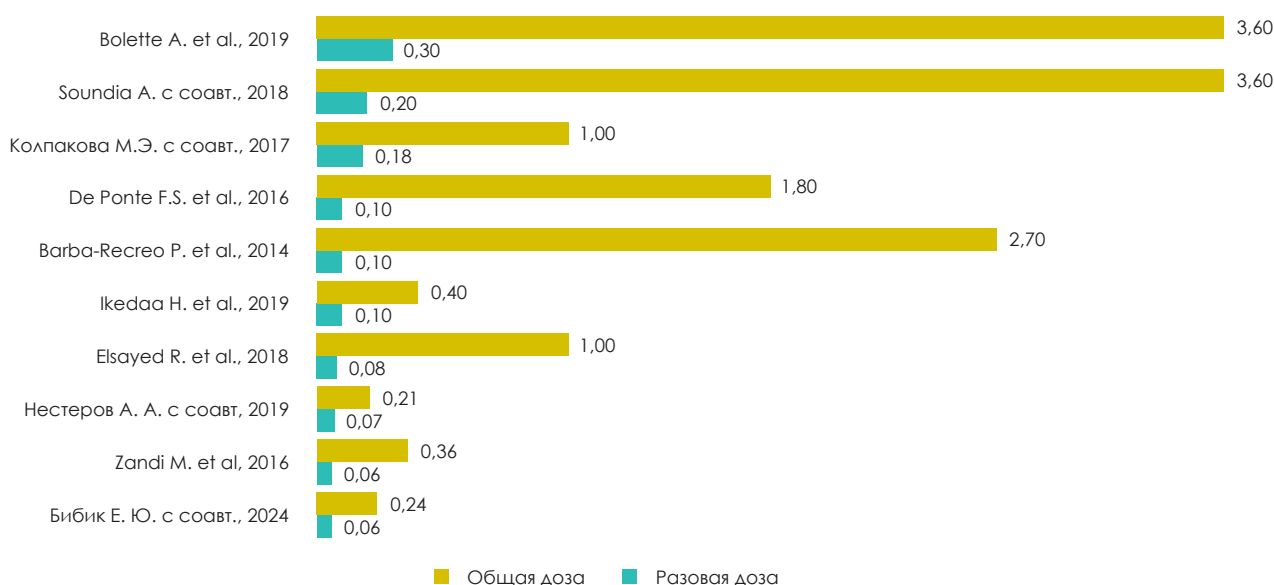
Мы проанализировали 20 экспериментов [7–26] с различными дозировками золедроновой кислоты и представили результаты в виде диаграмм (рис. 2 и 3).

Как видно из рис. 2 и 3, дозировка золедроновой кислоты для мышей, в среднем, превышала таковую для крыс. В проанализированной выборке значения разовой дозы золедроновой кислоты варьировали от 0,13 до 1 мг/кг для мышей и от 0,06 до 0,3 мг/кг для крыс; среднее значение разовой дозы для мышей составило 0,17 (0,13; 0,5) мг/кг, для крыс – 0,1 (0,07; 0,16) мг/кг, среднее значение общей дозы для мышей составило 2,46 (0,13; 0,44) мг/кг, для крыс – 1 (0,37; 2,48) мг/кг.



Для удобства расчетов все значения переведены в мг/кг, в исследованиях с несколькими режимами дозирования выбрана наибольшая доза, значения округлены с точностью до двух знаков после запятой

Рисунок 2. Дозировка золедроновой кислоты в экспериментах на мышах, мг/кг



Для удобства расчетов все значения переведены в мг/кг, в исследованиях с несколькими режимами дозирования выбрана наибольшая доза, значения округлены с точностью до двух знаков после запятой

Рисунок 3. Дозировка золедроновой кислоты в экспериментах на крысах, мг/кг

Логично, что при использовании клинических и субклинических доз золедроната нельзя ожидать получение 100% некроза в группах, максимум будет соответствовать известной распространенности медикаментозного остеонекроза в популяции – около 10%. В целом, в большинстве исследований используются супраклинические (супрафизиологические) дозы золедроната, которые составляют от 120 до 5200% дозы онкологического препарата золедроновой кислоты у мышей [17–26], и от 200–1000% от онкологической дозы золедроновой кислоты для крыс [7–16]. Важным параметром также является общая доза золедроната, хотя в литературе нам не встретилось публикаций, которые бы детально оценивали этот показатель.

3. Удаление зубов / травма пародонта

Считается, что остеонекроз челюстей провоцируют различные хирургические вмешательства в полости рта (например, удаление зубов), а также хронические воспалительные процессы слизистой оболочки полости рта и пародонта [1–4].

В экспериментах на грызунах наиболее часто проводилось удаление интактных зубов – одного, реже нескольких, как на верхней, так и на нижней челюсти [9, 11, 12, 14, 19–22, 26, 28, 29, 31, 38]. При этом известно, что в абсолютном большинстве случаев пациентам с последующим некрозом удалялись зубы, имевшие очаги хронической одонтогенной инфекции. По мнению некоторых авторов, использование моделей медикаментозного остеонекроза челюстей, включающих удаление интактных зубов, больше не является современным [7, 8, 18, 20, 25, 30], поэтому во многих экспериментах предпринимались попытки смоделировать условия, приближенные к клиническим. Так, в исследовании Soundia A. et al. (2016) предварительно были отобраны мыши, имевшие разрушенные зубы, указывается, что при удалении больных разрушенных зубов частота остеонекроза челюстей была выше [20]. В другом эксперименте для моделирования пародонтита у крыс проводилось лигирование шелковой лигатурой зубов для травмирования пародонта на несколько недель [8, 30], либо пульпотомия [7, 18, 25], затем именно эти зубы удалялись.

В некоторых случаях после удаления проводилась обработка лунок бормашиной [39], 17% этилендиаминтетрауксусной кислотой [14]. В некоторых экспериментах травматизация челюстей животных проводилась путем непосредственного препарирования костной ткани [15, 16].

Другие исследователи использовали модель экспериментального пародонтита у грызунов, который получали благодаря специальной диете [8, 40]. В большинстве исследований все хирургические манипуляции проводились после какого-то периода введения препаратов, в редких случаях – до начала введения [11].

Мы обнаружили также эксперименты, в котором на фоне введения антирезорбтивных препаратов не проводилось никаких вмешательств в полости рта у лабораторных животных, что подтверждает гипотезу о том, что удаление зубов или другое повреждение кости/слизистой оболочки не являются основной причиной развития некроза челюстей, а только фактором риска [10, 27, 40].

4. Препараты для лечения/профилактики остеонекроза челюстей

Многие исследователи в дизайн эксперимента включали использование различных препаратов для лечения и профилактики остеонекроза челюстей. В частности, в исследовании А.Л. Петросяна с соавт. (2020) введение сулодексида (гепариноида) крысам, которым также вводили золедроновую кислоту, улучшало скорость восстановления кровотока и уменьшало размеры возникающего остеонекроза в сравнении с группой крыс, которым вводили только золедроновую кислоту [41]. В зарубежных исследованиях нами неоднократно встречалось использование терипаратида после введения золедроновой кислоты с целью профилактики остеонекроза [17, 30, 42].

Проводилось изучение влияния пентоксифиллина с токоферолом, а также ресвератрола в профилактике и лечении МОНЧ, экспериментальные исследования показали положительные результаты в консервативном протоколе лечения [43–45].

Относительно недавно, в 2020–2021 годах, появились сведения о положительном влиянии флувастатина [46] и метформина [47] на заживление лунок удаленных зубов у грызунов на фоне введения золедроновой кислоты.

Проводились исследования активности антибактериальных препаратов в отношении профилактики развития остеонекроза челюстей у крыс. Во многих экспериментах авторы пришли к выводу, что длительная антибиотикотерапия приводит к нарушению комменсального микробиома, который, по-видимому, играет защитную, а не патологическую роль на ранних стадиях некроза челюстей [25].

Результаты экспериментов по моделированию МОНЧ

Объективным результатом эксперимента по моделированию медикаментозного некроза челюстей являются клинические, рентгенологические и патоморфологические признаки остеонекроза челюсти.

Мы обнаружили прямое упоминание о развитии клинических признаков поражения челюстей у опытных животных виде незаживления лунки, появления оголения костной ткани челюсти, свищей, абсцессов и флегмон, с различной частотой встречаемости. Так, Бибик Е.Ю. с соавт. (2024) описывают развитие остеомиелита у всех 60 опытных животных (100%), получавших золедронат [16], при этом у 20% (n=12) с формированием множественных абсцессов и флегмон мягких тканей, а также довольно высокой смертностью – 28,3% (n=17). В исследовании Zandi M. et al. (2016) удалось получить остеонекроз нижней челюсти (незаживающее оголение кости) у 83,3% животных, которым кололи внутривенно 0,06 мг/кг золедроната 3 недели, и у 80% животных, которым кололи тот же препарат в течение 6 недель [12]. Du W. et al. (2022) отмечали оголение кости у 20% мышей, получавших 0,125 мг/кг 2 раза в неделю в течение 9 недель [25].

Многие авторы описывали преимущественно патогистологические изменения кости, которые они интерпретировали как остеонекроз челюстей [7, 11, 15, 21, 26]. Нестеров А.А. с соавт. (2019) в своем эксперименте

последовательно оценивали гистологическую картину животных экспериментальных групп на пятой, шестой и седьмой неделях эксперимента [13]. При этом указано, что наиболее явные гистологические изменения были выявлены при исследовании образцов животных, забитых на 6-й неделе эксперимента – при использовании золедроновой кислоты и йодида фосфора, и эти изменения были схожими. Также указывается, что «На 7-й неделе эксперимента степень выраженности деструктивных и воспалительных процессов значительно уменьшалась во всех экспериментальных группах». Данное заключение подтверждает гипотезу о возможно обратимом действии антирезорбтивных препаратов. К этому же выводу пришли и некоторые другие исследователи.

Так, например, De Ponte F. S. et al. (2016), исследовавшие разное по продолжительности влияние золедроновой кислоты на челюстные кости крыс, пришли к выводу о том, что низкие дозы золедроната воздействуют непосредственно на костную ткань, вызывая серьезные морфологические изменения, которые могут являться предпосылкой возникновения некроза после хирургических вмешательств, таким образом, например, удаление зуба является фактором риска, но не причиной остеонекроза [10]. Эти данные позволяют однозначно утверждать, что при антирезорбтивной терапии челюстная кость претерпевает значительные изменения, что позволяет относить таких пациентов к т.н. группе риска. Однако эти же изменения могут быть соотнесены с 0 стадией развития МОНЧ по классификации AAOMS, когда клинических признаков некроза кости нет, но имеются неспецифические клинические данные, рентгенологические изменения и симптомы – одонталгия, боль в костях и пазухах носа, а также нейросенсорные нарушения. Поскольку речь идет об исследованиях на животных, оценка таких симптомов и, следовательно, точная дифференциация между группами «риска» и «стадии 0», как определено Ruggiero et al. (2014) – невозможна. По мнению некоторых ученых [12, 13], появление патоморфологических изменений кости не равно развитию остеонекроза челюстей, поскольку кость способная к ремоделированию даже на фоне приема антирезорбтивных препаратов. Когда в исследовании факт некроза челюсти ставится на основании гистопатологических, рентгенологических, а не клинических данных, тогда не учитывается основной критерий, необходимый в настоящее время для постановки диагноза «Медикаментозный остеонекроз челюстей» по общепринятым рекомендациям AAOMS – сохранение обнажения кости и/или свища в течение как минимум 8 недель. В некоторых исследованиях данное условие выполняется буквально – проводится эвтаназия крыс спустя 8 недель после удаления зубов [30]. Тем не менее, данный фактор может быть адаптирован к продолжительности жизни грызунов. Так, авторы многих исследований отмечали заживление лунок удаляемых зубов в контрольных группах на 7–10 день эксперимента [16,19], к концу 4 недели [29]. Логичным представляется в данном случае наличие в дизайне эксперимента контрольной группы животных, у которых происходит заживление лунок удаленных зубов

за определенный срок, после которого оголение костной ткани лунки в опытной группе можно уже считать развившимся остеонекрозом.

Для оценки рентгенологических изменений авторами использовалась мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерная томография, которая показала признаки резорбции кости, очаги деструкции и (или) секвестрации и отсутствие регенерации челюстной кости в местах удаленных зубов у животных, получавших золедроновую кислоту [7, 9, 11–14, 17, 19–26]. Данные результаты были довольно типичны во многих исследованиях, что подтверждает наличие влияния антирезорбтивных препаратов на заживление челюстной кости при удалении зуба.

Выводы

Золедроновая кислота и другие антирезорбтивные вещества могут с успехом использоваться для моделирования медикаментозного остеонекроза челюстей у грызунов.

1. Крысы и мыши в равной степени подходят для данного эксперимента, при этом дозировки золедроновой кислоты в экспериментах на мышках, в среднем, превышают таковые в экспериментах на крысах.
2. Размеры данных животных позволяют адекватно выполнить рентгенологическое и патогистологическое исследование образцов тканей.
3. Хирургические вмешательства, такие как удаление зуба или искусственно созданный пародонтит, позволяют оценить сроки и характер заживления костной ткани в эксперименте с использованием антирезорбтивных препаратов.

Проанализированные данные литературы свидетельствуют о хорошей воспроизводимости, технической простоте и небольшой экономической стоимости различных экспериментальных моделей МОНЧ, а также о возможностях соблюдения различных вариантов дизайна исследования в зависимости от поставленных задач. Все эти факторы объясняют относительную популярность данной модели по отношению к использованию более крупных животных. Эксперименты на грызунах позволили исследователям выполнять контролируемые процедуры, которые моделируют реальные клинические факторы риска данного осложнения. Хотя бактериальная инфекция, травма кости, является фактором развития МОНЧ, ни одна модель на животных не отражала бы точно клинические условия. Очевидны перспективы дальнейшего использования модели медикаментозного остеонекроза челюстей в эксперименте на грызунах в связи с большой актуальностью проблемы осложнений применения бисфосфонатов в клинической практике.

Список литературы / References

1. Bedogni A., Mauzeri R., Fusco V., Bertoldo F., Bettini G., Di Fede O., Lo Casto A., Marchetti C., Panzarella V., Saia G., Vescovi P., Campisi G. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* 2024;30(6):3679–3709. <https://doi.org/10.1111/odi.14887>.
2. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T., Carlson E.R., Ward B.B., Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2022; 80(5): 920-943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
3. Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer

- patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2020;25(3):326–336. <https://doi.org/10.4317/medoral.23234>.
4. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003;61(9):1115–1117. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).
 5. Merck Favorably Resolves FOSAMAX® (alendronate sodium) ONJ litigation (The company's statement on the official website), 2013. URL: <https://www.merck.com/news/merck-favorably-resolves-fosamax-alendronate-sodium-onj-litigation/> (accessed 26.11.2025).
 6. Спёвак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Иванюта С.О., Спёвак Р.С., Бодулина Н.А. Терминология и классификация медикаментозного остеонекроза челюстей (обзор). – *Клиническая стоматология.* 2023;26(2):76–85. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_2_76.
 7. Spevak E.M., Khristoforand D.Yu., Vanyuta S.O., Spevak R.S., Bodulina N.A. Terminology and classification of medication-related osteonecrosis of the jaws (review). *Clinical Dentistry (Russia).* 2023;26(2):76–85. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_2_76.
 8. Boleffe A., Lecloux G., Rompen E., Albert A., Kerckhofs G., Lambert F. Influence of induced infection in medication-related osteonecrosis of the jaw development after tooth extraction: A study in rats. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019;47(2):349–356. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.08.011>.
 9. Soundia A., Hadaya D., Estandi N., Gkouveris I., Christensen R., Dry S.M., Bezouglaia O., Pirihi F., Nikitakis N., Aghaloo T., Tetradis S. Zoledronate Impairs Socket Healing after Extraction of Teeth with Experimental Periodontitis. *J. Dent. Res.* 2018;97(3):312–320. <https://doi.org/10.1177/0022034517732770>.
 10. Barba-Recreo P., Del Castillo Pardo de Vera J.L., Georgiev-Hristov T., Ruiz Bravo-Burguillos E., Abarategi A., Burgueño M., García-Aranz M. Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2015;43(7):1161–1168. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.04.026>.
 11. DE Ponte F.S., Catalfamo L., Micali G., Runci M., Cutroneo G., Vermiglio G., Centofanti A., Rizzo G. Effect of bisphosphonates on the mandibular bone and gingival epithelium of rats without tooth extraction. *Exp. Ther. Med.* 2016;11(5):1678–1684. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3168>.
 12. Kolkakova M.E., Zubareva A.A., Artamonova T.D., Lisovskaya E.K., Chufu S.G., Yagmurov O.D., Yaremko A.I., Vlasov T.D. Experimental model of osteonecrosis of the jaw in rats treated with zoledronic acid. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017;55(2):156–159. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.10.006>.
 13. Zandi M., Dehghan A., Malekzadeh H., Janbaz P., Ghadermazi K., Amini P. Introducing a protocol to create bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rat animal model. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016;44(3):271–278. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.12.010>.
 14. Нестеров А.А., Снигур Г.П., Ефимов Ю.В., Михальченко Д.В., Сурин С.С. Экспериментальное моделирование остеонекроза нижней челюсти. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2019;2:32–34.
 15. Nesterov A.A., Snigur G.L., Yefimov Yu.V., Mikhailchenko D.V., Surin S.S. Experimental modeling of mandibular osteonecrosis. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2019;2:32–34.
 16. Elsayed R., Abraham P., Awad M.E., Kurago Z., Baladhandayutham B., Whitford G.M., Pashley D.H., McKenna C.E., Elsalanty M.E. Removal of matrix-bound zoledronate prevents post-extraction osteonecrosis of the jaw by rescuing osteoclast function. *Bone.* 2018;110:141–149. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.030>.
 17. Ikeda H., Yoshigab D., Kokabuc S., Ariyoshid W., Tsurushimab H., Sakaguchib O., Tanakab J., Kaneko A. J., Habua M., Sasaguria M., Jimie E., Nishiharad T., Yoshiokab I., Tominagaa K. Evaluation of therapeutic effects of teriparatide in a rat model of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.* 2019;31(5):333–341. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.03.001>.
 18. Бибик Е.Ю., Моисеева И.Я., Павлюченко А.А., Собко Д.С., Бибик И.В. Модель развития бисфосфонат-ассоциированного остеомиелита нижней челюсти в эксперименте с лабораторными крысами. *Бюллетень медицинской науки.* 2024;3(35):39–46. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-39>.
 19. Bibik E.Yu., Moiseeva I.Ya., Pavlyuchenko A.A., Sobko D.S., Bibik I.V. A model for the development of bisphosphonate-associated osteomyelitis of the mandible in an experiment with laboratory rats. *Bulletin of Medical Science.* 2024;3(35):39–46. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-39>.
 20. Yu W., Su J. The effects of different doses of teriparatide on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in mice. *Oral Dis.* 2020;26(3):609–620. <https://doi.org/10.1111/odi.13275>.
 21. Rao N.J., Wang J.Y., Yu R.Q., Leung Y.Y., Zheng L.W. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1560175. <https://doi.org/10.1155/2017/1560175>.
 22. Bigueti C.C., De Oliva A.H., Healy K., Mahmoud R.H., Custódio I.D.C., Constantino D.H., Ervolino E., Duarte M.A.H., Fakhouri W.D., Matsumoto M.A. Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. *PLoS One.* 2019;14(6):0214173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214173>.
 23. Soundia A., Hadaya D., Estandi N., de Molon R.S., Bezouglaia O., Dry S.M., Pirihi F.Q., Aghaloo T., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periodontal disease. *Bone.* 2016;90:133–141. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.011>.
 24. Kozutsumi R., Kuroshima S., Kaneko H., Sasaki M., Ishisaki A., Sawase T. Zoledronic Acid Deteriorates Soft and Hard Tissue Healing of Murine Tooth Extraction Sockets in a Dose-Dependent Manner. *Critical Tissue Int.* 2022;110(1):104–116. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00890-9>.
 25. Córdova L.A., Guilbaud F., Amiaud J., Battaglia S., Charrier C., Lezot F., Piot B., Redini F., Heymann D. Severe compromise of preosteoblasts in a surgical mouse model of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016;44(9):1387–1394. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.015>.
 26. Zhao N., Li Q.X., Wang Y.F., Qiao Q., Huang H.Y., Guo C.B., Guo Y.X. Anti-angiogenic drug aggravates the degree of anti-resorptive drug-based medication-related osteonecrosis of the jaw by impairing the proliferation and migration function of gingival fibroblasts. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):330. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03034-7>.
 27. Kim T., Kim S., Song M., Lee C., Yagita H., Williams D.W., Sung E.C., Hong C., Shin K.H., Kang M.K., Park N.H., Kim R.H. Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesion in Mice. *Am. J. Pathol.* 2018;188(10):2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.019>.
 28. Du W., Yang M., Kim T., Kim S., Williams D.W., Esmaeili M., Hong C., Shin K.H., Kang M.K., Park N.H., Kim R.H. Indigenous microbiota protects development of medication-related osteonecrosis induced by periapical disease in mice. *Inf. J. Oral Sci.* 2022;14(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00166-4>.
 29. Soma T., Iwasaki R., Sato Y., Kobayashi T., Nakamura S., Kaneko Y., Ito E., Okada H., Watanabe H., Miyamoto K., Matsumoto M., Nakamura M., Asoda S., Kawana H., Nakagawa T., Miyamoto T. Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw. *J. Bone Miner. Metab.* 2021;39(3):372–384. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01174-2>.
 30. Мостовой С.О., Шульгин В.Ф., Пешков М.В. Патоморфологическое исследование побочных эффектов воздействия аминобисфосфонатов на нижнечелюстную кость лабораторных белых крыс. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2017;1(21):41–47.
 31. Mostovoy S.O., Shulgin V.F., Peshkov M.V. Pathomorphological study of the side effects of aminobisphosphonates on the mandibular bone of white laboratory rats. *Clinical and experimental morphology.* 2017;1(21):41–47.
 32. López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Molina-Miñano F., Gómez-García F., Vicente-Ortega V. An experimental study of bisphosphonate-induced jaws osteonecrosis in Sprague-Dawley rats. *J. Oral Pathol. Med.* 2010;39(9):697–702. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00927.x>
 33. Косач Г.А., Петросян А.А., Ойсиева К.Ш., Кутукова С.И., Зубарева А.А., Чёфу С.Г., Яременко А.И., Власов Т.Д. Оценка микроциркуляции пародонта, челюсти после введения антирезорбтивного препарата в эксперименте. *Проблемы стоматологии.* 2021(3):69–76. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-21-17-3-69-76>.
 34. Kosach G.A., Petrosyan A.L., Oisieva K.S., Kutukova S.I., Zubareva A.A., Chufu S.G., Yaremko A.I., Vlasov T.D. Estimation of periodontal microcirculation, jaw after injection of anti-resorptive drug in experiment. *Actual problems in dentistry.* 2021;3:69–76. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-21-17-3-69-76>.
 35. Park K.M., Lee N., Kim J., Kim H.S., Park W. Preventive effect of teriparatide on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats. *Sci Rep.* 2023;13(1):15518. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42607-y>.
 36. Bi Y., Gao Y., Ehrichou D., Cao C., Kikuri T., Le A., Shi S., Zhang L. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol.* 2010;177(1):280–290. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090592>.
 37. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
 38. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
 39. Aguirre J.L., Castillo E.J., Kimmel D.B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone.* 2021;153:116–184. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116184>.
 40. Kimoto A., Tanaka M., Nozaki K., Mori M., Fukushima S., Mori H., Shiroya T., Nakamura T. Intermittent minidronic acid treatment with sufficient bone resorption inhibition prevents reduction in bone mass and strength in ovariectomized rats with established osteopenia comparable with daily treatment. *Bone.* 2013;55(1):189–197. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.02.013>.
 41. Seedor J.G., Quartuccio H.A., Thompson D.D. The bisphosphonate alendronate (MK-217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. *J. Bone Miner. Res.* 1991;6(4):339–346. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650060405>.
 42. Gasser J.A., Ingold P., Venturiere A., Shen V., Green J.R. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *J. Bone Miner. Res.* 2008;23(4):544–551. <https://doi.org/10.1359/jbmr.071207>.
 43. Watkins M.P., Norris J.Y., Grimston S.K., Zhang X., Phipps R.J., Ebelino F.H., Civitelli R. Bisphosphonates improve trabecular bone mass and normalize cortical thickness in ovariectomized, osteoblast connexin43 deficient mice. *Bone.* 2012;51(4):787–794. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.06.018>.
 44. Петросян А.А. Влияние накопительного эффекта золедроновой кислоты на состояние микроциркуляции в пародонте крысы. *Плантарное кровообращение и микроциркуляция.* 2024;23(2):84–89. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89>.
 45. Petrosyan A.L. Influence of the zoledronic acid accumulative effect on the microcirculation state in the rat periodontium. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2024;23(2):84–89. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89>.
 46. Marino K.L., Zakhary I., Abdelsayed R.A., Carter J.A., O'Neill J.C., Khashaba R.M., Elsalanty M., Stevens M.R., Borke J.L. Development of a rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J. Oral Implantol.* 2012;38:511–518. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00057>.

40. Aguirre J.I., Akhter M.P., Kimmel D.B., Pingel J.E., Williams A., Jorgensen M., Kesavalu L., Wronski T.J. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J. Bone Miner. Res.* 2012;27(10):2130–2143. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1669>.
41. Петросян А.А., Зубарева А.А., Ягмуров О.Д., Чифу С.Г., Кутукова С.И., Молокова В.А., Косач В.Д., Косач Г.А., Косач С.А., Яременко А.И., Власов Т.Д. Применение сулодексида для профилактики медикаментозного остеонекроза нижней челюсти крысы. *Российская стоматология.* 2020;13(1):3–11. <https://doi.org/10.17116/rossstomat2020130113>.
Petrosyan A.L., Zubareva A.A., Yagmurov O.D., Chifu S.G., Kutukova S.I., Molokova V.A., Kosach V.D., Kosach G.A., Kosach S.A., Yaremenko A.I., Vlasov T.D. Sulodexide administration for prophylactic of the medicament jaw's osteonecrosis in rats. *Russian Journal of Stomatology. Rossiiskaya stomatologiya.* 2020;13(1):3–11. <https://doi.org/10.17116/rossstomat2020130113>.
42. Castillo E.J., Jiron J.M., Craft C.S., Freehill D.G., Castillo C.M., Kura J., Yarrow J.F., Bhattacharyya I., Kimmel D.B., Aguirre J.I. Intermittent parathyroid hormone enhances the healing of medication-related osteonecrosis of the jaw lesions in rice rats. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1179350. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1179350>.
43. Delfrate G., Mroczek T., Mecca L.E.A., Andreis J.D., Fernandes D., Lipinski L.C., Claudino M., Franco G.C.N. Effect of pentoxifylline and a-tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Arch. Oral Biol.* 2022;137:105397. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>.
44. Cavalcante R.C., Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2020;48(11):1080–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008>.
45. Vitale M., Corrêa M.G., Ervolino E., Cirano F.R., Ribeiro F.V., Monteiro M.F., Casati M.Z., Pimentel S.P. Resveratrol for preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Oral Dis.* 2024;30(3):1462–1474. <https://doi.org/10.1111/odi.14544>.
46. Adachi N., Ayukawa Y., Yasunami N., Furuhashi A., Imai M., Sanda K., Atsuta I., Koyano K. Preventive effect of fluvastatin on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Sci Rep.* 2020;10(1):5620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61724-6>.
47. Nakagawa T., Tsuka S., Aonuma F., Nodai T., Munemasa T., Tamura A., Mukaibo T., Kondo Y., Masaki C., Hosokawa R. Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats. *J. Prosthodont. Res.* 2021;65(2):219–224. https://doi.org/10.2186/jpr.JPOR_2019_629.

Статья поступила / Received 20.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 22.02.2026
Принята в печать / Accepted 25.02.2026

Информация об авторах

Спевак Елена Михайловна^{1,2} – к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; врач-челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии
E-mail: cymbal.elena@mail.ru. eLibrary SPIN: 8658-0900.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0084-8525>

Христофорандо Дмитрий Юрьевич^{1,2} – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии
E-mail: dima-plastic@rambler.ru. eLibrary SPIN: 5318-7716.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-7453>

Гандылян Кристина Семеновна¹ – к.м.н., заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
E-mail: gandylyanks@mail.ru. eLibrary SPIN: 3130-9816.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-6986>

Муратова Анна Юрьевна^{1,2} – д.м.н., профессор кафедры клинической биохимии; заведующая отделением лабораторной диагностики
E-mail: anna.murato@yandex.ru. eLibrary SPIN: 7728-3357.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Фаргиев Ибрагим Бисланович¹ – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
E-mail: fargievibragim@mail.ru. eLibrary SPIN: 7914-6443.
ORCID: 0009-0006-6239-0528

¹ ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

² ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия

Контактная информация:

Спевак Елена Михайловна. E-mail: cymbal.elena@mail.ru

Для цитирования: Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Гандылян К.С., Муратова А.Ю., Фаргиев И.Б. Сравнительный анализ моделей медикаментозного остеонекроза челюстей в эксперименте на грызунах. Обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2026;(1):23–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-1-23-30>

Author information

Spevak Elena M.^{1,2} – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery; maxillofacial surgeon of the Department of Maxillofacial Surgery
E-mail: cymbal.elena@mail.ru. eLibrary SPIN: 8658-0900.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0084-8525>

Hristoforando Dmitry Y.^{1,2} – Dr. Sci. (Med.), professor of The Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery; Head of the Department of Maxillofacial Surgery
E-mail: dima-plastic@rambler.ru. eLibrary SPIN: 5318-7716.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-7453>

Gandylyan Kristina S.¹ – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery
E-mail: gandylyanks@mail.ru. eLibrary SPIN: 3130-9816.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-6986>

Muratova Anna Y.^{1,2} – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Biochemistry; Head of the Laboratory Diagnostics Department
E-mail: anna.murato@yandex.ru. eLibrary SPIN: 7728-3357.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Fargiev Ibragim B.¹ – Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery
E-mail: fargievibragim@mail.ru. eLibrary SPIN: 7914-6443.
ORCID: 0009-0006-6239-0528

¹ Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

² City clinical hospital of emergency medical care, Stavropol, Russia

Contact information

Spevak Elena M.. E-mail: cymbal.elena@mail.ru

For citation: Spevak E.M., Hristoforando D.Y., Gandylyan K.S., Muratova A.Y., Fargiev I.B. Comparative analysis of models of medication-related osteonecrosis of the jaw in a rodent experiment. Literature review. *Medical alphabet.* 2026;(1):23–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-1-23-30>

