

В.І. Бумейстер, В.З. Сікора,
Т.В. Рябенко, О.С. Ярмоленко,
С.М. Дмитрук, Л.І. Кіптенко,
А.О. Понирко, Т.П. Теслик

Сумський державний університет
Суми, Україна

Надійшла: 14.08.2024

Прийнята: 15.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.7-12>

УДК:611.71-008.9:615.277

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕ- ТОТРЕКСАТУ НА КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ

Bumeister V.I. , Sikora V.Z. , Riabenko T.V.  ✉, Yarmolenko O.S. , Dmytruk S.M. , Kiptenko L.I. , Ponyrko A.O. , Teslyk T.P.  Study of the influence of methotrexate on bone metabolism.

Sumy State University, Sumy, Ukraine.

ABSTRACT. Actuality. The review highlights the peculiarities of the effect of methotrexate on the processes of physiological and reparative regeneration of bone tissue. Methotrexate is widely prescribed for the treatment of a large number of diseases, the course of which can be complicated by the occurrence of fractures. A feature of the use of the drug is a long period of prescription. **Objective.** To investigate the effect of methotrexate on the processes of physiological and reparative regeneration of bone tissue. **Methods.** A wide analysis of modern literary scientific data on the effect of methotrexate on the processes of physiological and reparative regeneration of bone tissue in scientific and metric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar was carried out. **Results.** Treatment with methotrexate has a negative effect on the processes of physiological regeneration, which is manifested by the delayed formation of trabecular bone, increased resorption of bone tissue, the development of obesity in the bone marrow, and has an inhibitory effect on reparative regeneration, which is manifested by a delay in the formation of bone regenerate in the fracture area, a decrease in the mineralization of injured long tubular bones of the skeleton. **Conclusion.** Methotrexate slows down the processes of physiological and reparative regeneration, which with long-term use leads to the development of osteoporosis and delayed healing of bone fractures.

Key words: methotrexate, physiological and reparative bone regeneration, oncology, rheumatoid arthritis.

Citation:

Bumeister VI, Sikora VZ, Riabenko TV, Yarmolenko OS, Dmytruk SM, Kiptenko LI, Ponyrko AO, Teslyk TP. [Study of the influence of methotrexate on bone metabolism]. Morphologia. 2024;18(3):7-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.7-12>

 Bumeister V.I. 0000-0001-8604-4458;  Sikora V. Z. 0000-0001-6545-8678;
 Riabenko T.V. 0000-0003-2740-389X;  Yarmolenko O.S. 0000-0002-7872-2308;
 Dmytruk S. M. 0000-0001-6434-2817;  Kiptenko L. I. 0000-0003-4886-3342;
 Ponyrko A.O. 0000-0002-1799-7789;  Teslyk T. P. 0000-0002-5832-7415

✉ t.riabenko@med.sumdu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Метотрексат (МТ) широко використовується у медицині для лікування значної кількості захворювань. Зокрема цей лікарський засіб є «золотим стандартом» лікування ревматологічних хвороб, а саме ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, системного червоного вовчака [1-3]. Також його призначають у складі комплексної терапії хвороби Крона, псоріазу, дерматоміозиту, саркоїдозу, васкуліту, позаматкової вагітності та

після проведення трансплантації органів [4-7]. Препарат має цитотоксичну, протизапальну та імуносупресивну дію.

Слід зазначити, що МТ належить до протипухлинних хімотерапевтичних засобів, групи антиметаболітів. Його широко застосовують при лікуванні злоякісних онкологічних захворювань, а саме при гострому лімфобластному лейкозі, остеосаркомі, раку молочної залози, неходжкінсь-

кій лімфомі та колоректальному раку [8-10]. Механізм дії препарату зумовлений інгібуванням ферменту дигідрофолатредуктази, що зменшує надходження фолатів під час синтезу пурину та піримідин, що порушує синтез ДНК/РНК та клітинну реплікацію. Основна дія МТ спрямована на S-фазу мітозу клітин, тому найефективніше препарат діє на активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні клітини, кістковий мозок, клітини плода, слизової оболонки ротової порожнини та кишківника, епітелій шкіри, клітини сечового міхура. Оскільки проліферація злоякісних клітин є вищою, ніж у більшості нормальних клітин, МТ може уповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не викликаючи при цьому незворотних уражень нормальної тканини [11].

Цитотоксичний ефект препарату спостерігається головним чином при призначенні надвисоких його доз (>1000 мг/м²) [12]. При призначенні у значно менших дозах МТ зменшує запалення у тканинах та суглобах, що зумовлено накопиченням у клітинах фолатзалежних ферментів. Це призводить до вивільнення аденозину, який має виражену протизапальну дію. Аденозин - це пуриновий нуклеозид, який утворюється внутрішньо- та позаклітинно у відповідь на такі подразники, як гіпоксія та запалення. Він взаємодіє з рецепторами, що відіграють ключову роль у диференціації та функції остеобластів, остеокластів і хондроцитів [13]. Завдяки цьому МТ є препаратом першої лінії при лікуванні ревматоїдного артриту та широко використовується при анкілозуючому спонділоартриті [14].

Встановлено, що МТ впливає на синтез поліамінів (спермін та спермідин) внаслідок пригнічення регенерації метіоніну з гомоцистеїну, що призводить до подальшого порушення метилювання ДНК клітини. МТ також має імуносупресивний ефект, який обумовлений його здатністю пригнічувати поділ лімфоцитів. Застосування низьких доз МТ викликає зменшення синтезу цитокінів альвеолярними макрофагами та затримку проліферації фібробластів [15].

МТ у формі таблеток або ін'єкцій призначають один раз на тиждень. Необхідну дозу препарату приймають одноразово або розділяють на 2 прийоми протягом 24-годинного періоду. Оскільки препарат має накопичувальну дію в організмі, його ефект проявляється через 1,5-2 місяці [16]. Поступове збільшення дози препарату під час лікування дозволяє запобігти розвитку важких побічних реакцій [17-19].

Слід зазначити, що МТ призначається на тривалий період, зокрема при ревматологічних захворюваннях хворі приймають його роками [20,21]. Під час лікування цим препаратом у пацієнтів можуть виникати переломи кісток, загострення яких відбувається протягом 2-х та більше місяців в залежності від локалізації перелому. За сучасними на-

уковими даними, розвиток злокісних новоутворень в організмі призводить до порушень кісткового метаболізму, що проявляється остеопорозом, метастатичним ураженням кісток та виникненням патологічних переломів [22]. Переломи кісток спричиняють зниження якості життя та впливають на прогноз основного захворювання через погіршення загального стану хворого та відтермінування або припинення лікування [23].

На сьогодні, необхідність тривалого призначення МТ потребує ретельного дослідження впливу препарату на процеси кісткової регенерації.

Мета

Проаналізувати літературні джерела щодо впливу МТ на процеси фізіологічної та репаративної регенерації кісткової тканини.

Матеріали та методи

Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу препарату МТ на кістковий метаболізм у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar.

Результати та їх обговорення

За сучасними науковими даними, хіміотерапія МТ має високі показники успішності при лікуванні раку. Зокрема, МТ є препаратом першої лінії, який широко використовується при лікуванні у дітей гострого лімфобластного лейкозу та остеосаркоми, у дорослих при лікуванні раку молочної залози, неходжкінської лімфоми, остеосаркоми та саркоїдозу легень [24, 25].

Проте, застосування високих доз даного препарату спричиняло виникнення таких скелетних ускладнень як порушення росту кісток, зниження мінеральної щільності кісток, остеопороз, остеонекроз, підвищений ризик переломів кісток і дефектів кровотворення. Крім того, у кількох дослідженнях повідомлялося про пошкодження мікросудин кісткового мозку та кровотечі, викликані хіміотерапією у хворих на рак [26].

Georgiou K. R. та співавтори дослідили, що лікування метотрексатом збільшує секрецію білка sFRP-1 (Secreted frizzled-related protein 1) у кістковому мозку, який є основним регулятором передачі сигналів Wnt/ β -катеніну. Сигнальний шлях Wnt/ β -катеніну забезпечує диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин по остеогенній або адипогенній лінії. Було встановлено, що хіміотерапія МТ спричиняє посилення адипогенезу за рахунок остеогенезу, що зумовлено ослабленою передачею сигналів Wnt [27].

Дослідження Reumanfar Y. та співавторів на моделях щурів показали, що інтенсивне лікування високими дозами МТ, які призначають для лікування дитячого раку, зменшує формування трабекулярної кістки, збільшує резорбцію кісткової тканини за рахунок збільшення утворення та активності остеокластів, а також посилює адипогенез за рахунок остеогенезу з клітин стромы кісткового мозку. Було встановлено, що терапія МТ

викликає підвищення експресії білка внутрішньоклітинного домену Notch2, який має вирішальне значення у розвитку втрати кісткової маси та розвитку ожиріння кісткового мозку. Досліджено, що введення специфічних нейтралізуючих антитіл проти Notch2 може захистити мікроциркуляторну систему кістки від пошкодження та регресії, спричинених МТ [28].

Su Y.W. та співавтори дослідили, що хіміотерапія метотрексатом спричиняє дефіцит вітаміну D, порушення росту кісткової тканини, втрату кісткової маси та змінений метаболізм вітаміну D у кишечнику, що пов'язано з пошкодженням кишечника. Водночас додавання вітаміну D пригнічує індуквану метотрексатом втрату кісткової маси завдяки його ефекту пригнічення індукованої метотрексатом лізису кістки. Це дослідження дало експериментальні докази ефективності добавок вітаміну D у запобіганні втраті кісткової маси, спричиненій лікуванням МТ [29].

Хіміотерапія МТ порушує гомеостаз між резорбцією кісткової тканини та її формуванням шляхом збільшення щільності та активності остеокластів у кістках. У наукових дослідженнях Zhao Z. та співавторів встановлено, що в умовах лікування МТ хемокіни і прозапальні цитокіни, такі як TNF- α і активатор рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В (RANKL) відіграють важливу роль в основі посиленого утворення та резорбції остеокластів [30].

Дослідження на тваринних моделях демонструють, що високі дози МТ можуть пошкоджувати клітини-попередники кісток, пригнічувати проліферацію остеобластів і посилювати резорбцію кісток [31].

Лікування МТ спричиняє втрату кісткової маси. Це підтверджують роботи Kanagawa H., який встановив, що в умовах дії МТ відмічається значне зменшення висоти первинної спонгіозної та об'єму трабекулярної кістки. МТ пригнічує остеогенну диференціацію та посилює адипогенез стромальних клітин кісткового мозку. Терапія МТ призводить до зниження щільності остеобластів та зростання щільності остеокластів, активації остеокластогенезу в кістковому мозку та експресії прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF- α , зростання співвідношення RANKL/OPG у кістці [32].

Однак одним із найскладніших аспектів хіміотерапії є пов'язані з нею побічні ефекти багатьох органів, включаючи серйозні довгострокові дефекти скелета, які можуть негативно вплинути на якість життя пацієнтів [33]. Експериментальні дослідження на щурах продемонстрували, що хіміотерапія МТ, яка зазвичай використовується в дитячій онкології, значно зменшує товщину ростової пластини. Крім того, було виявлено, що хіміотерапія МТ пригнічує проліферацію хондроцитів і збільшує апоптоз хондроцитів. Таким чином, припускають, що дисфункція пластини росту,

спричинена хіміотерапією МТ, спричиняє зупинку росту кісток [34]. Крім того, попередні дослідження на щурах виявили значне зменшення об'єму метафіза трабекулярної кістки, особливо у вторинній спонгіозі та значне збільшення вмісту жиру в кістковому мозку після хіміотерапії МТ. У наукових працях Lee A. M. та співавторів досліджено, що прямий шкідливий вплив МТ на остеобласти, преостеобласти, стромальні клітини-попередники кісткового мозку, а також на остецити перешкоджає нормальному формуванню кісток, балансу остеогенезу/адипогенезу стромальних клітин-попередників кісткового мозку та ремоделюванню кістки [35].

Вплив МТ на метаболізм кісткової тканини у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями є маловивченим. Відомо, що зазначена група хворих потребують тривалого призначення даного препарату у значно менших дозах [36]. У літературі доступні лише поодинокі статті про зміни регуляції метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з ревматоїдним артритом. При активному ревматоїдному артриті встановлено посилення резорбції кісткової тканини і зниження кісткоутворення. El Miedany та співавтори встановили, що при лікуванні МТ відмічалось зниження резорбції кісткової тканини, що може бути наслідком зниження активності захворювання [37]. У наукових роботах Abolmaali S.S. та співавторів зазначено, що терапія МТ викликає зниження локальної експресії RANKL та співвідношення RANKL/OPG. При цьому, науковці не спостерігали змін у експресії OPG [38].

У роботах Robin F. та співавторів описана остеопатія метотрексату, яка зазвичай зустрічається при застосуванні тривалої низької дози препарату при лікуванні ревматоїдного або псоріазного артритів, проте є випадки і при застосуванні високих доз МТ при гострому лейкозі. Остеопатія метотрексату проявляється тріадою симптомів: біль у кістках, остеопороз та виникненням „атипових переломів”, які є нетиповим для остеопоротичних переломів та несуть навантаження тіла (кістки гомілки, зона метафіза). Навіть після припинення терапії МТ загоєння переломів може затримуватися, і виникати нові переломи, що вказує на можливий залишковий ефект МТ на Osteoутворюючі кісткові клітини (остеобласти), потенційно залежні від дози. [39]. Дослідження, проведені Tresguerres F.G.F. та співавторами на тваринних моделях щурів встановили, що остеопатія метотрексату зумовлена збільшенням кількості апоптотичних остеоцитів у метафізі великогомілкової кістки, що пов'язане із збільшенням кількості остеокластів та трабекулярною втратою кісткової тканини [40].

Дослідження Olsen N. J. та співавтори встановили, що МТ індукуює експресію прозапальних цитокінів у моноцитарних клітинах (медіаторів

запалення IL-6 та IL-1) та активацію ядерного фактора каппа В (NF-kB), що опосередковує відому токсичність МТ, включаючи пневмоніт, мукозит та зниження мінеральної щільності кісток, яке спостерігається після тривалого лікування препаратом [41]. При цьому прозапальні цитокіни IL-6, IL-11 виконують роль факторів росту попередників остеокластів і, тим самим, опосередковано посилюють процеси резорбції кісткової тканини, тоді як IL-1В, ФНП (фактор некрозу пухлин) стимулюють етапи дозрівання остеокластів, що безпосередньо беруть участь у цих процесах.

У наукових працях Świerkot J. та співавторів досліджено про зниження маркерів резорбції кісткової тканини під час терапії МТ. У пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували МТ, спостерігалось збільшення співвідношення OPG/RANKL після 6-ти місяців лікування МТ. Переважання RANKL над OPG збільшує резорбцію кісткової тканини, тоді як переважання OPG над RANKL знижує таку активність [42].

Підсумок

Отже, лікування метотрексатом негативно впливає на процеси фізіологічної регенерації, що проявляється сповільненим формуванням трабекулярної кістки, посиленням резорбції кісткової тканини, розвитком ожиріння у кістковому мозку, та має інгібуючий вплив на репаративну регенерацію, що проявляється затримкою формування кісткового регенерату в ділянці перелому, зниженням мінералізації травмованих довгих трубчастих кісток скелету.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфологічні аспекти експериментальної патології внутрішніх органів та опорно-рухового апарату» (номер державної реєстрації 0123U101135).

Літературні джерела References

1. Valerio V, Kwok M, Loewen H, Winkler J, Mody GM, Scuccimarri R, Colmegna I. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2021;40:1259-1271. DOI:10.1007/s10067-020-05363-2
2. Wang H, Zheng H, Ma Y. Drug treatment of ankylosing spondylitis and related complications: an overlook review. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):2279285-2272285. DOI: 10.21037/apm-20-277
3. Athanassiou P, Athanassiou L. Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life*. 2023;13(7):1496. DOI:10.3390/life13071496
4. Van de Meeberg MM, Fidler HH, Oldenburg B, Sundaresan J, Struys EA, Montazeri NS, Tielemans M. Therapeutic drug monitoring of methotrexate in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2023;58(11-12):1151-1162. DOI:10.1111/apt.17719
5. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(1):224-233. DOI:10.1097/MIB.0000000000000589
6. Baggio S, Garzon S, Russo A, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303:259-268. DOI:10.1007/s00404-020-05749-2
7. Shouman MT, Mansour OM, El Gammal MM, Abdel-Fattah RM, Samra MA, Elhaddad AM,

- Mahmoud HK. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host-disease prophylaxis compared to methotrexate-cyclosporine a in matched-related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2023;16(4):379-387. DOI: 10.56875/2589-0646.1065
8. Mansour A, Mahmoud MY, Bakr AF, Ghoniem MG, Adam FA, El-Sherbiny IM. Dual-enhanced pluronic nanoformulated methotrexate-based treatment approach for breast cancer: Development and evaluation of in vitro and in vivo efficiency. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2668. DOI:10.3390/pharmaceutics14122668
9. Levêque D, Becker G, Toussaint E, Fornecker LM, Paillard C. Clinical pharmacokinetics of methotrexate in oncology. *International journal of Pharmacokinetics*. 2017;2(2):137-147. DOI:10.4155/ipk-2016-0022
10. Villanueva G, Guscott M, Schaiquevich P, Sampor C, Combs R, Tentoni N, Howard S. A systematic review of high-dose methotrexate for adults with primary central nervous system lymphoma. *Cancers*. 2023;15(5):1459. DOI:10.3390/cancers15051459
11. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, Golocorbin-Kon S. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Molecular biology reports*. 2020;47:4699-4708. DOI:10.1007/s11033-020-05481-9
12. Hryvkova LV. [High-dose methotrexate-containing antitumor chemotherapy]. *Practical oncology*. 2021;4(1):30-38. Ukrainian.

DOI:10.22141/2663-3272.4.1.2021.229869

13. Strazzulla LC, Cronstein BN. Regulation of bone and cartilage by adenosine signaling. *Purinergic Signalling*. 2016;12:583–593. DOI:10.1007/s11302-016-9527-2

14. Leonardo N, Lester S, Graham M, Barrett C, Whittle S, Rowett D, Hill CL. Selection and perception of methotrexate treatment information in people with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;23(6):805-812. DOI: 10.1111/1756-185X.13833

15. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Methotrexate an old drug with new tricks. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(20):5023. DOI:10.3390/ijms20205023

16. Zhang Y, Sun L, Chen X, Zhao L, Wang X, Zhao Z, Mei S. A systematic review of population pharmacokinetic models of methotrexate. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2022;47(2):143-164. DOI:10.1007/s13318-021-00737-6

17. Campbell JM, Bateman E, Stephenson MD, Bowen JM, Keefe DM, Peters MDJ. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;78(1):27–39.

18. Dalix E, Maalouf M, Peyroche S, Vanden-Bossche A, Arthaud CA, Hodin S, Marotte H. Similar effect of co-administration of methotrexate and folic acid for the treatment of arthritis compared to separate administration. *Rheumatology*. 2023;62(4):1706-1710. DOI:10.1093/rheumatology/keac579

19. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, Rahaf H. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. 2022;14(9):29518. DOI 10.7759/cureus.29518

20. Robin F, Cadiou S, Albert JD, Bart G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Methotrexate osteopathy: five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2021;32:225–232. DOI:10.1007/s00198-020-05664-x

21. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*. 2018;158:502-516. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.09.027

22. Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Zaorsky NG. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2022;158:115783. DOI:10.1016/j.bone.2020.115783

23. Marongiu G, Dolci A, Verona M, Capone A. The biology and treatment of acute long-bones diaphyseal fractures: Overview of the current options for bone healing enhancement. *Bone reports*. 2020;12:100249. DOI:10.1016/j.bonr.2020.100249

24. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Budington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist*. 2016;21(12):1471-1482. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0164

25. Yang V, Gouveia MJ, Santos J, Koksche B, Amorim I, Gärtner F, Vale N. Breast cancer: insights in disease and influence of drug methotrexate. *RSC Medicinal Chemistry*. 2020;11(6):646-664.

26. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, et al. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors—a systematic review. *BMC Cancer*. 2022;22:267. DOI:10.1186/s12885-021-09145-0

27. Georgiou KR, Nadhanan RR, Fan CM, Xian CJ. Methotrexate-induced bone marrow adiposity is mitigated by folinic acid supplementation through the regulation of Wnt/ β -catenin signalling. *Journal of Cellular Physiology*. 2015;230(3):648-656. DOI:10.1002/jcp.24788

28. Peymanfar Y, Su Y-W, Hassanshahi M, Xian CJ. Therapeutic Targeting Notch2 Protects Bone Micro-Vasculatures from Methotrexate Chemotherapy-Induced Adverse Effects in Rats. *Cells*. 2022;11(15):2382. DOI:10.3390/cells11152382

29. Su YW, Lee AM, Xu X, Hua B, Tapp H, Wen XS, Xian CJ. Methotrexate Chemotherapy Causes Growth Impairments, Vitamin D Deficiency, Bone Loss, and Altered Intestinal Metabolism—Effects of Calcitriol Supplementation. *Cancers*. 2023;15(17):4367. DOI:10.3390/cancers15174367

30. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, Liu Y. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 2022;150:113074. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113074

31. Fan C, Georgiou KR, King TJ, Xian CJ. Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. Article ID 903097, 8 p. <https://doi.org/10.1155/2011/903097>

32. Kanagawa H, Masuyama R, Morita M, Sato Y, Niki Y, Kobayashi T, Miyamoto T. Methotrexate inhibits osteoclastogenesis by decreasing RANKL-induced calcium influx into osteoclast progenitors. *J Bone Miner Metab*. 2016;34:526–531. DOI:10.1007/s00774-015-0702-2

33. Pountos I, Giannoudis PV. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(5):535-545. DOI:10.1080/14740338.2017.1310839

34. Zhang Y, Liu L, Pillman KA, Hayball J, Su Y-W, Xian CJ. Differentially expressed miRNAs in bone after methotrexate treatment. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(1):965-982. DOI: 10.1002/jcp.30583

35. Lee AM, Shandala T, Soo PP, Su YW, King TJ, Chen KM, Xian CJ. Effects of resveratrol supplementation on methotrexate chemotherapy-induced

bone loss. *Nutrients*. 2017;9(3):255. DOI: 10.3390/nu9030255

36. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, Ridker PM. Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2020;172(6):369-380. DOI: 10.7326/M19-3369

37. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020;15:1-8. DOI: 10.1007/s11657-020-00827-z

38. Abolmaali SS, Tamaddon AM, Dinarvand RA. Review of therapeutic challenges and achievements of methotrexate delivery systems for treatment of cancer and rheumatoid arthritis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013;71:1115–1130. DOI:10.1007/s00280-012-2062-0

39. Robin F, Cadiou S, Albert JD, Bart G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Methotrexate osteopathy: five

cases and systematic literature review. *Osteoporosis International*. 2020;1-8. DOI:10.1007/s00198-020-05664-x

40. Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega JA, Tresguerres IF. The osteocyte: a multifunctional cell within the bone. *Ann Anat Anz*. 2020;227:151422. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.151422

41. Olsen NJ, Spurlock CF, Aune TM. Methotrexate induces production of IL-1 and IL-6 in the monocytic cell line U937. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):1-8. DOI:10.1186/ar4444

42. Świerkot J, Gruszecka K, Matuszewska A, Wiland P. Assessment of the effect of methotrexate therapy on bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2015;63:397-404. DOI: 10.1007/s00005-015-0338-x

Бумейстер В.І., Сікора В.З., Рябенко Т.В., Ярмоленко О.С., Дмитрук С.М., Кіптенко Л.І., Понірко А.О., Теслик Т.П. Дослідження впливу метотрексату на кістковий метаболізм.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В огляді висвітлюються особливості впливу метотрексату на процеси фізіологічної та репаративної регенерації кісткової тканини. Метотрексат широко призначається для лікування значної кількості хвороб, перебіг яких може ускладнюватися виникненням переломів. Особливістю застосування препарату є тривалий період призначення. **Мета.** Дослідити вплив метотрексату на процеси фізіологічної та репаративної регенерації кісткової тканини. **Методи.** Був проведений широкий аналіз сучасних літературних наукових даних щодо впливу метотрексату на процеси фізіологічної та репаративної регенерації кісткової тканини у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Результати.** Лікування метотрексатом негативно впливає на процеси фізіологічної регенерації, що проявляється сповільненням формування трабекулярної кістки, посиленням резорбції кісткової тканини, розвитком ожиріння у кістковому мозку, та має інгібуючий вплив на репаративну регенерацію, що проявляється затримкою формування кісткового регенерату в ділянці перелому, зниженням мінералізації травмованих довгих трубчастих кісток скелету. **Підсумок.** Метотрексат викликає сповільнення процесів фізіологічної та репаративної регенерації, що при тривалому його призначенні призводить до розвитку остеопорозу та затримки загоєння переломів кісток.

Ключові слова: метотрексат, фізіологічна та репаративна регенерація кісток, онкологія, ревматоїдний артрит.