

**ПОКАЗАТЕЛИ АМИНОКИСЛОТ НА ФОНЕ ПРИЁМА ПРЕПАРАТОВ
БИСФОСФОНАТНОЙ ГРУППЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ****Х.А. Ордашев¹, М.В. Локтионова², В.А. Слетова², В.Д. Винтаев², А.А. Хатагов²,
А.А. Слетов², А.К. Шахбанов¹**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Махачкала, Республика Дагестан

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

hasan.005@mail.ru

Резюме. В работе приводятся результаты влияния внутривенного введения бисфосфонатов на структуру почечных единиц. Пациенты с бисфосфонатным остеонекрозом имеют предрасположенность к окислительному стрессу, выявленному расчетом соотношения между восстановленным глутатионом (GSH) и окисленным глутатионом (GSSG), что приводит к снижению содержания таких молекул, как липиды, белки и аминокислоты.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюсти; аминокислоты, нефротоксичность, бисфосфонаты, внутривенное введение, золедроновая кислота, золедронат, ибандронат.

**INDICATORS OF AMINO ACIDS AGAINST THE BACKGROUND OF TAKING
BISPHOSPHONATE GROUP DRUGS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY
DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION****Kh.A. Ordashev¹, M.V. Loktionova², V.A. Sletova², V.D. Vintaev², A.A. Khatagov²,
A. A. Sletov², A.K. Shahbanov¹**¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala, Dagestan²FSBEI HE Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia

Summary. The paper presents the results of the effect of intravenous administration of bisphosphonates on the structure of renal units. Patients with bisphosphonate osteonecrosis have a predisposition to oxidative stress, revealed by calculating the ratio between reduced glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG), which leads to a decrease in the content of molecules such as lipids, proteins and amino acids.

Keywords: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, amino acids, nephrotoxicity, bisphosphonates; intravenous administration; zoledronic acid; zoledronate; ibandronate.

Введение. Бисфосфонаты (БП) представляют собой синтетические аналоги неорганического пирофосфата, характеризующиеся двумя связями углерод-фосфор: (HO)₂ (O) P-C (R1) (R2) -P (O) (OH)₂, что обеспечивает связь этих веществ с минеральной поверхностью костной ткани.

БП широко используются у пациентов с остеопорозом, болезнью Педжета, несовершенным остеогенезом, метастазами в костной ткани, вызванными различными типами рака, гетеротопической

оссификацией и бисфосфонатным остеонекрозом, особенно у пожилых пациентов. Первое клиническое описание бисфосфонатного остеонекроза было сделано в 2003 г. Marx и соавт. [1,2]. Это привело к появлению множества сообщений по всему миру о применении БП. В целом, внутривенное введение бисфосфонатов демонстрирует более высокую частоту бисфосфонатного остеонекроза, но сообщается о большом разбросе от 0% до 28% в зависимости от конкретного типа

используемых БП, однократного или нескольких введений, используемых одновременно или последовательно, продолжительности терапии и состояния, для которых вводились БП. Кроме того, пероральное введение БП, также связано с бисфосфонатным остеонекрозом, хотя и в гораздо меньшем процентном соотношении (менее 4%) [3,4,5]. Поскольку БП могут вызывать тяжелые последствия, затрагивающие многие органы и системы, такие как мочевыделительная система (протеинурия, синдром Фанкони и т. д.) [6], очевидно, что они влияют на метаболизм человека, что определило целью пристальное изучение динамики аминокислот в организме у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. Эта информация все еще неполна, но имеет решающее значение для будущего понимания биохимических основ болезни и, следовательно, его лечения.

Цель исследования: оценка динамики показателей аминокислот на фоне приема препаратов бисфосфонатной группы у пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области по данным публикаций.

Источники данных и стратегия поиска.

Чтобы узнать, колеблется ли уровень аминокислот у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, мы провели поиск источников в библиотеках PubMed и PMC на английском и французском языках, опубликованных до июня 2020 года. Использовались ключевые слова: «бисфосфонатный остеонекроз челюсти», «аминокислоты», «нефротоксичность», «бисфосфонаты», «внутривенное введение», «золедроновая кислота», «золедронат», «ибандронат». В каждой из 130 анализируемых статей произведен поиск ссылок на последующие исследования.

В литературный обзор включили исследования, в которых участвовали люди и оценивали заболевание или состояние здоровья как первичное событие. В ходе изучения зарубежных статей, наибольший практический интерес ограничился на 75 клинико-экспериментальных исследованиях, соответствующих интересующей нас тематике. Исключением послужили такие критерии, как давность проведенных

изысканий, причины возникновения аминокислотного дисбаланса, не касающиеся применения препаратов золедроновой кислоты (ЗК).

Корреляция включенных в исследование показателей таких как, (I) приобретенный синдром Фанкони, вызванный ЗК; (II) массивная протеинурия и острая почечная недостаточность после приема бисфосфоната внутрь; (III) изменения окислительного стресса и соотношения GSSG / GSH во время бисфосфонатного остеонекроза представлены как основные критерии выборки в анализируемом материале [7].

Результаты и обсуждение

Бисфосфонатный остеонекроз и окислительный стресс (ОС). Поскольку Хосе Баган и др. изучили присутствуют ли изменения окислительного стресса у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, известно, что бисфосфонатный остеонекроз резко увеличивает соотношение GSSG / GSH, что указывает на тяжелый окислительный стресс. Выбраковка активных форм кислорода в виду неконтролируемого апоптоза, связующий фактор возникновения указанного патологического процесса. Локальная гипоксия соединительных тканей приводит к нарушениям реологических свойств, что влечет за собой отсутствие должного экстра- и интраоссального кровоснабжения костной ткани, с возникающими последующими в ней морфофункциональными нарушениями [8]. Согласно данным Jose Bagan, Guillermo T. Saez, M., которые измеряли соотношение GSSG / GSH в сыворотке и слюне в трех группах пациентов: группа 1 состояла из 24 пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, которые получали БП внутривенно, группа 2 включала 20 пациентов, которые получали БП внутривенно, но не имели никаких симптомов бисфосфонатного остеонекроза, и группа 3 была сопоставимой по возрасту контрольной группой, сформированной из 17 человек. Авторы выбрали только пациентов с раком груди или множественной миеломой для включения в группы 1 и 2. Все эти субъекты получали внутривенное введение

ЗК (в/в ЗК) (4 мг каждые 4 недели).

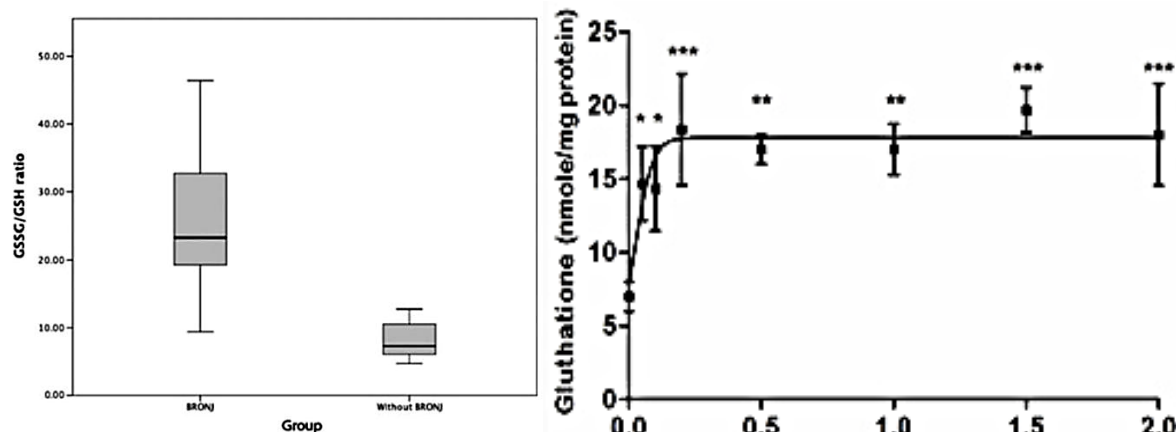


Рис. Соотношение GSSG / GSH (nmole/mg) у пациентов 1-ой контрольной группы (Savion, N.; Dahamshi, S.; Morein, M.; Kotev-Emeth, S. S-Allylmercapto-N-Acetylcysteine Attenuates the Oxidation-Induced Lens Opacification and Retinal Pigment Epithelial Cell Death In Vitro. *Antioxidants* 2019, 8, 25. <https://doi.org/10.3390/antiox8010025>)

Согласно рисунку, средние уровни GSSG в сыворотке и слюне и, следовательно, соотношение GSSG / GSH были выше в группе 1, чем в двух других группах. Напротив, уровни GSH в сыворотке и слюне ниже у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, чем в контрольной группе. Кроме того, уровни GSSG в сыворотке и слюне и соотношение GSSG / GSH выше в группе, получавшей БП в/в, но без бисфосфонатного остеонекроза, нежели в группе 3. Изменения аминокислотного профиля представлены в сравнении с референсной нормой (таблица). Таким образом, согласно этому исследованию, мы можем сделать вывод, что в/в БП, в данном случае в/в ЗК, вызывают значительные изменения окислительного стресса в обеих группах, получавших лечение, особенно у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.

Хорошо известно, что изменения ОС влияют на метаболизм человеческого тела, что демонстрируется в обзорной статье Марты А. Санчес-Родригес и Виктора Мануэля Мендосы-Нуньеса [1,9]. Они изучали, как различные заболевания и злокачественные новообразования изменяют значения окислительного стресса. Они ввели термин «индекс окислительного стресса» (ИОС), показатель окислительного повреждения, который можно рассчитать, как процентное отношение общего

количества пероксидов к общему антиоксидантному потенциалу. Поскольку ИОС — это измерение общих пероксидов или гидропероксидов, которые являются продуктами окисления нескольких молекул, таких как липиды, белки и аминокислоты, мы пришли к выводу, что изменения окислительного стресса, обсуждаемые в статье Хосе Багана, резко снижают уровень аминокислот в организме, окисляя их в ионы перекиси. Таким образом, бисфосфонатный остеонекроз и в/в БП снижают уровень аминокислот в организме пациента.

Бисфосфонаты и нефротоксичность. Среди многих статей, связанных с бисфосфонатами, выделялись статьи о нефротоксичности и почечной недостаточности, вызванной в/в. Случай массивной протеинурии и острой почечной недостаточности после перорального приема бисфосфонатов (или ВР) обсуждался Наото Миура [3]. Пациент, 61-летний японец, у которого уже были проблемы с почками (фокальный сегментарный гломерулосклероз, ФСГС), лечился стероидами (преднизолон). Суточное количество белка в моче уменьшилось с 15,6 г до 2,8 г. Пероральный бисфосфонат (алендронат натрия) использовался для предотвращения стероид-индуцированного остеопороза, но в течение двух недель после или после приема БП уровень белка в моче быстро увеличился до 12,8 г с острой

почечной недостаточностью. После прекращения приема аллендроната перорально пациент прошел шесть циклов гемодиализа и четыре цикла афереза.

Объем мочи восстановился до нормального уровня, белок в моче полностью исчез в течение 40 дней. В этом случае мы не можем отрицать возможность

того, что массивная протеинурия возникла случайно после приема пероральных бисфосфонатов, но возможность все еще остается, что или БП пациента с ФСГС, у которого уже были аномалии клеточной структуры почек, могли усугубить функцию клеток подоцитов, и вызывает массивную протеинурию [10].

Таблица 1 - Аминокислотный профиль пациентов, принимавших БП в сравнении с референсной нормой (Endo Y, Funayama H, Yamaguchi K, Monma Y, Yu Z, Deng X, Oizumi T, Shikama Y, Tanaka Y, Okada S, Kim S, Kiyama T, Bando K, Shima K, Suzuki H, Takahashi T. [Basic Studies on the Mechanism, Prevention, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates]. Yakugaku Zasshi. 2020;140(1):63-79. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.19-00125. PMID: 31902887.);

	$\mu\text{mol/day}$	Normal range
Taurine	435.8	322.2–5214.5
Phosphoethanolamine	16.5	31.0–110.0
Urea	46.6	130.3–493.2
Aspartic acid	11.6	≤ 12.7
<u>Hydroxyproline</u>	<u>518.7</u>	ND
<u>Threonine</u>	<u>2580.7</u>	79.9–528.3
<u>Serine</u>	<u>3126</u>	208.8–1020.0
<u>Asparagine</u>	<u>1813.9</u>	60.7–372.3
<u>Glutamic acid</u>	<u>269.5</u>	11.3–42.7
<u>Glutamine</u>	<u>1140.2</u>	207.0–1357.3
<u>Sarcosine</u>	<u>164.2</u>	≤ 99.0
α -Aminoadipic acid	TR	16.7–118.6
<u>Proline</u>	<u>1711.9</u>	ND
<u>Glycine</u>	<u>10981.4</u>	652.1–3670.6
<u>Alanine</u>	<u>10349.7</u>	141.2–833.9
<u>Citrulline</u>	<u>492.3</u>	13.5–55.6
α -Aminobutyric acid	<u>68.4</u>	≤ 27.1
<u>Valine</u>	<u>1638.4</u>	24.8–82.2
<u>Cystine</u>	<u>1009.2</u>	23.7–170.9
Cystathionine	12.6	TR–44.7
<u>Methionine</u>	<u>175.9</u>	TR–20.2
<u>Isoleucine</u>	<u>303.5</u>	7.5–23.5
<u>Leucine</u>	<u>505.2</u>	24.6–89.3
<u>Tyrosine</u>	<u>2176.5</u>	50.6–308.4
<u>Phenylalanine</u>	<u>1115.8</u>	27.2–110.2
γ -Amino β -hydroxybutyric acid	ND	ND
β -Alanine	92.1	TR–153.0
β -Amino-iso-butyric acid	159.6	TR–1623.9
γ -Aminobutyric acid	ND	ND
Monoethanolamine	289.8	195.3–606.2
Homocystine	ND	ND
Histidine	1855	436.4–2786.5
3-Methylhistidine	109.2	113.4–480.9
1-Methylhistidine	494.7	59.3–2816.2
Carnosine	TR	≤ 87.6
Anserine	28.2	≤ 231.4
<u>Tryptophan</u>	<u>482</u>	20.7–150.7
Hydroxylysine	10.2	≤ 22.9
<u>Ornithine</u>	<u>447.8</u>	6.9–43.9
<u>Lysine</u>	<u>2034.7</u>	51.6–1639.6
<u>Arginine</u>	<u>160.1</u>	11.6–54.8

Таким образом, мы можем сделать вывод, что из-за почечной недостаточности протеинурия, сопровождающаяся

аминоацидурией, снижает уровень аминокислот в организме пациента.

Заключение. Мы сделали обзор знаний о

значении уровня аминокислот у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом или получавших БП внутривенно. Оба события влияют на окислительный стресс организма, изменяя несколько параметров, таких как соотношение GSSG / GSH, уменьшая количество аминокислот из-за их окисления.

Кроме того, БП вызывают или усугубляют почечную недостаточность, вызывая

аминоацидурию и протеинурию и, следовательно, значительно снижая уровень аминокислот в организме пациента. Таким образом, мы можем сделать вывод, что бисфосфонатный остеонекроз и введение бисфосфонатов приводят к общему снижению количества аминокислот в крови и клетках.

Литература

1. Roger MJ, Gordon S, Benford HL, et al. *"Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates,"* pp. 2961–2978, 2000.
2. Tanvetyanon T, Stiff P.J. *"Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates,"* pp. 897–907, Ann Oncol 2006.
3. TetsuhiroYoshinami, Toshinari Yagi, Daisuke Sakai, Naotoshi Sugimoto, Fumio Imamura *"A Case of Acquired Fanconi Syndrome Induced by Zoledronic Acid,"* pp. 1075-1078, 2011.
4. Naoto Miura, Natsuko Mizuno, Ryuhei Aoyama, Wataru Kitagawa, Harutaka Yamada, Kazuhiro Nishikawa, Hirokazu Imai, *"Massive proteinuria and acute renal failure after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with focal segmental glomerulosclerosis,"* <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-008-0078-x>, 2009.
5. Dileep Sharma, SasoIvanovski, Mark Slevin, Stephen Hamlet, Tudor S Pop, KlaraBrinzaniuc, Eugen B. Petcu, Rodica I Miroiu, *"Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect,"* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606312/>, 2013.
6. Yuka Nakaya, Mayu Takaya, YutaHinatsu, TammamAlama, KosukeKusamori, Hidemasa Katsumi, ToshiyasuSakane, Akira Yamamoto, *"Enhanced Oral Delivery of Bisphosphonate by Novel Absorption Enhancers: Improvement of Intestinal Absorption of Alendronate by N-Acyl Amino Acids and N-Acyl Taurates and Their Absorption-Enhancing Mechanisms,"* pp. 1-10, 2016.
7. Martha A. Sánchez-Rodríguez and Victor Manuel Mendoza-Núñez, *"Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans,"* pp. 13, 17, 2019.
8. Jose Bagan, Guillermo T. Saez, M. Carmen Tormos, Carmen Gavalda-Esteve, Leticia Bagan, Manuel Leopoldo-Rodado, Javier Calvo, Carlos Camps, *"Oxidative stress in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws,"* pp. 372-374, 2014.
9. Karabulut A.B., Gül M, Karabulut E., Kiran T.R., Ocak S.G., Otlu O., *"Oxidant and antioxidant activity in rabbit livers treated with zoledronic acid,"* pp. 3820–3822, Transplant Proc 2010.
10. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. *"Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate,"* pp. 1164–1172, J Am Soc Nephrol 2001.