

СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ БИСФОСФОНАТАМИ

М.О. Сухоруких^{1*}, М.В. Козлова¹, В.С. Бабанин², Л.В. Ржевская¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATED WITH BISPHOSPHONATES

M.O. Sukhorukikh^{1*}, M.V. Kozlova¹, V.S. Babanin², L.V. Rzhetskaya¹

¹Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Polyclinic No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: marietta2323@mail.ru

Аннотация

В лечении постменопаузального остеопороза (ОП) широко используются бисфосфонаты (БФ), длительный прием которых может провоцировать развитие ряда побочных эффектов, в том числе влияющих на состояние зубочелюстной системы. **Цель исследования** — оценить состояние стоматологического статуса, изменение кристаллизации и pH ротовой жидкости у пациенток с постменопаузальным ОП в зависимости от приема различных групп бисфосфонатов. **Материал и методы.** В исследование включено 60 женщин в возрасте 55–65 лет, наблюдающихся в ФГБУ «Поликлиника №1» с подтвержденным по результатам рентгеновской денситометрии постменопаузальным ОП и не менее 3 лет принимавших комплексную антиостеопоретическую терапию, включая БФ для лечения нарушений минеральной плотности костей (МПК). В зависимости от принимаемых внутрь препаратов обследуемые были разделены на две группы: I — 30 пациенток, получавших алендронат (70 мг еженедельно), II — 30 пациенток, находившихся на терапии ибандронатом (150 мг 1 раз в месяц). Группу сравнения составили 20 женщин в возрасте 55–65 лет без ОП. Все пациентки принимали с лечебной или профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно). Стоматологическое обследование включало в себя осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны и ее исследование с помощью кристаллографического метода. **Результаты исследования.** У женщин I группы, принимавших алендронат еженедельно (70 мг), значения индекса КПУ были в 3.4 раза ($p < 0.05$) больше контрольных цифр, что можно трактовать как активно текущий кариозный процесс. Во II группе обследуемых, получавших ибандронат (150 мг ежемесячно), регистрировалось увеличение данного параметра 2.7 раза ($p < 0.05$) и было статистически значимо ниже, чем в I группе. Данные расчета упрощенного индекса гигиены полости рта Грин-Вермильона у женщин I и II групп не имели достоверных различий. При исследовании микрокристаллизации смешанной слюны у пациенток I группы, еженедельно принимающих алендронат, в центре препарата визуализировалось скопление аморфного конгломерата, что расценивали как III тип кристаллизации. Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости составил 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). Во II группе обследуемых анализируемый параметр составил 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). На препаратах в поле зрения прослеживались не связанные между собой кристаллы, а по периферии отмечались в большом количестве лишь их фрагменты различной формы, что соответствовало II типу микрокристаллизации. Полученные результаты трансформации кристаллической решетки смешанной слюны у женщин I и II групп связаны со смещением в кислую сторону pH ротовой жидкости, что приводит к нарушению мицеллярного строения смешанной слюны и влияет на ее минерализующие свойства. Следовательно, создаются условия для развития процессов деминерализации в твердых тканях зуба.

Ключевые слова: кариес, pH слюны, остеопороз, бисфосфонаты, кристаллизация, остеонекроз челюстей.

Abstract

Background. Bisphosphonates (BP) are widely used for treating postmenopausal osteoporosis (PO). However, its long-lasting intake can cause a number of side effects, including those which negatively impact the dentition. **Objective:** To assess the dental status, changes in crystallization and pH in the oral fluid in patients with PO, depending on the group of bisphosphonate preparations which they take. **Material and methods.** 60 women, aged 55–65, were examined in Polyclinic No 1. All patients had PO confirmed by x-ray densitometry. They had been having a complex anti-osteoporotic therapy for, at least, three years before which included oral BP preparations for bone mineral density (BMD) disorders. Depending on the preparations, subjects were divided into two groups: Group I - 30 patients who took Alendronate (70 mg weekly); Group II - 30 patients who took Ibandronate (150 mg once a month). The comparison group included 20 women, aged 55–65, without PO. All patients took calcium (1000 mg per day) and vitamin D (800 IU daily) for therapeutic or prophylactic purposes. Their dental examination included examination of their oral cavity, assessment of pH level in mixed saliva and its testing by crystallography. **Results.** In women from Group I, who took Alendronate weekly (70 mg), DMF (decayed, missing, filled) index was 3.4 times ($p < 0.05$) higher than control figures which can be interpreted as an actively ongoing carious process. In patients from Group II, who received Ibandronate (150 mg monthly), this

parameter was 2.7 times ($p < 0.05$) higher, though statistically lower than in the first group. Findings obtained by the simplified Green Vermillon oral hygiene index in women of Groups I and II did not have any significant difference. Microcrystallization test of mixed saliva in patients from Group I, who took Alendronate weekly, revealed the accumulation of amorphous conglomerate in the center of the preparation which was assessed as type III crystallization. The microcrystallization index of oral fluid was 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). In Group II, this parameter was 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). Not connecting crystals were seen in sight; while on the periphery only fragments in large number and of various shapes were observed which corresponded to microcrystallization of type II. The obtained transformation of the crystal lattice of mixed saliva in women from Groups I and II is associated with the shift of oral fluid pH to acidic side, thus leading to the impairment of mycelial structure of mixed saliva and its mineralizing properties. Thus, conditions for demineralization in hard tissues of teeth are formed.

Key words: caries, pH of saliva, osteoporosis, bisphosphonates, crystallization, jaw osteonecrosis

Ссылка для цитирования: Сухоруких М.О., Козлова М.В., Бабанин В.С. Состояние стоматологического статуса пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 38-43.

Остеопороз (ОП) называют эпидемией 21-го века, что обусловлено его высокой распространенностью, которая неуклонно растет в связи с увеличением средней продолжительности жизни и как следствие - возрастанием процента населения пожилого и старческого возраста [1].

Эпидемиологические исследования распространенности постменопаузального ОП в России в 2018 г. показали, что среди обследованных женщин в возрасте 55 лет и старше данное заболевание является у каждой третьей [1].

В настоящее время ведущее место в лечении нарушений МПК сохраняется за БФ, у которых благодаря воздействию преимущественно на остеокласты основной фармакологический эффект заключается во влиянии на костное ремоделирование с угнетением фазы резорбции. Это сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости и увеличением минерального компонента [2]. Селективное действие на костную ткань основано на высоком сродстве с кристаллами гидроксиапатита. Это свойство определяет их способность длительно накапливаться в местах костеобразования (до 10 лет и более) [3].

Антирезорбтивный эффект препаратов существенно варьирует, что связано с особенностями химической структуры и отражает уровни фармакологических и терапевтических доз [4, 5]. Бисфосфонаты второго (алендроновая кислота) и третьего (ибандроновая кислота) поколений являются азотсодержащими, блокируют синтез фarnезилдифосфатсинтазы и снижают образование мевалоната, который необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности остеокластов [6].

В клинической практике используются БФ с различными путями и режимами введения. G.Rodan и соавт. (2012) указывают, что при пероральном приеме от 20 до 50% действующего вещества локализуется в зоне резорбции, где остаются практически в течение всей жизни. Они имеют

низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных эффектов - в первую очередь на состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 8]. J.C. Gallagher и соавт. (2015) отмечают, что данные препараты вызывают девиацию показателей pH желудка в кислую сторону в 6–30% случаев [9]. Важно отметить, что в то же время низкие значения pH секрета слюны обуславливают развитие заболеваний органов ротовой полости [10, 11]. Однако в литературе недостаточно освещена взаимосвязь развития ряда побочных эффектов с длительным приемом БФ, в том числе влияющих на состояние зубочелюстной системы у пациенток [10].

В 2007 г. П.А. Леус, описывая патогенез кариеса, кроме прочих факторов, связывал его с изменениями буферных свойств смешанной слюны, которая имеет мицеллярное строение и напрямую зависит от значений кислотно-щелочного равновесия [11].

О.П. Алексеева, А.В. Воробьев (2003) предложили кристаллографический метод исследования, основанный на анализе связывания содержащихся в слюне солей с муцином, что отражает рисунок, образующийся при ее высушивании [12]. М.В. Козлова и соавт. (2018) в своих работах указывают на изменение показателя кристаллизации в смешанной слюне у пациентов с ОП при полном отсутствии зубов [13]. Таким образом, изучение изменения минерализующих свойств ротовой жидкости имеет важное диагностическое значение, так как основным феноменом при ОП является деминерализация костного матрикса [14, 15].

Имеющиеся исследования по распространенности кариеса зубов у пациентов с ОП проведены на малой выборке обследуемых при ограниченном периоде наблюдения [16, 17].

В литературе все чаще встречаются описания случаев осложнений, связанных с приемом БФ, в виде остеонекроза челюстей, пусковым механизмом которых являются стоматологические ма-

нипуляции, анестезии, экстракция зубов, а также местная травма от плохо прилегающих зубных протезов и неудовлетворительная гигиена полости рта [18 – 20]. Поэтому в настоящее время все более актуальной становится проблема изучения влияния длительной комплексной антиостеопоротической терапии на состояние зубочелюстной системы пациенток с постменопаузальным ОП.

Цель исследования - оценить состояние стоматологического статуса, изменение кристаллизации и pH ротовой жидкости у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в зависимости от приема различных групп бисфосфонатов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ. В работе рассмотрены сведения о находившихся на обследовании и лечении 60 пациентках в возрасте от 55 до 65 лет, наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиники №1» УДП РФ с диагнозом постменопаузальный ОП и не менее 3 лет принимавших БФ.

Критерии не включения: пациентки с ранней менопаузой, злокачественными новообразованиями, заболеваниями паренхиматозных органов в стадии декомпенсации, аутоиммунными заболеваниями, терапия глюкокортикоидами.

Диагноз остеопороза установлен на основании рентгеновской денситометрии, выполненной на аппарате Lunar в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеопороза (2014 г.).

В зависимости от принимаемого БФ и действующего вещества обследуемые были разделены на две группы: I – 30 пациенток, получавших алендронат (перос 70 мг 1 раз в неделю); II – 30 пациенток, находившихся на терапии ибандронатом (внутри 150 мг 1 раз в месяц).

Группу сравнения составили 20 женщин в возрасте 55-65 лет без ОП.

Все пациентки принимали с лечебной или профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно).

При планировании исследования у добровольцев получили информированное письменное согласие на участие в нем.

Стоматологическое обследование включало в себя осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны и ее исследование с помощью кристаллографического метода.

У всех обследуемых изучали стоматологический статус с расчетом индекса КПУ, отражающего интенсивность и распространенность кариеса зу-

бов, где К – кариозный зуб, П – пломбированный, У – удаленный. У каждой обследуемой данный показатель рассчитывался как сумма кариозных, запломбированных и удаленных зубов.

Интерпретация КПУ по рекомендации ВОЗ (2013) [21]:

- очень низкий <5.0;
- низкий 5.0 – 8.9;
- средний 9.0 -13.9;
- высокий > 13.9.

Вычисляли индекс Грин-Вермильона, который позволяет оценить уровень гигиены полости рта, так как он определяет количество зубного налета и зубного камня. Расчет индекса проводился путем сложения значений, полученных для каждого компонента индекса, с делением на количество зубов, суммированием обоих значений.

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{сумма значений налета} + \text{сумма значения камня}}{\text{количество зубов} \quad \text{количество зубов}}$$

Оценку ИГР-У проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013) [21]:

- 0-0.6 – хороший;
- 0.7-1.6 – средний;
- 1.7-2.5 – плохой;
- 2.6 и более – очень плохой уровень гигиены.

Для выполнения кристаллографического метода исследования и индикации уровня pH утром натощак смешанную слюну собирали в стерильную чашку Петри («Медполимер» d=60 мм). С помощью универсальной индикаторной бумаги («Лач-Нер») определяли ее pH.

Затем секрет высушивали при комнатной температуре, с последующим изучением полученных кристаллов в цифровом микроскопе при увеличении x10, x80. Для расчета количественных показателей выделяли три типа микрокристаллизации по методике И.О. Походенько-Чудаковой, Ю.М. Казаковой, Н.Д. Походенько (2011).

Высушенную каплю слюны делили на 4 квадранта, в каждом определяли тип микрокристаллизации (I, II, III) и вычисляли показатель по формуле:

$$M = \frac{1N_I + 7N_{II} + 3N_{III}}{N_I + N_{II} + N_{III}},$$

где M - показатель, N_I - число квадрантов с I типом микрокристаллизации; N_{II} - с II; N_{III} - с III соответственно; 1,2,3- весовые коэффициенты для видов кристаллов (I, II, III).

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с



Рис. 1. Показатели индексов КПУ, ИГР-У: контрольная группа, I и II группы с ОП; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средней (m) и t -критерия Стьюдента, степени достоверности (p) в программном обеспечении STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Обследованы 60 пациенток в возрасте 55–65 лет, которые посещали стоматолога для лечения зубов с момента назначения таблетированных форм БФ. У данных пациенток нами была отмечена положительная корреляционная связь с увеличением количества посещений стоматолога, что подтверждалось соответствующими записями в историях болезни.

При осмотре полости рта у 20 пациенток контрольной группы индекс КПУ составил $5,4 \pm 0,06$, что можно расценивать как низкую заболеваемость кариесом зубов с учетом рекомендаций ВОЗ, предложенных в 2013 г. [21]. У женщин I группы, принимавших алендронат еженедельно по 70 мг, значения исследуемого показателя составили $18,4 \pm 0,35$ и были в 3,4 раза ($p < 0,01$) больше контрольных цифр за счет прироста кариозных, удаленных зубов и пломб, что можно трактовать как активно текущий кариозный процесс. Во II группе обследуемых, получавших ибандронат (150 мг ежемесячно), индекс КПУ был равен $14,39 \pm 0,43$, т.е. также отмечено увеличение данного показателя в 2,7 раза ($p < 0,01$) (рис.1).

Данные расчета упрощенного индекса гигиены полости рта Грин-Вermильона у пациенток контрольной группы свидетельствовали об удовлетворительном гигиеническом статусе ($1,6 \pm 0,02$). У

женщин I и II групп цифровые значения ИГР-У не имели достоверных различий. При этом следует отметить, что обследуемые из данных групп посещали врача-стоматолога раз в полгода для проведения профессиональной гигиены (рис.1).

Показатель pH слюны в контрольной группе находился в пределах нейтральных значений ($7,2 \pm 0,7$). У всех пациенток с диагностированным ОП параметр кислотно-щелочного равновесия смещался в кислую сторону, а цифровые значения зависели от частоты приема БФ. Так, при еженедельном назначении алендроната показатели pH были наиболее низкими по сравнению с группой пациенток, получавших ежемесячную терапию ($6,4 \pm 0,3$) ($p < 0,05$), и составили $5,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), что способствовало высокому риску развития деминерализации твердых тканей зубов (рис. 2). Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, указывающих на положительную корреляцию изменения буферных свойств слюны и активности кариозного процесса [11,13,14].

Морфологическая структура кристаллов слюны контрольной группы имела заверченный характер по всему полю препарата. От центрально расположенного основного кристалла отходили первичные, вторичные, третичные лучи, создавая видимость отсутствия свободных участков светлого поля (рис.3, а). Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости составил $1,5 \pm 0,03$. У пациенток I группы, еженедельно принимающих алендронат, в центре препарата визуализировалось скопление аморфного конгломерата, что расценивали как III тип кристаллизации. Показатель ми-



Рис. 2. Показатели кислотно-щелочного баланса смешанной слюны: контрольная группа, I и II группы с ОП; * $p < 0.05$.

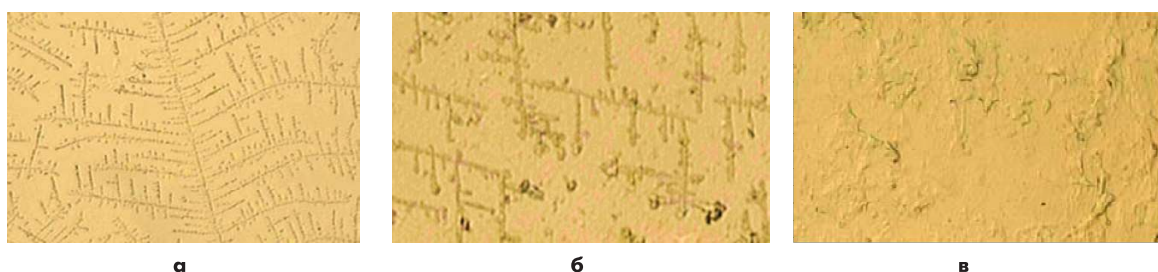


Рис. 3. Типы микрокристаллизации у обследуемых пациенток. а- I тип; б- II тип; в- III тип.

крокристаллизации ротовой жидкости составил 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). (рис.3, в). Во II группе обследуемых анализируемый параметр составил 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). На препаратах в поле зрения прослеживались не связанные между собой кристаллы, а по периферии отмечались в большом количестве лишь их фрагменты различной формы, что соответствовало II типу микрокристаллизации (рис.3, б).

Полученные результаты трансформации кристаллической решетки смешанной слюны связаны со смещением в кислую сторону рН ротовой жидкости и дисбалансом кислотно-щелочного равновесия, что приводит к нарушению мицеллярного строения и влияет на минерализирующие свойства секрета. Следовательно, создаются условия для развития процессов деминерализации в твердых тканях зуба.

Таким образом, по нашим данным у женщин с постменопаузальным ОП в условиях терапии БФ выявлен высокий прирост интенсивности кариеса. Эти нарушения обусловлены смещением рН ротовой жидкости в кислую сторону, с последующим изменением ее буферных свойств, в том числе за счет нарушения показателя кристаллизации и мицеллярного строения секрета, и как следствие - появлением выраженных деминерализирующих свойств твердых тканей зуба.

Закключение

Данные проведенного исследования у лиц, получающих терапию БФ в таблетированной форме, указывают, что перед началом такого лечения ОП важным представляется обследование ротовой полости и при необходимости лечение у стоматолога. Также следует отметить, что в целом имеется высокий уровень нуждаемости пациентов, длительно принимавших БФ, в более частом стоматологическом наблюдении и лечении такой терапевтической патологии, как кариес зубов и его осложнения. На основании вышесказанного актуальными являются мониторинг состояния стоматологического статуса и разработка индивидуальных программ профилактики кариеса зубов у данной категории пациентов, включая местное лечение препаратами, изменяющими буферные свойства слюны.

Литература

1. Женщины и мужчины России. 2018 // М.: Стат.сб. Росстат. - 2018. - С. 241 [Women and men of Russia. 2018 // Moscow: Statistical collection. Rosstat. - 2018. - P. 241. In Russian].
2. Adler R. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research // Journal of Bone and Mineral Research. - 2016. - V. 31. - №1. - P. 16-35. doi: 10.1002/jbmr.27082016.
3. Bianchi G. et al. Long-term administration of quarterly

- IV ibandronate is effective and well tolerate in postmenopausal osteoporosis: 5 year data from the DIVA study long-term extension // *Osteoporosis Int.* — 2012. — V. 23. — № 6. — P. 1769-1778. doi: [10.1007/s00198-011-1793-9](https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9).
4. Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз // М.: Эксмо. — 2015. — С. 272 [Vertkin A. L., Naumov A.V. Osteoporosis // Moscow: Eksmo. — 2015. — P. 272. In Russian].
5. Bauss F., Russel R.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // *Osteoporosis Int.* — 2004. — V. 15. — №.6. — P. 423—33. doi: [10.1007/s00198-004-1612-7](https://doi.org/10.1007/s00198-004-1612-7).
6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. — 4th ed // Academic Press. — 2000. — P. 212.
7. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза // М.: МИА. — 2002. — С. 410 [Shchvartz G. Ya. Pharmacotherapy of osteoporosis // Moscow: MIA. — 2002. — P. 410. In Russian].
8. Rodan G. et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // *Curr Med Res Opin.* — 2012. — V. 20. — №.8. — P. 1291-300 doi: [10.1185/030079904125004475](https://doi.org/10.1185/030079904125004475).
9. Gallagher J.C. et al. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, on bone density and bone markers // *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* — 2015. — V. 87. — №.11. — P. 4914-4923. doi: [10.1210/jc.2002-020727](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020727).
10. Леонтьев В.К. Изменение структурных свойств слюны при изменении pH // *Стоматология.* — 1999. — Т. 78. — С. 22-24 [Leontiev V. K. Changes in the structural properties of saliva when pH changes // *Dentistry.* — 1999. — V. 78. — P. 22-24. In Russian].
11. Леус П.А. Кариес зубов. Этиология. Патогенез, эпидемиология, классификация: учеб.-метод. пособие // Минск: БГМУ. — 2007. — С. 35 [Leus P. A. dental Caries. Etiology. Pathogenesis, epidemiology, classification: textbook-method. manual / / Minsk: BSMU. — 2007. — P. 35. In Russian].
12. Алексеева О.П., Воробьев А.В. Кристаллография слюны — новый неинвазивный метод диагностики // *Нижегородский медицинский журнал.* — 2003. — №. 2. — С. 78-73 [Alekseeva O.P., Vorobyov A.V. Saliva crystallography — a new non-invasive diagnostic method // *Nizhny Novgorod medical journal.* — 2003. — №. 2. — P. 78-73. In Russian].
13. Козлова М.В. и др. Кристаллизация слюны, как экспресс метод прогнозирования выявления остеопенического синдрома у стоматологических пациентов // *East European science journal.* — 2018. — Т. 12. — №.40. — P. 24-18 [Kozlova M.V. et al. Saliva crystallization as an express method for predicting the detection of osteopenic syndrome in dental patients // *East European science journal.* — 2018. — Т. 12. — №. 40. — P. 24-18. In Russian].
14. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — С. 208 [Vavilova T. P. Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity // M.: GEOTAR-Media. — 2008. — P. 208. In Russian].
15. Denisov A.B. Crystallization of components oral fluid in diabetics in case of absence of crystal structures // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2005. — V. 140. №.1. — P. 100-101. doi: [10.1007/s10517-005-0422-z](https://doi.org/10.1007/s10517-005-0422-z).
16. Свешиников А.А., Хвостова С.А. Остеопороз: новые научные изыскания и способы лечения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2016. — №.7. — С. 54-58 [Sveshnikov A.A., Khvostova S.A. Osteoporosis: new scientific research and treatment methods // *International journal of applied and fundamental research.* — 2016. — №.7. — P. 54-58. In Russian].
17. Хусаинова Р.И. Молекулярно-генетические основы остеопороза // *Биомика.* — 2014. — Т. 6 — №.1. — С.24-51. [Khusainova R.I. Molecular and genetic basis of osteoporosis // *Biomika.* — 2014. — V. 6. №. 1. — P. 24-51. In Russian].
18. Fraser P. Coxon An Update on the Pharmacology of Bisphosphonates and Analogues with Lower Bone Affinity // *International Bone & Mineral Society in IBMS BoneKEy.* — 2008. — V. 5. — P. 357-368. doi: [10.1138/20080341](https://doi.org/10.1138/20080341).
19. Dore F. et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. // *J Nucl Med.* — 2009. — V. 50. — №1. — P. 30-5. doi: [10.2967/jnumed.107.048785](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.048785).
20. Тарасенко С.В. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // *Российская стоматология.* — 2012. — №5(2). — С. 3 - 13 [Tarasenko S.V. et al. Tactics of treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw // *Russian dentistry.* — 2012. — №5(2). — P. 3-13. In Russian].
21. Руководство ВОЗ «Стоматологическое обследование». — 2013. — С.51-67 [Management WHO «Dental examination». — 2013. — P.51-67. In Russian].