

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ НА СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ТА З'ЯСУВАННЯ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т.В. Рябенко, А.О. Понирко

Сумський державний університет, медичний інститут,
м.Суми, Україна

Ключові слова:
онкологія, хіміотерапія,
репаративний
остеогенез,
метастази, кісткове
ремоделювання.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 242-249.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.33

E-mail: tanjasumy80@
gmail.com,
ponyrkoalina123
@gmail.com

Резюме. *Порушення кісткового метаболізму у пацієнтів з онкологічними захворюваннями може проявлятися розвитком остеопорозу, виникненням патологічних переломів та метастатичним ураженням кісток. Враховуючи необхідність призначення хіміотерапії для лікування злоякісних новоутворень, регенерація кісткової тканини досить часто відбувається за умов застосування протипухлинних хіміопрепаратів.*

Мета роботи — проаналізувати зміни кісткової системи при онкологічних захворюваннях та з'ясувати вплив хіміотерапії на регенерацію кісток.

Висновки. *Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають високий ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток внаслідок прямого впливу самої пухлини та побічних ефектів хіміотерапії. Застосування протипухлинної хіміотерапії впливає на темпи ремоделювання кісткової тканини, зокрема пригнічує функцію остеобластів, зменшує їх кількість, стимулює остеокласти і порушує процеси мінералізації кісткової тканини. Внаслідок цього відбувається зменшення маси кісткової тканини, що значно підвищує ризик виникнення переломів у онкохворих при проведенні хіміотерапії.*

Ключевые слова:
онкология,
химиотерапия,
репаративный
остеогенез,
метастазы, костное
ремоделирование.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 1
(93). С. 242-249.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Т.В. Рябенко, А.А. Понирко

Резюме. *Нарушение костного метаболизма у пациентов с онкологическими заболеваниями может проявляться развитием остеопороза, возникновением патологических переломов и метастатическим поражением костей. Учитывая необходимость назначения химиотерапии для лечения злокачественных новообразований, регенерация костной ткани достаточно часто происходит в условиях применения противоопухолевых химиопрепаратов.*

Цель работы — проанализировать изменения костной системы при онкологических заболеваниях и исследовать влияние химиотерапии на регенерацию костей.

Выводы. *Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют высокий риск развития остеопороза и переломов костей в результате прямого влияния самой опухоли и побочных эффектов химиотерапии. Применение противоопухолевой химиотерапии воздействует на темпы ремоделирования костной ткани, в частности подавляет функцию остеобластов, уменьшает их количество, стимулирует остеокласты и нарушает процессы минерализации костной ткани. В результате происходит уменьшение массы костной ткани, что значительно повышает риск возникновения переломов у онкобольных при проведении химиотерапии.*

Keywords: oncology, chemotherapy, reparative osteogenesis, metastases, bone remodeling.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 242-249.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF MALIGNANT NEW FORMATIONS ON THE STATE OF THE BONE SYSTEM AND STUDY OF THE ACTION OF ANTITUMOR CHEMICAL DRUGS ON BONE TISSUE REGENERATION (LITERARY REVIEW)

T.V. Ryabenko, A.O. Ponyrko

Abstract. Impaired bone metabolism in cancer patients may be manifested by the development of osteoporosis, the appearance of pathological fractures, and the development of metastatic bone involvement. Given the need to prescribe chemotherapy for the treatment of cancer, bone regeneration is quite often the case with the use of anticancer chemotherapy.

Conclusions. Cancer patients are at high risk for osteoporosis and bone fractures due to the direct effects of the tumor itself and the side effects of chemotherapy. The use of antitumor chemotherapy affects the rate of bone remodeling, in particular inhibits the function of osteoblasts, reduces their number, stimulates osteoclasts and disrupts the processes of bone mineralization. As a result, there is a decrease in bone mass, which significantly increases the risk of fractures in cancer patients during chemotherapy.

Вступ. Кількість онкологічних хворих стрімко збільшується щороку. У кожного другого хворого на рак у патологічний процес залучаються кістки. Ураження кісткової тканини характеризується наявністю остеопору та метастазів [1]. Найчастіше кісткові метастази трапляються при раку молочної, передміхурової, щитоподібної залози, легень та нирок [2]. Близько 80% онкохворих потребують призначення хіміотерапії під час лікування. Переломи кісток погіршують якість життя пацієнтів, призводять до порушення фізичної активності та вимагають стороннього догляду. Як наслідок, часто виникає необхідність відтермінування, або навіть припинення, проведення протипухлинної хіміотерапії, що знижує відсоток виживання таких онкохворих [3].

Мета роботи. Провести аналіз сучасних наукових джерел стосовно змін кісткової системи при онкологічних захворюваннях та з'ясувати вплив хіміопрепаратів на регенерацію кісткової тканини.

Основна частина. Кісткова тканина — це динамічна система, у якій на протязі усього життя відбуваються два взаємопов'язаних процеси: резорбція та остеогенез. Процес оновлення кісткової тканини (кісткове ремоделювання) відбувається завдяки координованим діям між остеокластами та остеобластами [4]. У його основі лежить проліферація MSC та їх подальше диференціювання в остеобласти [5]. Остеобласти формують нові кісткові структури та контролюють активність остеокластів за допомогою системи RANK/RANKL/OPG (1997). Вона включає RANK-рецептор активатора ядерного транскрипційного фактора NF-kB, його ліганд-RANKL та природний блокатор лігандрецепторної взаємодії остеопрогерин (OPG) [6]. Активність остеокластів та ступінь кісткової резорбції залежать від балансу між RANKL і OPG. RANKL розташований на поверхні остеобластів. Він зв'язується з RANK-рецептором, який знаходиться на мембранах клітин-попередників остеобластів [7]. Це запускає остеокластогенез, що посилює резорбцію кісткової тканини. На відміну від

RANK, OPG зв'язує RANKL, а це пригнічує проліферацію і диференціювання остеокластів і, таким чином, запобігає кістковій резорбції.

Поява пухлинних клітин в організмі порушує процеси кісткового ремоделювання. Так, мезенхімальна стовбурова клітина (mesenchymal stem cell-MSC) має тропізм до пошкоджених структур тканин та мігрує туди. Внаслідок контакту з онкоклітинами, MSC стає пухлинно асоційованою MSC (tumor-associated MSC/TAMSC). TAMSC підтримує проліферацію остеокластів, сприяє метастазуванню і посилює ангиогенез [8].

Наявні в організмі онкоклітини синтезують різні фактори росту, найбільше значення серед яких має паратормоноподібний білок, parathyroidhormone-related protein (PTHrP). Під його впливом остеобласти починають виробляти RANK-ліганди, що стимулює остеокластогенез і запускає процес резорбції кістки [9]. Внаслідок цього в кістковий матрикс вивільняються цитокіни та такі фактори росту: інсуліноподібний фактор росту I (ІЛ-1), трансформуючий фактор росту (TGF- β), фактор некрозу пухлин, тромбцитарний фактор росту (PDGF). Також самі онкоклітини продукують ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-11, які стимулюють подальшу проліферацію пухлинних клітин і збільшення синтезу ними PTHrP та факторів росту. Отже, утворюється замкнуте коло між остеолізісом та поширенням пухлини [10].

За наявності злоякісної пухлини порушення кісткового метаболізму проявляється гіперкальціємією, розвитком остеопору, виникненням патологічних переломів [11].

Розвиток гіперкальціємії в онкохворих зумовлений підвищенням рівня не загального, а саме іонізованого кальцію в сироватці крові (вище 2,6 ммоль/л). Існує два основних механізми розвитку цього стану. Перший виникає при остеолізі (осередковій кістковій деструкції) і розвивається при онкологічних захворюваннях з метастатичним ураженням кісток, зокрема при раку молочної залози [12]. Онкоклітини секретують фак-

Наукові огляди

тори росту і цитокіни, які активують остеобласти, і таким чином запускають процес резорбції кістки [2, 12, 28]. Внаслідок цього в судинне русло надходить така кількість іонів кальцію, яка перевищує екскреторні можливості нирок, і тому концентрація кальцію у плазмі крові зростає.

Другим, найбільш поширеним механізмом гіперкальціємії, є паранеопластичний, або гуморальний. Він розвивається за відсутності метастатичного ураження скелета (при недрібноклітинному раку легень) і пов'язаний із гуморальними факторами, що продукують онкоклітини. Головна роль серед них належить РТНгР, який активізує резорбцію кісткової тканини [13].

Наявні в організмі онкоклітини викликають розвиток остеопорозу через стимуляцію остеокластогенезу. Це призводить до зменшення маси кісткової тканини, що значно підвищує ризик виникнення переломів кісток у онкохворих. Поряд із цим, онкоклітини пригнічують функцію остеобластів. Остеобласти синтезують переважну більшість компонентів органічного матриксу — колаген I типу, лужну фосфатазу, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, кістковий сіалопротейн, тому при зниженні їх активності сповільнюється мінералізація кісток [14]. Патологічні переломи, як перший симптом прояву онкологічного захворювання, найчастіше трапляється при раку нирки та легень [15].

Поряд із цим, кісткова тканина сама є об'єктом метастазування. Поширеність кісткових метастазів при онкологічних захворюваннях різна: при раку молочної та передміхурової залози вона становить 65–75% відповідно, раку щитоподібної залози — 60%, раку легень — 40%, раку нирок — 40% [2].

Кісткові метастази посідають третє місце за поширеністю метастазів після печінки та легень [2]. Метастатичне ураження хребта спостерігається у 59%, кісток таза — 49%, ребер — 30%, трубчастих кісток — 25%, кісток черепа — 18% [16]. Поява кісткових метастазів пов'язана з поширенням онкоклітин по кровоносних судинах. Високий відсоток ураження кісток метастазами зумовлений такими фізіологічними особливостями, як висока васкуляризація (близько 10% об'єму серцевого викиду припадає на кістки) та відносно низька швидкість кровотоку в кістках [17].

Понад 100 років тому Paget створив seed-and-soil теорію, згідно з якою онкоклітини метастазують у ті органи, де є сприятливі для них умови [4]. Метастази поширюються переважно вздовж осі скелета, що відображає особливості розподілу червоного кісткового мозку. Coleman R E et al. пов'язують такий розподіл з анатомічними особливостями [18]. Так, онкоклітини мігрують через венозно-вертебральні сплетення Watson, які знаходяться у хребті, черепі, тазовому і плечовому поясах, кінцівках, які характеризуються низьким венозним тиском, відсутністю клапанів. Онкоклітина, яка потрапила у капіляри кісткового мозку, має можливість легко мігрувати у кістку завдяки парам у базальній мембрані синусоїдних капілярів.

Кісткові метастази можуть проявлятися болем у кістках, неврологічними порушеннями внаслідок компресії спинного мозку і нервів, патологічними переломами та гіперкальціємією. Усі ці прояви в науковій літературі позначають терміном «skeletal-related events» (SRE), або «кісткові ускладнення».

Розрізняють остеолітичні, остеобластичні та змішані кісткові метастази [19].

Механізм розвитку остеолітичних метастазів (у хворих на рак молочної залози) пов'язаний із виділенням онкоклітинами активної форми TGF- β (трансформуючий фактор росту), що призводить до збільшення РТНг з подальшою активацією остеобластів [20]. При цьому накопичені у матриці фактори росту (bone morphogenesis proteins, fibroblast-derived factor, TGF- β , IGFs), а також кальцій вивільняються в мікрооточення кістки. Все це сприяє подальшій проліферації онкоклітин і ще більшому виробленню ними факторів росту та РТНгР [21]. Інший варіант остеолітичного ураження скелета пов'язаний із безпосереднім руйнуванням кісток пухлиною завдяки продукції колагенази та інших ферментів, що трапляється переважно на пізніх стадіях раку.

При остеобластичних метастазах (наприклад, при раку передміхурової залози) на поверхні трабекул навколо онкоклітин утворюється нова кісткова тканина, щільність якої перевищує норму. Формування цього виду кісткових метастазів відбувається шляхом експресії таких остеобластстимулювальних факторів, як ET-1 (ендотелін-1), Wnt, PDGF, інсуліноподібного фактору росту і морфогенетичних білків [3, 22]. Усі вони пригнічують секрецію остеопротегерину остеобластами, що блокує взаємодію RANKL-RANK і активацію остеобластів [23, 24].

Остеолітичні метастази супроводжуються гіперкальціємією, гіперкальціурією і нормальним або дещо підвищеним рівнем лужної фосфатази. У той же час, при остеобластичних метастазах буде значне збільшення рівня лужної фосфатази та гіпокальціємія [25].

Відомо, що за певних типів кісткових метастазів (наприклад, у хворих на рак молочної залози) може бути фаза з переважанням остеолізу, за якою іде фаза формування склеротичних осередків [26, 27].

Переважає більшість метастазів (90%), за даними рентгенологічних досліджень, є літичними і виявляються у хворих на рак нирки, легень та молочної залози [2]. Встановлено, що саме наявність літичних метастазів призводить до переломів кісток [5].

Наявність кісткових метастазів може викликати розвиток ускладнень у вигляді патологічних переломів кісток, компресію спинного мозку. Досліджено, що період часу від виявлення метастатичного ураження кісток до появи патологічних переломів у середньому триває 11 місяців [28]. У подальшому виникнення патологічного перелому призводить до інвалідизації онкохворих та перешкоджає продовженню їх протипухлинного лікування, що негативно впливає на тривалість їхнього життя.

Отже, переломи кісток у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями можуть бути як самостійними захворюваннями внаслідок розвитку остеопорозу при раку, так і патологічними переломами, зумовленими метастазами у кістках. Враховуючи необхідність призначення хіміотерапії для лікування раку, регенерація кісткової тканини досить часто відбувається за умов застосування протипухлинних хіміопрепаратів [29].

Існує близько 60 груп хіміопрепаратів [30]. В онкологічних пацієнтів, за наявності кісткових метастазів, для проведення хіміотерапії призначають такі хіміопрепарати: 5-фторурацил, тамоксифен, лаферобіон при раку нирки; схеми CAF (циклофосфан, доксорубіцин, 5-фторурацил) або FAC (фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід), метотрексат при раку молочної залози; схему CP (цисплатин і гемцитабін) або TP (таксотер і цисплатин) при метастатичному дрібноклітинному раку легень; схеми SAV (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин) або TC (паклітаксел, карбоплатин) при дрібноклітинному раку легень; ципротерону ацетат

(андрокур) при метастазах раку передміхурової залози [31].

Водночас, застосування хіміопрепаратів токсично впливає не лише на онкоклітини, а й на організм у цілому. Зокрема, хіміотерапія зумовлює пошкодження слизової оболонки органів травлення з виразково-некротичними змінами, що перешкоджає всмоктуванню кальцію. Токсичне ураження нирок, яке спостерігається при призначенні більшості хіміопрепаратів, порушує баланс кальцію, фосфору, магнію, інгібує деградацію паратгормону і синтез кальцитріолу, що сприяє розвитку остеодеструкції [32]. Застосування хіміотерапії викликає зниження рівня естрогенів у крові, що також посилює активність кісткової резорбції [33].

За останні роки проведені дослідження щодо вивчення впливу хіміопрепаратів на остеогенез. Одним із небезпечних ефектів їх дії -пригнічення функцій кісткового мозку, тому що джерелом репаративного остеогенезу є мезенхімальні та гемопоетичні стовбурові клітини, завдяки проліферації та диференціюванню яких відбувається оновлення кісткової тканини [34]. Так, з мезенхімальних клітин утворюються остеобласти та остецити, а з гемопоетичних — остеокласти [5, 35]. Ті цитотоксичні хіміопрепарати, які знищують або пошкоджують поліпотентні клітини, мають кумулятивний, пошкоджуючий вплив на кістковомозкове кровотворення. Вони призводять до виснаження невідновних первинних клітин-попередників кістковомозкового резерву (наприклад, бусульфан і похідні нітрозосечовини).

Ступінь впливу різних груп хіміопрепаратів на кістковий мозок неоднакова. Незначний токсичний вплив мають вінкристин, блеоміцин, аспарагіназа, іфосфамід, цисплатин, 6-меркаптопурин, стероїдні гормони. Середня токсичність у карбоплатину, циклофосфаміду, доксорубіцину, метотрексату, 5-фторурацилу висока — у бусульфану, кармустину, цитарабіну, дактиноміцину, етопозиду, ломустину, мелфолану, вінбластину, паклі-

такселу.

Досліджено, що триваліше пригнічення мієлопоезу відбувається при застосуванні 5-фторурацилу [36].

Похідні нітрозосечовини (кармустин, ломустин), бусульфан і циклофосфан викликають кумулятивний токсичний вплив на кістковий мозок, що призводить до віддаленого пригнічення кровотворення терміном від 4 до 6 тижнів. Це впливає на диференціацію клітин остеобластичного диферону, яким належить вирішальна роль у процесах репаративної регенерації кісткової тканини. Після застосування циклофосфаміду, цитозин-арабінозиду, адриаміцину, чисельність кістковомозкових клітинних популяцій повністю, або майже повністю, відновлюється за рахунок кістковомозкового резерву попередників [35, 36].

Терапія доксорубіцином, на відміну від вінкристину, суттєво знижує рівень ІЛ-6 внаслідок зупинки пухлинних клітин у фазі G2/M та індукції в них апоптозу, що пригнічує активацію остеокластів.

Крім впливу на кістковий мозок, хіміопрепарати сповільнюють продукцію остеопротегерину остеобластами і стимулюють остеокластогенез з подальшим розвитком остеопорозу. Також при цьому пригнічується функція остеобластів та зменшується їх кількість, що негативно впливає на синтез органічної основи кісткового матриксу та процеси мінералізації [37]. Все це сповільнює процеси репаративної регенерації в умовах проведення протипухлинної хіміотерапії.

Зокрема, вплив метотрексату на фізіологічну регенерацію полягає у стимуляції остеокластогенезу. Якщо загальна доза препарату перевищує 4 г/м², то ризик розвитку остеопенії збільшується, і відновити нормальну мінеральну міцність кісток після завершення лікування цим препаратом неможливо [38].

Застосування циклофосфану, метотрексату та 5-фторурацилу призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини. При цьому, після припинення терапії 5-фторурацилом втрата кісткової тканини зберігається, не відновлюючись. Призначення доксорубіцину, циклофосфану також зменшує мінеральну щільність кісткової тканини в онкохворих.

Такі хіміопрепарати, як даунорубіцин, вінкристин, етопозид і аспарагіназа пригнічують синтез основного білка органічного матриксу кісток, а саме колагену I типу, що виробляється остеобластами [39].

Алкілувальні агенти (циклофосфамід) викликають розвиток гіпогонадізму, що порушує регенерацію кісткової тканини [40]. Це зумовлено зниженням рівня естрогенів, які відповідають за міцність кісток і стимулюють ростові фактори кісткової тканини, та андрогенів, які необхідні для нарощування окістя.

Висновки

1. Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають високий ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток внаслідок прямого впливу самої пухлини та побічних ефектів хіміотерапії.

2. Застосування протипухлинної хіміотерапії впли-

Наукові огляди

ває на темпи ремоделювання кісткової тканини, зокрема пригнічує функцію остеобластів, зменшує їх кількість, стимулює остеокласти і порушує процеси мінералізації кісткової тканини. Унаслідок чого зменшується маса кісткової тканини та значно зростає ризик виникнення переломів у онкохворих при проведенні хіміотерапії.

Список літератури

1. Думанський ЮВ, Столярова ОВ, Сняченко ОВ, Егудина ЕД. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике. Біль. Суглоби. Хребет. 2015;3:5-9.
2. Волков НМ. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости. Практическая онкология. 2011;12(3):97-102.
3. Жукова ЛГ. Современные подходы к терапии осложненной костных метастазов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;1:36-41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-1-36-41>.
4. Семиглазова ТЮ, Семиглазов ВВ, Филатова ЛВ, Криворотко ПВ, Коларькова ВВ, Семиглазов ВФ. Качество жизни - важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;1-2:17-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22>.
5. Бруско АТ, Гайко ГВ. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2014;2:5-8.
6. Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Короткова ЕА, Зуев АА, Бондарев АВ, Кузнецов ИИ, и др. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANK), его лиганд (RANKL) и природный ингибитор остеопротегерин (OPG) в сыворотке крови больных опухолями костей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015;10:43-8.
7. Яким'юк ДІ, Кривецький ВВ, Банул БЮ, Кривецький ІВ. Сучасні уявлення про ріст, розвиток та формоутворення кісткового скелета людини. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):181-5.
8. Бережная НМ, Чехун ВФ. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. IV. Мезенхимальная стволовая клетка: что определяет неоднозначность ее действия? Онкология. 2018;20(2):77-92.
9. Kukita A, Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. Future Oncol. 2013;9(11):1609-22. DOI: 10.2217/fon.13.115.
10. Висоцький АО. Метастази раку молочної залози (РМЗ) у кістки: механізм кісткової деструкції та їх лікування. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;1:155-7.
11. Levren G, Sadik M, Gjertsson P, et al. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer. Clin Physiol Funct Imaging. 2011;31(3):193-5. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2010.00999.x.
12. Снеговой АВ, Ларионова ВВ, Кононенко ИБ. Современные возможности диагностики и мониторинга лечения при метастазах в кости. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016;27(2):57-66.
13. Медведев ВЛ, Стрыгина ЕА, Курзанов АН. Паратиреоидный гормон-родственный белок и рак предстательной железы. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1:145-54. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-145-154>.
14. Гумінський ЮЙ, Кореньков ОВ. Сучасні аспекти екоморфології репаративного остеогенезу. Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. 2009;1(2):17-23.
15. Вырва ОЕ, Головина ЯА, Головина ОА, Малык РВ. Дифференцированный подход к лечению больных с метастатическим поражением длинных костей конечностей. Клиническая онкология. 2012;5(1):43-8.
16. Coleman R, Boddy JJ, Aapro M, Nadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2014[cited 2020 Feb 11];25(Suppl 3):iii124-37. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34078-5/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34078-5/pdf). DOI: 10.1093/annonc/mdu103.
17. Зеленова ОВ, Болотина ЛВ, Никитина ЛЮ, Черников МВ. Результаты наблюдательного исследования влияния бифосфонатов на качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;2:82-8.
18. Coleman RE, Paterson AH, Conte PF. Advances in the management of metastatic bone disease. The Breast. 1994;3:181-5.
19. Моисеенко ВМ. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практическая онкология. 2001;51:33-8.
20. Коршунова ЕЮ, Дмитриева ЛА, Лебедев ВФ. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани. Политравма. 2012;3:82-6.
21. Li X, Lui Y, Wu B, Dong Z, Wang Y, Lu J, et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. Oncol Rep. 2014;32(6):2605-11. DOI: 10.3892/or.2014.3511.
22. Нуруллина ГМ, Ахмадуллина ГА. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. Архив внутренней медицины. 2018;5(2):100-10. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110>.
23. Слободян ОМ, Лаврів ЛП, Лопушняк ЛЯ, Бамбуляк АВ, Бойчук ОМ. Сучасний погляд на молекулярно-генетичні механізми міжклітинної взаємодії у процесі кісткового ремоделювання. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):88-98. DOI: <https://doi.org/10.24061/173579>.
24. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cell and TGF- β signaling in bone remodeling. J Clin Invest. 2014;124(2):466-72. DOI: 10.1172/JCI70050.
25. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры метастазирования в кости. Успехи молекулярной онкологии. 2015;2(1):61-75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075>.
26. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Res [Internet]. 2010[cited 2020 Jan 28];12(6):215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046443/pdf/bcr2781.pdf> DOI: 10.1186/bcr2781.
27. Hussein O, Komarova SV. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. J Cell Commun Signal. 2011;5(2):85-99. DOI: 10.1007/s12079-011-0117-3.
28. Аполихин ОИ, Алексеев БА, Сивков АВ, Кешишев НГ, Трудов АА, Рабинович ЭЗ, и др. Диагностика нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях. Исследования и практика в медицине. 2015;2(4):88-97. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97>.
29. Каприн АД, Поляков АП, Румянцев ПО, Нижегородова КС, Дегтярев МВ, Никифорович ПА, и др. Адьювантная терапия бифосфонатами в комбинированной терапии костных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2017;4(3):93-9. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-9>.
30. Переводчикова НИ, Горбунова ВА, редакторы. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расширенное и допол. Москва: Практическая медицина; 2018. 688 с.
31. Проценко ВВ, Костюк АН, Бурьянов АА, Касем Менсия,

- Дуда БС, Черный ВС. Использование стержневых аппаратов внешней фиксации Костюка как этап комплексного лечения больных с метастатическим поражением костей конечностей. Травма. 2013;14(3):85-9.
32. Джумабаева БТ, Бируюкова ЛС. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология. 2015;60(4):30-5.
 33. Снеговой АВ. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. Практическая онкология. 2011;12(3):136-45.
 34. Дыгай АМ, Жданов ВВ. Теория регуляции кроветворения в норме и при патологии. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;32(1):21-30.
 35. Гайко ГВ, Бруско АТ. Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиций системных представлений. Журнал Національної академії медичних наук України. 2013;19(4):471-81.
 36. Поворознюк ВВ, Бистрицька МА, Мусієнко АС. Остеопороз при злоякісних новоутвореннях. Біль. Суглоби. Хребет. 2018;8(2):101-10. DOI: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137192.
 37. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev*. 2015;10(4):249-62. DOI: 10.2174/1573400510666141114223827.
 38. Поворознюк ВВ, Бистрицька МА, Орлик ТВ. Остеопороз у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Проблеми остеології. 2015;18(3):3-11.
 39. Вибирана РЙ, Жулкевич ІВ. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини під впливом хімотерапевтичних середників у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію. Шпитальна хірургія. 2013;3:86-92.
 40. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2929-53. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.
- References**
1. Dumanskyi YuV, Stoliarova OYu, Syniachenko OV, Yehudyna YeD. Kostnyy metabolizm i osteoporoz v onkologicheskoy praktike [Bone Metabolism and Osteoporosis in Oncological Practice]. *Pain. Joints. Spine*. 2015;3:5-9. (in Russian).
 2. Volkov NM. Fiziologiya metabolizma kostnoy tkani i mekhanizm razvitiya metastazov v kosti [Physiology of bone metabolism and the mechanism of development of bone metastases]. *Practical oncology*. 2011;12(3):97-102. (in Russian).
 3. Zhukova LG. Sovremennyye podkhody k terapii oslozhneniy kostnykh metastazov pri rake molochnoy zhelezy [Current approaches to therapy for complications of bone metastases from breast cancer]. *Tumors of female reproductive system*. 2014;1:36-41. doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-1-36-41> (in Russian).
 4. Semiglazova TYu, Semiglazov VV, Filatova LV, Krivorotko PV, Kolarkova VV, Semiglazov VF. Kachestvo zhizni - vazhnyy kriteriy effektivnosti targetnoy terapii metastaticheskogo porazheniya skeleta pri rake molochnoy zhelezy [Quality of life is an important criterion for the efficiency of targeted therapy for metastatic skeletal involvement in breast cancer]. *Tumors of female reproductive system*. 2013;1-2:17-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22> (in Russian).
 5. Brusco AT, Gaiko GV. Sovremennyye predstavleniya o stadiyakh reparatornoy regeneratsii kostnoy tkani pri perelomakh [Modern concepts of stages of bone tissue fractures reparative regeneration]. *Journal of Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2014;2:5-8. (in Russian).
 6. Gershtein ES, Timofeev YuS, Korotkova EA, Zuyev AA, A.V. Bondarev AV, Kuznetsov IN, i dr. Retseptor-aktivator yadernogo transkriptsionnogo faktora NF-κB (RANK), ego ligand (RANKL) i prirodnyy inhibitor osteoprotegerin (OPG) v syvotke krovi bol'nykh opukholyami kostey [Receptor activator of nuclear transcription factor NF-κB (RANK), its ligand (RANKL) and natural inhibitor osteoprotegerin in blood serum of patients with bone neoplasms]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;10:43-8. (in Russian).
 7. Yakimiuk DI, Kryvets'kyi VV, Banul BYu, Kryvets'kyi IV. Suchasni uivlennia pro rist, rozvytok ta formoutvorennia kistkovoho skeleta liudyny [Modern views on the growth, development and morphogenesis of the human skeleton]. *Bukovinian Medical Herald*. 2013;17(2):181-5. (in Ukrainian)
 8. Berezhnaya NM, Chekhun VF. Fiziologicheskaya sistema soedinitel'noy tkani i onkogenez. IV. Mezenkhimal'naya stvolovaya kletka: chto opredelyaet neodnoznachnost' ee deystviya? [Physiological system of connective tissue and oncogenesis. IV. mesenchymal stem cell: what does its identification mean?] *Oncology*. 2018;20(2):77-92. (in Russian).
 9. Kukita A, Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future Oncol*. 2013;9(11):1609-22. DOI: 10.2217/fon.13.115.
 10. Vysotskyi A. Metastazy raku molochnoi zalozy (RMZ) u kistky: mekhanizm kistkovoi destruktzii ta yikh likuvannia [Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss and treatment]. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2014;79(1):155-7. (in Ukrainian).
 11. Levren G, Sadik M, Gjertsson P, et al. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(3):193-5. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2010.00999.x.
 12. Snegovoy AV, Larionova VB, Kononenko IB. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i monitoringa lecheniya pri metastazakh v kosti [Modern diagnostics monitoring and treatment with bone metastases]. *Journal of N.N. Blokhin RCRC*. 2016;27(2):57-66. (in Russian).
 13. Medvedev VL, Strygina EA, Kurzanov AN. Paratireoidnyy gormon-rodstvennyy belok i rak predstatel'noy zhelezy [Parathyroid hormone-related protein and prostate cancer]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2017;1:145-54. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-145-154> (in Russian).
 14. Huminskyi YuY, Korenkov OV. Suchasni aspekty ekomorfologii reparatornoy osteogenezy. [Modern aspects of ecomorphology of reparative osteogenesis]. *Bulletin of Sumy State University. Series Medicine*. 2009; 1 (2): 17-23.
 15. Vyrva OE, Golovina YaA, Golovina OA, Malyk RV. Differentsirovannyy podkhod k lecheniyu bol'nykh s metastaticheskimi porazheniyami dlinnykh kostey konechnostey [Differential approach to the treatment of patients with metastatic lesions of long bones]. *Clinical Oncology*. 2012;5(1):43-8. (in Russian)
 16. Coleman R, Boddy JJ, Aapro M, Nadjji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2014[cited 2020 Feb 11];25(Suppl 3):iii124-37. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34078-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34078-5/pdf) DOI: 10.1093/annonc/mdl103.
 17. Zelenova OV, Bolotina LV, Nikitina LYu, Chernikov MV. Rezultaty nablyudatel'nogo issledovaniya vliyaniya bifosfonatov na kachestvo zhizni bol'nykh rakom molochnoy zhelezy s metastazami v kosti [First report of observation trial about impact of bisphosphonate's treatment to the quality of life breast cancer patient with bone metastases]. *Tumors of female reproductive system*. 2012;2:82-8. (in Russian).
 18. Coleman RE, Paterson AH, Conte PF. Advances in the management of metastatic bone disease. *The Breast*. 1994;3:181-5.
 19. Moiseenko VM. Palliativnoe lechenie bol'nykh solidnymi opukhlyami s metastaticheskimi porazheniyami kostey [Palliative treatment

Наукові огляди

- of patients with solid tumors with metastatic bone damage]. Practical oncology. 2001;51:33-8. (in Russian).
20. Korshunova EY, Dmitrieva LA, Lebedev VF. Citokinovaja reguljacija metabolizma kostnoj tkani [Cytokine regulation of bone tissue metabolism]. Polytauma. 2012;3:82-6. (in Russian).
 21. Li X, Lui Y, Wu B, Dong Z, Wang Y, Lu J, et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. Oncol Rep. 2014;32(6):2605-11. DOI: 10.3892/or.2014.3511.
 22. Nurullina GM, Akhmadullina GI. Kostnoe remodelirovanie v norme i pri pervichnom osteoporozе: znachenie markerov kostnogo remodelirovanija [Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;5(2):100-10. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110> (in Russian).
 23. Slobodyan OM, Lavriv LP, Lopushnyak LYa, Bambulyak AV, Boychuk OM. Suchasnyi pohliad na molekuliarno-henetychni mekhanizmy mizhklitynnoi vzajemodii u protsesi kistkovoho re modeliuvannia [Current view concerning molecular-genetic mechanisms of the intercellular interaction in the process of osseous remodeling]. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia. 2018;17(3):88-98. DOI: <https://doi.org/10.24061/173579> (in Ukrainian).
 24. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cell and TGF- β signaling in bone remodeling. J Clin Invest. 2014;124(2):466-72. DOI: 10.1172/JCI70050.
 25. Lyubimova NV, Kushlinskiy NE. Биохимические маркеры метастазирования в кости [Biochemical markers of bone metastasis]. Advances in Molecular Oncology. 2015;2(1):61-75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075> (in Russian).
 26. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Res [Internet]. 2010[cited 2020 Jan 28];12(6):215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046443/pdf/bcr2781.pdf> DOI: 10.1186/bcr2781.
 27. Hussein O, Komarova SV. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. J Cell Commun Signal. 2011;5(2):85-99. DOI: 10.1007/s12079-011-0117-3.
 28. Apolikhin OI, Alekseev BY, Sivkov AV, Keshishev NG, Trudov AA, Rabinovich EZ, i dr. Diagnostika narushenij kostnogo metabolizma pri onkologicheskikh zabolovanijah [Diagnostics of bone metabolism disorders in oncological diseases]. Research and Practical Medicine Journal. 2015;2(4):88-97. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97> (in Russian).
 29. Kaprin AD, Polyakov AP, Rumiantsev PO, Nizegorodova KS, Degtiarev MV, Nikiiforovich PA, i dr. Ad#juvantnaja terapija bifosfonatami v kombinirovannoј terapii kostnyh metastazov papilljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy [Adjuvant treatment with biphosphonates in complex therapy of papillary thyroid cancer bone metastases]. Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(3):93-9. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-9> (in Russian).
 30. Perevodchikova NI, Gorbunova VA, redaktory. Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolovanij [Tumor Disease Chemotherapy Guide]. 4-e izd., rasshirennoe i dopol. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. 688 p. (in Russian).
 31. Protsenko VV, Kostyuk AN, Buryanov AA, Kasem Mensia, Duda BS, Chorny VS. Ispol'zovanie sterzhnevych apparatov vneshej fiksacii Kostjuka kak jetap kompleksnogo lechenija bol'nyh s metastaticheskim porazheniem kostej konechnostej [Application of kostyuk's rod external fixation devices as a stage of complex treatment of patients with metastatic lesions of limb bones]. Trauma. 2013;14(3):85-9. (in Russian).
 32. Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. Nefrotoksichnost' protivopuholevyh preparatov, korekcija ih dozy pri lechenii bol'nyh limfoproliferativnymi i onkologicheskimi zabolovanijami, associirovannymi s pochechnoj nedostatochnost'ju [Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure]. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2015;60(4):30-5. (in Russian)
 33. Snegovoj AV. Problema osteoporozа na fone antiestrogennoj i antiandrogennoj terapii [The problem of osteoporosis with antiestrogen and antiandrogen therapy]. Practical oncology. 2011;12(3):136-45. (in Russian).
 34. Dygai AM, Zhdanov VV. Teorija reguljacji krovotvorenija v norme i pri patologii [The theory of hemopoiesis regulation in health and disease]. Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2012;32(1):21-30. (in Russian).
 35. Gaiko GV, Brusko AT. Teoreticheskie aspekty fiziologicheskoi i reparativnoj regeneracii kostej s pozicij sistemnyh predstavlenij [Theoretical aspects of physiological and reparative bone regeneration from the viewpoint of systemic ideas]. Journal of the National academy of medical sciences of Ukraine. 2013;19(4):471-81. (in Russian).
 36. Povoroznyuk VV, Bystrytska MA, Musiienko AS. Osteoporoz pry zloiakisykh novoutvorennykh [Osteoporosis in oncology]. Pain. Joints. Spine. 2018;8(2):101-10. DOI: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137192 (in Ukrainian).
 37. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. Curr Pediatr Rev. 2015;10(4):249-62. DOI: 10.2174/1573400510666141114223827.
 38. Povoroznyuk VV, Bystrytska MA, Orlyk TV. Osteoporoz u patsientiv zi zloiakisnymy novoutvorennyamy [Osteoporosis in patients with malignant tumors]. Problems of Osteology. 2015;18(3):3-11. (in Ukrainian).
 39. Vybyrana RY, Zchulkevych IV. Zminy strukturno-funktsional'noho stanu kistkovoј tkany pod vplyvom khimioterapevtychnykh serednykiv u khvorykh na khronichnu limfoidnu leukemiiu [Structural and functional changes of bone tissue under chemotherapeutic intermediaries in patients with chronic lymphoid leukemia]. Hospital surgery. 2013;3:86-92. (in Ukrainian).
 40. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int. 2013;24(12):2929-53. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.

Відомості про авторів

Рябенко Тетяна Василівна — викладач-стажист, аспірант кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Понирко Аліна Олексіївна — асистент кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах

Рябенко Татьяна Васильевна — преподаватель-стажист, аспирант кафедры морфологии медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Понирко Алина Алексеевна — ассистент кафедры морфологии медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Information about the authors

Tatyana Ryabenko — Teacher-Trainee, Postgraduate Student, Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University.

Ponyrko Alina Alekseevna — Assistant Professor, Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University.

Надійшла до редакції 22.02.2020

Рецензент — Цигикало О.В.

© Т.В. Рябенко, А.О. Понирко, 2020
