

**О. А. Макаренко**<sup>1,2</sup>, д.б.н., завідувач кафедри

**Г. В. Майкова**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент

**Н. А. Кириленко**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент

**Т. В. Гладкій**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент

**Л. В. Еберле**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології людини і тварин,

вул. Дворянська 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», вул. Рішельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна

## **АБСОРБЦІЯ КАЛЬЦІЮ В ТОНКІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ РІЗНИХ КСЕНОБІОТИКІВ**

Досліджено вплив ксенобіотиків на всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів. Показано, що за довготривалого введення цефоперазону та амоксиклаву, мерказолілу, L- тироксин та гідразин сульфату спостерігається підвищення активності елестазу, кислої фосфатази, уреазу та зниження активності лізоциму в слизовій оболонці тонкої кишки. Отримані дані свідчать про розвиток запалення та дисбіозу після дії ксенобіотиків, що як наслідок призводить до зниження абсорбційної можливості кишечника піддослідних тварин.

**Ключові слова:** щури; цефоперазон; цефоперазон; амоксиклав; мерказоліл; L-тироксин; гідразин сульфат; всмоктування кальцію.

Серед пацієнтів з остеопорозом окрім постменопаузального і сенільного остеопорозу доволі часто зустрічається вторинний остеопороз, який розвивається внаслідок патології щитовидної та парашитовидної залоз, ревматичних захворювань, естрогенодефіцитних станів, захворювань органів травлення, нирок, системи крові та ін., а також в результаті застосування лікарських засобів (ксенобіотиків), які використовуються для лікування цих захворювань [1, 7, 9].

Механізми негативного впливу різних ксенобіотиків на метаболізм кісткової тканини дуже різноманітні, вони можуть бути пов'язані зі зниження формування кісткової тканини, збільшенням темпів кісткової резорбції або зниженням рівня абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [1, 6, 8, 10].

Знання про механізми впливу на кістковий метаболізм препаратів, що призначаються при захворюваннях різних систем, дозволять підібрати найбільш оптимальну схему лікування з урахуванням стану кісткової тканини, і одночасно проводити профілактику остеопорозу в осіб, які мають фактори ризику, або з початковими ознаками зниження кісткової маси.

Метою дослідження стало визначення абсорбції кальцію в тонкій кишці щурів за впливу різних ксенобіотиків.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені на базі кафедри фізіології людини та тварин ОНУ імені І. І. Мечникова в 2019-2020 роках. Експеримент складався з двох серій та був виконаний на 48 білих лабораторних щурах-самках масою 252-295 г.

Перша серія експерименту: 1 група – інтактні тварини (n = 8); 2 група – введення антибіотиків (n = 8); 3 група – введення мерказолілу (n = 8); 4 група – введення L-тироксину (n = 8).

Друга серія експерименту: 5 група – інтактні тварини (n = 8); 6 група – введення гідразин сульфату (n = 8).

Введення антибіотиків для моделювання дисбіозу проводили за такою схемою: два курси перорального введення цефоперазону (ТОВ «АВАНТ», Україна), у дозі 180 мг/кг протягом 6 днів, після 8 днів перерви проводили другий курс. Після 8 днів перерви щурам проводили два курси перорального введення амоксициклону (Лек, Словенія), у дозі 135 мг/кг. Дози антибіотиків відповідали терапевтичним дозам для людини.

Введення тиреостатика – мерказоліла (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), діючою речовиною якого є тіамазол для моделювання гіпотиреозу, здійснювали перорально щоденно впродовж 20 діб у дозі 25 мг/кг, впродовж наступних 40 діб у дозі 50 мг/кг.

Препарат L-тироксин (Берлін-Хемі, Німеччина), для моделювання гіпертиреозу, щури отримували щоденно у дозі 10 мг/кг маси.

Введення гідразин сульфату, для моделювання патології печінки, здійснювали в дозі 50 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 90 днів.

Тварин утримували в стандартних умовах світлового режиму і харчовому раціоні віварію університету, згідно з правилами утримання експериментальних тварин, встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU) та наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 [2, 3].

На 61 добу в першій серії та на 91 добу в другій серії експерименту у щурів під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг) досліджували всмоктування іонізованого кальцію в ізолюваній петлі (5 см) тонкої кишки тварин, при введенні (1-1,5 мл) розчину цитрату кальцію на 60 хвилин [4]. Після чого тварин виводили з експерименту, виділяли тонку кишку та відокремлювали слизову оболонку, з якої готували гомогенати для дослідження. Стан слизової оболонки тонкої кишки оцінювали за маркерами запалення (активності еластази та кислій фосфатази), показником ступеня контамінації умовно-патогенної мікробіоти (активності уреаз), показником неспецифічного антимікробного захисту слизових оболонок (активності лізоциму) [5]. Показники представлені у вигляді середнього значення та похибки, вірогідність визначали U-критерієм Манна-Уїтні.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Рівень абсорбції кальцію оцінювався на основі відомої початкової концен-

трації кальцію та його залишку в рідині кишкового вмісту щурів інтактної групи та у тварин після введення різних речовин. Як вказано у табл. 1 після введення  $9,12 \pm 0,32$  ммоль кальцію у тонку кишку щурів інтактної групи залишок незасвоєного елемента склав  $2,80 \pm 0,12$  ммоль, тому всмокталося  $6,32 \pm 0,21$  ммоль.

Визначення залишку цитрату кальцію в тонкій кишці щурів за умов довготривалого введення курсу цефоперазону та амоксицилаву виявило його збільшення на 56,4 % ( $p < 0,001$ ) відносно показників у інтактних тварин. Тобто, абсорбція складала  $4,74 \pm 0,19$  ммоль, що на 25,0 % ( $p < 0,001$ ) було меншим, ніж у кишці тварин інтактної групи (табл. 1).

Таблиця 1

**Всмоктування кальцію у тонкій кишці самок щурів після тривалого введення ксенобіотиків (ммоль)**

Групи тварин	Введення $\text{Ca}^{2+}$	Залишок $\text{Ca}^{2+}$	Абсорбція $\text{Ca}^{2+}$
Інтактна	$9,12 \pm 0,32$	$2,80 \pm 0,12$	$6,32 \pm 0,21$
Антибіотики	$9,12 \pm 0,32$ $p > 0,05$	$4,38 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$4,74 \pm 0,19$ $p < 0,001$
Мерказоліл	$9,12 \pm 0,32$ $p > 0,05$	$4,68 \pm 0,34$ $p < 0,01$	$4,44 \pm 0,34$ $p < 0,01$
L-тироксин	$9,12 \pm 0,32$ $p > 0,05$	$3,52 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$5,60 \pm 0,19$ $p < 0,01$
Інтактна	$15,13 \pm 0,53$	$3,64 \pm 0,19$	$11,50 \pm 0,24$
Гідразин сульфат	$15,13 \pm 0,53$ $p > 0,05$	$7,60 \pm 0,23$ $p < 0,001$	$7,53 \pm 0,17$ $p < 0,001$

Примітка:  $p$  – рівень значущості відмінностей у порівнянні з показниками інтактної групи

У тонкій кишці щурів, після введення мерказолілу, кількість залишкового кальцію в кишці була вищою на 67,1 % ( $p < 0,01$ ), а всмоктування зменшилося на 29,7 % ( $p < 0,01$ ) відносно показників інтактних щурів (табл. 1).

За введення тироксину, залишок кальцію в тонкій кишці був вищим на 25,1 % ( $p < 0,001$ ), а абсорбція іонізованого кальцію знизилась на 11,4 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Після введення гідразин сульфату у тонкій кишці щурів залишалося кальцію на 108,8 % більше, ніж його залишок у кишці інтактних тварин. Тобто абсорбція цього елемента після тривалого отримання токсину зменшилася на 34,5 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Отже, тривале застосування всіх досліджених ксенобіотиків сприяло зниженню всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів: на 25,0 % після вживання антибіотиків, на 29,7 % – після мерказолілу, на 11,4 % – після тироксину, та на 34,5 % – після гідразин сульфату.

Однією з причин зменшення абсорбції кальцію може бути розвиток запальних або інших патологічних явищ у слизовій оболонці тонкої кишки. Тому на наступному етапі роботи у слизовій оболонці тонкої кишки щурів, досліджували активність еластази та кислій фосфатази, активність уреаз, активність лізоциму (табл. 2).

Тривале пероральне введення антибіотиків цефоперазону та амоксицилау викликало збільшення маркерів запалення у слизовій оболонці тонкої кишки щурів: активності еластази на 48,2 % ( $p < 0,001$ ), а кислій фосфатази – на 23,0 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2)

Таблиця 2

**Показники запалення, антимікробного захисту та мікробного обсіменіння у слизовій оболонці тонкої кишки щурів після тривалого введення ксенобіотиків**

Групи	Активність еластази, мккат/кг	Активність кислій фосфатази, мккат/кг	Активність лізоциму, од/кг	Активність уреаз, мккат/кг
Інтактна	3,07 ± 0,21	35,16 ± 2,42	140,1 ± 8,5	0,23 ± 0,01
Антибіотики	4,55 ± 0,26 $p < 0,001$	43,24 ± 2,47 $p < 0,05$	80,0 ± 6,2 $p < 0,001$	0,43 ± 0,02 $p < 0,001$
Мерказоліл	3,56 ± 0,24 $p > 0,05$	35,79 ± 3,02 $p > 0,05$	86,8 ± 7,6 $p < 0,001$	0,41 ± 0,03 $p < 0,001$
L-тироксин	2,84 ± 0,16 $p > 0,05$	30,71 ± 2,19 $p > 0,05$	138,0 ± 9,4 $p > 0,05$	0,42 ± 0,04 $p < 0,001$
Інтактна	0,94 ± 0,04	18,56 ± 2,16	129,0 ± 5,0	6,53 ± 0,80
Гепатит	1,20 ± 0,07 $p < 0,01$	23,94 ± 2,41 $p > 0,05$	97,0 ± 6,0 $p < 0,001$	8,17 ± 0,23 $p < 0,05$

Примітка: p – рівень значущості відмінностей у порівнянні з показниками інтактної групи

Активність лізоциму в гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки цих щурів достовірно знижувалася на 42,9 % ( $p < 0,001$ ) відносно значень інтактних щурів, що вказувало на суттєве зниження неспецифічного антимікробного захисту у цьому біотопі. Аналіз активності уреаз у слизовій оболонці тонкої кишки тварин, які отримували курси антибіотиків, зафіксував підвищення цього показника на 87,0 % ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з інтактною групою. Це відображає збільшення мікробного обсіменіння слизової оболонки кишки.

У щурів після введення мерказолілу спостерігалася тенденція до підвищення еластази, що вказує про розвиток запалення слизової оболонки тонкої кишки. При цьому активність уреазы збільшувалась на 78,3 % ( $p < 0,001$ ), а активність лізоциму зменшувалась на 38,1 % ( $p < 0,001$ ), що свідчить про ріст контамінації умовно-патогенних бактерій на тлі зниження антимікробного захисту.

Введення щурам L-тироксину призводило до підвищення активності уреазы на 82,6 % ( $p < 0,001$ ), в той же час активність лізоциму залишалася незмінною, що можна відмітити і для інших показників (активності еластази та кислій фосфатази) стану слизової оболонки тонкої кишки щурів (табл. 2).

Довготривале введення щурам гідразин сульфату призводило до збільшення активності еластази у слизовій оболонці тонкої кишки на 27,6 % ( $p < 0,01$ ), тоді як активність кислій фосфатази не змінювалася. На тлі токсичного ураження гідразином печінки та ШКТ спостерігали значне зниження антимікробного захисту слизової оболонки тонкої кишки, що підтверджується зниженням лізоциму у цих тварин на 24,8 % ( $p_1 < 0,001$ ) та підвищенням активності уреазы на 25,1 % ( $p_1 < 0,05$ ).

Таким чином, усі досліджувані речовини крім тироксину призводили до зниження антимікробного фактору лізоциму у слизовій оболонці тонкої кишки щурів, наслідком чого стало збільшення контамінації умовно-патогенної мікробіоти кишечника. При цьому наявність запальних процесів була встановлена тільки після вживання тваринами антибіотиків або гідразин сульфату. Тривале введення щурам тироксину або мерказолілу не викликало розвитку запалення у слизовій оболонці тонкої кишки.

Тому за результатами досліджень можна відмітити суттєве зниження абсорбції кальцію після тривалого вживання ксенобіотиків, що може бути пов'язано в першу чергу з пригніченням антимікробного захисту слизової оболонки тонкої кишки під дією антибіотиків, мерказолілу та гідразин сульфату. Наслідком зменшення активності лізоциму є посилене розмноження умовно-патогенних бактерій, наявність дисбіозу, а після вживання антибіотиків та гідразин сульфату – розвиток запалення.

Отже, зниження абсорбції кальцію у кишечнику після тривалої дії ксенобіотиків або розвитку гіпо- та гіпертиреозу, патології печінки та ШКТ може стати причиною порушення мінералізації кісткової тканини, так як недостатність його засвоєння у кишечнику може призводити до активації процесів резорбції кісткової тканини, що дозволяє підтримувати рівень кальцію в крові для забезпечення нормального перебігу фізіологічних процесів в організмі.

## Висновки

1. Тривале застосування антибіотиків сприяло зниженню всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів на 25,0 %, мерказолілу – на 29,7 %, L-тироксину – на 11,4 %, гідразин сульфату – на 34,5 %.

2. Активність еластази підвищувалась в слизовій оболонці тонкої кишки при довготривалому введенні антибіотиків на 48,2%, гідразин сульфату – на 27,7 %, мерказолілу – на 16,0 %, а активність кислої фосфатази підвищувалась при введенні вищевказаних ксенобіотиків на 23 %, 28,9 % та 1,8 % відповідно.

3. Активність уреазы підвищувалась в слизовій оболонці тонкої кишки при введенні антибіотиків на 87,0 %, тироксину – на 82,6 %, мерказолілу – на 78,3 %, гідразин сульфату – на 25,1 %. Активність лізоциму, навпаки, знижувалась при введенні антибіотиків на 42,9 %, мерказолілу – на 38,1 %, гідразин сульфату – на 24,8 %.

Стаття надійшла до редакції 28.03.2021

### Список використаної літератури

1. Григорьева Н. В. Ятрогенный остеопороз. Часть I / Н. В. Григорьева // Ліки України. – 2018. – №5–6 (221-222). – С. 30–37.
2. Директива 10/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза «По охране животных, используемых в научных целях» от 22 сентября 2010 года // [http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir\\_2010\\_63\\_Rus-LASA.pdf](http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf).
3. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.
4. Уголев А. М. Методические приемы для изучения мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке в условиях хронического эксперимента на крысах и некоторых других животных / А. М. Уголев, Б. З. Зарипов // Физиологический журнал СССР. – 1979. – № 12. – С. 1850–1854.
5. Шнайдер С. А. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний / С. А. Шнайдер, А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – 168 с.
6. Barbosa A. P. Iatrogenic osteoporosis / A. P. Barbosa, M. R. Mascarenhas // International journal of endocrinology. – 2015. – No. 8 (72). – P. 61–66.
7. Byreddy D. V. Drug-induced osteoporosis: from Fuller Albright to aromatase inhibitors / D. V. Byreddy, M. F. Bouchonville, E. M. Lewiecki // Climacteric. – 2015. – No. 18, Suppl 2. – P. 39–46. DOI: 10.3109/13697137.2015.1103615.
8. Hant F. N. Drugsthat may harm bone: Mitigating the risk / F. N. Hant, M. B. Bolster // Cleve. Clin. J. Med. – 2016. – No. 83 (4). – P. 281–288. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15066.
9. Mazziotti G. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications / G. Mazziotti, E. Canalis, A. Giustina // Am. J. Med. – 2010. – No. 123 (10). – P. 877–884. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.028.
10. Panday K. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M. B. Humphrey // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2014. – No. 6 (5). – P. 185–202. DOI: 10.1177/1759720X14546350.

**О. А. Макаренко<sup>1,2</sup>, Г. В. Майкова<sup>1</sup>, Н. А. Кириленко<sup>1</sup>, Т. В. Гладкій<sup>1</sup>,  
Л. В. Еберле<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології людини і тварин, вул. Дворянська 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», вул. Рішельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна

## **АБСОРБЦІЯ КАЛЬЦІЮ В ТОНКІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ РІЗНИХ КСЕНОБІОТИКІВ**

### **Резюме**

**Актуальність.** Внаслідок патології щитовидної та паразитовидної залоз, захворювань органів травлення, системи крові та ін., а також в результаті застосування лікарських засобів, які використовуються для їх лікування може розвиватися стан, що характеризується зниженням кісткової щільності – вторинний остеопороз.

**Метою** дослідження стало визначення абсорбції кальцію в тонкій кишці щурів за впливу різних ксенобіотиків.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на білих щурах стадного розведення, які впродовж 60 діб отримували в залежності від групи: 1) цефоперазон (п/о, 180 мг/кг на добу) та амоксиклаву (п/о, 135 мг/кг на добу); 2) мерказоліл (п/о, 25 – 40 мг/кг на добу); 3) L-тироксин (п/о, 10 мг/кг на добу); 4) гідразин сульфат (50 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 90 днів).

Всмоктування кальцію досліджували в ізольованій петлі тонкої кишки тварин. Стан слизової оболонки тонкої кишки оцінювали за маркерами запалення (активності еластази та кислій фосфатази), показником ступеня контамінації умовно-патогенної мікробіоти (активності уреаз), показником неспецифічного антимікробного захисту слизових оболонок (активності лізоциму).

Тривале застосування антибіотиків сприяло зниженню всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів на 25,0 %, мерказолілу – на 29,7 % тироксину – на 11,4 %, гідразин сульфату – на 34,5 %. Підвищення активності еластази та кислій фосфатази в слизовій оболонці тонкої кишки за дії ксенобіотиків, а також збільшення активності уреаз та зниження активності лізоциму свідчать про зміни стану тонкого кишечника.

Отже, суттєве зниження абсорбції кальцію після тривалого вживання ксенобіотиків може бути пов'язано в першу чергу з пригніченням антимікробного захисту слизової оболонки тонкої кишки під дією антибіотиків, мерказолілу, тироксину та гідразин сульфату. Наслідком зменшення активності лізоциму є посилене розмноження умовно-патогенних бактерій, наявність дисбіозу, а після вживання антибіотиків та гідразин сульфату – розвиток запалення.

**Ключові слова:** цефоперазон; амоксилав; мерказоліл; L- тироксин; гідразин сульфат; всмоктування кальцію.

**O. A. Makarenko<sup>1,2</sup>, H. V. Maikova<sup>1</sup>, N. A. Kyrylenko<sup>1</sup>, T. V. Hladkyi<sup>1</sup>, L.V. Eberle<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Odesa National Mechnykov University, Department of Human and Animal Physiology, 2 Dvorianska Str., Odesa, Ukraine, 65082, e-mail makolga29@gmail.com

<sup>2</sup>State Institution Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine, 11 Rishchevska Str., Odesa, Ukraine, 65026

## **ABSORPTION OF CALCIUM IN SMALL INTESTINE OF RATS AFTER IMPACT OF VARIOUS XENOBIOTICS**

### **Abstract**

**Relevance.** Pathology of the thyroid and parathyroid glands, diseases of the digestive system, blood system, etc, as well as application of medications used for their treatment can result in the condition which is characterised by reduction of bone density – secondary osteoporosis.

**The aim** of the research was to determine absorption of calcium in the small intestine of rats under impact of various xenobiotics.

**Materials and methods.** The research was performed on white rats of herd breeding which, depending on the group obtained during 60 days: 1) cefoperazone (p/o, 180 mg/kg per day) and amoxiclav (p/o, 135 mg/kg per day); 2) mercazolil (p/o, 25 – 40 mg/kg per day); 3) L-thyroxine (p/o, 10 mg/kg per day); 4) hydrazine sulphate (50 mg/kg 2 times per week for 90 days).

Calcium absorption was studied in an isolated loop of the small intestine of the animals. The condition of the small intestine mucous membrane was estimated in accordance with inflammation markers (elastase and acid phosphatase activity, index of the degree of opportunistic microbiota (urease activity), index of non-specific antimicrobial protection of mucous membranes (lysozyme activity).

Long-term application of antibiotics contributed to reduction of calcium absorption in the small intestine of rats by 25.0 %, of mercazolil – by 29.7 %, of thyroxine – by 11.4 %, of hydrazine sulphate – by 34.5 %. The increase of elastase and acid phosphatase activity in the mucous membrane of the small intestine under the action of xenobiotics, as well as increase of urease activity and reduction of lysozyme activity testify to the change in the small intestine condition.

**Conclusions.** So, the significant reduction of calcium absorption after long-term application of xenobiotics can be first of all connected with inhibition of antimicrobial protection of the small intestine mucous membrane under the action of antibiotics, mercazolil, thyroxine and hydrazine sulphate. More active multiplication of opportunistic bacteria, presence of dysbiosis, and, after application of antibiotics and hydrazine sulphate, development of inflammation can be the consequence of lysozyme activity reduction.

**Key words:** rats; cefoperazone; amoxiclav; mercazolil; L-thyroxine; hydrazine sulphate; calcium absorption.



## References

1. Grigoeva NV (2018) “*Yatrogenyiy osteoporoz Chast I*” [“Iatrogenic osteoporosis Chast I”], *Liky Ukrainy*, 5–6 (221-222), pp. 30–37.
2. Directive 10/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union "On the protection of animals used for scientific purposes" of 22 September 2010 [Direktiva 10/63/ EU Evropeyskogo parlamenta i soveta evropeyskogo soyuza «Po ohrane zhyvotnyih, ispolzue-myih v nauchnyih tselyah» of 22 sentyabrya 2010 goda] // [http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir\\_2010\\_63\\_Rus-LASA.pdf](http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf).
3. Order of Ukraine "On approval of the Procedure for scientific institutions to conduct experiments, experiments on animals" (2012) [*Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia naukovyuy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh»*], *Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy*, № 249.
4. Ugolev A.M., Zaripov B. Z. (1979) «Methods for studying membrane digestion and absorption in the small intestine in a chronic experiment on rats and some other animals» [*Metodicheskie priemy dlya izucheniya membrannogo pischevareniya i vsasyvaniya v tonkoy kishke v usloviyah hronicheskogo eksperimenta na kryisah i nekotoryih drugih zhyvotnyih*], *Fiziologicheskyy zhurnal SSSR*, 12, pp 1850-1854.
5. Shnayder S.A., Levitskiy A.P. (2017) Experimental dentistry. Part 1. Experimental models of dental diseases [Eksperimentalnaya stomatologiya. Chast 1. Eksperimentalnyie modeli stomatologicheskikh zabolevaniy], Odessa: KP OGT, 168 p.
6. Barbosa A. P., Mascarenhas M. R. (2015) “*Iatrogenic osteoporosis*, *International journal of endocrinology*”, 8 (72), pp. 61–66.
7. Byreddy D. V., Bouchonville M. F., Lewiecki E. M. (2015) “*Drug-induced osteoporosis: from Fuller Albright to aromatase inhibitors*”, *Climacteric*, 18, Suppl 2. – pp. 39–46. DOI: 10.3109/13697137.2015.1103615.
8. Hant F. N., Bolster M. B. (2016) “*Drugsthat may harm bone: Mitigating the risk*” *Cleve. Clin. J. Med.*, 83 (4), pp. 281–288. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15066.
9. Mazziotti G., Canalis E., Giustina A. (2010) “*Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications*”, *Am. J. Med*, 123 (10), pp. 877–884. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.028.
10. Panday K., Gona A., Humphrey M. B. (2014) “*Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies*”, *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, No. 6 (5), pp 185–202. DOI: 10.1177/1759720X14546350.