

# Вживання осеїн-гідроксиапатитового комплексу в лікуванні пацієнтів із остеопорозом та порушеннями репаративного остеогенезу після переломів кісток

А.В. Калашніков<sup>1</sup>, Т.І. Осадчук<sup>1</sup>, К.В. Вдовіченко<sup>1</sup>, О.В. Хиць<sup>1,2</sup>, А.В. Ганул<sup>3</sup>, Н.В. Калінін<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна

<sup>3</sup>ТОВ «Омніфарма», Київ, Україна

Остеопороз у всьому світі визнано важливою медичною проблемою, оскільки він значно підвищує ймовірність низькоенергетичних переломів, спричиняючи високу інвалідність та смертність серед людей старшого покоління. Існує високий ризик переломів, пов'язаних з остеопорозом, для 40–50% жінок та 13–22% чоловіків. Остеопороз, що часто описують як «тиху епідемію» через відсутність очевидних симптомів, веде до порушень у будові кісткової тканини, що спричиняє зменшення її маси та міцності. Це — одне з найпоширеніших захворювань, зіставних за серйозністю з кардіоваскулярними захворюваннями, цукровим діабетом та онкологічними новоутвореннями.

В Україні у близько 3 млн жінок відмічають остеопороз. Особливо великий приріст кількості випадків зафіксовано у віці 50–79 років, при цьому найвища захворюваність (1,235 млн) припадає на вікову категорію 70–79 років [1, 2]. Крім того, 1 з 3 жінок віком старше 50 років та 1 з 5 чоловіків зазнають остеопоротичних переломів протягом життя. Причини остеопорозу включають дефіцит естрогенів, неповноцінне харчування, спадкові або хронічні захворювання, старіння, тривалий вплив ліків.

Хоча остеопороз має різноманітні причини, ключовим фактором його поширення є деструктивні зміни в кістковій тканині. Основна мета терапії остеопорозу — запобігання переломам, що досягається шляхом зниження резорбції кістки, активізації процесів кісткового формування та покращання загальної якості життя пацієнтів. Але як в Україні, так і в інших країнах, лише 10% пацієнтів, у яких діагностовано остеопороз, отримують належне лікування фармакологічними засобами [3].

Існуючі на сьогодні фармацевтичні методи лікування, що включають лікарські засоби та спеціальні дієтичні комплекси, нерідко провокують побічні ефекти, зокрема прояви шлунково-кишкових реакцій. Крім того, засоби, які пригнічують резорбцію кісткової тканини, також можуть пригнічувати формування кісткової тканини, зумовлюючи патогенез остеонекрозу [4]. Ось чому зростає зацікавленість у розробці харчових (дієтичних) стратегій з меншою кількістю побічних ефектів та більшою прихильністю до споживання для запобігання та обґрунтованого включення в комплексну терапію остеопорозу. Ці стратегії повинні включати ефективні та довгостроково безпечні біологічно активні інгредієнти зі здатністю стимулювати формування кісток, встановлюючи синергію між функціональністю їжі та найбільш придатними поживними речовинами для основних компонентів кісткової тканини. Серед подібних активних комплексів, які впливають водночас на декілька механізмів, осеїн-гідроксиапатитові

комплекси (ОГК) вважають найбільш обнадійливими згідно з принципами доказової медицини.

ОГК використовують не тільки у лікуванні пацієнтів із остеопорозом, а й для відновлення кістки після перелому. У таких комплексах є вагома профілактична місія.

ОГК містять органічні (ossein) та мінеральні (hydroxyapatite, або **Нар**) складові. Пропоновані механізми активності таких комплексів у лікуванні та профілактиці остеопорозу наведено в [табл. 1](#).

Осеїн містить ростові фактори, такі як трансформуючий фактор росту- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$  — TGF- $\beta$ ), інсуліноподібні фактори росту (ІФР)-1 та -2, які стимулюють проліферацію та диференціацію остеобластів [5]. Активація остеобластів ростовими факторами підвищує їх здатність синтезувати колаген I типу, протеоглікани та неколагенові білки, які є основою для процесів мінералізації кістки. Ростові фактори також знижують резорбцію кістки, інгібуючи формування попередників остеокластів [6].

Остеокальцин, який є частиною ОГК, відіграє ключову роль у формуванні органічного матриксу, сприяючи зв'язуванню кристалів гідроксиапатиту та мінералізації колагену.

На відміну від традиційних солей кальцію, неорганічний компонент комплексу (гідроксиапатит) складається з атомів мінералів, які мають певний геометричний порядок. Це сприяє формуванню мінеральної матриці кістки та забезпечує біологічно активне зв'язування з кістковими клітинами [7]. Кальцій та фосфор, які є частиною кристалів гідроксиапатиту (у співвідношенні 2:1), є необхідними для мінералізації остеоїду та слугують «будівельними» матеріалами для кістки.

Завдяки тому, що кальцій у складі гідроксиапатиту міститься в легкодоступній формі та у фізіологічному співвідношенні з фосфором, він ефективно закріплюється в кістках, а його виведення з сечею зменшується. Оптимальна доза кальцію та його повільне всмоктування в кишечнику

без піків гіперкальціємії знижують ризик гіперкальціурії, уролітіазу та інших побічних ефектів, типових для звичайних сполук кальцію (аритмія, розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, запор, діарея).

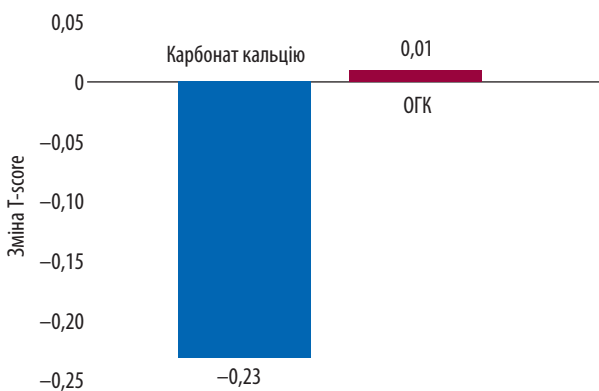
Згідно з результатами клінічних та базових наукових досліджень, ОГК-комплекс демонструє високу ефективність у профілактиці втрати кісткової маси [7, 8, 9, 10–15].

У 2009 р. проведений метааналіз на основі даних електронних баз, включаючи Medline (1966–2008), реєстру контрольованих клінічних досліджень Cochrane та EMBASE (1997–2008) з метою порівняльної оцінки впливу ОГК та карбонату кальцію на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з клінічним діагнозом «остеопенія» або «остеопороз» [15]. Результати показали, що відсоткова зміна МЩКТ була значуще ( $p < 0,001$ ) вищою в групі пацієнтів, які отримували лікування ОГК (1,02%, 95% довірчий інтервал 0,63–1,41).

У 2015 р., використовуючи дані з вищезазначених електронних баз даних за період 1996–2013 рр., представлена оцінка ефективності ОГК та карбонату кальцію у профілактиці та лікуванні постменопаузального та вторинного остеопорозу, а також у профілактиці зниження МЩКТ у період вагітності та після переломів [26]. Автори відібрали 326 джерел, з яких для оцінки використані 38. На підставі результатів метааналізу показано, що вживання ОГК є значно ефективнішим, ніж карбонат кальцію, для підтримки кісткової маси у жінок у постменопаузальний період, а також при різних вищезазначених станах, що призводять до втрати кісткової маси [8].

Слід звернути увагу на опубліковані результати ретроспективного дослідження з випадковою вибіркою та контролем, де здійснено порівняльний аналіз впливу ОГК (еквівалентно 712 мг елементарного кальцію) і карбонату кальцію (еквівалентно 1000 мг елементарного кальцію щодня) у комбінації з кальциферолом (226 мкг кальциферолу 1 раз на 15 днів). Виявлено, що у жінок із сенільним остеопорозом, які отримували ОГК, показники МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийці стегнової кістки були майже удвічі вищими порівняно з показниками жінок, яким призначали карбонат кальцію (рис. 1) [16].

**Рисунок 1** Вплив ОГК у жінок із сенільним остеопорозом у порівнянні з карбонатом кальцію

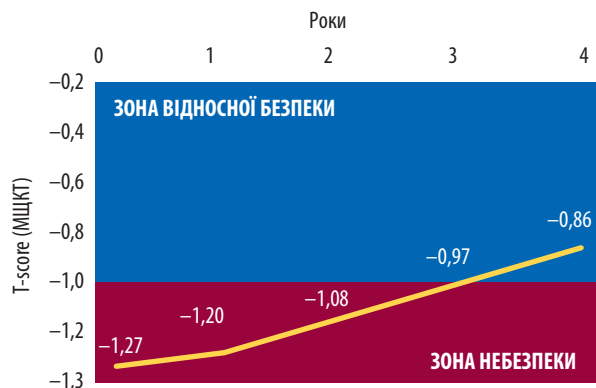


Важливим аспектом досліджень є вивчення впливу ОГК на метаболізм кісток. У тому самому дослідженні [16] наведено дані про те, що у жінок із сенільним остеопорозом, які вживали ОГК, рівень остеокальцину постійно зростає: через 2 роки вживання —  $0,84 \pm 3,13$  нг/мл, через 3 роки —  $1,86 \pm 2,82$  нг/мл. У групі жінок, що отримували карбонат кальцію, рівень остеокальцину навіть через

2 роки був низьким ( $0,39 \pm 1,39$  нг/мл) та залишався майже незмінним і через 3 роки ( $0,31 \pm 2,51$  нг/мл).

Також є тривалі спостереження (протягом 4 років) за результатами постійного прийому ОГК жінками середнього віку ( $51,5 \pm 2,3$  року) у постменопаузальний період (фіксований через 5 років після останньої менструації) із остеопенією або нормальними показниками МЩКТ, але з недостатнім рівнем споживання кальцію [14]. За допомогою периферичної кількісної комп'ютерної томографії (STRATEC XCT-960) на основі Т-критерію виявлено підвищення МЩКТ на рівні дистального відділу ліктьової кістки вже після 1-го року вживання ОГК та в подальші періоди спостереження (рис. 2). МЩКТ скелета через 4 роки лікування також зросла з  $-0,67$  до  $-0,21$ .

**Рисунок 2** Вплив ОГК у жінок із остеопорозом на підвищення МЩКТ упродовж 4 років



Важливим критерієм оцінки ефективності лікування остеопорозу є зниження ризику низькоенергетичних переломів. У дослідженні [10] при вживанні ОГК пацієнтками з постменопаузальним та сенільним остеопорозом, у яких втрата кісткової маси до початку вживання перевищувала 30–40% вікової норми, переломи тіл хребців реєстрували рідше, ніж у контрольній групі жінок, які не вживали комплексу (6,7 проти 40%). Крім того, у контрольній групі жінок тривала втрата МЩКТ у тілах хребців.

ОГК ефективний не лише при остеопорозі, але й у профілактиці втрати МЩКТ. Проведено тривале дослідження результатів вживання ОГК (712 мг щодня) порівняно з карбонатом кальцію (1000 мг) у жінок у період пременопаузи, коли починається втрата кісткової маси, пов'язана з порушенням функціонування естрогенів, які регулюють метаболізм кістки [13].

## ОГК у відновленні кістки після перелому

Дослідження механізмів репаративного відновлення кісток є теоретичною базою для клінічної проблеми лікування переломів. Відновлення кістки — складний фізіологічний процес, який включає велику кількість факторів, що беруть участь у зрощенні перелому. Для успішного перебігу репаративного остеогенезу найважливішими вважають сигнальні молекули, або фактори росту, прогеніторні клітини остеообластів, а також формування повноцінної міжклітинної речовини з подальшою її мінералізацією [17]. Виділяють декілька етапів репаративного остеогенезу.

1-й етап — запалення. Після перелому в кров'яному згустку в зоні травми містяться різні типи клітин: тром-



боцити, макрофаги, моноцити, мезенхімальні стромальні клітини тощо, які синтезують біологічно активні сигнальні молекули. Розрізняють наступні фактори, що стимулюють регенерацію кістки: ІФР, TGF- $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту, епідермальний фактор росту, фактор росту фіброblastів та фактор росту судин [18].

На початковому етапі регенерації велике значення мають трансформуючі фактори росту, родина яких представлена добре відомими сигнальними молекулами, що ініціюють процеси остеїндукації, проліферації та диференціації клітин [19].

Серед численних факторів росту особливу увагу привертають ІФР-1 та ІФР-2, які є одними з найважливіших гормональних посередників та регуляторів гормону росту [18]. ІФР регулюють процеси диференціації клітин і тканин, ріст та розвиток систем організму. В експериментальних дослідженнях виявлено анаболічну дію ІФР-1 на регенерацію, пов'язану з підвищенням пулу остеобластів та експресією ними колагену I типу [20]. Управління репаративним остеогенезом також здійснюють кісткові морфогенетичні білки як на етапі проліферації та диференціації клітин, так і на наступних етапах відновлювального процесу. На проліферації та диференціації клітин у регенераті впливають системні фактори, включаючи гормональні.

2-й етап регенерації — формування тканинспецифічних структур. Саме від «критичної» маси остеогенних клітин у зоні перелому залежить формування тканин. Остеобласти та фіброblastи, що містяться в регенераті, синтезують колаген I типу. Неколагенові білки (остеокальцин, остеопонтин тощо) беруть участь у формуванні матриксу та його мінералізації, забезпечуючи зв'язування мінералів. Синхронна взаємодія індукторів остеогенезу та остеогенних клітин зумовлює формування грануляційної та фіброретикулярної тканини, а також остеоїду, на основі якого формується грубоволокниста кісткова тканина. У разі мобільності уламків та гіпоксії формується хондроїд. На цьому етапі регенерації велике значення мають також фактори росту, які виробляються хондроцитами, фіброblastами та остеобlastами, що діють як індуктори формування міжклітинних взаємозв'язків та міжклітинної речовини [21].

3-й етап — мінералізація та реорганізація тканинних структур. У цьому важливу роль відіграють біосинтетичні процеси, що відбуваються в остеобlastах та остеоцитах, супроводжуючись виробництвом біологічно активних речовин, колагену, неколагенових білків (остеокальцин, остеопонтин, протеоглікани та ін.). Також необхідна наявність остеокондуктивних факторів — різних мінералів, зокрема кальцію та фосфору, що формують гідроксиапатит.

4-й етап — формування компактною кістковою тканини в кортексі, повне відновлення та активація судинного русла, ремоделювання кістки, резорбція надмірного періостального та ендостального регенерату, що заповнює кістковомозковий канал.

При травматичних пошкодженнях порушення репаративного остеогенезу відмічають у більшості випадків, воно може становити 2,5–25,0% [22]. Знання патогенетичних особливостей регенерації кістки дозволяє визначити спектр фармакологічних засобів, застосування яких може оптимізувати або стимулювати перебіг процесу, особливо за наявності факторів ризику, що порушують регенерацію.

Найбільш широко використовують ОГК, ефективність вживання якого в консолідації уламків кістки на всіх ета-

пах репаративного остеогенезу доведена в експериментальних та клінічних дослідженнях і базується на наявності в ньому осейну і гідроксиапатиту.

В Україні проведено клініко-епідеміологічне дослідження, присвячене аналізу частоти переломів кісток та методів їх лікування [23]. Згідно з результатами, для групи пацієнтів, які вживали ОГК, виявлене значне скорочення термінів зрощення кісткових уламків у випадках гострої травми. Наприклад, у процесі лікування переломів кінцівок термін зрощення скоротився до 2,6 тиж, а кісток тулуба — до 3,1 тиж порівняно із застосуванням звичайних препаратів кальцію (в середньому 6–8 тиж). Пацієнти зі сповільненим зрощенням кісток відзначали покращання до 3,9 тиж, тулуба — до 4,2 тиж. Дослідники підкреслюють необхідність фармакологічної остеотропної терапії як важливої складової комплексного лікування переломів.

Успішність вживання ОГК підтверджена у пацієнтів зі сповільненим зрощенням переломів довгих кісток. Денситометричним дослідженням виявлено, що жорсткість ураженої кінцівки зросла на 7% після вживання ОГК при середній тривалості зрощення уламків 5,5 міс (проти близько 7 міс у контрольній групі без ОГК).

Клінічні дані свідчать, що вживання ОГК сприяє зниженню ризику розвитку хибних суглобів. Серед пацієнтів, які вживали цей комплекс після переломів, лише у 2,6% відзначали формування хибного суглоба, тоді як для традиційних препаратів кальцію цей показник становив 8,1%.

Крім профілактики утворення хибних суглобів, ОГК визнають ефективним для їх лікування. До початку терапії у 30 пацієнтів з хибними суглобами діагностовано регіонарний остеопороз. Усі пацієнти проходили відкритий остеосинтез хибних суглобів і розділені на 2 групи: 1-ша отримувала лише хірургічне лікування, 2-га — додатково вживала ОГК з 21-го дня після операції. У результаті виявлено статистично значуще зменшення терміну зрощення кісток у групі пацієнтів, що вживали ОГК.

Таким чином, ОГК не тільки сприяє відновленню та зміцненню кісткової тканини, але й знижує ризик ускладнень, сприяючи загальному поліпшенню стану пацієнтів з переломами.

В іншому дослідженні оцінено вплив ОГК на зрощення ізольованого перелому великогомілкової кістки (n=11), стегнової кістки (n=9), 2–3 сегментів скелета в результаті політравми (n=10) [10]. Усім пацієнтам проведений металостеосинтез з використанням інтрамедулярних штифтів або накісткових пластин. Вживання ОГК такими пацієнтами з 2-ї доби після операції протягом 1 міс (3 рази на добу, загалом 1068 мг кальцію) сприяло формуванню кісткового регенерату на 7–10 днів раніше звичайних термінів, а в умовах політравми період консолідації кісткових уламків і реабілітації пацієнтів скорочений на 2–3 тиж.

Після клінічної та рентгенологічної оцінки репаративного остеогенезу при лікуванні ОГК 48 пацієнтів з різною локалізацією переломів найбільш виражений ефект виявлений у разі точної репозиції уламків при консервативному лікуванні або стабільному остеосинтезі в умовах хірургічного лікування [24]. Зниження інтенсивності больового синдрому в групі пацієнтів, які вживали ОГК, відзначали в середньому на 2–3 доби раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Рентгенологічно визначені прояви консолідації кісткових уламків у вигляді збільшення товщини кортикального шару кістки, впорядкованого розташування кісткових трабекул, підвищення щільності в зоні перелому у пацієнтів, що лікувалися ОГК, виявляли на початку

**Таблиця** Рекомендована схема вживання комплексу РЕБОДЕН

Клінічна ситуація	Схема вживання	Тривалість вживання та результати
Неускладнений перелом, що зростається, у пацієнтів з нормальними показниками МЩКТ	2 капсули РЕБОДЕН 2 рази на добу під час їди	До повного зрощення переломів, не менше ніж 3–4 міс, для профілактики розвитку посттравматичної остеопенії
Перелом у пацієнтів із ризиком сповільненого зрощення	2 капсули РЕБОДЕН 2 рази на добу під час їди	До повного зрощення переломів, не менше ніж 3–4 міс, для профілактики остеопенії та оптимізації репаративного остеогенезу
Пацієнти з переломом на тлі остеопорозу, з незрощенням уламків у встановлені терміни	2 капсули РЕБОДЕН 2 рази на добу під час їди протягом 4 міс, потім по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 4 міс	Протягом 8 міс, далі — за станом пацієнта для оптимізації регенерації під час лікування остеопорозу
Ендопротезування суглобів	1–2 капсули РЕБОДЕН 2 рази на добу під час їди	Протягом 3 міс до та 3 міс після операції для зниження негативного ремоделювання кістки та профілактики асептичної нестабільності ендопротезу
Профілактика остеопенії та остеопорозу	1 капсула РЕБОДЕН 2 рази на добу під час їди	На постійній основі, 1 раз на рік — контроль МЩКТ

3 тиж. Регенерат ставав рентгеноконтрастним на 5–7 днів раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи з аналогічними переломами.

Досліджено ефективність вживання ОГК у пацієнтів із переломами довгих кісток після реконструктивно-відновлювальних операцій на тлі стандартної терапії — протизапальної, детоксикаційної та фізіофункціональної [25]. Через 3 міс після початку вживання такими пацієнтами ОГК рівень кальцію в сироватці крові підвищився в межах референтної вікової норми, а екскреція кальцію знизилася. На основі отриманих результатів автори зробили висновок, що кальцій в ОГК знаходиться в біодоступній формі та депонується в тканинах регенерату. ОГК сприяв нормалізації співвідношення «кальцій/фосфор» у сироватці крові, що можна розглядати як оптимізацію репаративного остеогенезу. Доведена анаболічна дія ОГК — зафіксоване підвищення в сироватці крові кісткового ізоферменту лужної фосфатази, що відображає біосинтетичну активність остеобластів. Антикатаболічну дію ОГК зафіксовано за зниженням екскреції оксипроліну як показника деструкції колагену (рис. 3).

**Рисунок 3** Вплив ОГК на різні стадії регенерації кістки

Осеїн		Гідроксиапатит	
Протеїни: • TGF-β • ІФР-1 та -2	204 мг	Кальцій	216 мг
Колаген	80 мг	Фосфор	104 мг

Вплив на стадії регенерації

1-ша–2-га стадії

3-тя–4-та стадії

Проліферація та диференціювання остеогенних клітин-попередників	Осифікація та мінералізація
Формування тканинспецифічних структур регенерату	Утворення кісткового регенерату

Слід зауважити, що в клінічних дослідженнях дозування ОГК та терміни вживання є варіабельними та залежать від конкретного клінічного діагнозу.

*Привертає увагу дієтична добавка РЕБОДЕН (ТОВ «Омні-фарма», Україна), яку виробляють з натуральної субстанції — порошку риб'ячої кістки. Цей порошок, розроблений «Bio-Marine Ingredients» (Ірландія), забезпечує стабільні кіль-*

*кісні показники вмісту ключових елементів ОГК. 1 капсула РЕБОДЕН містить ОГК — 800 мг, кальцій — 216 мг, протеїни — 204 мг, фосфор — 104 мг, колаген — 80 мг, магній — 5 мг. Клінічна апробація комплексу РЕБОДЕН в Україні почалася у 2023 р., попередні результати показали його позитивний вплив на структуру кісток. На основі клінічного досвіду авторів статті вбачається обґрунтованою наведена в таблиці рекомендаційна схема вживання комплексу РЕБОДЕН з урахуванням клінічних ситуацій та на основі об'єктивної оцінки зрощення уламків кісток.*

### Висновок

ОГК має важливі властивості, необхідні як для лікування пацієнтів із остеопорозом, так і для зрощення перелому: містить фактори росту, які стимулюють проліферацію та диференціацію преостеогенних клітин і формування тканинспецифічних структур; остеокальцин і колаген І типу, які входять до складу осейну, регулюють активність остеобластів та ремоделювання кістки, а також служать основою для формування матриксу і його мінералізації. Мінеральний компонент ОГК (гідроксиапатит, що містить кальцій і фосфор) сприяє мінералізації остеїду, що зумовлює формування повноцінного кісткового регенерату та підтримує стабільність матриксу кісткової тканини.

Результати експериментальних та клінічних досліджень, проведених у різних країнах світу та в Україні, та практичний досвід великої кількості спеціалістів вказують на високу ефективність ОГК у лікуванні первинного та вторинного остеопорозу. Доведена ефективність вживання ОГК для зменшення вираженості болю в поперековій частині хребта та суглобах при гонартрозі. Виявлений вплив ОГК на оптимізацію репаративного остеогенезу при різних клінічних ситуаціях, в умовах остеосинтезу та ендопротезування, а також у дітей з травматичними пошкодженнями та порушенням розвитку довгих кісток. Усе це підтверджує обґрунтованість вживання ОГК, зокрема комплексу РЕБОДЕН.

### Список використаної літератури

- Johell O., Kanis J. (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporosis International., 16(Suppl. 2): 3–7.
- Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. (2004) Менопауза і костно-м'язова система. Експрес, Київ, 512 с.
- Риндж Дж.Д. (2006) Облик проблемы. Остеобозрение, 1(1): 1.
- Mücke T., Krestan C.R., Mitchell D.A. et al. (2016) Бісфосфонати та медикаментозний остеонекроз щелепи: огляд. Semin. Musculoskeletal. Radiol., 20: 305–314. DOI: 10.1055/S-0036-1592367/ID/JR00897-53.

5. Yang X., Tare R.S., Partridge K.A. et al. (2003) Induction of human osteoprogenitor chemotaxis, proliferation, differentiation, and bone formation by osteoblast stimulating factor-1/pleiotrophin: osteoconductive biomimetic scaffolds for tissue engineering. *J. Bone Miner. Res.*, 18(1): 47–57.
6. Lotinun S., Kiviranta R., Matsubara T. et al. (2013) Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J. Clin. Invest.*, 123(2): 666–681. doi: 10.1172/JCI64840.
7. Noor Z. (2013) Nanohydroxyapatite application to osteoporosis management. *J. Osteoporosis*, Article 679025, doi: 10.1155/2013/679025.
8. Castelo-Branco C., Davila Guardia J. (2015) Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric*, 18(1): 29–37. doi: 10.3109/13697137.2014.929107.
9. Castelo-Branco C., Haya-Palazuelos J., Cancelo-Hidalgo M.J. (2007) Menopause and osteoporosis: usefulness of ossein-hydroxyapatite complex. *Osteoporosis and Menopause. Medica Panamericana*, 217–225 p.
10. Castelo-Branco C., Davila J., Alvarez L., Balash J. (2015) Comparison of the effects of calcium carbonate and ossein-hydroxyapatite complex on back and knee pain and quality of life in osteopenic perimenopausal women. *Maturitas*, 81(1): 76–82. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.265.
11. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А., Марков С.А. (2001) Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии. *Вест. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова*, 4: 41–46.
12. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Коломиец К.Н. (2004) Оссеин-гидроксилатапатитный комплекс (Остеогенон) в профилактике и лечении остеопороза и его осложнениях. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 1: 1–7.
13. Haya-Palazue J., Castelo-Branco C., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. (2015) Safety and efficacy of ossein-hydroxyapatite complex for the prevention of osteoporosis during perimenopause. A three year follow-up study. *Maturitas*, 81(1): 170–175. doi: dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.206.
14. Fernandez-Pareja A., Hernandez-Blanco E., Perez-Maceda J.M. et al. (2007) Prevention of osteoporosis. Four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin. Drugs Invest.*, 27(4): 227–232.
15. Castelo-Branco C., Ciria-Recasens M., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. (2009) Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause*, 16(5): 984–991. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a1824e.
16. Ciria-Recasens M., Blanch-Rubio J., Coll-Batet M. et al. (2011) Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. *Clin. Drug Investig.*, 31(12): 817–824. doi: 10.2165/11592930-000000000-00000.
17. Giannoudis P.V., Einhorn T.A., Marsh D. (2007) Fracture healing: the diamond concept. *Injury*, 38(Suppl. 4): 3–6.
18. Казакова В.С., Новиков О.О., Жилиякова Е.Т. (2015) Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани. *Научный результат*, 151–158.
19. Дедух Н.В., Хмызов С.А., Тихоненко А.А. (2008) Новые технологии в регенерации кости: использование факторов роста. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 4: 129–133.
20. Тихоненко А.А., Дедух Н.В., Бенгус Л.М., Хмызов С.А. (2003) Регенерация кости на фоне локального воздействия инсулиноподобного фактора роста-1 (экспериментальное исследование). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2: 94–99.
21. Корж Н.А., Дедух Н.В. (2006) Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 1: 77–84.
22. Горидова Л.Д., Романенко К.К. (2000) Несращение плечевой кости (факторы риска). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3: 72–76.
23. Корж Н.А., Герасименко С.И., Климовицкий В.Г. и др. (2010) Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинико-эпидемиологическое исследование). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3: 26–35. doi: 10.15674/0030-5987201035-14.
24. Измалков С.Н., Ларцев Ю.В. (2001) Применение остеогенона в комплексном лечении больных с переломами костей скелета. *Вест. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова*, 3: 33–35.
25. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Леонтьева Ф.С. (2003) Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2: 94–99.
26. Lugli R., Bruneti G., Salvioli G. (1990) Effect of ossein-hydroxyapatite compound on back pain in the elderly. Results of a placebo controlled trial. *Clin. Trials J.*, 27: 141–148.

#### Відомості про авторів:

Калашніков Андрій Валерійович — доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник відділу травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, ортопед-травматолог вищої категорії, заслужений лікар України, старший науковий співробітник клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Вдовиченко Костянтин Віталійович — кандидат медичних наук, ортопед-травматолог вищої категорії, завідувач відділу травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Хиць Олександр Володимирович — лікар ортопед-травматолог КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, аспірант ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Ганул Андрій Валентинович — співробітник ТОВ «Омніфарма», Київ, Україна.

Калінін Нікіта Вадимович — лікар-інтерн 2-го року навчання, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

#### Адреса для кореспонденції:

Осадчук Тарас Іванович  
01601, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

#### Information about the authors:

Kalashnikov Andriy V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Traumatic Musculoskeletal Injuries and Osteosynthesis Problems, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the highest category, Honored Doctor of Ukraine, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Vdovichenko Kostyantyn V. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the Highest Category, Head of the Department of Traumatic Injuries of the Musculoskeletal System and Problems of Osteosynthesis of the SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Khyts Olexandr V. — Orthopedist-Traumatologist, CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, graduate student of SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Ganul Andriy V. — an employee of LLC «Omifarma», Kyiv, Ukraine.

Kalinin Nikita V. — 2nd year intern of SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

#### Address for correspondence:

Taras Osadchuk  
01601, Kyiv, Bulvarno-Kudriavska str., 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 03.12.2023

Прийнято до друку/Accepted: 06.12.2023