

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА. МАРКЕРЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© Кузьмина Д.А., Воронцов П.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Россия Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье приводится обзор литературы по использованию биохимических маркеров костного метаболизма в клинической практике. Биохимические маркеры ремоделирования кости отражают костный гомеостаз, то есть активность остеобластов и остеокластов в физиологических и патофизиологических условиях. Несмотря на то, что биомаркеры чувствительны к множеству эндогенных и экзогенных факторов, костные маркеры возможно использовать для мониторинга терапии остеопороза и профилактики переломов. Сочетание измерения минеральной плотности кости и маркеров резорбции и остеосинтеза потенциально может улучшить раннее выявление лиц с повышенным риском остеопороза. Кроме того, костные маркеры имеют широкое клиническое применение при остеопорозе, почечной остеодистрофии, эндокринологии, гастроэнтерологии, нефрологии, определенных ревматических и онкологических заболеваниях.

Ключевые слова. Биохимические маркеры, костный метаболизм, остеопороз

BIOCHEMICAL METHODS OF ASSESSMENT OF BONE METABOLISM. MARKERS AND THEIR CLINICAL VALUE

© Kusmina D.A., Vorontsov P.V.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Summary The article gives an overview of the literature on the use of biochemical markers of bone metabolism in clinical practice. Biochemical markers of bone turnover reflect bone homeostasis, i.e., the activity of osteoblasts and osteoclasts in both physiological and pathophysiological conditions. Although quite sensitive to a multitude of exogenous and endogenous pre-analytical factors, bone markers are best used in monitoring anti-osteoporosis therapy efficacy and compliance. Combination of BMD measurement by DEXA with biochemical markers of bone turnover levels, at least one bone resorption and one bone formation marker, may potentially improve early detection of individuals at increased risk for bone loss and eventually non-traumatic bone fracture. Furthermore, they have widespread clinical utility in osteoporosis, renal osteodystrophy, endocrinology, gastroenterology, nephrology, certain oncological conditions and rheumatic diseases.

Key words. biochemical markers, bone metabolism, osteoporosis

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современности является остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, что проявляется переломами при незначительной травме [1]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявляется у 34% женщин и 27% мужчин [2]. Частота сниженной минеральной плотности кости (МПК) у детей составляет 16–38% [3].

Для диагностики остеопороза применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорпциометрия (dualenergy X-ray absorptiometry — DXA) [4, 5] и гистоморфометрия кости [6]. DXA оценивает только статические параметры и не дает представления о метаболизме

костной ткани [7], а гистоморфометрия имеет свои ограничения (инвазивность, высокая стоимость и малая доступность). В связи с этим существенно возрос интерес к исследованию биохимических маркеров костного метаболизма [8].

Костная ткань во все возрастные периоды находится в состоянии динамического биологического процесса взаимодействия модулирования и ремодулирования [9]. В норме модулирование и ремодулирование отражают состояние баланса между остеокластами, резорбирующими органический матрикс кости, и остеобластами, отвечающими за его формирование [9, 10]. Моделирование координирует процессы резорбции и остеогенеза, протекающих одновременно в разных участках костной ткани и, тем самым, обуславливает микроструктуру кости в процессе роста или восста-

Таблица 1

Маркеры метаболизма костной ткани [12]

	Маркеры остеогенеза	Маркеры резорбции костной ткани
Плазма крови	Общая щелочная фосфатаза (FA); Костная щелочная фосфатаза (FAO); Остеокальцин (OC); С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP); N-Терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP)	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP). С-терминальный телопептид коллагена I типа (ICTP). β-форма С-терминального телопептида коллагена I типа (β-СТх). N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTх). Костный сиалопротеин (BSP)
Моча		Экскреция кальция с мочой. Гидроксипролин (Hур). Галактозил-гидроксилизин (Ghyl). Пиридинолин (Pud). Дезоксипиридинолин (Dpd). С-терминальный телопептид коллагена I типа (ICTP). α-форма С-терминального телопептида коллагена I типа (α-СТх). β-форма С-терминального телопептида коллагена I типа (β-СТх). N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTх)

новления после повреждения [11]. Ремоделирование включает в себя резорбцию отдельных участков и заполнение дефектов новой костной тканью [10]. В этих процессах в костной ткани высвобождаются свободные аминокислоты и более высокомолекулярные фрагменты белков, которые поступают в кровь и биологические жидкости, где могут быть обнаружены биохимическими методами. Основные биомаркеры метаболизма костной ткани представлены в таблице 1.

МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА

Общая щелочная фосфатаза (FA) — самый часто используемый маркер остеогенеза [12, 13]. У здорового взрослого человека почти половина общей циркулирующей в крови щелочной фосфатазы имеет костное происхождение (костная щелочная фосфатаза (FAO) продуцируется остеобластами), а остальная FA состоит из печеночной фракции (продуцируется гепатоцитами) [14, 15]. FAO инактивирует ингибитор минерализации — пирофосфат [16]. Показатели активности FA изменяются при беременности и патологии печени [17]; при заболеваниях печени этот маркер имеет ограниченное применение [18].

Остеокальцин (OC) является наиболее распространенным неколлагеновым белком межклеточного матрикса в костной ткани, состоящим из 49 аминокислот и секретлируемым зрелыми остеобластами. Уровень ОК повышается при активном формировании костной ткани [19], он коррелирует с показателями гистоморфометрии кости и поэтому, в первую очередь, ОК идентифицирован как маркер остеогенеза [18]. Однако, его можно рассматривать также в качестве маркера, отражающего как форми-

рование, так и резорбцию, т.е. маркера метаболизма костной ткани, поскольку он освобождается из остеокластов при резорбции кости [18, 19]. Особенно изучается роль в процессах ремоделирования костной ткани карбоксилированной фракции остеокальцина [13, 20], содержащей 3 молекулы глутаминовой кислоты в положениях 13, 17 и 20, которые проходят гамма-карбоксилирование в витамин-К-зависимом процессе [21]. С этим связано снижение концентрации остеокальцина у пациентов, получающих антагонисты витамина К [21]. В последние годы продемонстрировано влияние остеокальцина на мужскую фертильность, метаболизм глюкозы, и его воздействие на центральную нервную систему и мышцы в экспериментах на животных [22, 24, 24]. Измерение остеокальцина имеет ограниченное применение у пациентов со сниженной функцией почек, так как ОК главным образом выводится через почки [25].

С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-Терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) достаточно эффективно отражают активность остеогенеза. Коллаген I типа — основной продукт синтеза остеобластов, секретирующийся тип коллагена в виде проколлагена, который образует тройную спираль (содержащую α- и β-цепь), и содержит N- и С-концевые пропептиды (PICP и PINP). Эти пропептиды немедленно расщепляются во внеклеточном пространстве и попадают в кровоток [25]. Таким образом, N- и С-концевые пропептиды квалифицируются как биохимические маркеры образования костной ткани [25]. Однако эти маркеры имеют только вспомогательное значение, так как коллаген I типа синтезируется и в других тканях [28].

МАРКЕРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP) — один из старых маркеров, лизосомальный фермент, который характеризует активность остеокластов и отражает процессы деградации костной ткани [29]. Наряду с ним для измерения активности остеокластов ранее применяли тесты на пиридинолиновые и дезоксипиридинолиновые сшивки коллагена, гидроксипролин и костный сиалопротеин [30, 31]. Сегодня все вышеупомянутые маркеры заменены более чувствительными и специфическими определениями телопептидов типа коллагена, а именно С-терминального телопептида коллагена I типа (ICTP).

С-терминальные телопептиды коллагена I типа (ICTP) — продукты деградации коллагена I типа — С-телопептиды (S-CTX, CrossLaps™) — β CrossLaps™ и α CrossLaps™, которые можно определять как в моче, так и в сыворотке крови с использованием ИФА тест-систем [32, 33]. Во время обновления костной ткани коллаген I типа, который составляет более 90% органического матрикса и синтезируется непосредственно в костях, деградирует, а небольшие пептидные фрагменты попадают в кровь или выделяются почками. Отщепление С-телопептидов происходит на самом начальном этапе деградации коллагена, поэтому метаболиты коллагена не влияют на концентрацию С-телопептидов. Во вновь сформированной кости последовательности 8АА содержат α -аспарагиновую кислоту, но по мере старения кости она изомеризуется в β -форму. Используемые моноклональные антитела ИФА-тест систем специфически распознают линейные октапептиды, содержащие β или α -аспарагиновую кислоту. Измерение β CrossLaps в сыворотке крови или моче позволяет оценить темпы деградации относительно старой кости, а α CrossLaps — темпы деградации недавно сформированной кости [32, 33]. Концентрация телопептидов увеличивается с возрастом ребенка. В периоды ускоренного роста (в 5–6 лет и в периоде пубертата в 11–12 лет у девочек и в 13–14 лет у мальчиков) отмечается повышение уровня С-концевых телопептидов в крови [34, 35].

Костный сиалопротеин (BSP) — структурный неколлагеновый гликопротеин костной ткани [36]. Сиалопротеин, остеопонтин [37], костные морфогенетические белки (BMP) из семейства факторов роста опухолей (TGF β), которые стимулируют (BMP2) или лимитируют образование костной ткани (BMP3), регулируют дифференцировку и пролиферацию остеобластов наряду с остеокальцином отвечают за минерализацию костной ткани [38].

Изучается роль и других маркеров костного метаболизма: лизосомального фермента остеокластов катепсина К [39, 40], фибронектина, являющегося индуктором синтеза коллагена и дифференцировки остеобластов [41] и матриксных металлопротеиназ — 4 и 10 типов [40, 42].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Уровни маркеров костного метаболизма в крови, как правило, выше у детей [30, 43] и у женщин после менопаузы [30, 44, 45], хотя есть данные о более низких показателях биомаркеров в пожилом возрасте и у мужчин по сравнению с женщинами [30, 45]. Более низкие показатели маркеров костного метаболизма в крови имеются у кавказцев [30, 46].

Уровни маркеров повышаются во время беременности и лактации, и, как правило, нормализуются через несколько месяцев после отнятия от груди [47, 48]. Повешение уровня маркеров отмечено у лиц, прикованных к постели по какой-либо причине [49]. Уровни маркеров могут быть значительно повышены даже через 6 месяцев после перелома кости [50, 51, 52]. Пациенты с такими сопутствующими заболеваниями, как первичный гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, множественная миелома и метастазы рака простаты и рака молочной железы имеют высокие уровни маркеров костного метаболизма [53–59]. Уровни биомаркеров значительно варьируют из-за довольно большого числа эндогенных факторов, которые нужно принимать во внимание: циркадный ритм, фазы менструального цикла, сезонные вариации, физические упражнения и диеты. Костные маркеры, особенно маркеры резорбции, имеют циркадный ритм выделения, где пиковые уровни, как правило, наблюдаются в ранние утренние часы [30, 44]. Для биомаркеров формирования кости характерно повышение в течение лютеиновой фазы [60], а уровень маркеров резорбции повышается во время фолликулярной фазы менструального цикла [61]. Уровни биомаркеров как резорбции, так и биосинтеза отражают статус витамина D в зимние месяцы [62]. Пища, богатая мясом или желатином обычно приводит к повышенным уровням маркеров [63]. До настоящего времени нет единого мнения о влиянии физических упражнений на уровни биомаркеров костного метаболизма [64, 65].

Кроме того, отмечается аналитическая изменчивость костных биомаркеров в разных методиках. Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) совместно с Международным фондом

Таблица 2

Изменения уровней маркеров костного метаболизма при лечении остеопороза [8]

Биомаркер	Тип	Терапия	Целевые уровни	Период последующего наблюдения
В CrossLaps	Маркер резорбции	Анти-резорбтивное	Минимум 35% ↓	Базовый и каждые 6 месяцев
(PINP)	Маркер остеогенеза	Анти-резорбтивное	Минимум 40% ↓	Базовый и каждые 6 месяцев
		Анаболическое	Минимум 40% ↓	Базовый и каждые 6 месяцев
Остеокальцин	Маркер остеогенеза	Анти-резорбтивное	Минимум 20% ↓	Базовый и каждые 6 месяцев

остеопороза (МОФ) предпринимают попытки унифицировать различные методики анализа [66, 67, 68].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Мониторинг лечения остеопороза. Клиническая значимость маркеров костного метаболизма наиболее изучена при контроле лечения остеопороза [69–79]. Контроль биомаркеров каждые 3–6 месяцев может контролировать эффективность терапии. Это является преимуществом по сравнению с обследованием минеральной плотности костной ткани, где наблюдение в течение 1 года не является продуктивным, так как изменения в BMD займут больше времени [68–69]. В таблице 2 представлены изменения уровней маркеров при лечении остеопороза.

Базовый уровень костных маркеров и его изменения после начала терапии позволяют прогнозировать изменения BMD [80, 81] и снижение риска переломов позвоночника [82, 83].

Предсказание потери костной ткани и риск переломов. Ряд популяционных исследований показали, что повышенные уровни маркеров предсказывают ускоренную потерю костной массы и увеличение риска переломов [84, 85, 86]. Тем не менее проспективных рандомизированных клинических испытаний, направленных на оценку клинической и экономической эффективности скрининговых программ недостаточно и в настоящее время использовать измерение костных маркеров для выявления пациентов с повышенным риском потери костной массы в качестве меры общественного здравоохранения не рекомендуется [87].

Использование в ревматологии. Воспалительный патогенез большинства ревматических заболеваний способствует рассасыванию костной ткани и подавляет образование костной ткани. Нарушение маркеров костного метаболизма было описано при ревматоидном артрите, полимиалгии ревматических и псориатических артритах, анкилозирующем спондилите, реактивном артрите [88, 89,

90]. Кроме того, уровни маркеров резорбции обычно показывают значимую корреляцию с показателями активности ревматических заболеваний [91, 92, 93].

Использование при болезни Педжета. При болезни Педжета наблюдается расширение и деформация пораженных костей при заметном увеличении всех маркеров костного метаболизма [94]. Концентрации PINP коррелируют с активностью заболевания и антирезорбтивным терапевтическим ответом [95].

Использование в стоматологии. Выраженное нарушение маркеров костного метаболизма наблюдается при декомпенсированном кариесе у детей [96, 97] и при некариозных поражениях зубов у женщин [98].

Использование в гастроэнтерологии. Патогенез ряда гастроэнтерологических заболеваний взаимосвязан с метаболизмом костной ткани [99]. Нарушение маркеров костного метаболизма было описано при хроническом гастродуодените, воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях печени [100, 101, 102, 103, 104].

Использование в эндокринологии. Нарушение маркеров костного метаболизма выявлено также при сахарном диабете у детей и взрослых [105, 106, 107, 108], что связано с влиянием инсулина на функциональную активность остеобластов [23]. Описаны изменения активности костных биомаркеров при гиперпаратиреозе [20, 53], при менопаузе [77, 78, 82, 84, 85], и при сексуальной дисфункции у мужчин [22].

Использование в нефрологии. Конечная стадия почечной недостаточности, как правило, ассоциируется с почечной остеодистрофией. Признаки почечной остеодистрофии включают низкие уровни кальция в сыворотке крови и повышенный уровень паратгормона ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). PINP, остеокальцин и СТх обычно повышены, но ПТГ является единственным надежным маркером у пациентов, страдающих от болезни почек [109].

Использование в онкологии. Солидные опухоли, такие как рак простаты, легких и рак молочной железы, как правило, метастазируют

ют в кости. Кроме того, первичное вовлечение кости характерно для множественной миеломы. В зависимости от опухоли, вовлечение кости может быть остеолитическое или остеобластическое, что может отражаться в уровне костных биомаркеров [119]. Кроме того, костные биомаркеры могут функционировать в качестве опухолевых маркеров, когда они секретируются непосредственно первичной опухолью кости [111, 112].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимические маркеры ремоделирования кости отражают костный гомеостаз, то есть активность остеобластов и остеокластов в физиологических и патофизиологических условиях. Несмотря на то, что биомаркеры чувствительны к множеству эндогенных и экзогенных факторов, костные маркеры можно использовать для мониторинга терапии остеопороза и профилактики переломов. Сочетание измерения минеральной плотности кости и маркеров резорбции и остеосинтеза потенциально может улучшить раннее выявление лиц с повышенным риском остеопороза. Кроме того, костные маркеры имеют широкое клиническое применение при остеопорозе, почечной остеодистрофии, эндокринологии, гастроэнтерологии, нефрологии, определенных ревматических и онкологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155–168. DOI: 10.21823/2311–2905–2018–24–1–155–168.
3. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды // Практическая медицина. 2013. № 6 (75). С. 106–108.
4. Engelke, K. Quality and performance measures in bone densitometry / K. Engelke, C.C. Glüer // Osteoporosis Int. 2006. Vol. 17, iss. 9. P. 1283–1292.
5. Leigh Gabel, Heather M Macdonald, Heather A McKay, Reply to: Challenges in the Acquisition and Analysis of Bone Microstructure During Growth, Journal of Bone and Mineral Research, 2016, 31: 12, 2242.
6. Ott S.M. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(Suppl 3):S151–S156
7. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011; 26:2762–2769.
8. Bhattoa H. P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. EJIFCC. 2018 Jul; 29(2): 117–128.
9. Vervloet MG, Brandenburg VM; CKD-MBD working group of ERA-EDTA. Circulating markers of bone turnover. J Nephrol. 2017;30(5):663–670.
10. Аврунин, А. С. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры / А. С. Аврунин, Р.М. Тихилов // Морфология. 2011. Т. 139, № 1. С. 86–95.
11. Пикалюк, В. С. Современные представления о биологии и функции костной ткани / В. С. Пикалюк, С. О. Мостовой // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т. 9, № 3. С. 186–194.
12. Машейко И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. Журнал Гродненского государственного медицинского университета № 2, 2017 С 149–153.
13. Romero Barco, С.М. Biochemical Markers in Osteoporosis: usefulness in Clinical Practice / С. М. Romero Barco, S. Manrique Arijia, M. Rodríguez Pírez // Reumatol. Clin. 2012. Vol. 8, № 3. P. 149–152.
14. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, et al. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. Clin Chem. 1999; 45:1009–1017.
15. Magnusson P, Sharp CA, Magnusson M, et al. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms. Kidney Int 2001; 60(1): 257–265
16. Johnson KA, Hesse L, Vaingankar S, et al. Osteoblast tissue-nonspecific alkaline phosphatase antagonizes and regulates PC-1. Am J Physiol 2000;279(4):R1365–R1377.
17. Clowes J. A. et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. Bone. 2002. Vol. 30, iss. 6. P. 886–890.
18. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. Clin Chem. 2017;63(2):464–474
19. Аблаев, Н.Р. Остеокальцин — новый гормон костной ткани / Н.Р. Аблаев // Медицина (Здравоохранение Казахстана). 2013. № 3. С. 12–14.
20. Delmas PD, Demiaux B, Malaval L, et al. Serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. J Clin Invest. 1986; 77:985–991.
21. Price P.A., Lothringer J.W., Baukol S.A., Hari Reddi A. Developmental appearance of the vitamin K-dependent protein of bone during calcification. Analysis of mineralizing tissues in human, calf, and rat. J Biol Chem. 1981; 256:3781–3784.
22. Oury F, Sumara G, Sumara O. et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. Cell. 2011; 144:796–809.
23. Ferron M., Wei J., Yoshizawa T. et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. Cell. 2010; 142:296–308.
24. Oury F, Khrimian L., Denny C.A. et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. Cell. 2013; 155:228–241.
25. Woitge H.W., Pecherstorfer M., Li Y. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. J Bone Miner Res. 1999; 14:792–801

26. Zimmermann EA, Busse B, Ritchie RO. The fracture mechanics of human bone: influence of disease and treatment. *Bonekey Rep* 2015;4:743.
27. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 2013;11:201.
28. Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмаметьев И.Л. Соединительная ткань у детей при патологии. Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, 2011.
29. Halleen J. M. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15, iss. 7. P. 1337–1345.
30. Eastell R., Baumann M., Hoyle N.R., Wiczorek L. *Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives.* 2001. CRC Press.
31. Кильдиярова Р.Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра. Учебное пособие / М., 2012.
32. Baim S., Miller P.D. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):561–574.
33. Hlaing T.T., Compston J.E. Biochemical markers of bone turnover — uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 2):189–202.
34. Щеплягина И.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. М., 2005. 40 с.
35. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды // *Практическая медицина.* 2013. № 6 (75). С. 106–108.
36. Сикора В.З. и др. Неколлагеновые белки костного матрикса как маркеры ремоделирования кости. *Український морфологічний альманах.* 2011. Т. 9, № 3 (додаток). С. 28–35.
37. Sodek, J. Osteopontin / J. Sodek, B. Ganss, M. D. McKee // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2000. Vol. 11, iss. 3. P. 279–303.
38. Daluiski A. et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat. Genet.* 2001. Vol. 27, № 1. P. 84–88.
39. Frederick, R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / R. Frederick, D. Eyre, R. David // *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2008. Vol. 75, № 10. P. 739–750.
40. Активность катепсина К и матриксных металлопротеаз в костной ткани крыс OXYs при развитии остеопороза / А.А. Венедиктова [и др.] // *Биомедицинская химия.* 2010. Т. 56, № 2. С. 274–282.
41. Moursi, A. M. Interactions between integrin receptors and fibronectin are required for calvarial osteoblast differentiation in vitro / A.M. Moursi, R. K. Globus, C. H. Damsky // *Journal of Cell Science.* 1998. Vol. 110, iss. 18. P. 2187–2196.
42. Mao L. et al. Role of matrix metalloproteinase-10 in the BMP-2 inducing osteoblastic differentiation. *Endocrine Journal.* 2013. Vol. 60, № 12. P. 1309–1319.
43. Mora S, Prinster C, Proverbio MC, et al. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 369–374.
44. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97–122.
45. Fatayerji D., Eastell R. Age-related changes in bone turnover in men. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1203–1210.
46. Pratt J.H., Manatunga A.K., Peacock M. A comparison of the urinary excretion of bone resorptive products in white and black children. *J Lab Clin Med* 1996; 127:67–70.
47. Naylor K.E., Iqbal P., Fledelius C. et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 129–137.
48. More C., Bhattoa H.P., Bettembuk P., Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):209–213.
49. Zerwekh J.E., Ruml L.A., Gottschalk F. et al. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1594–1601.
50. Ingle B.M., Hay S.M., Bottjer H.M., Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporos Int.* 1999;10(5):408–415.
51. Ingle B.M., Hay S.M., Bottjer H.M., Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos Int.* 1999;10(5):399–407.
52. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 364–372.
53. Costa A.G., Bilezikian J.P. Bone turnover markers in primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):22–27.
54. Brown J.E., Sim S. Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer. *Neoplasia* 2010;12:685–696.
55. Cremers S., Garnero P. Biochemical markers of bone turnover in the clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. *Drugs* 2006; 66: 2031–2058.
56. Hannon R.A., Eastell R. Bone markers and current laboratory assays. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(Suppl 1):7–14.
57. Garnero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 187–192.
58. Leeming D.J., Koizumi M., Byrjalsen I. et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 32–38.
59. Seibel M.J. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:504–517
60. Nielsen H.K., Brixen K., Bouillon R., Mosekilde L. Changes in biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1431–1437.
61. Zittermann A., Schwarz I., Scheld K. et al. Physiologic fluctuations of serum estradiol levels influence biochemical markers of bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):95–101.
62. Woitge H.W., Scheidt-Nave C., Kissling C. et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):68–75.
63. Hannon R., Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 6): S30–S44.
64. Gombos Császár G., Bajsz V., Sió E, Steinhausz Tóth V., Schmidt B., Szekeres L. et al. The direct effect of specific training and walking on bone metabolic markers in young adults with peak bone mass. *Acta Physiol Hung.* 2014; 101:205–215.
65. Lombardi G., Lanteri P., Colombini A., Banfi G. Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(5):771–789.

66. Vasikaran S., Cooper C., Eastell R. et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271–1274.
67. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22: 391–420.
68. Vasikaran S.D., Morris H.A., Cooper C., Kanis J.A. Standardising biochemical assessment of bone turnover in osteoporosis. *Clin Biochem.* 2011;44(13):1033–1034.
69. Riggs B.L., Melton L.J., III Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 11–14.
70. Sarkar S., Mitlak B.H., Wong M. et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17: 1–10.
71. Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C. et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–299.
72. Eastell R., Barton I., Hannon R.A. et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1051–1056.
73. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
74. Cummings S.R., San M.J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
75. Glover S.J., Eastell R., McCloskey E.V. et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone* 2009; 45: 1053–1058.
76. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
77. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G., III, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988–1996.
78. Clowes J.A., Peel N.F., Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1117–1123.
79. Delmas P.D., Vrijens B., Eastell R. et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1296–1304.
80. Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C. et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–299.
81. Eastell R., Barton I., Hannon R.A. et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1051–1056.
82. Bjarnason N.H., Sarkar S., Duong T. et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001; 12:922–930.
83. Sarkar S., Reginster J.-Y., Crans G.G. et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:394–401
84. Christiansen C. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; May: 1105–1108.
85. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C. et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337–349.
86. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатии.* № 2/2012
87. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014; 18:1–180.
88. Garnero P., Jouvenne P., Buchs N. et al. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment with serum type I collagen breakdown products. *Bone.* 1999; 24:381–385.
89. Barnes T.C., Daroszevska A., Fraser W.D., Bucknall R.C. Bone turnover in untreated polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2004; 43:486–490.
90. Костик М.М., Ларионова В.И., Щеплягина Л.А. Клинические предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Остеопороз и остеопатии.* 2014. № 2. С. 11–15.
91. Garnero P., Landewé R., Boers M. et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2847–2856.
92. Krabben A., Knevel R., Huizinga T.W.J. et al. Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013; 40:1303–1306.
93. Jadon D.R., Nightingale A.L., McHugh N.J. et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2015; 42:21–30.
94. Whyte M.P. Paget's disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-kappaB signaling. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1068:143–164.
95. Al Nofal A.A., Altayar O., BenKhadra K. et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015; 26:1875–1891.
96. Kostik M.M., Kuzmina D.A., Larionova V.I., Novikova V.P., Scheplyagina L.A. Caries in adolescents in relation to their skeletal status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015. Т. 28. № 3–4. С. 399–405.
97. Кузьмина Д.А., Гузеева О.В., Костик М.М., Новикова В.П. Маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани у детей с кариесом разной степени тяжести. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2011. № 2. С. 164–171.
98. Соловьёва-Савоярова Г.Е., Силин А.В., Дрожжина В.А. «Некариозные поражения зубов у женщин как проявление остеопении и остеопороза». *Материалы конференции. XVIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии».* СПб.: Министерства

- здравоохранения и соц. Развития РФ, 2013. 152–153 с.
99. Новикова В.П., Гузеева О.В., Кузьмина Д.А. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. *Врач-аспирант*. 2011. Т. 47. № 4.1. С. 248–254.
100. Щебакова А.Ю., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Гузеева О.В., Шабалов А.М. Стоматологические проблемы и состояние минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом. В сборнике: *Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний Материалы VIII российского форума с международным участием*. 2014. С. 281–283.
101. Габруская Т.В., Костик М.М., Ревнова М.О. Влияние антицитокиновой терапии на показатели метаболизма костной ткани у детей с болезнью Крона. *Вопросы детской диетологии*. 2016. Т. 14. № 3. С. 46.
102. Габруская Т.В., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А., Костик М.М. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 7 (143). С. 71–81.
103. Габруская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 10 (146). С. 26–32.
104. Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Шмерко Н.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Коляшвили Т.К. Биохимические маркеры резорбции кости и гормональная регуляция костного метаболизма после пересадки печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(1):31–38. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-31-38>
105. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Гузеева О.В., Пихур О.Л., Тыртова Д.А., Евсеева Т.К. Костный метаболизм у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2010. № 2 (35). С. 137–138.
106. Молитвослова Н.А. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему / Н.А. Молитвослова, Г.Р. Галстян // *Сахарный диабет*. – М.: 2013. — С. 57–62.
107. Ульянова И.Н. и др. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетической остеоартропатией / *Остеопороз и остеопатии*, 2002, № 2, с 13–18.
108. Kannikar Wongdee. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms / Kannikar Wongdee, Narattaphol Charoenphandhu // *World J Diabetes*. 2011. P. 41–48.
109. Garrett G., Sardiwal S., Lamb E.J., Goldsmith D.J.A. PTH-a particularly tricky hormone: why measure it at all in kidney patients? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:299–312.
110. Coleman R., Costa L., Saad F. et al. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80:411–432.
111. Confavreux C.B., Borel O., Lee F., Vaz G., Guyard M., Fadat C. et al. Osteoid osteoma is an osteocalcinoma affecting glucose metabolism. *Osteoporos Int*. 2012; 23:1645–1650.
112. Wang J., Pei F., Tu C., Zhang H., Qiu X. Serum bone turnover markers in patients with primary bone tumors. *Oncology*. 2007; 72:338–342.