

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Ponyrko A, Bumeister V, Korenkov O, Dmytruk S, Kiptenko L, Ryabenko T, Teslyk T, Ryabenko D. [Structural and functional changes in osteogenic cells and biomarkers of bone remodeling in chronic hyperglycemia]. *East Ukr Med J.* 2023;11(4):398-407

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):398-407](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):398-407)

ABSTRACT

¹ Alina Ponyrko

<https://orcid.org/0000-0002-1799-7789>

¹ Valentyna Bumeister

<https://orcid.org/0000-0001-8604-4458>

² Oleksiy Korenkov

<https://orcid.org/0000-0002-1314-5642>

¹ Serhiy Dmytruk

<https://orcid.org/0000-0001-6434-2817>

¹ Liudmyla Kiptenko

<https://orcid.org/0000-0003-4886-3342>

¹ Tetiana Ryabenko

<https://orcid.org/0000-0003-2740-389X>

¹ Tetiana Teslyk

<https://orcid.org/0000-0002-5832-7415>

¹ Dmytro Ryabenko

<https://orcid.org/0009-0004-2148-200X>

¹ Department of Morphology, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

² Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Physiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN OSTEOGENIC CELLS AND BIOMARKERS OF BONE REMODELING IN CHRONIC HYPERGLYCEMIA

Analysis of the results of experimental studies on skeletal bone structure disorders in the setting of hyperglycemia discovered a lack of information on the peculiarities of the remodeling process and structural and functional changes of osteogenic cells in long tubular bones depending on the duration of diabetes mellitus.

Objective. Therefore, the aim of our experimental study was to determine the peculiarities of the effect of hyperglycemia on bone remodeling and structural and functional changes in osteogenic cells of long tubular bones of mature rats.

Methods and Materials. Methods used to study the structure of femurs: 1) transmission electron microscopy, 2) immunohistochemical examination. In the study of osteoblasts, special attention was paid to the integrity of cellular structures and membrane organelles, the presence of cytoplasmic vacuolization.

Results. Analysis of the osteogenic activity in the bone tissue of the experimental group showed that an increase in blood glucose leads to a change in the concentration of osteopontin, which directly affects the formation of bone tissue. The immunohistochemical study of osteogenic cells revealed a significant disruption of the structure of organelles, which leads to a disruption of the normal functioning of these cells, which is manifested in a decrease in osteopontin levels and a gradual increase in RANKL.

Conclusions. It can be noted that under hyperglycemia conditions, structural disorders of osteoblasts occur already on the 30th day of the experiment: significant hypertrophy of the granular endoplasmic reticulum (GER), increasing destruction of

membrane organelles with further progression in accordance with the increase in the duration of chronic hyperglycemia.

Keywords: osteoblasts, long tubular bones, osteopontin, RANKL.

Corresponding author: Alina Ponyrko, Department of Morphology, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: a.ponyrko@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

¹ Аліна Понирко

<https://orcid.org/0000-0002-1799-7789>

¹ Валентина Бумейстер

<https://orcid.org/0000-0001-8604-4458>

² Олексій Кореньков

<https://orcid.org/0000-0002-1314-5642>

¹ Сергій Дмитрук

<https://orcid.org/0000-0001-6434-2817>

¹ Людмила Кіптенко

<https://orcid.org/0000-0003-4886-3342>

¹ Тетяна Рябенко

<https://orcid.org/0000-0003-2740-389X>

¹ Тетяна Теслик

<https://orcid.org/0000-0002-5832-7415>

¹ Дмитро Рябенко

<https://orcid.org/0009-0004-2148-200X>

¹ Кафедра морфології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;

² Сумський державний університет, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтїзіатрії, м. Суми, Україна

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ОСТЕОГЕННИХ КЛІТИНАХ ТА БІОМАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Результати аналізу даних експериментальних досліджень, присвячених вивченню порушень структури кісток скелету на тлі гіперглікемії, свідчать про дефіцит інформації стосовно особливостей процесу ремоделювання та структурно-функціональних змін в остеогенних клітинах довгих трубчастих кісток залежно від тривалості цукрового діабету.

Відтак, метою нашого експериментального дослідження було встановити особливості впливу хронічної гіперглікемії на морфо-функціональний стан остеогенних клітин та експресію біомаркерів ремоделювання кісткової тканини довгих трубчастих кісток щурів статевозрілого віку.

Алоксанова модель хронічної гіперглікемії була відтворена на 36 білих лабораторних щурах лінії Wistar впродовж 30, 60 та 90 діб. Ультраструктуру остеобластів, експресію остеопонтину (osteopontin, OPN) та Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) досліджували за допомогою метода трансмісійної електронної мікроскопії та імуногістохімічного метода відповідно.

Встановлено, що хронічна гіперглікемія призводить до значних ультраструктурних змін остеогенних клітин, внаслідок чого порушується їх гомеостаз і функції, що спричиняє дисбаланс у системі протеїнів позаклітинного матриксу, зокрема зменшення експресії OPN та збільшення експресії RANKL. Структурно-функціональні порушення нарастають зі збільшенням терміну хронічної гіперглікемії, що негативно позначається на процесі ремоделювання кісткової тканини.

Ключові слова: остеобласти, довгі трубчасті кістки, остеопонтин, RANKL.

Автор, відповідальний за листування: Аліна Понирко, кафедра морфології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: a.ponyrko@med.sumdu.edu.ua

INTRODUCTION / ВСТУП

Цукровий діабет – хронічне системне аутоімунне захворювання, яке виникає внаслідок розвитку дефіциту інсуліну або інсулінорезистентності та характеризується гіперглікемією на тлі якої зменшується щільність кісткової тканини та змінюються ростові показники кісток [1].

Порушення вуглеводного обміну, а в цілому

й гомеостазу організму, супроводжується патологічними змінами механізму надходження глюкози в інсулінозалежні тканини, і як наслідок – виникненням енергетичного дефіциту. Сучасні експериментальні дослідження змін кісткової тканини за умов хронічної гіперглікемії дають нові результати щодо реакції кісткової тканини на значні концентрації глюкози в організмі [2]. Проте, чіткої інформації щодо морфологічного

підгрунтя патофізіологічних механізмів розвитку діабетичних порушень у кістках на сьогодні все ще не достатньо. Результати аналізу опублікованих наукових даних, у тому числі великих рандомізованих досліджень, дозволяють зробити акцент на перспективність експериментальних робіт у даному напрямку, що, на наш погляд, допоможе більш глибоко зрозуміти механізми розвитку морфо-функціональних порушень у кістках за умов цукрового діабету. У свою чергу, для ефективного попередження розвитку тяжких ускладнень цукрового діабету, пов'язаних з системою скелета, пріоритетним є також пошук нових вдосконалених методів оцінки змін властивостей кісткової тканини на тлі цього захворювання [2, 3].

Ступінь патологічних змін у кістковій тканині залежить від тривалості гіперглікемії. Ризик переломів у хворих на діабет досить важко виявити за допомогою загальної оцінки ризику переломів через зміну мінералізації кісткової тканини [4]. Високий показник переломів, що спостерігається у пацієнтів з цукровим діабетом, є одним з предикторів зміни мінеральної щільності кісткової тканини та вказує на погіршення якості кістки. Крихкість кісток може бути наслідком клітинних аномалій, спричинених впливом гіперглікемії на структурні й функціональні особливості остеогенних клітин [5, 6].

Гомеостаз кісткової тканини залежить від резорбційної дії остеокластів та кісткоутворюючої дії остеобластів. Відтак, механізми, що регулюють зв'язок між остеокластами та остеобластами, мають вирішальне значення для гомеостазу кісткової тканини, а їх порушення є важливою складовою патогенезу цукрового діабету [7].

Такі компоненти ремоделювання кісткової тканини як резорбція та формування – тісно взаємопов'язані між собою. Упродовж всього життя в організмі відбувається постійне оновлення кісток, що виявляється в резорбції окремих незначних ділянок кістки з одночасним її формуванням. Перебудова кісткової тканини відбувається постійно, кістка перебудовується в момент її формування, тобто, грубоволокниста тканина руйнується, після чого заміщується пластинчастою або тонковолокнистою. Цей процес вимагає скоординованої дії остеобластів та остеокластів [8]. Проте слід зазначити, що молекулярний механізм координації послідовності остеокластогенезу та остеобластогенезу під час ремоделювання кісткової тканини, залишається остаточно не з'ясованим [9, 10].

Один з механізмів, що визначає послідовність резорбції та подальше формування нової тканини під час ремоделювання кістки є система OPG/RANKL/RANK, утворена такими сигнальними молекулами, як остеопротегерин (OPG), Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) та Receptor Activator of NF- κ B (RANK). Зокрема, RANKL був визначений як ключовий медіатор остеокластогенезу [11]. Імовірно, що регуляція продукції OPG/RANKL остеобластами допомагає скоординованій послідовності диференціювання остеобластів та остеокластів під час процесу ремоделювання, а також активності та інгібуванню апоптозу остеокластів. Також RANKL є необхідним компонентом процесу повної диференціації клітин-попередників остеокластів у зрілі клітини [12].

Глюкоза є основним енергетичним джерелом для остеокластів, вона пропорційно підвищує резорбційну активність цих клітин [13, 14]. Високі стійкі концентрації глюкози в крові при цукровому діабеті впливають на функцію остеогенних клітин в результаті чого порушується мінералізація кістки [15, 16].

Метою нашого дослідження було виявити структурно-функціональні зміни в остеогенних клітинах та визначити інтенсивність експресії біомаркерів ремоделювання кісткової тканини за умов хронічної гіперглікемії у щурів зрілого віку.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 36 білих лабораторних щурах лінії Wistar зрілого віку (7 міс.) вагою 186-192 г. Піддослідні тварини були поділені на експериментальну та контрольну групи методом випадкової вибірки. У щурів експериментальної групи за допомогою одноразової внутрішньоочеревиної ін'єкції розчину алоксану викликали стан хронічної гіперглікемії. Щурам контрольної групи одноразово внутрішньоочеревино вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Під час експерименту у віварії підтримувалась постійна температура та вологість, вільний доступ тварин до їжі та води. Щурів експериментальної та контрольної групи виводили з експерименту під тіопентал-натрієвим наркозом шляхом декапітації на 30-ту, 60-ту та 90-ту добу по 6 особин з кожної групи. Для дослідження у кожній тварини забирали обидві стегнові кістки.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ-дослідження) кісткової тканини стегнових кісток проводили на парафінових зрізах після декальцинації та депарафінації й зневоднення в ксилолі та спиртах. Демаскування антигенів проводилось

на водяній бані «ВБ-4» з використанням цитратного буферу (рН-7). Клітинну реакцію антиген-антитіло визначали з використанням системи детекції «Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen». Аналіз інтенсивності експресії OPN та RANKL проводили із застосуванням світлового мікроскопу та шкали Allred [17]. Позитивним результатом вважалась наявність цитоплазматичного прояву вказаних антитіл, негативним – її відсутність (табл.1).

Електронно-мікроскопічний аналіз кісткової тканини стегнової кістки проводили на кожні 30-ту, 60-ту та 90-ту добу. Для цього вилучали ділянку дистального епіфізу фіксували у фіксаторі Карновського, проводили декальцинацію в розчині трилону Б, фіксували у чотириокисі осмію та зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації. Зрізи контрастували розчином Рейнольдса. Аналізували та робили фотофіксацію з використанням електронного просвічуючого мікроскопа ЕМВ-100БР.

Рівень глюкози в крові тварин визначали глюкозооксидазним методом.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistica v. 10. Виконували описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком Mean (M) та Standard Deviation

(SD). Дані експериментальної групи порівнювали з контрольною, значущість різниці аналізували використовуючи U-тест Манна-Уїтні ($p < 0,05$).

Результати дослідження. У щурів на 30-ту добу експерименту за умов алоксанової гіперглікемії відзначалось суттєве зменшення приросту маси тіла порівняно з контролем. Високі понаднормові значення показників рівня глюкози в крові тварин експериментальної групи (середнє значення у 4,9 рази більше) свідчили про розвиток неконтрольованої гіперглікемії, яка наростала в динаміці експерименту, демонструючи зміни компенсаторно-приспосувальних властивостей організму тварин.

ІГХ-дослідження кісткової тканини дистального епіфізу щурів експериментальної групи показало високий рівень експресії OPN, проте варто відзначити, що цей кількісний показник був значно меншим в порівнянні з таким у тварин контрольної групи. Частка позитивно забарвлених клітин становила $26,20 \pm 1,45$ %, що на 4,7 % менше порівняно з контролем ($p < 0,05$). Показники експресії RANKL у тварин з гіперглікемією становили $26,97 \pm 1,55$ %, що на 4,1% більше за показники контролю ($p < 0,05$). Інтенсивність забарвлення цитоплазми сильна (+++).

Таблиця 1 – Панель антитіл для ІГХ-дослідження

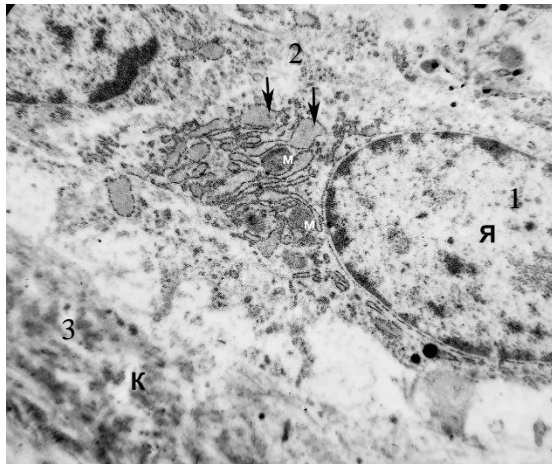
Антитіло	Імунізована тварина	Клон	Розведення	Локалізація в клітині
Остеопонтин	Кролик	Поліклон	1:200	Цитоплазма
RANRL	Кролик	Поліклон	1:200	Цитоплазма + мембрана

При проведенні електронно-мікроскопічного дослідження було встановлено наявність остеобластів, які були розташовані на поверхні кісткових трабекул, що мали значну кількість недорозвинених мембранних органел. Поодинокі та гіпертрофовані профілі гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (гЕПР) вказують на недостатність синтетичної активності у клітинах та виявляються у значних розширеннях цистерн гЕПР (рис. 1 А, Б). Деякі клітини містили поодинокі набряклі мітохондрії. Подекуди зустрічались загиблі остеобласти зі зруйнованими органелами. Також були візуалізовані клітини з набряклими просвітленими мітохондріями, що свідчить про значні дегенеративні

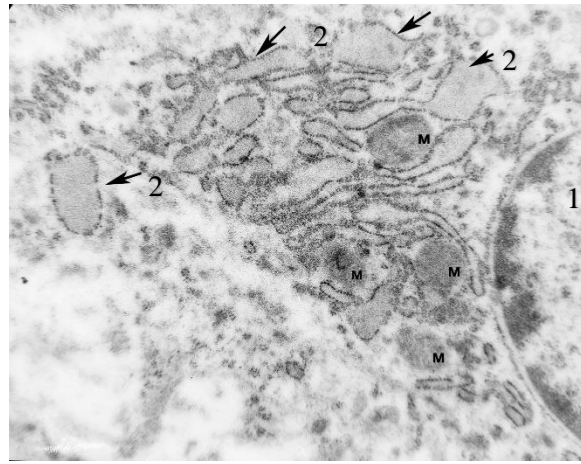
зміни у клітинах. Ядра багатьох клітин переважно еухромні.

Наявність гіпертрофованої гЕПР та збільшення розмірів мітохондрій свідчить про дегенеративні зміни в остеобластах. Виявлені структурні порушення є адаптивними і можуть мати зворотній характер, якщо вчасно усунути негативний фактор, що їх спричинив.

На 60-ту добу спостереження вага щурів експериментальної групи становила $162,30 \pm 12,62$ г, дефіцит маси тіла щурів склав 19,6%, порівняно з тваринами контрольної групи ($p < 0,001$). Середнє значення рівня глюкози в крові ($12,3 \pm 0,80$) ммоль/л, удвічі перевищувало такий показник у щурів контрольної групи ($p < 0,001$).



А

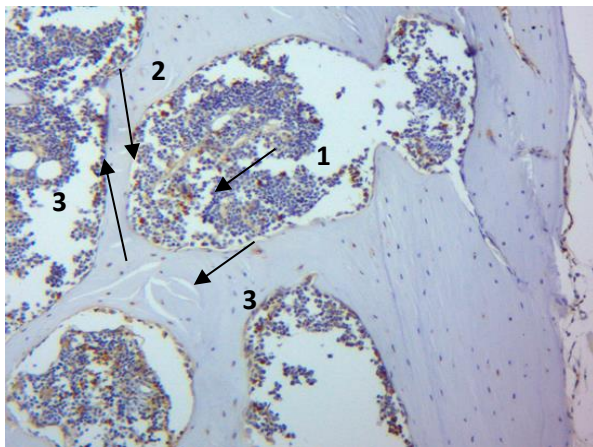


Б

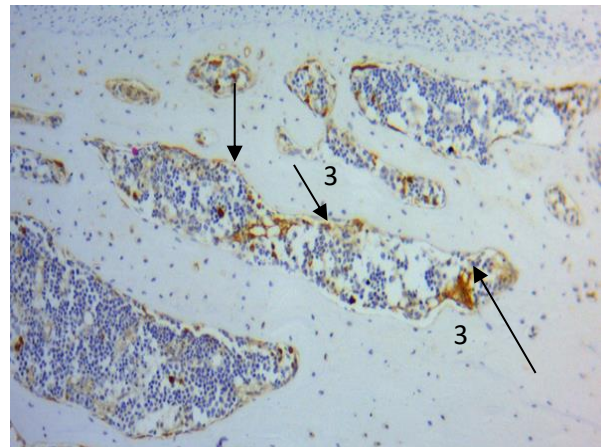
Рисунок 1 – Будова остеобласта на 30 добу експерименту: 1 – еухромне ядро остеобласта, 2 – розширення цистерн гЕПС, 3 – мітохондрії. Зб.: А) 8000; Б) 20400

За підсумками проведеного ІГХ-дослідження було виявлено нерівномірність розміщення остеобластів на поверхні кісткових трабекул, подекуди спостерігались загиблі клітини. У зразках, отриманих від тварин експериментальної групи, було виявлено зменшення частки позитивно забарвлених клітин, що експресують OPN та збільшення показника остеокластичної резорбції RANKL. Частка позитивно забарвлених клітин становила $26,11 \pm 1,62\%$, що на 4,6% менше

порівняно з контролем ($p < 0,05$). Також варто відзначити наявність немінералізованих ділянок, що може свідчити про слабку проліферативну активність остеобластів (Рис. 2.А). Інтенсивність забарвлення цитоплазми визначалась як середня (++) . Показники маркера кісткової резорбції RANKL були дещо більшим у щурів експериментальної групи та становили $26,90 \pm 2,17\%$, що на 4,0% більше за показники щурів групи контролю ($p < 0,05$) (Рис. 2.Б).



А



Б

Рисунок 2 – Позитивний прояв остеопонтину (А) та RANKL (Б) стегнової кістки щура. 1 – наявність тріщин в кістковій тканині; 2 – кісткова резорбція; 3 – експресовані клітини. Збільшення $\times 400$

Електронно-мікроскопічний аналіз виявив наявність залишкових тілець, як ознаки компенсаторної реакції клітин у відповідь на негативний вплив високого рівня глюкози в клітині. Зафіксовано також наявність слабо розвинених органел, набряклих мітохондрій та невеликих деструктивних порожнин. У деяких остеобластах

виявлено вакуолізацію цитоплазми поряд з ядром, що свідчить про прогресування деструктивних змін у клітинах. Процес мітотичного поділу клітин зберігся на достатньому рівні, адже спостерігалась значна кількість клітин з двома ядрами (Рис. 3).

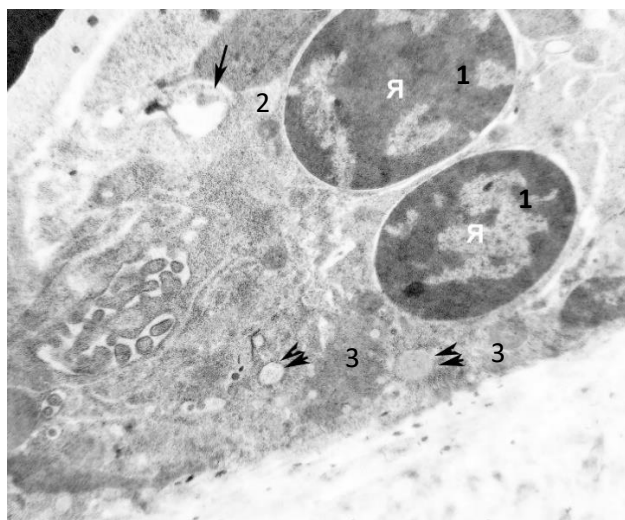
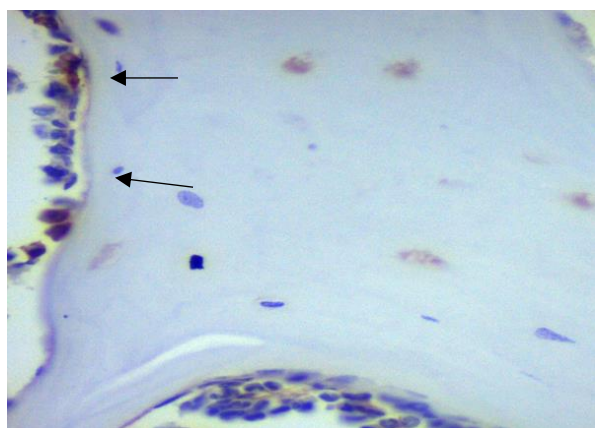


Рисунок 3 – Будова остеобласта, 60-та доба експерименту: 1 – два ядра, 2 – деструктивна порожнина, 3 – мітохондрії. Зб. 8000

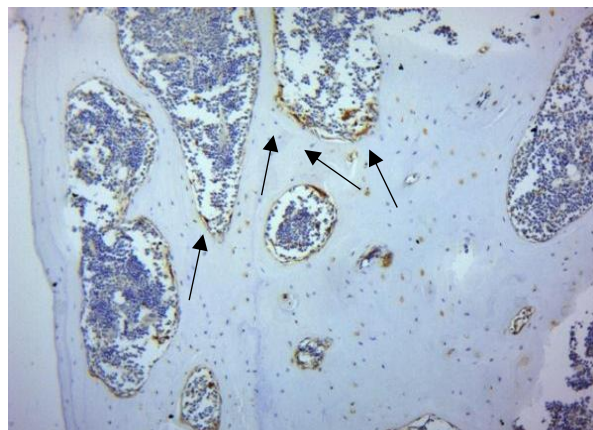
На 90-ту добу хронічної гіперглікемії вага щурів експериментальної групи була меншою порівняно з контролем на 17,8% ($p < 0,001$) та становила $168,51 \pm 17,32$ г. Середній показник вмісту глюкози в крові становив $10,2 \pm 1,20$ ммоль/л, що у два рази перевищувало такий показник у щурів контрольної групи ($p < 0,001$).

ПГХ-дослідження показало, що експресія OPN в стегнових кістках була на 4,7% нижчою порівняно з контролем ($p < 0,05$), кількість позитивно

забарвлених клітин становила $26,04 \pm 1,48\%$ (рис. 4 А). OPN бере активну участь в процесах кальцифікації кісткової тканини, тому зменшення кількості клітин з експресією OPN негативно впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини та на її метаболізм. В той же час, спостерігається певне збільшення експресії показника кісткової резорбції RANKL – до $26,66 \pm 1,57\%$, що на 3,3% більше за такий показник у щурів групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 4 Б).



А



Б

Рисунок 4 – Позитивна експресія остепонтину (А) та RANKL (Б) у стегновій кістці на 90-ту добу експерименту. Зб. а) $\times 400$ та б) $\times 200$

Електронно-мікроскопічний аналіз дистального епіфізу виявив значне розширення цистерн ГЕПР та набрякання мітохондрій, що свідчить про гіперфункцію остеобластів. Спостерігається формування деструктивних порожнин таких, як і

на 30-ту добу спостереження (рис. 5), що свідчить про порушення механізму компенсаторної реакції остеогенних клітин у відповідь на гіперглікемію.

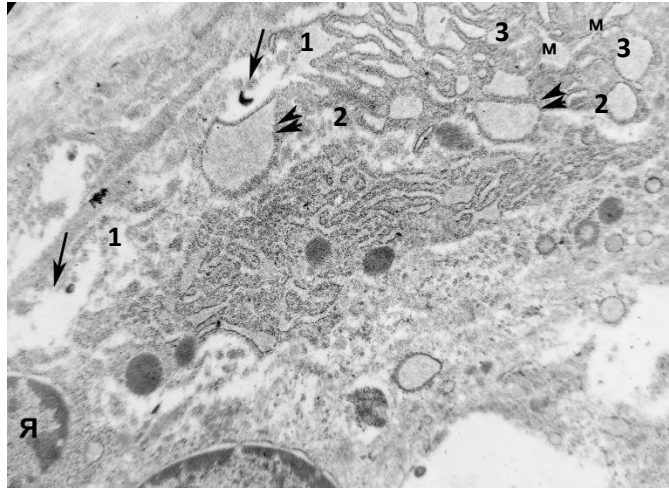


Рисунок 5 – Будова остеобласту на 90 добу експерименту: 1 – деструктивні порожнини, 2 – розширення цистерн гЕПС, 3 – набряклі мітохондрії. Зб. 10000

Обговорення. Експериментальне дослідження було спрямоване на вивчення особливостей впливу хронічної гіперглікемії на морфофункціональний стан остеогенних клітин та експресію біомаркерів ремоделювання довгих трубчастих кісток.

Остеобласти мають інсулін-специфічні рецептори, через які інсулін безпосередньо впливає на їх функціонування, а отже на процес формування кісток. Це підтверджують дані I. Kanazawa, T. Sugimoto, 2018, які стверджують, що передача сигналів інсуліну в остеобластах відіграє важливу роль у процесі ремоделювання кісткової тканини [18].

C. Cirriani, L. Colangelo et al, 2020 вказують на те, що на процеси ремоделювання кісткової тканини можуть впливати також фактори росту і гормони, які здатні стимулювати чи пригнічувати експресію RANKL і тим самим активувати або пригнічувати кістковий метаболізм. Експериментальні дослідження показують, що підвищена кісткова резорбція та зниження формування кісткової тканини можуть бути спричинені дефіцитом естрогенів та порушенням експресії гормонів. За дефіциту OPN у кістках експериментальних тварин спостерігається сповільнення утворення кісткової тканини та прискорення втрати кісткової маси, що збільшує відсоток виникнення тріщини та ризик переломів кістки [19].

Встановлені нами структурно-функціональні порушення в остеобластах тварин з хронічною гіперглікемією добре узгоджуються з

результатами досліджень M. Janner et al, 2022 та G. Brunetti et al, 2021, які зазначають, що гіперглікемія негативно впливає на кісткову тканину, особливо у молодому віці, саме за рахунок порушення функції остеогенних клітин, що призводить до підвищення ризику переломів [20,21].

L. Sewing et al, 2022 повідомляють, про те, що порушення формування кісткової тканини при цукровому діабеті I типу виникає за рахунок зменшення рівня остеокальцину та остеопонтину. Відповідно до незбалансованого ремоделювання спостерігаються й мікроархітектурні зміни в будові кістки [22]. Ми знайшли експериментальне підтвердження цієї думки, виявивши у тварин з хронічною гіперглікемією виражену реакцію остеобластів у вигляді значної гіпертрофії гЕПР, деструкції органел та набухання мітохондрій.

Деструктивні зміни в будові остеогенних клітин, асоційовані з вираженою експресією RANKL та пригніченням експресії OPN, призводять до посилення резорбційних процесів за рахунок інтенсифікації його синтезу, як показника остеокластичної резорбції, в результаті чого порушується щільність кісткової тканини. Водночас спостерігається компенсаторна реакція у вигляді гіпертрофії гЕПР та формування залишкових тілець. Процес відновлення та стимуляція диференціації остеогенних клітин, поряд з контролем рівня глюкози в крові й тривалості гіперглікемії, наразі є перспективною терапевтичною мішенню при лікуванні ускладнень цукрового діабету з боку системи скелета [23].

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

У кістковій тканині щурів з експериментальною алоксановою хронічною гіперглікемією на 30-ту добу експерименту виявлено виражені деструктивні зміни в остеобластах у вигляді руйнування органел цитоплазми клітин та набряку мітохондрій. Наряду з наростанням зазначених змін в динаміці експерименту до 90 доби, варто відзначити розвиток компенсаторних реакцій у клітинах у відповідь на негативний вплив гіперглікемії у вигляді гіпертрофії ГЕПР, починаючи з 30-ї доби, та формування залишкових тілець на 60-ту та 90-ту добу експерименту.

Рівень експресії OPN у кістковій тканині щурів з гіперглікемією, високий на початку

експерименту, у подальшому, зі збільшенням терміну гіперглікемії поступово знижувався, що супроводжувалось протилежно спрямованими змінами експресії RANKL.

Отже, тривала гіперглікемія має значний вплив на остеогенні клітини викликаючи морфофункціональні порушення, зокрема у мембранних органелах, що супроводжується зниженням біосинтетичної активності остеобластів, відповідними змінами експресії протеїнів позаклітинного матриксу, зокрема OPN та RANKL, порушенням його мінералізації, що у підсумку формує патогенетичний механізм розвитку ускладнень з боку системи скелету при цукровому діабеті.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В подальшому планується порівняти ступінь порушення структурно-функціональних змін у трубчастих кістках щурів старечого віку за умов індукованої гіперглікемії у гендерному аспекті.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версії цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wölfel EM, Fiedler IAK, Dragoun Kolibova S, Krug J, Lin MC, Yazigi B, Siebels AK, Mushumba H, Wulff B, Ondruschka B, Püschel K, Glüer CC, Jähn-Rickert K, Busse B. Human tibial cortical bone with high porosity in type 2 diabetes mellitus is accompanied by distinctive bone material properties. *Bone*. 2022 Dec;165:116546. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116546>. Epub 2022 Sep 14.
2. Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019 Jun;5(2):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2019.05.001>.
3. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 30;20(19):4873. <https://doi.org/10.3390/ijms20194873>.
4. Pacicca DM, Brown T, Watkins D, Kover K, Yan Y, Prideaux M & Bonewald L. (2019). Elevated glucose acts directly on osteocytes to increase sclerostin expression in diabetes. *Scientific reports*, 9(1), 17353. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52224-3>
5. Ateeq H, Zia A, Husain Q, Khan MS & Ahmad M. (2022). Effect of inflammation on bones in diabetic patients with periodontitis via RANKL/OPG system-A review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), 1003-1009
6. Liu XX, Jiang L, Liu Q, Zhang J, Niu W, Liu J, Zhang Q. Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2020 Aug 10;2020:6191468. <https://doi.org/10.1155/2020/6191468>.
7. Vaidya R, Church A & Karim L. (2021). Effect of type 2 diabetes on bone cell behavior. In *The Science, Etiology and Mechanobiology of Diabetes and its Complications*, pp. 313-326.
8. Zhao L, Du W, Zhao D, Ji X, Huang Y, Pang Y, Guo K, Yin X. Catalpol Protects Against High Glucose-Induced Bone Loss by Regulating Osteoblast Function. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 10;12:626621.
9. King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Arch Osteoporos*. 2016

- Dec;11(1):29. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0284-1>. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27637755.
10. Aubin JE, Bonnelly E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*. 2000;11(11):905-13. <https://doi.org/10.1007/s001980070028>. PMID: 11193242.
 11. Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S, Riggs BL. The Expression of Osteoprotegerin and RANK Ligand and the Support of Osteoclast Formation by Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated. *Endocrinology*. 2000;141(12):4768-4776. <https://doi.org/10.1210/endo.141.12.7840>.
 12. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001 Dec;142(12):5050-5. <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8536>.
 13. De Amorim FP, Ornelas SS, Diniz SF, Batista AC, da Silva TA. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats. *J Mol Histol*. 2008; 39: 401-408.
 14. Carvalho FR, Calado SM, Silva GA, Diogo GS, Moreira da Silva J, Reis RL, et al. Altered bone microarchitecture in a type 1 diabetes mouse model Ins2. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):9338-50.
 15. Györi DS, Mócsai A. Osteoclast Signal Transduction During Bone Metastasis Formation. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 19;8:507.
 16. Pereira M, Gohin S, Roux JP, Fisher A, Cleasby ME, Mabileau G, Chenu C. Exenatide Improves Bone Quality in a Murine Model of Genetically Inherited Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 20;8:327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00327>. PMID: 29209277; PMCID: PMC5701968.
 17. Lee WC, Guntur AR, Long F, Rosen CJ. Energy Metabolism of the Osteoblast: Implications for Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2017 Jun 1;38(3):255-266. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00064>.
 18. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med*. 2018 Oct 1;57(19):2773-2785. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine>.
 19. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 24;11:122. <https://doi.org/10.3389/fendo>.
 20. Janner M, Saner C. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Bone Health in Children. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(3):205-214. <https://doi.org/10.1159/000521627>.
 21. Brunetti G, D'Amato G, De Santis S, Grano M, Faienza MF. Mechanisms of altered bone remodeling in children with type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):997-1009. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i7.997>.
 22. Sewing L, Potasso L, Baumann S, Schenk D, Gazozcu F, Lippuner K, Kraenzlin M, Zysset P, Meier C. Bone Microarchitecture and Strength in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Bone Miner Res*. 2022 May;37(5):837-847. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4517>.
 23. Sheng N, Xing F, Wang J, Zhang QY, Nie R, Li-Ling J, Duan X, Xie HQ. Recent progress in bone-repair strategies in diabetic conditions. *Mater Today Bio*. 2023 Oct 20;23:100835. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100835>

Received 15.11.2023

Accepted 07.12.2023

Одержано 15.11.2023

Затверджено до друку 07.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Понирко Аліна Олексіївна, асистент кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: a.ponyrko@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0002-1799-7789>

Бумейстер Валентина Іванівна, професор кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: v.bumeyster@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0001-8604-4458>

Кореньков Олексій Володимирович, професор кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотрії Сумського державного університету, м. Суми, вул. Троїцька, 48, Україна, 40003; ел. пошта: o.koren'kov@med.sumdu.edu.ua <https://orcid.org/0000-0002-1314-5642>

Дмитрук Сергій Миколайович, доцент кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: dmytruk@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0001-6434-2817>

Кіпченко Людмила Іванівна, доцент кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: l.kiptenko@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0003-4886-3342>

Рябенко Тетяна Василівна, асистент кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: t.gabenko@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0003-2740-389X>

Теслик Тетяна Петрівна, асистент кафедри морфології Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: t.teslyk@med.sumdu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0002-5832-7415>

Рябенко Дмитро Євгенович, студент Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, вул. Санаторна, 31, Україна, 40018; ел. пошта: dimonry377@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-2148-200X>