

© ФАЙЗУЛЛИНА Г.А., МИРСАЕВА Ф.З., 2023

Файзуллина Г.А., Мирсаева Ф.З.

МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКТИВНОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Республика Башкортостан, Россия

В спектре гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одним из самых тяжелых, вялотекущих осложнений одонтогенных и травматических нозологий является остеомиелит челюсти, доля которого, по данным разных авторов, достигает 30%. Актуальным патогенетическим механизмом формирования хронического остеомиелита челюсти, согласно современным представлениям, является нарушение метаболизма костной ткани, опосредованное влиянием патогенной микрофлоры и нарушениями микроциркуляции. В обзоре описаны возможности применения маркеров метаболизма костной ткани для прогнозирования течения заболевания, результативности проводимой терапии. Поисковая работа была проведена с использованием международных научных баз данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронных каталогов Центральной научной медицинской библиотеки РФ, библиотек elibrary.ru и cyberleninka.ru. Приведенные данные отразили наиболее информативные биомаркеры для оценки ремоделирования эндоплазматического матрикса. В качестве диагностических тест-систем исследователи ориентируются на применение остеокальцина, PICP/PINP и СТР, а также производных коллагена I типа: PYD, DPD, NTX, CTX. Таким образом, в обзоре раскрыты наиболее перспективные в плане мониторинга маркеры репаративных процессов костной ткани пропептиды проколлагена I типа (PICP). Известное клиническое значение также имеет определение активности костного изофермента щелочной фосфатазы и уровня остеокальцина. Одним из наиболее чувствительных методов оценки состояния костной резорбции является сывороточный С-терминальный телопептид коллагена I типа. Значимым маркером активации остеолитического процесса является костный сиалопротеин. Высокой специфичностью при оценке деструктивных процессов обладает катепсин К - основной протеолитический фермент остеокластов. Интересными в контексте оценки метаболизма собственно матрикса являются пиридинолин (PYD) и деоксипиридинолин (DPD). Раннее выявление метаболических нарушений дает возможность проведения своевременной коррекции состояния и проведению адекватного лечения.

Ключевые слова: обзор; костный метаболизм; маркеры; остеомиелит челюсти.

Для цитирования: Файзуллина Г.А., Мирсаева Ф.З. Маркеры костного метаболизма в прогнозировании активности репаративных процессов костной ткани при хроническом остеомиелите челюсти (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (8): 453-459. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-453-459>.

Для корреспонденции: Файзуллина Гузель Ахтямовна, канд. мед. наук, доц. каф. хирургической стоматологии; e-mail: flamingo004@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 07.03.2023

Принята к печати 10.03.2023

Опубликовано 01.08.2023

Fayzullina G.A., Mirsaeva F.Z.

MARKERS OF BONE METABOLISM IN PREDICTING THE ACTIVITY OF REPARATIVE PROCESSES OF BONE TISSUE IN CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE JAW (REVIEW OF LITERATURE)

Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Bashkortostan, Russia

In the spectrum of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region, one of the most severe, sluggish complications of odontogenic and traumatic nosologies is osteomyelitis of the jaw, the proportion of which, according to various authors, reaches 30%. The actual pathogenetic mechanism of the formation of chronic osteomyelitis of the jaw, according to modern concepts, is a violation of bone metabolism, mediated by the influence of pathogenic microflora and microcirculation disorders. The review describes the possibilities of using markers of bone tissue metabolism to predict the course of the disease and the effectiveness of the therapy. The search work was carried out using international scientific databases PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, as well as electronic catalogs of the Central Scientific Medical Library of the Russian Federation, libraries <http://elibrary.ru> and <http://cyberleninka.ru>. The data presented reflect the most informative biomarkers for assessing the remodeling of the endoplasmic matrix. As diagnostic test systems, researchers focus on the use of osteocalcin, PICP/PINP and СТР, as well as type I collagen derivatives: PYD, DPD, NTX, CTX. Thus, the review discloses the most promising markers of bone tissue reparative processes in terms of monitoring, type I procollagen propeptides (PICP). Determination of the activity of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase and the level of osteocalcin is also of known clinical importance. One of the most sensitive methods for assessing the state of bone resorption is the serum C-terminal telopeptide of type I collagen. Bone sialoprotein is a significant marker of osteolysis activation. Cathepsin K, the main proteolytic enzyme of osteoclasts, is characterized by high specificity in assessing destructive processes. Of interest in the context of assessing the metabolism of the matrix itself are pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline (DPD). Early detection of metabolic disorders makes it possible to carry out timely correction of the condition and conduct adequate treatment.

Key words: review; bone metabolism; markers; osteomyelitis of the jaw.

For citation: Fayzullina G.A., Mirsaeva F.Z. Markers of bone metabolism in predicting the activity of reparative processes of bone tissue in chronic osteomyelitis of the jaw (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (8): 453-459 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-453-459>.

For correspondence: Fayzullina Guzel Akhtyamovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry; e-mail: flamingo004@yandex.ru

Information about authors:

Fayzullina G.A., <https://orcid.org/0000-0002-0855-6578>;

Mirsaeva F.Z., <https://orcid.org/0000-0002-8956-0690>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 07.03.2023

Accepted 10.03.2023

Published 01.08.2023

В начале XXI века разработаны и внедрены в практическое использование молекулярно-клеточные технологии, которые отличались своей высокой чувствительностью и специфичностью в оценке костного метаболизма [1-7]. Динамические биохимические показатели позволяли определить баланс между процессами костеобразования и ее резорбции [8 - 10]. Согласно имеющимся данным, эти показатели довольно точно отражают динамические изменения на фоне проводимого лечения [8]. В том числе, оценка репаративной регенерации костной ткани при воспалительных процессах отображает эффективность проводимого лечения пациентов с хроническим остеомиелитом и является актуальной задачей современной медицины [9, 11].

Цель исследования: согласно представленным литературным источникам проанализировать роль маркеров костного метаболизма в прогнозировании характера регенерации кости. Поисковая работа была проведена с использованием международных научных баз данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронных каталогов Центральной научной медицинской библиотеки РФ, библиотек elibrary.ru и cyberleninka.ru.

Маркеры представляют собой молекулярные компоненты кортикальной и губчатой части кости. Биохимические маркеры синтеза и резорбции костной ткани рассматриваются исследователями в качестве дополнительного, неинвазивного и высокочувствительного инструмента оценки скорости обмена и нарушения спаренности процессов ремоделирования кости [1, 2, 5, 6, 10, 12, 13]. Они классифицируются на маркеры остеогенеза и резорбции согласно стадии ремоделирования.

Маркеры остеогенеза. Маркеры остеогенеза отражают активность остеобластов и включают продукты биосинтеза проколлагена III и I типов. К наиболее часто применяемым в клинической практике биомаркерам костеобразования относятся костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин, карбокси-(PICP) и аминок- (PINP) концевые пропептиды проколлагена I типа [12, 13].

Костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP - bone alkaline phosphatase) представляет собой тетрамерный гликопротеин, обнаруженный на цито-

плазматической мембране остеобластов, способный генерировать внеклеточный неорганический фосфат [14 - 16]. Определение активности щелочной фосфатазы является одним из наиболее распространенных методов оценки костного метаболизма [17 - 21]. Считается, что концентрация BAP в сыворотке крови коррелирует с уровнем формирования кости, отражая активность остеобластов [13 - 16]. BAP является перспективной для диагностики и лечения метаболических заболеваний кости с высоким уровнем костного обмена [14]. Вместе с тем, исследования показывают до 20% перекрестных реакций с печеночной изоформой фермента [13, 19]. Однако в отсутствии признаков поражения печени общая активность фермента также является простым и надежным методом оценки синтетической функции остеобластов и эффективности процессов формирования новой костной ткани [19].

Остеокальцин – один из основных представителей неколлагеновой фракции белков костного матрикса - рассматривается исследователями в качестве маркера функции остеобластов и новообразования костной ткани [1, 13, 14, 21, 22]. Установлено, что сывороточная концентрация иммунореактивного остеокальцина хорошо коррелирует со скоростью формирования новой кости [13]. Однако, отражая вторую стадию костной формации (минерализация синтезированного коллагена I типа), остеокальцин высвобождается не только в процессе образования, но и резорбции кости [12, 13, 15, 17, 19]. Концентрация данного протеина в плазме крови может возрастать не только во время формирования кости, но и при активизации костной резорбции. Таким образом, особенности метаболизма костной ткани не позволяют расценивать остеокальцин в качестве абсолютного маркера остеосинтеза [13, 14, 18, 19]. Кроме того, применяемые в настоящее время способы определения концентрации остеокальцина в сыворотке крови на основе моно- и поликлональных антител обладают сравнительно низкой специфичностью, так как используемые антитела перекрестно реагируют с продуктами распада этого энзима в кровеносном русле [13, 18]. И, наконец, показано, что пептид легко подвергается быстрой деградации в плазме крови и имеет короткий период полувыведения [12, 13].

Пропептиды проколлагена I типа — это произ-

водные коллагена I типа, характерного для костной ткани. Для количественной оценки биосинтеза коллагена I типа набирают популярность пропептиды PICP (С-терминальный пропептид проколлагена I типа) и PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа) [1, 14, 15]. PICP ассоциирован с дифференцировкой остеобластов в фибробласты [13]. PINP рассматривается исследователями как маркер пролиферации остеобластов и фибробластов, отражающий раннюю фазу костной формации и синтеза *de novo* коллагена I типа [12, 13]. Пропептиды проколлагена I типа позволяют отследить цикл жизни коллагена (PICP) и проколлагена (PINP) [16]. Содержание PINP в сыворотке крови имеет большую диагностическую значимость, чем PICP. Концентрация последнего в сыворотке крови прямо пропорциональна количеству новообразованного коллагена и коррелирует с темпами костеобразования. Представлены доказательства надежности и специфичности PICP как маркера формирования губчатой кости при метаболических заболеваниях скелета [14, 16, 19, 22]. PINP обладает преимуществом и с практической точки зрения при лабораторной диагностике, так как обладает большей термоустойчивостью, что сохраняет диагностическую значимость результатов исследования при длительной транспортировке биологического материала [22]. PINP стабилен в плазме крови при комнатной температуре, а при температуре 2–8°C остается стабильным в течение 7 дней. В плане диагностики важно и то, что данный маркер обладает низкой внутрииндивидуальной вариабельностью [12]. Специфичность PICP как маркера остеогенеза выше таковой остеокальцина и ВАР. В отличие от остеокальцина уровень PINP не зависит от физической активности индивидуума [14, 22]. Вместе с тем, есть мнение, что данные маркеры имеют вспомогательное значение, так как коллаген I типа синтезируется и в других тканях [17].

Маркеры костной резорбции. Маркеры костной резорбции отражают активность остеокластов и включают количественную оценку свободных продуктов распада коллагена I типа. В процессе формирования или деградации органического матрикса высвобождаются свободные аминокислоты и более высокомолекулярные фрагменты белков [17]. Большинство биохимических показателей резорбции костной ткани связаны с такими продуктами распада коллагена, как гидроксипролин или поперечно-связанные телопептиды коллагена. Другие маркеры резорбции кости включают неколлагенные матричные белки: сиалопротеин кости (BSP) или остеокласт-специфические ферменты (тарtrat-резистентная кислая фосфатаза или катепсин) [13].

Коллагенсвязанные маркеры резорбции костной ткани

Гидроксипролин (оксипролин) - аминокислота, отличающаяся от пролина наличием гидроксильной группы у одного из атомов углерода, которая входит в состав молекул коллагена. Гидроксипролин (оксипролин) является специфической аминокислотой фибриллярного коллагена, составляющей около 13,5% данного белка, и представляет собой один из наиболее

доступных и хорошо изученных маркеров костного ремоделирования [13, 16]. Четверть пептидов коллагеновых молекул, экскретируются с мочой, остальная часть метаболизируется в печени. Подавляющая часть (90%) оксипролина мочи является компонентом пептидов низкой молекулярной массы, а около 9% – большой (преимущественно фрагментов N-концевых телопептидов проколлагена типа I). В свободном виде находится только 1% оксипролина [23]. Свободный гидроксипролин (оксипролин) является маркером деструкции коллагена, а пептидно-связанный отражает процессы как распада, так и синтеза коллагена [16]. Экспериментально показано, что, в отличие от других аминокислот, свободная фракция гидроксипролина (оксипролин) не участвует в ресинтезе молекул (за исключением гидроксизина) [9]. Поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня связанного оксипролина может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [8, 9, 16, 23]. Кроме того показано, что гидроксипролин, отражая состояние синтетической и катаболической фаз метаболизма коллагена в условиях гнойных осложнений при переломах костей, является биохимическим маркером резорбции костной и хрящевой тканей [9].

Пиридинолин (PYD) и деоксипиридинолин (DPD) представляют собой гидроксипиридиновые шивки коллагена, которые формируются в период экстрацеллюлярного созревания последнего. Спиралевидная структура коллагена I типа, а также межволоконный коллагеновый синтиций поддерживаются за счет поперечных связей, осуществляемых PYD, и в меньшей степени - DPD [1, 4, 13, 14, 19]. В процессе резорбции костной ткани поперечные связи коллагена разрываются, определяя рост PYD и DPD в биологических жидкостях [14, 19]. Отражая деградацию только зрелого коллагена, оба гидроксипиридиновых компонента являются высокоспецифичными маркерами резорбции костной ткани [1, 13, 14]. Как в плазме крови, так и в моче, концентрация PYD и DPD может быть измерена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [13, 19]. Преимуществом использования этих маркеров является то, что они отражают метаболизм собственно матрикса в отличие, например, от оксипролина, уровень которого частично отражает поступление коллагена и других веществ с пищей [16]. Однако уровень экскреции PYD и DPD может значительно варьировать в течение дня, а уровень DPD – меняться ежедневно. Следовательно, лабораторные образцы должны быть приняты в одно и то же время [18].

Поперечно-связанные телопептиды являются производными специфических концевых регионов молекулы коллагена I типа. В ходе гидролиза молекулы коллагена I типа от ее N-терминала и С-терминала отщепляются короткие полипептидные цепочки. Короткая полипептидная цепь, представляя собой части цепей α_1 и α_2 , соединенных друг с другом через пиридинолин, образуется при отщеплении от N-терминала и носит название N- телопептид коллагена I типа (NTX). Фрагмент α_1 -цепи, отщепляемый в ходе гидролиза от С-терминала, носит название С-телопептид

коллагена I типа [19]. Активизация костной резорбции сопровождается деградацией коллагена I типа и увеличением концентрации NTP и СТР в биологических жидкостях [1, 12 - 15, 23, 24]. Сывороточный С-терминальный телопептид коллагена I типа является одним из наиболее чувствительных при оценке состояния костной резорбции [13, 22].

Коллаген I альфа-1 геликоидальный пептид - фрагмент деградации спиральной части коллагена I типа (α -цепь, АА 620-633). Коррелирует с другими маркерами деградации коллагена. Вместе с тем, сведения о преимуществе в отношении других маркеров распада коллагена и клинической значимости в литературе недостаточно освещены [13].

Коллаген-несвязанные маркеры резорбции костной ткани

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза принадлежит к семейству кислых фосфатаз. Изоформа ТрКФ-5 β отражает активность остеокластов и может быть использована в качестве маркера этих клеток [13 - 15, 18, 25]. Тартрат-резистентная кислая фосфатаза синтезируется остеокластами, макрофагами, дендритными клетками и рядом других типов клеток и играет важную роль во многих биологических процессах, включая синтез и деградацию коллагена, минерализацию кости [1, 12, 14, 22, 26, 27]. Данный фермент способствует деградации скелетных фосфопротеинов, в частности, остеопонтина [22]. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали достаточно высокую специфичность фермента в отношении функции остеокластов и идентификации резорбции костной ткани [17, 25, 28, 29]. Основными недостатками ТрКФ-5 β является нестабильность при комнатной температуре, а также зависимость от циркадного ритма [17].

Костный сиалопротеин (BSP) - кислый фосфорилированный гликопротеин внеклеточного костного матрикса, синтезируемый остеобластами и остеокластами. Костный сиалопротеин позволяет оценить функциональную активность остеокластов [13]. BSP – белок неколлагиновой природы, содержащий сиаловые кислоты. Это один из кальций-связывающих гликопротеинов кости, основными функциями которого являются минерализация и стабилизация четвертичной структуры коллагена. BSP входит в состав белкового костного матрикса и разрушается ферментами остеокластов в процессе патологического или физиологического остеолитического с выделением сиалопротеина в кровеносное русло. Таким образом, BSP представляется перспективным маркером активации остеолитического костной ткани [18, 30].

Катепсин К - цистеиновая протеаза, которая играет существенную роль в опосредованной остеокластами деградации костного матрикса путем расщепления спиральных и телопептидных областей коллагена I типа. В настоящее время разрабатываются диагностические тесты для измерения катепсина в крови [13]. Катепсин К является основным протеолитическим ферментом остеокластов и, в связи с этим, одним из наиболее специфичных маркеров резорбции [18, 30].

Фрагменты остеокальцина (ufOC, U-Mid-OC,

U-LongOC) исследователи также предлагают рассматривать в качестве показателя резорбции кости [13].

При анализе метаболизма костной ткани в популяции пациентов с хроническим остеомиелитом широко используют оценку минерального состава плазмы крови. Л. В. Родионова и С. Н. Леонова [31, 33] по результатам клинического исследования сделали вывод, что общими закономерностями изменения параметров минерального обмена в сыворотке крови при хроническом остеомиелите является снижение концентрации кальция (на 6–7 % от контроля), железа (на 18–21 %), хлоридов (на 4 %), а также увеличение содержания меди (на 20–50 %), магния (на 7–12 %) и активности щелочной фосфатазы (на 29–33 %). По мнению С. Н. Леоновой и соавт. [33], комбинация кислой фосфатазы, концентрации магния (Mg), кальция (Ca), хлоридов (Cl), меди (Cu), цинка (Zn) и тиреотропного гормона (ТТГ) является чувствительным методом выявления развития остеомиелита [33]. В другом отечественном клиническом исследовании в качестве свидетельства увеличенной интенсивности резорбции костной ткани при хроническом остеомиелите приводится двукратное падение уровня витамина 25(OH)D₃. Авторы цитируемой публикации также зарегистрировали прирост концентрации паратгормона до 12,47 пм/л (N = 1,7–6,4, p=0,043), тогда как содержание кальция и фосфора в плазме крови находилось в пределах референсных границ. Очевидно, отсутствие динамики кальция в данном исследовании обусловлено изменением активности ПГ. В течение трех месяцев терапии динамики щелочной фосфатазы зарегистрировано не было. Трехмесячная терапия хронического остеомиелита сопровождалась статистически значимым приростом остеокальцина (p=0,043), который, как отмечалось ранее, маркером остеогенеза и может быть ассоциирован с коррективными методами терапии [32]. С. Магомедов и соавт. [9] у больных с инфекционными осложнениями после остеосинтеза описали двукратный рост активности коллагеназы относительно нормы. Доля гликозаминогликанов, отражающих содержание межклеточного вещества протеогликана, составляла 158% от нормы. Концентрация электролитов (K⁺, Ca⁺⁺) была несколько выше физиологической нормы (103%), а уровень Na⁺ соответствовал 96% от нормы. Концентрация фосфора превысила значения нормы на 157%.

М. В. Стогов и соавт. [11] при анализе лабораторных критериев мониторинга патологического процесса у больных с хроническим остеомиелитом не зарегистрировали статистически значимой разницы активности щелочной фосфатазы и тартратрезистентной кислой фосфатазы по сравнению с референсными показателями. Авторы цитируемой публикации описали статистически значимое увеличение активности креатинфосфокиназы и уровня сиаловых кислот (p<0,05). Авторы публикации по результатам проведенного исследования резюмировали, что величина сдвигов этих маркеров практически не зависит от величины костного дефекта, как до начала, так и на этапах лечения. Отмечено, что с размерами костного дефекта на отдельных сроках коррелировала лишь

концентрация сиаловых кислот. Отсутствие клинически значимой динамики концентрации щелочной фосфатазы, костной кислотной фосфатазы, общего кальция, фосфатов и магния при ХТО по сравнению с группой условно здоровых людей, было описано Н. Н. Ключиным и соавт. [34]. Опубликованы данные о применении с диагностической целью оценки минеральной плотности костной ткани, которая снижается в зоне повреждения и ассоциирована со скоростью репарации [21, 33, 35, 36].

Приведенные данные отражают недостаточную специфичность щелочной фосфатазы и показателей минерального обмена в качестве мономаркеров. На невысокую клиническую значимость анализа минерального состава плазмы крови при деструкции костной ткани указывают и другие исследователи [18, 37, 38]. Сложность определения наиболее информативных биомаркеров для оценки ремоделирования эндоплазматического матрикса обусловлена также и тем, что одновременно могут происходить разнонаправленные процессы [16]. Признано, что значение мультибиомаркерных индексов при заболеваниях костной ткани должно быть выше, чем у рутинно применяющихся униплексных биомаркеров [1, 5, 16, 18]. Исследователи ориентируются на применение в качестве диагностических тест-систем остеокальцина, P1СР/P1NP и СТР [18, 37, 38]. Разработан ряд более специфичных и чувствительных биохимических маркеров резорбции костной ткани, которые включают в себя несколько уникальных продуктов распада коллагена I типа: PУD, DPD, NTX, а также СТХ. По сравнению с кальцием и гидроксипролином, эти продукты распада коллагена более остеоспецифичны и в меньшей степени зависят от диеты и/или метаболизма в организме [18, 39, 40].

Заключение. Многочисленными исследованиями доказано, что баланс между маркерами остеогенеза и маркерами резорбции костной ткани позволяет судить об эффективности репаративных процессов при травматическом остеомиелите. На наш взгляд, наиболее перспективным в плане мониторинга репаративных процессов костной ткани маркерами являются пропептиды проколлагена I типа (P1СР). Известное клиническое значение также имеет определение активности костного изофермента щелочной фосфатазы и уровня остеокальцина. Одним из наиболее чувствительных методов оценки состояния костной резорбции является сывороточный С-терминальный телопептид коллагена I типа. Перспективным маркером активации остеолитической костной ткани представляется костный сиалопротейн. Высокой специфичностью при оценке деструктивных процессов характеризуется катепсин К - основной протеолитический фермент остеокластов. Интересными в контексте оценки метаболизма собственно матрикса являются пиридинолин (PУD) и деоксипиридинолин (DPD).

ЛИТЕРАТУРА

1. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метабо-

- лизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатии*. 2012; 2: 25-32.
2. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(1): 324-338.
3. Павлов С.Б., Кумечко М.В., Бабенко Н.М., Семко Н.Г. Маркеры воспаления при нарушениях процессов регуляции ремоделирования костной ткани. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2017; 1(1): 158-61.
4. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхьева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В. и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(3): 224-32.
5. Gunsser J., Hermann R., Roth A., Lupp A. Comprehensive assessment of tissue and serum parameters of bone metabolism in a series of orthopaedic patients. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227133. DOI: 10.1371/journal.pone.0227133.
6. Hoch J.M., Mattacola C.G., Medina McKeon J.M., Howard J.S., Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(12): 1396-1404. DOI: 10.1016/j.joca.2011.09.005.
7. Salari P., Keshtkar A., Shirani S., Mounesan L. Coronary Artery Calcium Score and Bone Metabolism: A Pilot Study in Postmenopausal Women. *J. Bone Metab.* 2017; 24(1): 15-21. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.1.15.
8. Камилов Ф.Х., Фаршатов Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7(4): 836-42.
9. Магомедов С., Полищук Л.В., Кузуб Т.А., Колов Г.Б., Гордий А.С. Метаболизм соединительной ткани у больных с гнойными осложнениями после остеосинтеза отломков длинных костей. *Травма*. 2016; 1: 111-5.
10. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Сравнительный анализ уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 83-6.
11. Стогов М.В., Леончук Д.С., Ключин Н.М., Тушина Н.В. Лабораторные критерии мониторинга патологического процесса у больных с хроническим остеомиелитом голени на этапах восстановительного лечения. *Гений ортопедии*. 2017; 23(3): 346-50.
12. Ларина В.Н., Распопова Т.Н., Барт Б.Я. Роль биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза у женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 9(2): 75-9.
13. Markus J.S. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26(4): 97-122.
14. Попова Е.В., Семенова О.М., Красников В.Е., Ковалевский Д.А. Патогенетическая и диагностическая значимость интерлейкина-17 при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 102.
15. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75(10): 739-50. DOI: 10.3949/ccjm.75.10.739.
16. Tush E.V., Eliseeva T.I., Khaletskaya O.V., Krasilnikova S.V., Ovsyannikov D.Yu., Potemina T.E. et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2019; 11(2): 133-49.
17. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 2: 149-53.
18. Сивков А.В., Рабинович Э.З., Трудов А.А., Кешишев Н.Г. Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной железы и маркеры ремоделирования костной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 4: 46-53.
19. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. *Нефрология*. 2014; 18(6): 9-25.
20. Камека А.Л., Леонова С.Н. Механизмы нарушения процесса

- регенерации при замещении дефектов костной ткани голени у больных с хроническим травматическим остеомиелитом. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2008; 62(4): 23-32.
21. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75(10): 739-50. DOI: 10.3949/ccjm.75.10.739.
 22. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхьяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В. и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(3): 224-32.
 23. Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И., Паничева Е.С., Кузнецов В.С., Качин С.В. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров. *Журнал Сибирского федерального университета. Химия*. 2009; 4(2): 385-90.
 24. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза. *Практикующему эндокринологу*. 2014; 7: 75-84.
 25. Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H., Cheng S., Janckila A.J., Väänänen H.K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15(7): 1337-45. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337.
 26. Aghaloo T., Hazboun R., Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2015; 27(4): 489-96. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.001.
 27. Olate S., Vásquez B., Sandoval C., Vasconcellos A., Alister J.P., Del Sol M. Histological Analysis of Bone Repair in Mandibular Body Osteotomy Using Internal Fixation System in Three Different Gaps without Bone Graft in an Animal Model. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 8043510. DOI: 10.1155/2019/8043510.
 28. Lv Y., Wang G., Xu W., Tao P., Lv X., Wang Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(1): 143-6. DOI: 10.3892/etm.2014.2071.
 29. Машенко И.С., Гударьян А.А., Идашкина Н.Г., Юнкин Я.О. Эффективность HELVO-терапии в профилактике и лечении посттравматического остеомиелита у больных с переломами нижней челюсти. *Вестник стоматологии*. 2014; 3: 70-5.
 30. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.М. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 2: 100-10.
 31. Родионова Л.В., Леонова С.Н. Изменение показателей минерального обмена у больных хроническим остеомиелитом. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2006; 4: 278-82.
 32. Tsiskarashvili A.V., Rodionova S.S., Mironov S.P., Bukhtin K.M., Gorbatiuk D.S., Taraskin A.Yu. Metabolic bone tissue disorders in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis. *Orthopaedic. Genius*. 2019; 25(2): 149-55.
 33. Леонова С.Н. Изменение показателей минеральной плотности костной ткани при хроническом травматическом остеомиелите. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2014; 2: 36-9.
 34. Ключин Н.М., Стогов М.В., Гребенюк Л.А., Судницын А.С., Киреева Е.А. Сравнительный анализ патофизиологических признаков остеомиелита нейрогенно-трофической и посттравматической этиологии. *Новости хирургии*. 2017; 25(4): 382-8.
 35. Bouksila M., Mrad M., Kaabachi W., Kalai E., Smaoui W., Rekik S. et al. Correlation of Fgf23 and Balp with Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. *J. Med. Biochem.* 2019; 38(4): 418-26. DOI: 10.2478/jomb-2019-0002.
 36. Долгова И.В., Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х., Ефимова Е.Ю. Эффективность использования внутрикостных инфузий лекарственных препаратов в медицинской реабилитации пострадавших с переломами нижней челюсти. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012; 4: 45-6.
 37. Balto K.A., Goma M.M., Feteih R.M., AlAmoudi N.M., Elsamanoudy A.Z., Hassanien M.A. et al. Dental Panoramic Radiographic Indices as a Predictor of Osteoporosis in Postmenopausal Saudi Women. *J. Bone Metab.* 2018; 25(3): 165-73. DOI: 10.11005/jbm.2018.25.3.165.
 38. Hegedus D., Ferencz V., Lakatos P.L., Meszaros S., Lakatos P., Horvath C. et al. Decreased Bone Density, Elevated Serum Osteoprotegerin, and β -Cross-Laps in Wilson Disease. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17(11): 1961-7. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1961.
 39. Jonasson G., Skoglund I., Rythén M. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects. *Arch. Oral. Biol.* 2018; 96: 195-200. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.016.
 40. Каврайская А.Ю., Дорофейчик-Дрыгина Н.А., Дрыгина Л.Б., Прохорова О.В. Гормоны и минеральная плотность костной ткани: стоматологические аспекты. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 9: 75.

REFERENCES

1. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. Markers of bone metabolism in the fusion of fractures of long bones. *Osteoporoz i osteopatii*. 2012; 2: 25-32. (in Russian)
2. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Modern approaches to laboratory diagnostics of rheumatic diseases: the role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(1): 324-38. (in Russian)
3. Pavlov S.B., Kumechko M.V., Babenko N.M., Semko N.G. Inflammatory markers in violation of the processes of regulation of bone tissue remodeling. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017; 1(1): 158-61.
4. Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Yakhyaeva G.T., Zhurkova N.V., Savost'yanov K.V. et al. Osteogenesis imperfecta: diagnostic features. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15(3): 224-32. (in Russian)
5. Gunsser J., Hermann R., Roth A., Lupp A. Comprehensive assessment of tissue and serum parameters of bone metabolism in a series of orthopaedic patients. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0227133. DOI: 10.1371/journal.pone.0227133.
6. Hoch J.M., Mattacola C.G., Medina McKeon J.M., Howard J.S., Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(12): 1396-1404. DOI: 10.1016/j.joca.2011.09.005.
7. Salari P., Keshtkar A., Shirani S., Mounesan L. Coronary Artery Calcium Score and Bone Metabolism: A Pilot Study in Postmenopausal Women. *J. Bone Metab.* 2017; 24(1): 15-21. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.1.15.
8. Kamilov F.H., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7(4): 836-42. (in Russian)
9. Magomedov S., Polishchuk L.V., Kuzov T.A., Kolov G.B., Gordij A.S. Connective tissue metabolism in patients with purulent complications after osteosynthesis of long bone fragments. *Travma*. 2016; 1: 111-5. (in Russian)
10. Starodubtseva I.A., Vasil'eva L.V. Comparative analysis of the level of oligomeric matrix protein of cartilage in the blood serum of patients with diseases of the musculoskeletal system. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(2): 83-6. (in Russian)
11. Stogov M.V., Leonchuk D.S., Klyushin N.M., Tushina N.V. Laboratory criteria for monitoring the pathological process in patients with chronic osteomyelitis of the leg at the stages of rehabilitation treatment. *Geniy ortopedii*. 2017; 23(3): 346-50. (in Russian)
12. Larina V.N., Raspopova T.N., Bart B.YA. The role of biochemical markers of bone metabolism in the diagnosis and treatment of osteoporosis in women. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014; 9(2): 75-9. (in Russian)
13. Markus J.S. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26(4): 97-122.
14. Popova E.V., Semenova O.M., Krasnikov V.E., Kovalevskiy D.A. Pathogenetic and diagnostic significance of interleukin-17 in chronic post-traumatic osteomyelitis of the mandible. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2: 102. (in Russian)
15. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75(10): 739-50. DOI: 10.3949/ccjm.75.10.739.

- 10.3949/ccjm.75.10.739.
16. Tush E.V., Eliseeva T.I., Khaletskaya O.V., Krasilnikova S.V., Ovsyannikov D.Yu., Potemina T.E. et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2019; 11(2): 133-49.
 17. Masheyko I.V. Biochemical markers in the assessment of bone tissue remodeling processes in osteopenia and osteoporosis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 2: 149-53. (in Russian)
 18. Sivkov A.V., Rabinovich E.Z., Trudov A.A., Keshishev N.G. Osteoporosis in hormone therapy for prostate cancer and markers of bone tissue remodeling. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015; 4: 46-53. (in Russian)
 19. Smirnov A.V., Romyancev A.S.H. The structure and function of bone tissue in normal and pathological conditions. *Nefrologiya*. 2014; 18(6): 9-25. (in Russian)
 20. Kameka A.L., Leonova S.N. Mechanisms of violation of the process of regeneration during the replacement of defects in the bone tissue of the lower leg in patients with chronic traumatic osteomyelitis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2008; 62(4): 23-32. (in Russian)
 21. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin. J. Med*. 2008; 75(10): 739-50. DOI: 10.3949/ccjm.75.10.739.
 22. Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Yakhyeva G.T., Zhurkova N.V., Savost'yanov K.V. et al. Osteogenesis imperfecta: diagnostic features. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15(3): 224-32. (in Russian)
 23. Evert L.S., Borozdun S.V., Bobrova E.I., Panicheva E.S., Kuznecov V.S., Kachin S.V. Diagnosis of connective tissue dysplasia using biomarkers. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Khimiya*. 2009; 4(2): 385-90. (in Russian)
 24. Klimova Zh.A., Zaft A.A., Zaft V.B. Modern laboratory diagnostics of osteoporosis. *Praktikuyushchemu endokrinologu*. 2014; 7: 75-84. (in Russian)
 25. Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H., Cheng S., Janckila A.J., Väänänen H.K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J. Bone Miner. Res*. 2000; 15(7): 1337-45. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337.
 26. Aghaloo T., Hazboun R., Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am*. 2015; 27(4): 489-96. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.001.
 27. Olate S., Vásquez B., Sandoval C., Vasconcellos A., Alister J.P., Del Sol M. Histological Analysis of Bone Repair in Mandibular Body Osteotomy Using Internal Fixation System in Three Different Gaps without Bone Graft in an Animal Model. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 8043510. DOI: 10.1155/2019/8043510.
 28. Lv Y., Wang G., Xu W., Tao P., Lv X., Wang Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand. *Exp. Ther. Med*. 2015; 9(1): 143-6. DOI: 10.3892/etm.2014.2071.
 29. Mashchenko I.S., Gudar'yan A.A., Idashkina N.G., Yunkin Ya.O. Efficacy of HELBO therapy in the prevention and treatment of post-traumatic osteomyelitis in patients with mandibular fractures. *Vestnik stomatologii*. 2014; 3: 70-5. (in Russian)
 30. Nurullina G.M., Ahmadullina G.M. Bone remodeling in normal and primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *Arhiv' vnutrenney meditsiny*. 2018; 2: 100-10. (in Russian)
 31. Rodionova L.V., Leonova S.N. Changes in mineral metabolism in patients with chronic osteomyelitis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006; 4: 278-82. (in Russian)
 32. Tsiskarashvili A.V., Rodionova S.S., Mironov S.P., Bukhtin K.M., Gorbatiuk D.S., Taraskin A.Yu. Metabolic bone tissue disorders in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis. *Orthopaedic. Genius*. 2019; 25(2): 149-55.
 33. Leonova S.N. Changes in bone mineral density in chronic traumatic osteomyelitis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2014; 2: 36-9. (in Russian)
 34. Klyushin N.M., Stogov M.V., Grebenyuk L.A., Sudnitsyn A.S., Kireeva E.A. Comparative analysis of pathophysiological signs of osteomyelitis of neurogenic-trophic and post-traumatic etiology. *Novosti khirurgii*. 2017; 25(4): 382-8. (in Russian)
 35. Bouksila M., Mrad M., Kaabachi W., Kalai E., Smaoui W., Rekik S. et al. Correlation of Fgf23 and Balp with Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. *J. Med. Biochem*. 2019; 38(4): 418-26. DOI: 10.2478/jomb-2019-0002.
 36. Dolgova I.V., Efimov Yu.V., Mukhaev H.H., Efimova E.Yu. The effectiveness of the use of intraosseous infusions of drugs in the medical rehabilitation of patients with mandibular fractures. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 4: 45-6. (in Russian)
 37. Balto K.A., Gomaa M.M., Feteih R.M., AlAmoudi N.M., Elsamandouy A.Z., Hassanien M.A. et al. Dental Panoramic Radiographic Indices as a Predictor of Osteoporosis in Postmenopausal Saudi Women. *J. Bone Metab*. 2018; 25(3): 165-73. DOI: 10.11005/jbm.2018.25.3.165.
 38. Hegedus D., Ferencz V., Lakatos P.L., Meszaros S., Lakatos P., Horvath C. et al. Decreased Bone Density, Elevated Serum Osteoprotegerin, and β -Cross-Laps in Wilson Disease. *J. Bone Miner. Res*. 2002; 17(11): 1961-7. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1961.
 39. Jonasson G., Skoglund I., Rythén M. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects. *Arch. Oral Biol*. 2018; 96: 195-200. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.016.
 40. Kavrayskaya A.Yu., Dorofeychik-Drygina N.A., Drygina L.B., Prokhorova O.V. Hormones and bone mineral density: dental aspects. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 9: 75. (in Russian)