

# Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике

Т.А.Гребенникова, В.В.Трошина, Ж.Е.Белая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия  
grebennikova@hotmail.com

## Аннотация

Целью обзора является освещение основных показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров остеопороза, генетических предикторов заболевания и их значимости в практике клинициста. Остеопороз является распространенной проблемой общественного здравоохранения, которая нередко недооценивается. Заболевание часто диагностируется ретроспективно после развития низкотравматического перелома. До 25% низкотравматических переломов обусловлены вторичным остеопорозом или другими причинами нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Для дифференциальной диагностики остеопороза необходимо исследование основных показателей фосфорно-кальциевого обмена: фосфора и кальция. Маркеры костного ремоделирования: костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа, имеют значение для динамической оценки эффективности лечения остеопороза и должны использоваться более широко. Использование анализа полиморфизма генов *COL1A1*, *CALCR*, *VDR* для изучения предрасположенности к развитию остеопороза остается обсуждаемым вопросом и требует дальнейшего исследования. Для написания данного обзора нами проанализирована отечественная и зарубежная литература, преимущественно опубликованная в последние 5 лет и посвященная проблеме остеопороза. На основании изученных материалов сформировано глубокое понимание специфики использования показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров остеопороза и встречающегося полиморфизма генов в рутинной клинической практике. Таким образом, характер изложенного материала носит практический характер для клинициста.

**Ключевые слова:** остеокальцин, щелочная фосфатаза, P1NP, COL1A1, CALCR, фосфор, кальций.

**Для цитирования:** Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323

## Review

# Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice

Tatiana A. Grebennikova, Viktoriia V. Troshina, Zhanna E. Belaia

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia  
grebennikova@hotmail.com

## Abstract

The review aimed to provide information on main characteristics of calcium and phosphate metabolism, osteoporosis markers, genetic predictors of the disorder and their significance in clinical practice. Osteoporosis is a common problem of public healthcare that is often underestimated. The disorder is often diagnosed retrospectively after a fragility fracture. About 25% of fragility fractures are associated with secondary osteoporosis or with other causes of calcium and phosphorus metabolism disorders. Estimation of main indicators of calcium and phosphate metabolism: calcium and phosphorus is necessary for osteoporosis differential diagnosis. Markers of bone remodeling such as bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, N-terminal propeptide of type 1 procollagen, and C-terminal telopeptide of type 1 collagen are important in dynamics assessment of osteoporosis treatment effectiveness and should be used more widely. The use of *COL1A1*, *CALCR*, *VDR* genes polymorphisms analysis for assessment of susceptibility to osteoporosis development is a question under consideration and requires further investigations. In order to write this review we analyzed Russian and foreign literature mostly published in the last 5 years and dedicated to the problem of osteoporosis. On the basis of literature study a deep understanding of specificities of the use of calcium and phosphate metabolism characteristics, osteoporosis markers and gene polymorphism in routine clinical practice was formed. Therefore, the presented material is quite practical for clinical physicians.

**Key words:** osteocalcin, alkaline phosphatase, P1NP, COL1A1, CALCR, phosphorus, calcium.

**For citation:** Grebennikova T.A., Troshina V.V., Belaia Zh.E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323

## Введение

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости (МПК) и нарушением микроархитектоники кости. Указанные изменения приводят к хрупкости костной ткани, что сопровождается высоким риском развития переломов при минимальных травмах [1]. Развитие остеопороза – результат нарушения баланса между процессами костеобразования и костной резорбции. Скрининг на повышенный риск переломов проводится с помощью алгоритма FRAX. Диагностика остеопороза осуществляется на основании высокого риска низкотравматических переломов и данных стандартной двухэнергетической рентгеновской денситометрии как степени потери МПК. Дополнительное значение имеют определение трабекулярного костного индекса как непрямого показателя трабекулярной микроархитектоники. Для дифференциальной диагностики причин повышенной хрупкости скелета отдельно следует рассматривать показатели фосфорно-кальциевого обмена и биохимические маркеры метаболизма костной ткани, поскольку они имеют широкое применение в выявлении причины

остеопороза, для динамического наблюдения, с целью прогнозирования [1]. В настоящей работе проводится обзор существующих маркеров остеопороза и их значимости в практике клинициста.

## Основные показатели фосфорно-кальциевого обмена

### Кальций

Определение уровня кальция в крови проводится для исключения причин вторичного остеопороза и противопоказаний к назначению терапии остеопороза (при гипокальциемии противопоказано лечение бисфосфонатами и деносуабом, при гиперкальциемии – терипаратидом) [1]. В крови кальций присутствует в свободной (ионизированной) и связанной с альбумином формах. Уровень кальция в крови поддерживается в узком физиологическом диапазоне за счет следующих механизмов: ремоделирования костной ткани, всасывания в кишечнике, реабсорбции в почках. Дисбаланс в перечисленных процессах может привести к гипер- или гипокальциемии, при этом для исключения ложного анализа необходимо двукратное измерение уровня

кальция. Гиперкальциемия является потенциально опасным для жизни и относительно распространенным клиническим симптомом и в основном связана с первичным гиперпаратиреозом и/или злокачественными заболеваниями. К более редким причинам гиперкальциемии относятся: тиреотоксикоз, иммобилизация, гранулематозные заболевания и интоксикация витаминами А и D. Генетическими причинами гиперкальциемии являются семейная гипокальциурическая гиперкальциемия и синдром множественных эндокринных неоплазий. Среди причин гипокальциемии наиболее часто встречается гипопаратиреоз вследствие хирургических вмешательств на области шеи; реже – дефицит витамина D, гипомagneмизм, заболевания желудочно-кишечного тракта, гипоальбуминемия. Гипер- и гипокальциемия являются патологическими состояниями, требующими дифференциальной диагностики и лечения [2].

### Фосфор

Наряду с кальцием фосфор необходим для минерализации костной ткани. В организме запасы фосфора находятся в скелете, и только малая часть находится во внеклеточной жидкости. Этот свободно циркулирующий фосфор фильтруется в клубочках и в 85–95% реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах. Во время как повышение уровня фосфора в крови чаще всего наблюдается при почечной недостаточности, гипофосфатемия может быть обусловлена разными причинами: дефицитом витамина D, недостаточным поступлением фосфора с пищей, первичным гиперпаратиреозом, синдромом Фанкони, синдромом «голодных костей», приемом мочегонных препаратов. В случае наличия выраженного снижения фосфора крови в сочетании с мышечной слабостью и переломами необходимо исключить фосфопеническую остеомаляцию, которая может развиваться как вследствие наличия генетической патологии (чаще манифестирует в детском возрасте) [3], так и в случае наличия доброкачественной опухоли, которая в избытке секреторирует фактор роста фибробластов 23 – фосфатурический гормон [4].

### Маркеры формирования костной ткани

#### Костно-специфическая щелочная фосфатаза

Щелочная фосфатаза (ЩФ) является мембраносвязанным ферментом и присутствует практически во всех тканях организма. В циркуляции находятся одновременно несколько изоформ ЩФ: кишечная, плацентарная и неспецифическая (печеночная, костная). В детском и подростковом возрасте преобладает костная изоформа ЩФ, тогда как у взрослых костная и печеночная изоформы присутствуют в равных пропорциях и составляют около 95% от общего количества ЩФ. Костно-специфическая ЩФ секретируется остеобластами, и ее уровень положительно коррелирует со скоростью костеобразования [5]. Костная ЩФ играет ключевую роль в деградации ингибитора минерализации – пирофосфата, что подтверждается развитием тяжелых дефектов минерализации скелета у пациентов с гипофосфатазией вследствие генетической мутации в гене *ALPL* [6]. Лабораторное определение костно-специфической ЩФ в крови все еще имеет до 20% перекрестной реакции с другими подтипами ЩФ, поэтому результат анализа может быть ложно завышен, например, при заболеваниях печени. Вместе с тем не было выявлено значительного влияния изменения функции почек на уровень костно-специфической ЩФ, поэтому данный биомаркер является информативным у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе на фоне заместительной почечной терапии [7].

#### Остеокальцин

Остеокальцин представляет собой неколагеновый блок костного матрикса, выделяемый остеобластами во время синтеза остеоида и отражающий минерализацию синте-

зированного коллагена 1-го типа [8]. Биологическая активность остеокальцина обусловлена карбоксилированием – карбоксилированный остеокальцин обладает наибольшим сродством к костной ткани [9]. Активным кофактором для  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы является восстановленная форма витамина К – гидрохинон витамина К, поэтому при дефиците витамина К процесс карбоксилирования нарушается, некарбоксилированный остеокальцин обладает низким сродством к костной ткани и активно поступает в кровоток [10]. Следует отметить, что производные кумарина антикоагулянты непрямого действия (например, варфарин) являются антагонистами витамина К и нарушают карбоксилирование остеокальцина [10]. В крови остеокальцин подвергается протеолитической дефрагментации, после чего выводится почками. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью уровень остеокальцина повышается и не отражает истинного состояния костеобразования [4].

Сывороточный остеокальцин длительно используется как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике в качестве маркера формирования кости [11]. Преимущество использования остеокальцина как показателя костеобразования заключается в его тканевой специфичности и относительно низкой вариабельности у людей [12]. Вместе с тем секреция остеокальцина имеет циркадные изменения с максимальным пиком в 4:00 утра, а также он менее стабилен *in vitro* по сравнению с другими маркерами костного обмена [4]. Данные недостатки нивелируются при своевременном центрифугировании образцов крови и соблюдении температурного режима при их хранении.

Повышение остеокальцина как следствие высоких темпов костного обмена характерно для первичного гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, болезни Педжета, подросткового возраста [9]. Сниженный уровень остеокальцина наблюдается у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию, а также может использоваться в качестве дополнительного маркера для диагностики эндокринного гиперкортицизма [13]. В настоящее время в экспериментальных исследованиях доказано влияние остеокальцина на углеводный обмен, описывается роль карбоксилированного остеокальцина в диагностике метаболического синдрома, изучается взаимосвязь уровня остеокальцина и атеросклероза [14–17]. У пациентов с остеопорозом, получающих анаболическое лечение, рекомендовано определять остеокальцин исходно и через 3 мес от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности терапии [1].

#### N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа

Остеобласты секретируют коллаген 1-го типа в виде интактной молекулы проколлагена, содержащего N- и C-концевые пропептиды. Впоследствии проколлаген расщепляется во внеклеточном пространстве с образованием коллагена 1-го типа, а также N- и C-концевых пропептидов проколлагена 1-го типа (P1NP и P1CP). P1NP и P1CP имеют сходные характеристики, однако P1NP изучен более подробно и применяется в рутинной клинической практике как биомаркер костеобразования. Помимо костной ткани P1NP в небольшом количестве секретируется в хрящевой ткани, сухожилиях и коже, что, однако, не оказывает значительного влияния на его уровень в крови [18, 19]. Первоначально P1NP выделяется в кровь в виде трехмерной структуры, но быстро распадается на мономерные фракции. В настоящее время существует два коммерчески доступных набора для измерения сывороточного уровня P1NP: один из них определяет только неповрежденный трехмерный P1NP, другой – и трехмерную структуру, и мономерные фракции (общий P1NP) [4]. В клинической практике могут использоваться оба метода определения P1NP. P1NP изменяется в ответ на лечение остеопороза более эффективно, чем костно-специфическая ЩФ [20], и является наиболее чувствительным

биомаркером для оценки эффекта анаболической терапии остеопороза терипаратидом.

## Маркеры резорбции костной ткани

### Дезоксипиридинолин

Молекулы коллагена костной ткани в виде фибрилл ковалентно сшиты между собой в тройной спиральной структуре белка остатками пиридинолина и дезоксипиридинолина. Дезоксипиридинолин более специфичен для костной ткани, чем пиридинолин, который также содержится в хрящевой ткани. Наличие дезоксипиридинолина в моче отражает процесс деградации коллагена [21, 22]. Для оценки костной резорбции измеряют креатинин в моче и выражают результат в виде отношения дезоксипиридинолина к креатинину, чтобы скорректировать разведение мочи [21]. Метод не является специфичным для остеопороза, поскольку дезоксипиридинолин подвергается метаболизму в почках и печени, что влияет на точность результата при сопутствующих заболеваниях этих органов [18–23]. Кроме того, дезоксипиридинолин обладает значительной суточной вариабельностью [24].

### С-концевой телопептид коллагена 1-го типа

Для оценки резорбции костной ткани одним из наиболее информативных показателей является С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (СТХ или b-CrossLaps) [21]. СТХ – это белковый фрагмент, образующийся при разрушении коллагена 1-го типа. Продукты деградации коллагена можно определять как в моче, так и в сыворотке, но второй способ более удобен. На фоне антирезорбтивного лечения остеопороза уровень СТХ быстро снижается [25, 26], поэтому для оценки эффективности ответа на терапию и комплаентности пациента рекомендуется определять СТХ исходно и через 3 мес от начала терапии [1]. Ранее предполагалось, что СТХ может использоваться для прогнозирования развития остеонекроза нижней челюсти, связанного с терапией бисфосфонатами, однако в последующем было доказано, что СТХ не имеет прогностического значения в этом отношении [27]. Следует отметить, что СТХ подвержен суточному ритму с достижением пика во второй половине ночи и днем (с 11:00 до 15:00), поэтому забор крови для определения уровня СТХ проводится утром натощак [28]. На значение СТХ также влияет нарушение функции почек. Так, например, у пациентов, получающих терапию гемодиализом, уровень СТХ может увеличиваться в 5 раз [29].

## Генетические предикторы развития остеопороза

### Полиморфизм гена *COL1A1*

Коллаген 1-го типа является наиболее распространенным белком соединительной ткани, тогда как ген *COL1A1* кодирует  $\alpha 1$  цепь коллагена 1-го типа. Мутации, затрагивающие *COL1A1*, изменяют структурно-функциональные характеристики коллагена в составе костного матрикса [30]. Наиболее часто подобные гетерозиготные мутации приводят к развитию различных по тяжести вариантов несовершенного остеогенеза [30, 31].

Одним из наиболее широко изученных является полиморфизм сайтов связывания Sp1 в гене *COL1A1*. В литературе приводятся данные, что полиморфизм *COL1A1* Sp1 является клинически значимым предиктором остеопоротического перелома в общей популяции [32]. Аллели *COL1A1* Sp1 связаны с незначительным снижением МПК и значительным увеличением риска остеопоротических переломов, особенно компрессионных переломов тел позвонков [33]. В российском исследовании полиморфизма в генах  $\alpha 1$  цепи белка коллагена 1-го типа с участием 483 женщин было выявлено, что у пациентов, гомозиготных по функционально неполноценному аллелю s гена *COL1A1*, вероятность развития остеопороза увеличивается в 4,7 раза [34].

### Полиморфизм гена *CALCR*

*CALCR* известен как ген рецептора кальцитонина [35]. Кальцитонин – это мощный ингибитор резорбции кости остеокластами, в основном продуцируемый С-клетками щитовидной железы [36]. Также ген *CALCR* отвечает за связанный с геном кальцитонина пептид (CGRP), представляющий собой 37-аминокислотный нейропептид, экспрессируемый в клетках центральной и периферической нервной системы и являющийся регулятором тонуса сосудов [35, 37]. Секреция кальцитонина частично зависит от эстрогенов, и представляется вероятным, что снижение секреции кальцитонина в постменопаузе является фактором риска развития постменопаузального остеопороза [38]. Изменение структуры рецепторов к кальцитонину на остеокластах, клетках почек, печени и других тканей отражается на их функциональной активности, с чем связана большая степень костной резорбции у носителей полиморфизма с.1377 C/T (rs1801197) гена *CALCR* [39]. Также в исследованиях прослеживалась ассоциация генотипа CC (вариант с.1340T>C, ген *CALCR*) с более высокой МПК, чем генотип TT ( $p=0,041$ ) [40]. Однако результаты исследований ассоциации полиморфизма гена *CALCR* довольно противоречивы и варьируют в зависимости от этнических особенностей популяции. В российской популяции наиболее часто встречался генотип TC при низкой распространенности генотипа CC, что сопоставимо с результатами, полученными в европейской популяции [41, 42]. Вместе с тем внутри российской популяции обнаружена различная частота встречаемости генотипов полиморфизма rs11801197 гена *CALCR* между женщинами русской и татарской национальности [43]. Таким образом, прогностическая ценность наличия полиморфизмов в гене *CALCR* в российской популяции изучена недостаточно.

### Полиморфизм гена *VDR*

Активные метаболиты витамина D осуществляют биологические эффекты посредством связывания со специфическими рецепторами витамина D (*VDR*) в тканях. *VDR* широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кости, почки, кишечник, но и в головном мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, поджелудочной, предстательной и околотитовидной железах, коже и других органах [44]. Поэтому целый ряд работ посвящен влиянию полиморфизма гена *VDR* не только на костный обмен, но и на другие системы и органы. В последнее время все большее признание приобретают следующие полиморфизмы гена: *VDR ApaI*, *VDR BsmI*, *VDR Cdx2*, *VDR FokI* и *VDR TaqI*, поскольку все больше исследований подтверждают их ассоциацию с несколькими заболеваниями, в том числе и с постменопаузальным остеопорозом [45, 46], однако результаты противоречивы. Согласно последнему метаанализу [47] была выявлена корреляция между полиморфизмом *VDR ApaI*, *VDR FokI* и развитием постменопаузального остеопороза. Анализ подгрупп показал, что полиморфизм *VDR ApaI* значительно снижает риск развития остеопороза у женщин в постменопаузе. В азиатских популяциях *VDR BsmI* и *VDR FokI* были связаны с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза [47].

Важно отметить, что все полученные результаты изучения полиморфизма указанных генов, как способа выявления генетических предикторов развития остеопороза, имеют небольшие размеры выборки и затрагивают определенные группы населения, вследствие чего результаты нуждаются в подтверждении либо опровержении дополнительными исследованиями [48–50].

## Заключение

В настоящем обзоре проанализированы основные маркеры остеопороза, имеющие интерес как для оценки про-

цессов костного метаболизма, так и с целью генетического скрининга. Часть проанализированных маркеров следует рассматривать как стандартные в практике клинициста, тогда как другие нуждаются в дальнейших исследованиях с расширением доказательной базы и имеют хорошие перспективы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (6): 392–426.  
[Mel'nicenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaja L.A. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike osteoporoza. Problemy endokrinologii. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian).]
2. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (5): 377–86. DOI: 10.3322/caac.21489
3. Попова И.Ю., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н. и др. Редкие заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остеомаляции. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (1): 28–33.  
[Popova I.Yu., Grebennikova T.A., Tjul'pakov A.N. et al. Redkie zabolevaniia kostnoi tkani: klinicheskoe nabludenie sem'i s nesovershennym osteogenezom i fosfopenicheskoj formoi ostemalitsii. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (1): 28–33 (in Russian).]
4. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (3): R53–77. DOI: 10.1530/ERC-11-0006
5. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; 51 (Pt 2): 189–202. DOI: 10.1177/0004563213515190
6. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2016; 12 (4): 233–46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14
7. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck S et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Translat Med* 2013; 11: 201.
8. Ларина В.Н., Михайлуова В.П., Располова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача. Лечебное дело. 2015; 2: 10–4.  
[Larina V.N., Mikhailovskaya V.P., Raspolova T.N. Primenenie biokhimicheskikh markerov kostnogo obmena v povsednevnoi deyatelnosti vracha. Lechebnoe delo. 2015; 2: 10–4 (in Russian).]
9. Rathore B, Manisha S, Vishnu K, Aparna M. Osteocalcin: an emerging biomarker for bone turnover. *Int J Res Med Sci* 2016; 4 (9): 3670–4. doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162899
10. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11–4.  
[Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-zavisimye belki: osteokal'tsin, matritsnyy Gla-belok i ikh vnekostnyye efekty. Ozhireniye i metabolizm. 2013; 2: 11–4 (in Russian).]
11. Ivaska KK. Urinary Osteocalcin as a Marker of Bone Metabolism. *Clin Chem* 2005; 51 (3): 618–8. DOI: 10.1373/clinchem.2004.043901
12. Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and Serum Intact Osteocalcin in Postmenopausal Osteoporosis Women. *Ind J Clin Biochem* 2010; 26 (1): 70–3. DOI: 10.1007/s12291-010-0074-2
13. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2011; 2: 7–10.  
[Belaia Zh.E., Rozhinskaja L.A., Mel'nicenko G.A. i dr. Vozmozhnosti markera kostnogo obmena – osteokal'tsina – dlia diagnostiki endogennoho giperkortitsizma i vtornichnoho osteoporoza. Osteoporoz i osteopatii. 2011; 2: 7–10 (in Russian).]
14. Ayesha A, Vanitha GMN. Serum osteocalcin levels in metabolic syndrome. *Int J Clin Biochem Res* 2016; 3 (4): 453–60. DOI: 10.18231/2394-6377.2016.0024
15. Billotta FL, Arcidiacono B, Messineo S et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. *Endocrine* 2017; 59 (3): 622–32. DOI: 10.1007/s12020-017-1396-0
16. Reyes Garcia R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Osteocalcin and atherosclerosis: A complex relationship. *Diabetes Res Clin Practice* 2011; 92 (3): 405–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.08.019
17. Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front Endocrinol* 2019; 9: 794. DOI: 10.3389/fendo.2018.00794
18. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97–122.
19. Koivula M-K, Ruotsalainen V, Bjorkman M et al. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 67–71.
20. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem* 2009; 42: 929–42.
21. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 2: 149–53.  
[Masheiko I.V. Biokhimicheskie markery v otsenke protsessov remodelirovaniia kostnoi tkani pri osteopenii i osteoporoze. Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 2: 149–53 (in Russian).]
22. Iftikhar A, Tousif S, Ahmed, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *JAMMR* 2018; 26 (8): 1–8.
23. Greenblatt M, Tsai J, Wein M. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem* 2016; 63: 464–74.
24. 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: 1271–4.
25. Arslan M, Cogendez E, Eken M et al. Serum beta crosslaps as a predictor for osteoporosis in postmenopausal women. *Istanbul Tıp Fakultesi Dergisi Cilt* 2015; 78 (2): 36–40. DOI: 10.18017/iutfid.m.13056441.2015.78/2.36-40
26. Riera-Espinoza GS, Cordero Y, Mendoza S et al. Early P1NP Suppression during Treatment of Low Bone Mass Postmenopausal Women with Risedronate 150 mg once-a Month. *Ortho Rheum Open Access J* 2017; 8 (2): 555732. DOI: 10.19080/OROAJ.2017.08.555732
27. Dal Prà KJ, Lemos CAA, Okamoto R et al. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2017; 46 (2): 151–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.10.009
28. Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F, Klingmuller D. Diurnal rhythm of crosslaps in human serum. *Clin Chem* 1999; 45:1858–60.
29. Delanaye P, Souberbielle J, Lafage-Proust M et al. Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 29: 997–1004.
30. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporosis Int* 2016; 27 (12): 3607–13. DOI: 10.1007/s00198-016-3709-1
31. Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Несвершенный остеогенез как причина летального исхода. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (1): 23–7.  
[Malygina A.A., Grebennikova T.A., Tjul'pakov A.N., Belaia Zh.E. Nesovershennyy osteogenez kak prichina letalnogo iskhoda. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (1): 23–7 (in Russian).]
32. Mann V, Ralston S. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32 (6): 711–7. DOI: 10.1016/S8756-3282(03)00087-5
33. Mann V, Hobson EE, Li B et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 2001; 107 (7): 899–907. DOI: 10.1172/JCI10347
34. Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С. Анализ ассоциации аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR с развитием остеопороза. Экологическая генетика человека. 2004; 2 (1): 38–43.  
[Moskalenko M.V., Aseev M.V., Kotova S.M., Baranov V.S. Analiz assotsiatsii allelei genov COL-LAL, VDR i CALCR s razvitiem osteoporoza. Ekologicheskaya genetika cheloveka. 2004; 2 (1): 38–43 (in Russian).]
35. Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P et al. The role of calcitonin and  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473 (2): 210–7. DOI: 10.1016/j.abb.2008.02.013
36. Wimalawansa S. Physiology of Calcitonin and Its Therapeutic Uses. *Reference Module Biomed Sci* 2018; 1: 178–91. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95758-1
37. Russell FA, King R, Smillie S-J et al. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Rev* 2014; 94 (4): 1099–142. DOI: 10.1152/physrev.00034.2013
38. Chaiya I, Rattanukul C. An impulsive mathematical model of bone formation and resorption: effects of parathyroid hormone, calcitonin and impulsive estrogen supplement. *Adv Difference Equations* 2017; 2017 (1): 153. DOI: 10.1186/s13662-017-1206-2
39. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А. и др. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности. *Вопр. питания.* 2017; 86 (1): 28–34.  
[Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Ivanushkina T.A. et al. Izuchenie polimorfizma rs11801197 gena retsetora kalfitsitonina (CALCR) u zhenshchin i detei Moskvy s razlichnym urovnem kostnoi prochnosti. Vopr. pitaniia. 2017; 86 (1): 28–34 (in Russian).]
40. Zimmermann A, Popp RA, Rossmann H et al. Gene variants of osteoprotegerin, estrogen-, calcitonin- and vitamin D-receptor genes and serum markers of bone metabolism in patients with Gaucher disease type 1. *Ther Clinical Risk Management* 2018; 14: 2069–80. DOI: 10.2147/tcrm.s177480
41. Masi L, Becherini L, Gennari L et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245 (2): 622–6.
42. Taboulet J, Frenkian M, Frenjo JL et al. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post-menopausal women. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (13): 2129–33.

43. Мальцев А.В. Исследование генетических факторов развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2014. [Mal'tsev A.V. Issledovanie geneticheskikh faktorov razvitiia postmenopauzal'nogo osteoporoza v Volgo-Ural'skom regione. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ufa, 2014 (in Russian).]
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
45. Qin G, Dong Z, Zeng P. Association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 497–506. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2086-x>
46. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis. *J Periodontology* 2016; 87: 1343–51. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160222>
47. Zhang L, Yin X, Wang J et al. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 981. DOI: 10.1038/s41598-017-18670-7
48. Jin H, Evangelou E, Ioannidis JPA, Ralston SH. Polymorphisms in the 5' flank of *COL1A1* gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis Int* 2010; 22 (3): 911–21. DOI: 10.1007/s00198-010-1364-5
49. Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A et al. *COL1A1*, *ESR1*, *VDR* and *TGFB1* polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2006; 18 (2): 235–43. DOI: 10.1007/s00198-006-0225-8
50. Sowers M, Willing M, Burns T et al. Genetic Markers, Bone Mineral Density, and Serum Osteocalcin Levels. *J Bone Min Res* 1999; 14 (8): 1411–9. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1411

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гребеникова Татьяна Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: grebennikova@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>

**Трошина Виктория Вадимовна** – ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: for.troshina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>

**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

**Tatiana A. Grebennikova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: grebennikova@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>

**Viktoriya V. Troshina** – Resident, Endocrinology Research Centre. E-mail: for.troshina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>

**Zhanna E. Belaya** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019