

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-65-70  
УДК: 616.31–0

## ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ И БИФОСФОНАТНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ: ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Шелегова И. Г., Нуриева Н. С.

*Южно-Уральский медицинский университет, г. Челябинск, Россия*

### Аннотация

**Предмет.** Актуальность данного обзора связана с увеличением числа пациентов, принимающих остеомодифицирующие агенты. Они используются при лечении метастазов в кости злокачественных опухолей и при остеопорозе. Известно серьезное осложнение, связанное с приемом остеомодифицирующих агентов — бифосфонатов: бифосфонатный остеонекроз челюстей; также появляются данные о развитии остеонекроза челюстей при приеме деносумаба. Однако патогенез данного осложнения полностью не изучен. Изучение этиологических факторов и патогенетических механизмов развития остеонекроза челюстей, связанного с приемом остеомодифицирующих агентов, позволит предотвратить его на ранней стадии и улучшить качество жизни пациентов.

**Цель** — анализ зарубежных исследований о влиянии на организм человека остеомодифицирующих агентов и о связанном с ними остеонекрозе челюстей.

**Методология.** Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований. По ключевым словам на электронном ресурсе журнала «Nature» подобраны зарубежные научные работы, в которых приводятся результаты исследований влияния на организм человека остеомодифицирующих агентов и рассматриваются связанные с ними случаи остеонекроза челюстей.

**Результаты.** Остеомодифицирующие агенты увеличивают плотность костной ткани посредством нескольких механизмов. Однако некоторые остеомодифицирующие агенты повышают риск развития атипичных переломов бедренных костей, предплечий, позвонков, увеличивают частоту возникновения остеонекроза челюстей и некоторых видов рака. Продолжаются исследования факторов риска развития данных осложнений у пациентов, принимающих остеомодифицирующие агенты.

**Выводы.** Остеомодифицирующие агенты широко применяются в онкологии и профилактике возрастных изменений костной системы человека. Во всем мире ведутся исследования терапевтических эффектов и осложнений терапии остеомодифицирующими агентами.

**Ключевые слова:** *остеомодифицирующие агенты, бифосфонаты, костные метастазы, остеопороз, остеонекроз челюстей*

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Ирина Георгиевна ШЕЛЕГОВА** ORCID ID 0000-0002-8381-2535

*аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Южно-Уральский медицинский университет, г. Челябинск, Россия*  
irina-stomat@rambler.ru

**Наталья Сергеевна НУРИЕВА** ORCID ID 0000-0002-5656-2286

*д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Южно-Уральский медицинский университет, г. Челябинск, Россия*  
natakira@mail.ru

**Адрес для переписки: Ирина Георгиевна ШЕЛЕГОВА**

454020, г. Челябинск, ул. Воровского, 38Б

+7 (951) 4425484

irina-stomat@rambler.ru

### Образец цитирования:

Шелегова И. Г., Нуриева Н. С.

ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ И БИФОСФОНАТНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ:  
ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проблемы стоматологии. 2022; 3: 65-70.

© Шелегова И. Г. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-65-70

Поступила 19.09.2022. Принята к печати 26.10.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-65-70

## OSTEOMODIFYING AGENTS AND BIPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAW: FOREIGN STUDIES

Shelegova I. G., Nurieva N. S.

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia*

### Annotation

**Subject.** The relevance of this review is related to the increasing number of patients taking osteomodifying agents. Osteomodifying agents are used in the treatment of bone metastases of malignant tumors and osteoporosis. A serious complication associated with the use of osteomodifying agents — bisphosphonates — is bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. There are also data on the development of osteonecrosis of the jaw when taking denosumab. However, the pathogenesis of this complication is not fully understood. Study of etiological factors and pathogenetic mechanisms of jaw osteonecrosis development, associated with taking osteomodifying agents will allow to prevent it at early stages and improve quality of life of patients.

**Objectives** — analysis of foreign studies on the impact of osteomodifying agents on the human body and associated osteonecrosis of the jaws.

**Methodology.** The literature review was carried out on the basis of the analysis of the published studies. Using the key words in the electronic resource of the journal «Nature» the foreign scientific studies with the results of the research on the influence of the osteomodifying agents on the human body and the cases of osteonecrosis of the jaws associated with them were selected.

**Results.** OMAs increase bone density through several mechanisms. However, some osteomodifying agents increase the risk of atypical fractures of the femur, forearms, and vertebrae, and increase the incidence of osteonecrosis of the jaw and some cancers. Research continues on risk factors for these complications in patients taking osteomodifying agents.

**Conclusion.** Osteomodifying agents are widely used in oncology and prevention of age-related changes in the human bone system. Therapeutic effects and complications of therapy with osteomodifying agents are studied worldwide.

**Keywords:** *osteomodifying agents, bisphosphonates, bone metastases, osteoporosis, osteonecrosis of the jaw*

The authors declare no conflict of interest.

**Irina G. SHELEGOVA** ORCID ID 0000-0002-8381-2535

*Postgraduate, Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia*

*irina-stomat@rambler.ru*

**Natalia S. NURIEVA** ORCID ID 0000-0002-5656-2286

*PhD in Medical Sciences, Professor, Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia*

*natakipa@mail.ru*

**Correspondence address: Irina G. SHELEGOVA**

*454020, Chelyabinsk, Vorovskogo str 38B*

*+7 (951) 4425484*

*irina-stomat@rambler.ru*

### For citation:

*Shelegova I. G., Nurieva N. S.*

*OSTEOMODIFYING AGENTS AND BIPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAW: FOREIGN STUDIES. Actual problems in dentistry. 2022; 3: 65-70. (In Russ.)*

*© Shelegova I. G. et al., 2022*

*DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-65-70*

*Received 19.09.2022. Accepted 26.10.2022*

## Введение

Остеомодифицирующие агенты (ОМА) используются у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей для профилактики и лечения костных осложнений. К ОМА относятся бифосфонаты и моноклональные антитела (ингибиторы RANK-лиганда): клодроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота, золедроновая кислота и моноклональное антитело — деносуаб [1]. В связи с демографическим старением населения России и ростом онкологических заболеваний ОМА широко применяются в нашей стране. Однако в процессе терапии ОМА, в частности бифосфонатами может возникнуть серьезное побочное явление — бифосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ). Распространенность БОНЧ у онкологических больных, принимающих бифосфонаты внутривенно, составляет от 1 до 9% [2]. Развитие БОНЧ связано с воспалением, но его патофизиология остается неизвестной [3].

**Цель** данного литературного обзора — обсудить результаты зарубежных исследований, в которых описано применение, терапевтические эффекты и осложнения терапии остеомодифицирующими агентами.

## Материалы и методы

Исследование проводили на основании поиска и анализа зарубежных статей о применении ОМА. Критерии включения: зарубежные публикации с исследованиями в области изучения механизма действия, положительных и негативных эффектов терапии ОМА, сравнительной эффективности препаратов, клинического применения ОМА. Поиск публикаций проводился по ключевым словам на электронном ресурсе журнала «Nature».

## Результаты и их обсуждение

Бифосфонаты (БФ) ингибируют резорбцию кости посредством нескольких механизмов, таких как ингибирование образования остеокластов, снижение скорости обновления костной ткани и апоптоз остеокластов [4, 5].

*Возрастные изменения костной системы и ОМА.* Проблема терапии остеопороза актуальна в развитых странах в связи с увеличением доли пожилого населения. В Италии в течение следующих 25 лет процент населения старше 65 лет увеличится на 25%, поэтому следует ожидать пропорционального увеличения распространенности остеопороза. Золедроновая кислота (5 мг внутривенно в год) зарегистрирована для лечения остеопороза. Документально подтверждается снижение риска перелома позвонков, невертебральных переломов и переломов бедра после 3-летнего лечения золедроновой кислотой, а также опосредованно связанное с этим снижение общей смертности [6].

Авторы [7] провели ретроспективное сравнительное исследование риска осложнений в процессе терапии

алендронатом и ралоксифеном. Алендронат и ралоксифен — одни из самых популярных лекарств от остеопороза. Так, аллендронат и ралоксифен имеют схожий риск перелома шейки бедра, но при приеме аллендроната чаще наблюдаются переломы позвонков. Алендронат имеет более высокий риск атипичного перелома бедренной кости, но аналогичный риск рака пищевода и остеонекроза челюстей. Ралоксифен так же эффективен, как и аллендронат, и может оставаться вариантом профилактики переломов при остеопорозе [7].

В течение последних трех десятилетий основой лечения остеопороза были антирезорбтивные агенты (такие как бифосфонаты), которые при продолжении приема эффективно снижали риск переломов. Однако клиническая картина изменилась, поскольку приверженность к этим лекарствам снизилась из-за предполагаемых побочных эффектов. За последние два десятилетия были одобрены два типа анаболических агентов, которые представляют собой новый подход к улучшению качества костей за счет увеличения костеобразования. Ожидается, что эти методы лечения приведут к новой клинической парадигме, в которой анаболические агенты будут использоваться либо по отдельности, либо в комбинации с антирезорбтивными агентами для создания новой кости и снижения риска переломов [8].

Раннее лечение БФ пациентов с пиогенным остеомиелитом позвоночника и остеопорозом влияет на низкую частоту последующих переломов соседних позвонков и последующих хирургических вмешательств [9].

Люди с болезнью Паркинсона имеют высокий риск переломов, что связано с многократными падениями и нарушением рефлексов для защиты от травм во время падения. Такие пациенты имеют в 2,35 раза повышенный риск перелома шейки бедра и в 1,8 раза повышенный риск всех переломов, кроме переломов позвонков. Последствия переломов — стойкая инвалидность и смерть — также встречаются чаще. Терапия БФ снижает риск переломов, поэтому может быть полезной для профилактики переломов при паркинсонизме [10].

Однако длительный прием БФ может приводить к обратному эффекту: так, исследователи [11] в результате 10-летнего наблюдения за пациентами, принимающими БФ, установили, что терапия БФ в течение 65 месяцев и более прогнозирует возникновение атипичных переломов предплечья [11].

*ОМА в онкологии.* Одно из исследований посвящено изучению связи между приемом БФ и риском онкологических заболеваний. Отмечается, что терапия БФ, особенно азотсодержащими, снижает риск колоректального рака, рака груди и эндометрия. В этом же исследовании отмечается, что неазотсодержащие бифосфонаты могут повышать риск рака печени и поджелудочной железы [12].

Остеомодифицирующие агенты, такие как бифосфонаты и моноклональные антитела (ингибиторы

RANK-лиганда), используются в качестве поддерживающего лечения у пациентов с раком груди с костными метастазами. Результаты рандомизированного контролируемого испытания показали, что деносумаб (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,50–0,76), золедроновая кислота (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,61–0,84) и памидронат (ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,67–0,85) значительно превосходят плацебо [13].

БФ применяются при лечении остеосаркомы. Одно из направлений нанобиомедицины направлено на повышение терапевтической эффективности лечения остеосаркомы. Были разработаны новые органические наночастицы, конъюгированные с золедроновой кислотой, которая имеет сродство к костным тканям. Также наночастица была загружена множеством противораковых препаратов, таких как гемцитабин и эпирубицин. Значительная регрессия опухоли (250%) наблюдалась при лечении наночастицами, конъюгированными с золедроновой кислотой, с несколькими лекарственными препаратами, наряду с эпигенетическими изменениями, влияющими на экспрессию микроРНК. Данное исследование продемонстрировало значительный потенциал в лечении остеосаркомы [14].

Исследователи [15] сообщают о нанотерапевтической системе с двойным нацеливанием и фототермическим запуском на основе суперпарамагнитного оксида железа ( $Fe_3O_4$ ) и сополимера лактида с гликолидом, заключенного в индоцианиновый зеленый (ICG), модифицированного золедроновой кислотой. В этой системе и ICG, и  $Fe_3O_4$  могут преобразовывать свет в тепло, а наночастица с  $Fe_3O_4$  и золедроновой кислотой может притягиваться к определенному месту в кости под действием внешнего магнитного поля. В частности, двойное нацеливание и двойные фототермические агенты гарантировали высокое накопление в большеберцовой кости и отличную эффективность при метастазах рака молочной железы в большеберцовые кости. Кроме того, исследования *in vivo* показали, что наночастицы ICG/ $Fe_3O_4$  + золедроновая кислота обладают исключительным противоопухолевым терапевтическим действием и точно локализируются в костномозговой полости большеберцовой кости. Данная система перспективна для лечения костных метастазов в большеберцовую кость при раке молочной железы [15].

*ОМА в стоматологии.* Увеличение продолжительности жизни в развитых странах повысило спрос на дентальную имплантацию у пациентов с остеопорозом. Некоторые исследования демонстрируют высокий процент успешной установки зубных имплантатов у пациентов с остеопорозом, но также известно, что период остеоинтеграции и риск осложнений у пациентов с остеопорозом увеличиваются, что требует принятия фармакологических мер для улучшения качества костей у этих пациентов. Исследователи [16]

представили в виде математической модели влияние деносумаба и ибандроната на костную ткань нижней челюсти после дентальной имплантации и показали, что использование антирезорбтивных агентов, таких как бисфосфонаты и деносумаб, увеличивает плотность кости и связанные с ней механические свойства, но в то же время увеличивает хрупкость костей. Авторы предлагают ввести данные препараты в протокол имплантации у пациентов с остеопорозом [16].

На крысах было исследовано влияние золедроновой кислоты (ЗК) на ортодонтическое движение зубов, резорбцию корня и кости, а также влияние на ткани корня, периодонтальной связки и альвеолярной кости. Лечение ЗК препятствует ортодонтическому движению зубов, снижает количество остеокластов и потерю альвеолярной кости. Также терапия ЗК уменьшает резорбцию в области корня, способствует увеличению площади некроза и уменьшению васкуляризации в периодонтальной связке [17].

Исследователи [18] изучали влияние паратиреоидного гормона на заживление лунок зубов и на риск развития БОНЧ в экспериментальных моделях на животных. Двадцать пять крыс получали терапию бисфосфонатами в течение 6 недель в дозе 200 мкг/кг. В целом, введение паратиреоидного гормона до и после экстракции зубов на фоне приема БФ снизило риск развития БОНЧ после удаления зубов. Однако крысы, которым после удаления зуба вводили в течение 4 недель паратиреоидный гормон, имели лучшие гистологические результаты [18].

В прошлом при приеме бисфосфонатных препаратов обычно сообщалось об остеонекрозе челюсти, поэтому изначально был предложен термин «бифосфонатный остеонекроз челюстей» (БОНЧ). Далее последовал термин АРОНЧ (антирезорбтивный остеонекроз челюсти). Совсем недавно сообщалось, что другие новые лекарственные препараты, такие как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы тирозинкиназы и гуманизированные антитела, которые влияют на остеокластическое действие, в нескольких случаях инициируют действие остеокластов. По этой причине в 2014 году Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) изменила термин на МОНЧ — медикаментозный остеонекроз челюсти [19]. Патогенез МОНЧ полностью не выяснен.

Результаты исследования [20] демонстрируют, что хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов и продукция активных форм кислорода нарушаются после введения памидроната пациентам, ранее не получавшим БФ. Эти данные свидетельствуют о потенциально инфекционной этиологии БОНЧ. Функциональная активность полиморфноядерных нейтрофилов может использоваться в качестве биомаркера восприимчивости к БОНЧ, учитываться при стратификации риска и клинического ведения этой популяции паци-

ентов. Автор ссылается на источник [21] и отмечает, что этиопатогенез БОНЧ, вторичный по отношению к введению БФ, неясен. Но лежащие в основе механизмы, предложенные для объяснения физических проявлений этого состояния, включают изменения остеокластической функции, токсичность мягких и твердых тканей и антиангиогенные эффекты [20].

Тайваньские ученые отмечают, что использование БФ увеличивает риск БОНЧ у пациентов с синдромом Шегрена, в то время как дозировка БФ не имеет значения. Авторы ссылаются на ранее проведенные исследования [22–24] и отмечают, что их опыт подтверждает тот факт, что частота БОНЧ увеличивается с продолжительностью терапии БФ [25].

Авторы [26] описывают случай атипичного течения БОНЧ: у пациентки 82 лет с анемией, которая в анамнезе использовала алендронат и золендроновую кислоту для лечения остеопороза, единственным клиническим признаком БОНЧ была эритема слизистой в переднем отделе верхней челюсти в области, к которой годом ранее был произведен хирургический доступ для удаления зуба [26].

Исследователи [27] отмечают повышенный риск возникновения МОНЧ в области дентальных имплантатов у пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты. По наблюдению авторов, у пациентов на антирезорбтивной терапии из 47 имплантатов 30 были потеряны самопроизвольно или их пришлось удалить во время лечения остеонекроза челюстей. Поэтому важны профилактика перимплантита и осторожность при установке зубных имплантатов пациентам, принимающим антирезорбтивные препараты [27].

БОНЧ редко встречается у пациентов, которые используют БФ для лечения остеопороза (1:10 000 пациентов), но частота БОНЧ увеличивается при вмешательствах в полости рта с обнажением костной ткани. Пациентам, начинающим лечение остеопороза с помощью БФ, нет необходимости в предварительном стоматологическом обследовании и лечении. В случаях инвазивной стоматологической хирургии (экстракции) авторы рекомендуют использовать местные антисептики и антибиотики (амоксциллин, возможно в комбинации с метронидазолом) за 2 дня до операции и в течение 6–8 дней после операции, особенно если существуют индивидуальные факторы риска (диабет, иммуносупрессия, употребление стероидов, курение и алкоголь), при этом проводится кратковременная приостановка БФ. Ввиду нежелательных явлений, связанных с длительной терапией БФ, необходимо регулярно пересматривать необходимость продолжения лечения. На основании имеющихся данных переоценка риска должна проводиться через 5 лет лечения алендронатом, ибандронатом и ризедронатом и через 3 года лечения золендронатом [6].

Исследователи [28] приводят данные, что среди 165 пациентов с поражением БОНЧ 112 были женщинами

и 53 мужчинами. В общей сложности 115 пациентов получали внутривенную терапию бисфосфонатами и 50 получали пероральную терапию бисфосфонатами. 10 случаев БОНЧ не связаны с проведением стоматологических процедур. Хирургически консервативная стратегия кажется лучшим способом обеспечить комфортное качество жизни пациентам с БОНЧ [29].

Отмечается увеличение сложных клинических случаев в связи с широким использованием БФ и увеличением случаев диагностики рака головы и шеи. Наиболее болезненное стоматологическое осложнение у онкологических пациентов, которого следует избегать, — это лучевой некроз челюстей и БОНЧ. Отказ от удаления зубов в процессе лучевой терапии и приема БФ, и позже, на протяжении всей жизни пациента, является предупредительной мерой. В связи с этим важное значение имеет планирование стоматологического лечения у пациентов до начала лечения онкологии, пожизненная профилактика стоматологических заболеваний и поддержание здоровья полости рта [29].

При планировании инвазивной стоматологической процедуры рекомендуется отложить начало терапии БФ на несколько месяцев, чтобы обеспечить заживление челюсти. Пациентам, которые принимали БФ более четырех лет и планируют инвазивную стоматологическую процедуру, рекомендуется прекратить прием БФ за два месяца до стоматологической процедуры и возобновить после полного заживления челюсти. Когда это клинически целесообразно, рассмотрите перерыв после 3–5 лет приема бисфосфонатов внутривенно и через 5–10 лет приема бисфосфонатов перорально. Кальций в сыворотке, витамин D и функция почек требуют базового мониторинга перед началом приема бисфосфонатов. У пациентов с дефицитом кальция и/или витамина D рекомендуется устранить дефицит до начала приема бисфосфонатов. Перед назначением бисфосфонатов клиницист должен составить подробный стоматологический анамнез, а начало терапии следует отложить, если в ближайшем будущем планируется инвазивная стоматологическая процедура. Минеральную плотность костной ткани следует оценивать через 1–2 года после начала терапии и каждые два года или чаще у пациентов с высоким риском. Также необходимы ежегодные измерения роста, веса, содержания кальция в сыворотке, 25-гидроксивитамина D и оценка боли в спине для профилактики компрессионных переломов [30].

Исследователь [31] описывает случай лечения БОНЧ у онкологического пациента: больной 68-летний мужчина получал золендроновую кислоту для лечения метастазов в кости простаты и перенес хирургическое удаление нижнего зуба. Пациент был направлен в отделение с внеротовым свищом в поднижнечелюстной области с эритематозной опухолью и сопутствующей болью. При внутривидеоскопическом осмотре

выявлен свищ с гнойным дренажом, без обнажения кости, расположенный в области удаления зуба. Визуальные исследования показали рентгенопрозрачное поражение с неправильными формами и плохо очерченными краями. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты некротизированной пластинчатой костной ткани. На основании этих данных был подтвержден диагноз БОНЧ, 3 стадия. Хирургический доступ был показан в сочетании с терапией антибиотиками и использованием пентоксифиллина, токоферола, фотодинамической терапии и гипербарической оксигенотерапии. После 1 года контрольных обследований рентгенография и клиническое обследование показали разрешение болезни [31].

## Выводы

В данном обзоре описаны зарубежные исследования, в которых приводятся данные о влиянии остеомодифицирующих агентов и рассматриваются случаи осложнения терапии. Остеомодифицирующие агенты широко применяются в онкологии, в стоматологии и профилактике возрастных изменений костной системы человека. Во всем мире активно исследуется применение остеомодифицирующих агентов, их терапевтические эффекты и осложнения терапии. Актуальным остается изучение патогенеза, терапии, профилактики остеонекроза челюстей, связанного с терапией ОМА.

## Литература/References

1. Cassinello Espinosa J., González Del Alba Baamonde A., Rivera Herrero F., Holgado Martín E. SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours // *Clin Transl Oncol.* — 2012;14 (7):505–511. doi: 10.1007/s12094-012-0832-0.
2. Yaron N. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* — 2019;37:2270–2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186.
3. Yang X., Xu X., Chen J. et al. Zoledronic acid regulates the synthesis and secretion of IL-1 $\beta$  through Histone methylation in macrophages // *Cell Death Discov.* — 2020;6:47. doi:10.1038/s41420-020-0273-4
4. Hughes D. E., MacDonald B. R., Russell R. G., Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow // *J. Clin. Investig.* — 1989;83:1930–1935. doi: 10.1172/JCI114100.
5. Hughes D. E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone Miner. Res.* — 1995;10:1478–1487. doi: 10.1002/jbmr.5650101008.
6. Nuti R., Brandi M. L., Checchia G., Di Munno O., Dominguez L., Falaschi P., Fiore C. E., Iolascon G., Maggi S., Michieli R., Migliaccio S., Minisola S., Rossini M., Sessa G., Tarantino U., Toselli A., Isaia G. C. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures // *Intern Emerg Med.* — 2019;14 (1):85–102. DOI:10.1007/s11739-018-1874-2
7. Kim Y., Tian Y., Yang J. et al. Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis // *Sci Rep.* — 2020;10:11115. doi:10.1038/s41598-020-68037-8
8. Estell E. G., Rosen C. J. Emerging insights into the comparative effectiveness of anabolic therapies for osteoporosis // *Nat Rev Endocrinol.* — 2021;17:31–46. doi:10.1038/s41574-020-00426-5
9. Kim J., Jang S. B., Kim S. W., Oh J. K., Kim T. H. Clinical effect of early bisphosphonate treatment for pyogenic vertebral osteomyelitis with osteoporosis: An analysis by the Cox proportional hazard model // *Spine J.* — 2019;19 (3):418–429. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.08.014.
10. Tanner C. M., Cummings S. R., Schwarzschild M. A. et al. The TOPAZ study: a home-based trial of zoledronic acid to prevent fractures in neurodegenerative parkinsonism // *Parkinsons Dis.* — 2021;7:16. Doi:10.1038/s41531-021-00162-1
11. Soo Min Cha, Hyun Dae Shin. Risk factors for atypical forearm fractures associated with bisphosphonate usage // *Injury.* — 2021;52:6:1423–1428. doi:10.1016/j.injury.2020.10.087.
12. Li Y. Y., Gao L. J., Zhang Y. X. et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis // *Br J Cancer.* — 2020;123:1570–1581. doi:10.1038/s41416-020-01043-9
13. Tesfamariam Y., Jakob T., Wöckel A., Adams A., Weigl A., Monsef I., Kuhr K., Skoetz N. Adjuvant bisphosphonates or RANK-ligand inhibitors for patients with breast cancer and bone metastases: a systematic review and network meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* — 2019;137:1–8. Doi:10.1016/j.critrevonc.2019.02.004.
14. Yuan Y., Song J. X., Zhang M. N. et al. A multiple drug loaded, functionalized pH-sensitive nanocarrier as therapeutic and epigenetic modulator for osteosarcoma // *Sci Rep.* — 2020;10:15497. doi:10.1038/s41598-020-72552-z
15. Jiang Z., Li J., Chen S. et al. Zoledronate and SPIO dual-targeting nanoparticles loaded with ICG for photothermal therapy of breast cancer tibial metastasis // *Sci Rep.* — 2020;10:13675. doi:10.1038/s41598-020-70659-x
16. Ashrafi M., Ghalichi F., Mirzakhouchaki B. et al. On the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the mandible after dental implantation: a mathematical model // *Sci Rep.* — 2021;11:2792. doi:10.1038/s41598-021-82502-y
17. de Sousa F. R. N., de Sousa Ferreira V. C., da Silva Martins C. et al. The effect of high concentration of zoledronic acid on tooth induced movement and its repercussion on root, periodontal ligament and alveolar bone tissues in rats // *Sci Rep.* — 2021;11:7672. doi:10.1038/s41598-021-87375-9
18. Kim J. Y., Jang H. W., Kim J. I. et al. Effects of pre-extraction intermittent PTH administration on extraction socket healing in bisphosphonate administered ovariectomized rats // *Sci Rep.* — 2021;11:54. Doi:10.1038/s41598-020-79787-w
19. Kanwar N., Bakr M., Meer M. et al. Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature // *Br Dent J.* — 2020;228:886–892. doi:10.1038/s41415-020-1642-3
20. Chadwick J. W., Tenenbaum H. C., Sun CX. et al. The effect of pamidronate delivery in bisphosphonate-naïve patients on neutrophil chemotaxis and oxidative burst // *Sci Rep.* — 2020;10:8309. doi:10.1038/s41598-020-75272-6
21. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T., Niepel D., Schiödt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases // *Cancer Treat. Rev.* — 2018;69:177–187. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.008.
22. Fung P. et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study // *Oral Dis.* — 2017;23:477–483. doi:10.1111/odi.12632.
23. Jung S. M., Han S., Kwon H. Y. Dose-intensity of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients // *Front. Pharmacol.* — 2018. doi:10.3389/fphar.2018.00796.
24. Sankar P. S. et al. Osteonecrosis of the jaw among patients receiving antiresorptive medication: a 4-year retrospective study at a Tertiary Cancer Center, Kerala India // *Contemp. Clin. Dent.* — 2018;9:35–40. doi:10.4103/ccd.ccd\_696\_17.
25. Kuo P. I., Lin T. M., Chang Y. S. et al. Primary Sjogren syndrome increases the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw // *Sci Rep.* — 2021;11:1612. Doi:10.1038/s41598-020-80622-5
26. De Oliveira L. R., Marcelo Ivander Andrade Wanderley et. al. Atypical presentation of MRONJ in a patient with iron-deficiency anemia // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* — 2020;129;1; e36. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.06.105>.
27. Pichardo S. E. C., J. G. van der Hee, Fiocco M., Appelman-Dijkstra N. M., van Merkesteyn J. P. R. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2020;58;7:771–776. doi:10.1016/j.bjoms.2020.03.022
28. Bernardi S., Di Girolamo M., Necozone S., Continenza M. A., Cutilli T. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaws, literature review and 5 years of experience // *Musculoskelet Surg.* — 2019;103 (1):47–53. DOI:10.1007/s12306-018-0548-6
29. Eliyas S., Porter R. An impossible choice: MRONJ vs ORN? The difficulties of the decision-making process for head and neck cancer patients on long-term anti-angiogenic medication // *Br Dent J.* — 2020;229:587–590. doi:10.1038/s41415-020-2276-1
30. Ganesan K., Bansal P., Goyal A. et al. Bisphosphonate. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>
31. Garcia F., Assuncao N., Siqueira J. M., Pinto C. A., Alves F., Lopes R. N., Rocha A. C. Association of different approaches for an extensive case of osteonecrosis of the jaw // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* — 2020;129;1; e38. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.06.114>.