

24. Peitz K. et al. The influence of bilingualism on gray matter volume in the course of aging: a longitudinal study. *Frontiers in aging neuroscience*. 2023. V. 15. P. 1193283.

25. Perani, D., Abutalebi J. The impact of bilingualism on brain reserve and cognitive aging. *Nature Reviews Neuroscience*. 2022. Vol. 23. P. 145–159.

26. Reas E. Speaking Multiple Languages Staves Off Dementia // URL: <https://nautil.us/speaking-multiple-languages-staves-off-dementia-235940/>

27. Sala, A., Malpetti, M., Farsad, M., Lubian, F., Magnani, G., Frasca Polara, G., et al.

(2021). Lifelong bilingualism and mechanisms of neuroprotection in Alzheimer dementia. *Hum. Brain Mapp.* 2021, 1–12. doi: 10.1002/hbm.25605

28. Sulpizio, S., Del Maschio, N., Del Mauro, G., Fedeli, D., and Abutalebi, J. (2020). Bilingualism as a gradient measure modulates functional connectivity of language and control networks. *NeuroImage* 205:116306. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116306

29. Voits, T., Pliatsikas, C., Robson, H., and Rothman, J. (2020). Beyond Alzheimer's disease: Can bilingualism be a more generalized protective factor in neurodegeneration? *Neuropsychologia* 147:107593. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107593

30. Zhang H., Wu Y.J., Thierry G. Bilingualism and aging: A focused neuroscientific review. *Journal of Neurolinguistics*. 2020. V. 54. P. 100890.

31. Zhu, J.D., and Sowman, P.F. (2020). Whole-Language and Item-Specific Inhibition in Bilingual Language Switching: The Role of Domain-General Inhibitory Control. *Brain Sci.* 10:517. doi: 10.3390/brainsci10080517

32. Zvereva, I.V., Mikhailov R.G., Petrova A.Y. The Role of the Corpus Callosum in Multilingual Cognitive Control: An fMRI Study. *NeuroImage*. 2025. Vol. 308. P. 119876.

DOI 10.25789/YMJ.2025.92.27

УДК 616.006

А.В. Козловская, А.П. Галин

## НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

В обзорной статье рассмотрены некоторые аспекты применения антирезорбтивной терапии (АРТ) с целью сохранения микроархитектуры кости и снижения риска переломов у больных с костными метастазами. Авторы приходят к выводу о том, что на сегодняшний день не существует альтернативы АРТ для профилактики костных осложнений и коррекции болевого синдрома.

**Ключевые слова:** антирезорбтивная терапия, остеомодифицирующие агенты, костные метастазы и поражение костей при миеломе

The review article discusses some aspects of the use of anti-resorptive therapy to preserve bone microarchitecture and reduce the risk of fractures in patients with bone metastases. The authors conclude that there is currently no alternative to ART for the prevention of bone complications and the management of pain.

**Keywords:** antiresorptive therapy, osteomodifying agents, bone metastases and bone lesions in myeloma

**Для цитирования:** Козловская А.В., Галин А.П. Некоторые клинические особенности антирезорбтивной терапии пациентов с костными метастазами. *Якутский медицинский журнал*. 2025; 92(4): 126–129. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.27>

**Введение.** Современная антирезорбтивная терапия (АРТ) направлена на снижение потери костной массы, риска переломов и сохранение микроархитектуры кости. Ключом к предотвращению потери костной массы является подавление функции остеокластов – многоядерных гигантских клеток, осуществляющих резорбцию костной ткани. Остеокласты инициируют физиологическое ремоделирование кости во время ее роста, при

прорезывании зубов и заживлении переломов [30]. Вместе с тем они способны вызвать потерю костной массы при патологических состояниях, таких как метастазы в кости [23].

Среди препаратов, применяемых для подавления остеокластов, широко известны бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов, соединений, входящих в состав костного матрикса [9, 25, 26, 31]. В бисфосфонатах атом кислорода заменён на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Механизм действия бисфосфонатов (алендроновая, золендроновая, ризедроновая и ибандроновая кислоты) изучен неполно. Полагают, что при костной резорбции остеокласт, удаляющий костную ткань, захватывает бисфосфонат, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [32]. В результате останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта, что в дальнейшем может

приводить к апоптозу клетки, разрушающему костную ткань [11].

Среди данного класса веществ наибольшей активностью обладает золендроновая кислота (ЗК), которая относится к азот-содержащим бисфосфонатам [29]. ЗК обладает высоким сродством к кости, так как связывается с гидроксиапатитом в костной ткани посредством хелатирования  $\text{Ca}^{2+}$  [10, 28]. После усвоения костными резорбирующими остеокластами ЗК способна индуцировать апоптоз остеокластов, ответственных за резорбцию кости, посредством ингибирования мевалонатного пути, опосредованного фарнезилпирофосфатсинтазой (FPPS), и активации активных форм кислорода (АФК-индуцируемый путь) [33]. Кроме того, ЗК способна подавлять дифференцировку макрофагов в остеокласты, а также снижать экспрессию лиганда – активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANKL), уменьшая тем самым взаимодействие

**КОЗЛОВСКАЯ Анна Владимировна** – к.м.н., доцент ВАК, зав. кафедрой ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», Мед. институт (167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55), [kozlovskaya3@yandex.ru](mailto:kozlovskaya3@yandex.ru);  
**ГАЛИН Андрей Павлович** – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», Мед. институт, зам. гл. врача по экспертной работе ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер» (167904, Сыктывкар, пгт Краснозатонский, Нювчимское ш., 46).

между RANKL и RANK. Это приводит к уменьшению числа остеокластов, снижает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями. ЗК также способна влиять на неканонический Wnt-сигналинг за счет снижения уровней сигнальных белков Wnt5a и CaMKII ( $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимая протеинкина II). ЗК значительно снижает уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , подавляет экспрессию кальмодулина, CaMKII и, наконец, ингибирует дифференцировку остеокластов. ЗК также ингибирует пролиферацию, жизнеспособность, подвижность, инвазию и ангиогенез раковых клеток, индуцирует их апоптоз, устраняет химиорезистентность и стимулирует иммунный ответ, действует в синергии с другими противораковыми препаратами.

К препаратам, подавляющим резорбцию костной ткани, относится также деносумаб [19]. Это полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL – цитокину, играющему ключевую роль в активации остеокластов [27]. Блокируя RANKL, деносумаб подавляет образование, функционирование и выживаемость остеокластов и тем самым снижает интенсивность резорбции кости. Таким образом, деносумаб обладает антирезорбтивным действием. Недавние исследования продемонстрировали, что деносумаб может оказывать модулирующее воздействие на противоопухолевый иммунный ответ, способствуя повышению активности цитотоксических Т-лимфоцитов [16]. Сравнительные исследования доказали более высокую эффективность деносумаба по сравнению с бисфосфонатами в замедлении развития костных осложнений [13, 18]. Деносумаб уменьшает образование остеокластов, но не нарушает функцию зрелых клеток. Будучи биологическим препаратом деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [8].

Профилактика костных осложнений приобретает особое значение у пациентов с метастазами злокачественных новообразований (ЗНО) в кости. Развитие осложнений при метастазировании опухолей в кости связано с возникновением боли, инвалидизацией, потерей способности к самообслуживанию и ухудшением качества жизни, часто требует применения наркотических анальгетиков. От 65 до 75% пациентов с костными метастазами ис-

пытывают боль, нарушение и потерю мобильности [21].

Раннее назначение остеомодифицирующих агентов (ОМА) помогает отсрочить или избежать развития костных осложнений. По имеющимся данным, применение ОМА снижает частоту возникновения костных осложнений на 41-54% [12], что способствует увеличению пятилетней выживаемости онкологических больных и сокращению дополнительных затрат бюджета на лечение осложнений. Поэтому антирезорбтивные препараты стали неотъемлемым компонентом сопроводительной терапии онкологических пациентов при наличии костных метастазов и поражении костей при множественной миеломе.

В России врачи могут руководствоваться практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по сопроводительной терапии «Патология костной ткани» [6], обновляющимися ежегодно в соответствии с новыми научными данными и международными подходами к ведению пациентов. Организационными по созданию практических рекомендаций в других странах выступают NCCN, ESMO, ASCO и др. Все практические рекомендации согласуются между собой и придерживаются одной стратегии в назначении антирезорбтивной терапии пациентам с костными метастазами. Несмотря на это, остается несколько практических вопросов, которые вызывают особый интерес у клиницистов. В первую очередь к ним относятся: 1) выбор препаратов для проведения АРТ у пациентов с различными типами опухолей и метастазами в кости; 2) схемы и режимы безопасного применения ОМА, предупреждение нежелательных явлений при длительном лечении.

Применение остеомодифицирующих агентов по отдельным нозологиям представлено в клинических рекомендациях Минздрава РФ по ведению больных раком молочной железы [3], раком предстательной железы [4] и раком легкого [2]. Разработан проект клинических рекомендаций «Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях», с которым можно ознакомиться на сайте Российского общества клинической онкологии и Ассоциации онкологов России [22]. ОМА являются эффективным средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению. Эффективность ОМА в предотвращении скелетных осложнений подтверждена

многочисленными клиническими исследованиями [1, 5, 7, 21].

**Антирезорбтивная терапия при опухолях с метастазами в кости.** Рассмотрим некоторые аспекты применения АРТ при солидных опухолях с наибольшей частотой развития метастазов в кости. В подходах к проведению АРТ при раке предстательной железы (РПЖ) существуют некоторые разногласия. Согласно общей характеристике лекарственного препарата деносумаб 120 мг, его назначение рекомендовано пациентам с солидной опухолью при наличии метастазов в кости. Другими словами, наличие метастазов, независимо от их особенностей, может быть поводом к назначению остеомодифицирующих агентов. Однако согласно всем клиническим рекомендациям АРТ назначается только при развитии кастрат-резистентности. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, добавление золедроната к длительной гормональной терапии первой линии (STAMPEDE trial) при эндокринночувствительном раке предстательной железы (ESPC) не выявило признаков улучшения выживаемости. Кроме того, в исследовании CALGB 90202 при сравнении золедроната и плацебо при ESPC с костными осложнениями в качестве первичной конечной точки раннее лечение золедронатом не привело к значительному снижению частоты костных событий. Для оценки эффективности применения деносумаба 120 мг подобных исследований не проводилось. Однако нельзя исключить положительное влияние остеомодифицирующих агентов в отношении снижения болевого синдрома у данных пациентов. В рандомизированных клинических исследованиях при сравнении деносумаба и золедроната у мужчин с метастазами в кости при кастрационно-резистентном раке предстательной железы деносумаб отсрочил время до первого костного осложнения и привел к снижению суммарной частоты костных осложнений на 18% по сравнению с золедронатом [17].

В отличие от рака предстательной железы назначение остеомодифицирующих агентов всем пациентам с наличием костных метастазов при раке молочной железы не вызывает сомнения. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, у пациентов с метастазами в кости при раке молочной железы деносумаб статистически превосходил золедронат в отношении задержки как первого, так и

последующих осложнений, а также замедления усиления боли в костях [15].

Пациентам с раком молочной железы и кастрационно-резистентным раком предстательной железы АРТ показана при наличии метастазов в костях независимо от наличия клинической симптоматики. При солидных опухолях других локализаций терапию остеомодифицирующих агентов рекомендуется проводить при ожидаемой продолжительности жизни  $\geq 3$  месяцев или в том случае, если симптомы являются клинически значимыми [12].

За последние десятилетия увеличилась частота применения остеомодифицирующих агентов для лечения пациентов с метастатическими злокачественными новообразованиями, и пациенты с олигometастатическим заболеванием могут прожить более 10 лет после постановки диагноза. По мере увеличения продолжительности жизни стала актуальной оценка кумулятивных рисков длительного применения остеомодифицирующих агентов, частоты развития нежелательных явлений и кратности введения препаратов [12].

**Схемы и режимы безопасного применения остеомодифицирующих агентов.** Важное значение имеет выбор режима проведения АРТ. В рандомизированных клинических исследованиях пациентов с раком молочной железы, кастрационно-резистентным раком предстательной железы или множественной миеломой была показана одинаковая эффективность в отношении профилактики костных осложнений при сравнении введения золедроната каждые 12 или каждые 4 недели. Однако большему числу пациентов, получавших золедронат каждые 12 недель, потребовалось хирургическое вмешательство на кости [20]. Учитывая, что период наблюдения был относительно коротким и результаты указывали на возможность увеличения числа серьезных костных осложнений при более редком введении золедроната, в течение первых 3-6 месяцев лечения целесообразным считается режим введения один раз в 4 недели [12]. Основываясь на фармакокинетике, перерывы в лечении деносуаба не допускаются [14]. Необходимо вводить деносуаб 120 мг один раз в 28 дней длительно, до тех пор, пока не будет показано иное. В отличие от бисфосфонатов, деносуаб не внедряется в костный матрикс. Этот препарат можно считать «тяжелой артиллерией», которая быстрее и эффективнее снижает резорбцию костной ткани по

сравнению с золедроновой кислотой, позволяет предотвратить инвалидизирующие осложнения. Максимальную пользу от назначения деносуаба получают пациенты при активном злокачественном процессе с множественными метастазами, локализованными в костях осевого скелета, при наличии угрозы патологического перелома. При прекращении приема деносуаба более чем на 6 месяцев рекомендуется однократное введение золедроновой кислоты для подавления восстановительного остеолита [6].

В связи с тем, что в большинстве случаев терапию остеомодифицирующими агентами начинают с момента выявления костных метастазов и продолжают на протяжении всего периода лечения злокачественного новообразования, особую важность приобретает вопрос о безопасности применения ОМА и частоте возникновения нежелательных явлений. К наиболее значимым, заслуживающим особого внимания при проведении АРТ относятся остеонекроз челюсти (ОНЧ) и атипичные переломы. ОНЧ чаще встречается при внутривенном введении ОМА, зависит от дозы и частоты введения. Ежемесячное введение бисфосфонатов или деносуаба чаще сопровождается развитием ОНЧ по сравнению с пероральным приемом бисфосфонатов или введением золедроната или деносуаба 60 мг для предотвращения потери костной массы один раз в 6 месяцев. Частота может быть несколько выше у пациентов с множественными метастазами, чем у пациентов с солидными опухолями, и усиливаться за счет сочетания ОМА с антиангиогенными препаратами и кортикостероидами [6]. При ежемесячном лечении частота возникновения ОНЧ при применении золедроната и деносуаба одинакова и составляет около 1% в год на фоне терапии [12]. В то же время некоторые исследования показывают, что данная цифра для деносуаба может быть сильно занижена [24].

Другим серьезным нежелательным явлением при применении ОМА являются атипичные переломы бедренной кости в подвертельной области и диафиза бедра у пациентов. Исследования с рентгенографической визуализацией переломов указывают на взаимосвязь между переломами бедренной кости и применением бисфосфонатов, которые имеют тенденцию накапливаться в областях, где развиваются стрессовые переломы, а подавление внутрикостного

ремоделирования в местах возникновения переломов может нарушить процессы их заживления. Абсолютный риск развития переломов у пациентов, получающих бисфосфонаты или деносуаб, невысок и составляет от 3,2 до 50 случаев на 100 000 человеко-лет. Риск развития переломов выше при длительном лечении ОМА (в среднем 7 лет) и может снизиться после прекращения лечения [12].

Следует отметить, что большинство клинических вопросов, касающихся назначения антирезорбтивных препаратов, отражены в практических рекомендациях по сопроводительной терапии на сайте RUSSCO [6]. ОМА совместимы со всеми существующими противоопухолевыми препаратами, методами лучевой терапии, а также их введение не является противопоказанием к хирургическому лечению.

**Заключение.** Антирезорбтивные препараты являются неотъемлемым компонентом сопроводительной терапии онкологических пациентов при наличии костных метастазов и поражении костей при множественной миеломе. На сегодняшний день не существует альтернатив АРТ для профилактики костных осложнений и коррекции болевого синдрома у таких пациентов. Это подтверждается многочисленными клиническими исследованиями.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Использование остеомодифицирующих агентов (ОМА) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях / С.Г. Багрова, М.В. Копп, С.И. Кутукова [и др.] // Злокачественные опухоли. 2020. Т.10, №3s2-2. С.35-44. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38.
2. Use of bone-modifying agents (BMAs) for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms / S.G. Bagrova S.G., M.V. Kopp, S.I. Kutukova [et al.] // Malignant Tumors. 2020. Vol. 10. No. 3s2-2. P. 35-44. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38.
3. Клинические рекомендации МЗ РФ «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». 2022 г.
4. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Bronchial Malignant Neoplasm". 2022
5. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак молочной железы». 2021 г.
6. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Breast Cancer". 2021.
7. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак предстательной железы». 2021 г.
8. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prostate Cancer". 2021.
9. Покуль Л.В. Возможности антирезорбтивной терапии у больных с особенностями костных нарушений после противоопухолевого

го лечения // Трудный пациент. 2012. Т.10. №5. С.44-48.

Pokul L.V. Opportunities for antiresorptive therapy in patients with bone disorders following antitumor treatment // *Difficult Patient*. 2012. Vol. 10. No. 5. P. 44-48.

6. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях / С.Г. Багрова, Е.М. Басин, К.А. Борзов [и др.] // Практические рекомендации RUSSCO, ч. 2. Злокачественные опухоли. 2023. Т.13, №3s2. С. 44-59. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-44-59.

Prevention and Treatment of Bone Tissue Pathology in Malignant Neoplasms / S.G. Bagrova, E.M. Basin, K.A. Borzov [et al.] // *RUSSCO Practical Guidelines, Part 2. Malignant Tumors*. 2023. Vol. 13, No. 3s2, P. 44-59. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-44-59.

7. Роль остеомодифицирующих агентов в профилактике скелетных осложнений при комбинированном лечении злокачественных новообразований (обзор литературы) / Р.Н. Сафин, И.Р. Сафин, Р.Ш. Хасанов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. 2024. Т.15. №2. С.87-102. doi: 10.32000/2078-1466-2024-2-87-102.

The role of bone-modifying agents in the prevention of skeletal-related events during combined treatment of malignant neoplasms (literature review) / R.N. Safin, I.R. Safin, R.Sh. Khasanov [et al.] // *Volga Region Oncology Bulletin*. 2024. Vol. 15. No. 2. P. 87-102. doi: 10.32000/2078-1466-2024-2-87-102.

8. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density / E. Orwoll, C. Teglbjærg, B. Langdahl [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. V.97. P.9. P.3161-3169. doi: 10.1210/jc.2012-1569.

9. Advances in Our Understanding of the Mechanism of Action of Drugs (including Traditional Chinese Medicines) for the Intervention and Treatment of Osteoporosis / J. Lu, D. Hu, C. Ma [et al.] // *Front. Pharmacol*. 2022. V.13. P.938447. doi: 10.3389/fphar.2022.938447.

10. Bigi A., Boanini E. Calcium Phosphates as Delivery Systems for Bisphosphonates // *J Funct Biomater*. 2018. V.9. N.1. P.6. doi: 10.3390/jfb9010006.

11. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials / H.H. Van Acker, S. Anguille, Y. Willemsen [et al.] // *Pharmacol Ther*. 2016 Feb. N.158. P. 24-

40. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.008. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26617219.

12. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*. 2020. Dec; 31. V.12. P. 1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019.

13. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials / L. Jiang, X. Cui, H. Ma [et al.] // *J Orthop Surg Res*. 2021. Jun 22. V.16. N.1. P. 400. doi: 10.1186/s13018-021-02554-8.

14. Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients with Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study / H. Lyu, K. Yoshida, S.S. Zhao [et al.] // *Ann. Intern Med*. 2020. V.173. N.7. P.516-526. doi:10.7326/m20-0882.

15. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study / A.T. Stopeck, A. Lipton, J.-J. Body [et al.] // *J Clin Oncol*. 2010. Dec 10. V.28. N.35. P. 5132-5139. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.

16. Denosumab Enhances Antitumor Immunity by Suppressing SPP1 and Boosting Cytotoxic T Cells / Z. Su, M.C.F. Yeung, S. Han [et al.] // *Cancer Immunol Res*. 2025. May 2. V.13. N.5. P. 646-660. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-24-1094.

17. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study / K. Fizazi, M. Carducci, M. Smith [et al.] // *Lancet*. 2011. Mar 5. V. 377. N.9768. P. 813-822. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.

18. Denosumab vs. Zoledronic Acid for Metastatic Bone Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / B.G. Wajda, L.E. Ferrie, A.G. Abbott [et al.] // *Cancers*. 2025. V.17. P. 388. doi: 10.3390/cancers17030388.

19. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes / D.A. Hanley, J.D. Adachi, A. Bell [et al.] // *Int J Clin Pract*. 2012. V.66. N.12. P.1139-1146. doi: 10.1111/ijcp.12022.

20. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases/ A.L. Himmelstein, J.C. Foster, J.L. Khatcheressien [et al.] // *JAMA*. 2017. Jan 3. V.317. N.1. P. 48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.

21. Experience With Denosumab (XGEVA®)

for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval / B. Cadieux, R. Coleman, P. Jafarinasabian [et al.] // *Journal of Bone Oncology*. 2022. Feb 7. V.33. P. 100416. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100416.

22. <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>

23. Immune function and diversity of osteoclasts in Normal and pathological conditions / M.B. Madel, L. Ibanez, A. Wakkach [et al.] // *Front Immunol*. 2019. V.10. P.1408. doi: 10.3389/fimmu.2019.01408.

24. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study / C. Brunner, M. Arvandi, C. Marth [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. 2025. V.43. N.2. P. 180-188. doi: 10.1200/JCO.24.00171.

25. Maraka S., Kennel K.A. Bisphosphonates for the Prevention and Treatment of Osteoporosis // *BMJ*. 2015. V.351. P.h3783. doi:10.1136/bmj.h3783.

26. Michaelson M.D., Smith M.R. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases // *J Clin Oncol*. 2005. V.23. N.32. P.8219-8224. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9579.

27. Miller P.D. Denosumab: Anti-RANKL antibody // *Curr Osteoporos Rep*. 2009. V.7. P. 18-22. doi: 10.1007/s11914-009-0004-5.

28. Pazianas M., van der Geest S., Miller P. Bisphosphonates and bone quality // *Bonekey Rep*. 2014. V.3. P.529. doi: 10.1038/bonekey.2014.24.

29. Perry C.M., Figgitt D.P. Zoledronic acid: a review of its use in patients with advanced cancer // *Drugs*. 2004. V.64. N.11. P. 1197-1211. doi: 10.2165/00003495-200464110-00004.

30. Prideaux M., Findlay D.M., Atkins G.J. Osteocytes: the master cells in bone remodeling // *Curr Opin Pharmacol*. 2016. V.28. P.24-30. doi: 10.1016/j.coph.2016.02.003.

31. T. John Martin. Bisphosphonates – mechanisms of action // *Australian Prescriber* 2000; V. 23. N.6. P.130-132.

32. Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis // *Molecular Pharmacology*. 2006. V.69. N.5. P. 1624-1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.

33. Various pathways of zoledronic acid against osteoclasts and bone cancer metastasis: a brief review / L. Wang, D. Fang, J. Xu et al. // *BMC Cancer*. 2020. V.20. N.1. P.1059. doi: 10.1186/s12885-020-07568-9.