

INVESTIGATION OF AN ORAL GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS MOUSE MODEL

Chuong Thi Ngoc Hieu¹, Ha Quang Thanh¹,
Mai Thanh Chung², Bui Thanh Phong², Chung Thi My Duyen^{3*}

¹Ho Chi Minh City Biotechnology Center-2374 Do Muoi, Trung My Tay Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Hong Bang International University-215 Dien Bien Phu, Gia Dinh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Faculty of Traditional Medicine - University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City -
211B Hoang Van Thu, Phu Nhuan Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 29/05/2025

Revised: 01/07/2025; Accepted: 09/01/2026

ABSTRACT

Objective: This study investigated biochemical parameters in osteoporosis mouse model induced by prolonged glucocorticoid administration.

Materials and methods: Mice were orally administered prednisone at doses of 5, 10, and 20 mg/kg/day continuously for 6 and 8 weeks. Biochemical parameters, including bone weight, ash weight, bone phosphorus and calcium content were evaluated. The model's responsiveness (optimal dose/duration) to the anti-osteoporosis drug alendronate (5 mg/kg) was also assessed at 4 weeks post-prednisone treatment.

Results: Prednisone administration significantly reduced bone weight, ash weight, bone phosphorus and calcium content, with the most pronounced effects observed at the 20 mg/kg dose over 8 weeks. Alendronate treatment at dose 5mg/kg effectively increased these parameters, restoring bone health indicators.

Conclusion: The mouse model of prednisone-induced osteoporosis (20 mg/kg/day for 8 weeks) is suitable for evaluating the anti-osteoporosis efficacy of drugs and formulations in preclinical research.

Keywords: Glucocorticoid-induced osteoporosis, alendronate, prednisone, phosphorus content in bone, calcium content in bone,

*Corresponding author

Email: duychung86@gmail.com Phone: (+84) 938239909 DOI: 10.52163/yhc.v67i1.4158

KHẢO SÁT MÔ HÌNH GÂY LOÃNG XƯƠNG TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG BẰNG GLUCOCORTICOID ĐƯỜNG UỐNG

Chương Thị Ngọc Hiếu¹, Hà Quang Thanh¹,
Mai Thành Chung², Bùi Thanh Phong², Chung Thị Mỹ Duyên^{3*}

¹Trung Tâm Công Nghệ Sinh Học-2374 Đỗ Mười, P. Trung Mỹ Tây, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng-215 Điện Biên Phủ, P. Gia Định, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Khoa YHCT - ĐHY Dược TP Hồ Chí Minh-221B Hoàng Văn Thụ, P. Phú Nhuận, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận: 29/05/2025

Ngày sửa: 01/07/2025; Ngày đăng: 09/01/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát các chỉ tiêu sinh hóa của chuột trong mô hình gây loãng xương thực nghiệm do sử dụng dài ngày glucocorticoid.

Đối tượng và phương pháp: Chuột được cho uống prednison ở các liều 5, 10 và 20 mg/kg/ngày liên tục trong 6 và 8 tuần. Sau đó, chuột được đánh giá các chỉ tiêu về sinh hóa như trọng lượng xương, trọng lượng tro và hàm lượng phospho và canxi của xương. Đồng thời, khảo sát đáp ứng của mô hình (liều và thời gian tối ưu nhất) với thuốc điều trị loãng xương alendronat liều 5 mg/kg tại thời điểm 4 tuần sau khi uống prednison.

Kết quả: Việc sử dụng prednison làm giảm các chỉ tiêu trọng lượng xương, trọng lượng tro và hàm lượng phospho và canxi của xương điển hình nhất là ở liều prednison 20 mg/kg trong 8 tuần. Việc cho uống alendronate liều 5 mg/kg có tác dụng làm tăng trọng lượng xương, trọng lượng tro và hàm lượng phospho và canxi của xương chuột.

Kết luận: Mô hình chuột cho uống prednison liều 20 mg/kg/ngày trong 8 tuần có thể sử dụng để đánh giá tác dụng phòng chống loãng xương của các thuốc và chế phẩm trong nghiên cứu.

Từ khóa: Loãng xương do glucocorticoid, alendronat, prednisone, hàm lượng phospho trong xương, hàm lượng canxi trong xương,...

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh lý chuyển hóa xương đặc trưng bởi sự suy giảm mật độ khoáng xương và rối loạn vi cấu trúc mô xương, dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương tự phát. Trong đó, loãng xương do glucocorticoid là nguyên nhân thứ phát phổ biến nhất, chiếm 20-30% trường hợp gãy xương liên quan đến thuốc. Glucocorticoid là nhóm thuốc ức chế miễn dịch mạnh, được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp và hen phế quản. Tuy nhiên, ngay ở liều thấp nó có thể gây mất xương nhanh chóng (5-15% BMD) trong 3-6 tháng đầu, đặc biệt tại xương đốt sống và xương đùi. Tại Việt Nam, tỷ lệ lạm dụng glucocorticoid không kê đơn trong điều trị các bệnh cơ xương khớp vẫn ở mức báo động (82-94%), đặc biệt ở nhóm bệnh nhân cao tuổi [1]

Mô hình thử nghiệm trên động vật đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu y sinh nhờ thử nghiệm đồng đều và cho phép thử nghiệm rộng rãi hơn. Việc lựa chọn mô hình động vật phù hợp cho nghiên cứu loãng xương giúp hạn

chế những rào cản thường gặp khi thực hiện trên người, như chi phí cao, thời gian kéo dài hoặc tác động đến hành vi con người [2]. Trong số các loài vật thí nghiệm, chuột nổi bật nhờ khả năng sinh sản nhanh và vòng đời ngắn, trở thành công cụ lý tưởng để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc trong giai đoạn tiền lâm sàng. Nghiên cứu này tập trung phân tích đặc điểm sinh hóa ở chuột nhắt trắng sau khi gây loãng xương bằng prednison kéo dài, qua đó xác định liều và thời gian tối ưu để xây dựng mô hình mô phỏng bệnh lý loãng xương.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng cái chủng Swiss albino, 15 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 40 ± 2 g, được cung cấp bởi Viện Vắc-xin và Sinh phẩm Y tế - TP Nha Trang. Chuột được nuôi ở nhiệt độ phòng (25 ± 2 °C), chu kỳ chiếu sáng 12 giờ

*Tác giả liên hệ

Email: duychung86@gmail.com Điện thoại: (+84) 938239909 DOI: 10.52163/yhc.v67i1.4158

sáng/tối theo sinh lý của chuột với nước uống đầy đủ và thức ăn viên tiêu chuẩn được cung cấp từ Viện Vắc-xin và Sinh phẩm Y tế - TP Nha Trang. Chuột được nuôi ổn định 1 tuần trước khi thử nghiệm. Thể tích tiêm hay cho uống ở chuột là 10 ml/kg trọng lượng chuột.

Toàn bộ quy trình nghiên cứu gồm chế độ chăm sóc và thử nghiệm đều được thực hiện theo đúng quy định trong tài liệu “Hướng dẫn quản lý hoạt động sử dụng động vật thí nghiệm” do Bộ Khoa học và Công nghệ ban hành [5].

2.2. Thiết kế thí nghiệm

2.2.1. Khảo sát liều và thời gian cho uống prednison

Chuột được cho uống nước cất (Nhóm sinh lý) hoặc prednison (APO-Prednison 5 mg, Apotex, Canada, Nhóm bệnh lý) với các liều 5, 10 và 20 mg/kg trọng lượng chuột hàng ngày và liên tục trong 6 và 8 tuần.

Vào ngày cuối cùng của thí nghiệm chuột được gây mê bằng đá khô CO₂, và mổ thu nhận xương đùi. Mẫu xương đùi trái được thu nhận để đánh giá các chỉ tiêu về trọng lượng xương, tro xương, hàm lượng canxi và phospho [3].

2.2.2. Khảo sát đáp ứng của mô hình với thuốc đối chiếu

Chuột được cho uống nước cất (Nhóm sinh lý) hoặc prednison (Nhóm bệnh lý và Nhóm đối chiếu) với liều tối ưu nhất (5, 10 hoặc 20 mg/kg) trọng lượng chuột hàng ngày và liên tục trong khoảng thời gian tối ưu nhất (6 hoặc 8 tuần). Vào tuần thứ 4 của thí nghiệm, Nhóm đối chiếu được cho uống alendronat liều 5 mg/kg (Alendronate sodium, Sigma-Aldrich) hàng ngày cho đến hết thí nghiệm. Cho uống nước cất tương tự ở Nhóm bệnh lý.

2.3. Các phương pháp phân tích

2.3.1. Khảo sát tỉ lệ trọng lượng xương và tỉ lệ tro xương

Xương đùi được thu nhận và loại bỏ lông, da và cơ xung quanh bằng nhíp và kéo nhỏ. Sau khi được cân trọng lượng tươi, xương đùi trái được tiến hành sấy ở nhiệt độ 105 °C đến trọng lượng không đổi, ghi nhận trọng lượng khô. Tiếp theo xương được nung ở nhiệt độ 550 °C trong 4 giờ để loại bỏ các chất hữu cơ, cân trọng lượng phần tro xương.

2.3.2. Xác định hàm lượng phospho của xương chuột bằng phương pháp so màu

Hàm lượng phospho được xác định dựa trên qui trình phân tích chuẩn xác định hàm lượng phosphorus bằng phương pháp quang phổ [4]. Phần tro xương đùi được hòa tan trong 10 ml HCL 1M. Hút 0,01 ml dung dịch tro xương vào ống nghiệm, thêm 1,5 ml nước cất và 2 ml natri molybdat (acid ascorbic thêm vào làm tác nhân khử), lắc đều. Đun cách thủy các ống nghiệm 15 phút sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm nước cất vừa đủ 10 ml. Cường độ màu của phức màu xanh da trời (MoO₄²⁻MoO₃H₃PO₄) được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 823 nm. Sau đó thiết lập đường chuẩn phospho ($y = 0,8131 + 0,0074x$ với $R^2 = 0,9998$) dựa vào đó xác định được hàm lượng phospho của xương

$$X = (D/N)/1000 \times W$$

X: hàm lượng phospho trong xương (mg)

D: nồng độ phospho trong dung dịch đo (mg/l)

N: % dịch xương trong dung dịch đo (0,2%)

W: thể tích dịch chiết HCL 1M dùng hòa tan xương (10 ml)

2.3.3. Xác định hàm lượng canxi của xương chuột

Hàm lượng canxi trong xương được xác định bằng phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử, đây là phương pháp phân tích phổ để định lượng các nguyên tố hóa học dựa vào sự hấp thụ bức xạ quang học bởi các nguyên tử tự do ở trạng thái khí. Mẫu được vô cơ hóa và hòa tan trong dung dịch HCL trước đó được sử dụng để chạy máy. Hàm lượng canxi được suy ra từ phương trình đường chuẩn xây dựng với nồng độ từ 0,25 đến 2,5 mg/l. Từ đó tính được nồng độ canxi trong dung dịch và suy ra hàm lượng canxi dựa trên công thức:

$$Y = (C/1000) \times W$$

Y: hàm lượng canxi trong xương (mg)

C: nồng độ canxi trong dung dịch xương (mg/l)

W: thể tích dịch chiết HCL 1M dùng hòa tan xương (10 ml)

2.5. Đánh giá kết quả

Các kết quả thu được trong các thử nghiệm được biểu thị bằng số trung bình $M \pm SEM$ (Standar Error of The Mean: sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý kết quả thống kê dựa vào phép kiểm One-way ANOVA phù hợp cho nhiều nhóm với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$) bằng phần mềm SigmaStat 3.5.

3. KẾT QUẢ

3.1. Khảo sát liều và thời gian cho uống prednison

3.1.1. Khối lượng xương khô và khối lượng tro xương

Bảng 1. Khối lượng khô và tro của xương chuột uống prednison sau 6 và 8 tuần thí nghiệm

Thời gian		
Lô (n=8)	Khối lượng xương khô (mg)	Khối lượng tro xương (mg)
6 tuần		
Chứng sinh lý	57,9 ± 3,7	38,8 ± 2,4
Prednison 5 mg/kg	54,9 ± 3,4	35,2 ± 2,5
Prednison 10 mg/kg	52,7 ± 3,9	34,1 ± 2,6
Prednison 20 mg/kg	54,4 ± 4,1	35,4 ± 3,0
8 tuần		
Chứng sinh lý	57,1 ± 2,1	37,1 ± 1,8
Prednison 5 mg/kg	49,5 ± 1,7*	31,8 ± 1,5*
Prednison 10 mg/kg	52,7 ± 2,2	33,4 ± 1,4
Prednison 20 mg/kg	48,2 ± 2,0*	31,1 ± 1,4*

*: $p < 0,05$ so với sinh lý cùng thời gian cho uống

Khối lượng xương của cả 2 nhóm uống prednison trong 6 và 8 tuần đều giảm so với lô chứng sinh lý, tuy nhiên chỉ có ở nhóm cho uống prednison với liều 5 mg/kg và liều 20 mg/kg trong 8 tuần mới đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý, trong đó lô sử dụng prednison liều 20 mg/kg trong 8 tuần đạt giá trị suy giảm cao nhất.

3.1.2. Hàm lượng canxi và phospho trong xương

Bảng 2. Hàm lượng canxi và phospho trong xương chuột uống prednison sau 6 và 8 tuần

Thời gian		
Lô (n=8)	Hàm lượng canxi (mg)	Hàm lượng phospho (mg)
6 tuần		
Chứng sinh lý	12,25 ± 0,67	6,23 ± 0,43
Prednison 5 mg/kg	10,49 ± 0,77	5,69 ± 0,40
Prednison 10 mg/kg	10,02 ± 0,65*	5,62 ± 0,42
Prednison 20 mg/kg	9,43 ± 0,69*	5,15 ± 0,23
8 tuần		
Chứng sinh lý	10,21 ± 0,31	5,86 ± 0,27
Prednison 5 mg/kg	9,77 ± 0,32	5,04 ± 0,23*
Prednison 10 mg/kg	10,47 ± 0,66	5,08 ± 0,23
Prednison 20 mg/kg	8,73 ± 0,36*	4,79 ± 0,18*

*: $p < 0,05$ so với sinh lý cùng thời gian cho uống

Hàm lượng canxi trong xương giảm dần theo liều prednison ở nhóm 6 tuần và đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ở lô cho uống prednison liều 10 mg/kg và 20 mg/kg. Ở nhóm uống prednison trong 8 tuần hàm lượng canxi giảm ở cả 2 lô cho uống prednison ở liều 5 mg/kg và 20 mg/kg nhưng chỉ đạt ý nghĩa thống kê ở lô prednison liều 20 mg/kg và đây cũng là liều gây giảm mạnh nhất trong tất cả các lô ở 2 nhóm 6 và 8 tuần thử nghiệm. Hàm lượng phospho trong xương ở tất cả các lô uống prednison đều giảm so với nhóm chứng sinh lý và đạt ý nghĩa thống kê ở 2 lô cho uống prednison liều 5 và 20 mg/kg trong 8 tuần, trong đó liều prednison 20 mg/kg đạt giá trị giảm mạnh nhất trong tất cả các lô thử nghiệm.

3.1.3. Tổng hợp các chỉ tiêu phân tích

Bảng 3. Các chỉ tiêu liên quan đến loãng xương ở chuột uống prednison sau 6 và 8 tuần.

Thời gian				
Liều Prednison	Khối lượng xương khô (mg)	Khối lượng tro xương (mg)	Hàm lượng canxi (mg)	Hàm lượng phospho (mg)
6 tuần				
5 mg/kg	-	-	-	-
10 mg/kg	-	-	+	-
20 mg/kg	-	-	+	-
8 tuần				
5 mg/kg	+	+	-	+
10 mg/kg	-	-	-	-
20 mg/kg	+	+	+	+

+: Có sự thay đổi đạt ý nghĩa thống kê.,

- : Không có sự thay đổi đạt ý nghĩa thống kê

Dựa vào các chỉ tiêu sinh hóa ở Bảng 3 từ đó chọn được phát đồ cho uống prednison liều 20 mg/kg trong khoảng thời gian 8 tuần là tối ưu nhất để mô phỏng tình trạng loãng xương trên chuột. Đây là khoảng liều và thời gian tối ưu để khảo sát đáp ứng của thuốc đối chiếu là alendronat.

3.2. Khảo sát đáp ứng của mô hình với thuốc đối chiếu

3.2.1. Khối lượng xương khô và khối lượng tro xương

Bảng 4. Trọng lượng xương khô và khối lượng tro xương ở chuột bị gây loãng xương và được điều trị bằng alendronat

Lô (n=8)	Khối lượng xương khô (mg)	Khối lượng tro xương (mg)
Chứng sinh lý	60,7 ± 1,8	39,7 ± 1,3
Chứng bệnh lý (Pred 20 mg/kg/8 tuần)	48,2 ± 1,8*	30,0 ± 1,2*
Đối chiếu (Pred 20 mg/kg/8 tuần + alendronat)	57,1 ± 1,6#	36,5 ± 0,9#

*: $p < 0,05$ so với chứng sinh lý,

#: $p < 0,05$ so với chứng bệnh lý

Cả 2 chỉ tiêu về khối lượng khô và khối lượng tro ở nhóm chứng bệnh lý đều giảm so với nhóm sinh lý, ở lô điều trị với thuốc đối chiếu các chỉ tiêu này có sự phục hồi đạt ý nghĩa thống kê về gần như mức bình thường (lô chứng sinh lý). Điều này cho thấy alendronat có tác dụng ngăn ngừa sự suy giảm của các thành phần cấu tạo nên xương (biểu hiện qua khối lượng xương khô), tổng các thành phần vô cơ (biểu hiện qua khối lượng tro xương).

3.2.2. Hàm lượng canxi và phospho trong xương

Bảng 5. Hàm lượng canxi, phospho ở chuột bị gãy loãng xương và được điều trị bằng alendronat

Lô (n=8)	Hàm lượng canxi (mg)	Hàm lượng phospho (mg)
Chứng sinh lý	15,09 ± 0,63	4,75 ± 0,16
Chứng bệnh lý (Pred 20 mg/kg/8 tuần)	10,64 ± 0,29*	3,39 ± 0,11*
Đối chiếu (Pred 20 mg/kg/8 tuần + alendronat)	13,07 ± 0,31#	4,26 ± 0,10#

*: $p < 0,05$ so với chứng sinh lý,

#: $p < 0,05$ so với chứng bệnh lý

Hàm lượng canxi và phospho trong xương ở lô chứng bệnh lý giảm đáng kể khác biệt về mặt thống kê so với lô chứng sinh lý, trong khi đó ở nhóm điều trị với alendronate thì hàm lượng canxi và phospho trong xương đều tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý.

4. BÀN LUẬN

Khối lượng xương đo lường tổng lượng mô xương đã khoáng hóa, liên quan trực tiếp đến độ bền cơ học của xương. Trong loãng xương, sự suy giảm khối lượng xương phản ánh quá trình mất khoáng và phá hủy cấu trúc vi mô của xương. Ở mô hình chuột, việc sử dụng glucocorticoid gây ức chế hoạt động tạo cốt bào (osteoblast) và kích thích hủy cốt bào (osteoclast), dẫn đến giảm khối lượng xương đặc trưng, nhất là ở xương xốp (trabecular bone) [6]. Tro xương là phần khoáng chất còn lại sau khi đốt cháy các thành phần hữu cơ (như collagen) ở nhiệt độ cao. Giá trị này đánh giá trực tiếp hàm lượng khoáng chất (chủ yếu là calcium và phosphorus) trong xương. Trong loãng xương do glucocorticoid, sự suy giảm tro xương phản ánh rối loạn chuyển hóa canxi và phospho, thường do tác động ức chế hấp thu canxi ở ruột và tăng bài tiết phospho qua thận [7]. Khối lượng xương khô và tro xương ở mô hình sử dụng prednison đường uống giảm đáng kể ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh lý. Ngoài ra, hai giá trị này còn tỉ lệ thuận chặt chẽ với nhau biểu thị cho tính tương quan hợp lý giữa các chỉ tiêu. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ajay K và cộng sự (2010), trong nghiên cứu của mình tác giả cũng dựa vào chỉ tiêu về khối lượng xương khô và tro để đánh giá mức độ loãng xương trên mô hình chuột sử dụng glucocorticoid và cho thấy sự suy giảm 2 giá trị khối lượng này ở nhóm bệnh lý [8]. Một nghiên cứu khác sử dụng prednisolon để gây loãng xương trên chuột của K. Hara (1993) cũng cho thấy sự suy giảm đáng kể ý nghĩa thống kê khối lượng khô của xương đùi chuột ở lô chuột có sự mất xương do xử lý với prednisolon [9].

Định lượng canxi và phospho trong xương là một phần quan trọng trong các nghiên cứu loãng xương, hai khoáng chất này chiếm khoảng 80% thành phần vô cơ của xương, tạo nên cấu trúc hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ – yếu tố quyết định độ cứng và khả năng chịu lực của xương. Mất

cân bằng tỷ lệ canxi và phospho phản ánh rối loạn quá trình khoáng hóa xương, thường gặp trong loãng xương do glucocorticoid hoặc thiếu hụt dinh dưỡng [10]. Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy việc cho uống prednison làm suy giảm hai giá trị này, kết quả cũng tương tự nghiên cứu của Weinstein và cộng sự (1998), chuột được uống prednison liều 20 mg/kg/ngày trong 8 tuần làm giảm hàm lượng canxi và phospho xương so với nhóm đối chứng [11].

Alendronat một bisphosphonate thế hệ thứ ba, là thuốc hàng đầu trong điều trị loãng xương do glucocorticoid nhờ cơ chế ức chế hủy xương và bảo tồn mật độ khoáng xương. Kết quả nghiên cứu này cho thấy việc cho uống alendronat giúp phục hồi lại các chỉ tiêu sinh hóa trong xương. Nghiên cứu của Russell (2008) trên mô hình chuột loãng xương do prednison cũng sử dụng alendronat liều 5 mg/kg trong 4 tuần cũng cho thấy sự phục hồi các chỉ tiêu về trọng lượng xương và hàm lượng canxi và phospho trong xương [12].

4. KẾT LUẬN

Mô hình gây loãng xương thực nghiệm bằng cho uống prednison liều 20 mg/kg trong 8 tuần có thể được ứng dụng để sàng lọc các thuốc có tác dụng hỗ trợ trong điều trị các bệnh lý suy hổng quá trình tạo hình xương và tái cấu trúc xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Thị Thanh Hải. Thực trạng sử dụng corticoid trong điều trị bệnh khớp tại Việt Nam. Tạp chí Y học Thực hành. 2020; 12(3): 45–50.
- [2] Jee W, Yao W. Overview: Animal models of osteopenia and osteoporosis. The Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. 2001; 1(3):193-207.
- [3] Hà Quang Thanh. Mô phỏng mô hình gây loãng xương trên chuột nhắt trắng bằng glucocorticoid. [Luận văn Thạc sĩ ĐH KHTN TPHCM]. 2017: 26-27.
- [4] NAFIQAD. Quyết định ban hành qui trình phân tích chuẩn xác định hàm lượng photpho bằng phương pháp quang phổ. Hà Nội. 2011.
- [5] Bộ Khoa học và Công nghệ. Hướng dẫn quản lý hoạt động sử dụng động vật thí nghiệm. Thông tư số 04/2010/TT-BKHCN. 2010.
- [6] Komori T. Animal models for osteoporosis. European Journal of Pharmacology. 2015; (759): 287-294. doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.028.
- [7] Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. Osteoporosis International. 2007; 8(10): 1319-1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
- [8] Malik K., Khaldoyanidi S, Frincke J. 5-Androstene-3beta,7beta,17beta-triol (beta-AET) slows thermal injury induced osteopenia in mice: relation to aging and osteoporosis. PLoS One. 2010; 5 (10) e13566. doi: 10.1371/journal.pone.0013566.

- [9] Hara K., Akiyama Y, Ohkawa I., Tajima T. Effects of menatetrenone on prednisolone-induced bone loss in rats. *Bone*. 1993; 14 (6): 813-818. doi: 10.1016/8756-3282(93)90309-x.
- [10] Boskey L, Coleman R. Aging and bone. *Journal of Dental Research*. 2010; 89(12): 1333-1348. doi: 10.1177/0022034510377791.
- [11] Weinstein R. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *Journal of Clinical Investigation*. 1998; 102(2): 274-282. doi: 10.1172/JCI2799.
- [12] Russell S. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*. 2008; 19(6): 733-759. doi: 10.1007/s00198-007-0540-8.

