

УДК 577.12:611.018.4:636.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219005>

Поворознюк В.В.<sup>1</sup> , Паньків І.В.<sup>2</sup> , Заверуха Н.В.<sup>1</sup> , Солоненко Т.Ю.<sup>1</sup> , Мусієнко А.С.<sup>1</sup> 
<sup>1</sup> ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

# Рівні маркерів метаболізму кісткової тканини (N-термінального пропептиду проколагену I типу та $\beta$ -термінального телопептиду колагену I типу) в жителів України залежно від статі та віку

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(7):515-525. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219005

**Резюме.** Метою дослідження є визначення рівня N-термінального пропептиду проколагену I типу (PINP) і карбокситермінального телопептиду колагену I типу ( $\beta$ -CTX) та їх взаємозв'язку в сироватці крові в здорового населення України різного віку та статі. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 3850 осіб віком 20–89 років (3351 жінка (середній вік  $59,05 \pm 13,89$  року) та 499 чоловіків ( $49,17 \pm 15,8$  року)). Усіх учасників розподілили за віком відповідно до геронтологічної класифікації на 4 групи: молодий вік — 20–44 роки, середній — 45–59 років, літній — 60–74 роки та старечий вік — 75–89 років, а також на 7 груп за десятиріччями: від 20 до 89 років. Концентрацію  $\beta$ -CTX та PINP у сироватці крові визначали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу ECLIA на аналізаторі cobas e 411. **Результати.** Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -CTX та PINP у чоловіків ( $F = 6,64$ ,  $p < 0,001$ , та  $F = 4,93$ ,  $p < 0,001$ ) і жінок ( $F = 16,17$ ,  $p < 0,001$ , та  $F = 10,46$ ,  $p < 0,001$ ). У жінок за критерієм Шеффе виявили вірогідно вищий рівень  $\beta$ -CTX у групі 80–89 років порівняно із групами 20–29 років ( $p = 0,01$ ), 30–39 років ( $p < 0,001$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $0,52 \pm 0,27$ ,  $p = 0,002$ ), 60–69 років ( $p = 0,001$ ) та 70–79 років ( $p = 0,04$ ). Показники PINP у групі 80–89 років також були вірогідно вищими порівняно із групами 30–39 років ( $p < 0,001$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $p = 0,009$ ), 60–69 років ( $p = 0,002$ ) та 70–79 років ( $p = 0,02$ ). У чоловіків виявили вірогідне зниження концентрації  $\beta$ -CTX у групах: 30–39 років ( $p = 0,02$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $p = 0,01$ ) та 60–69 років ( $p = 0,001$ ) порівняно із групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років ( $p < 0,001$ ) та 50–59 років ( $p = 0,03$ ) порівняно із групою 20–29 років. За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та  $\beta$ -CTX змінюється залежно від віку та статі. Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,64$ ) та 50–59 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,66$ ) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ( $r = 0,63$ ) та 70–79 ( $r = 0,65$ ) років; у чоловіків ( $r = 0,53$ ) віком 20–29 та 70–79 років. **Висновки.** Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -CTX та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. Найвищий зв'язок між концентраціями  $\beta$ -CTX та PINP за коефіцієнтом кореляції спостерігався в групах 40–49 та 50–59 років серед обох статей. Отримані результати можуть бути використані в практично здорових чоловіків і жінок України як референтні, а в майбутньому будуть необхідними для вивчення метаболізму кісткової тканини при вторинному остеопорозі та його ускладненнях.

**Ключові слова:** маркери метаболізму кісткової тканини; карбокситермінальний телопептид колагену I типу ( $\beta$ -CTX); N-термінальний пропептид проколагену I типу (PINP); вік; стать

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Поворознюк Владислав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: okfpodac@ukr.net

For correspondence: Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine. e-mail: okfpodac@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

## Вступ

Остеопороз (ОП) — найпоширеніше метаболічне захворювання кісткової тканини (КТ) у цілому світі, яке разом з його ускладненнями є найважливішою проблемою громадського здоров'я [1]. Протягом останнього десятиліття зріс попит на визначення рівнів маркерів метаболізму КТ з метою клінічної оцінки ефективності лікування та ранньої діагностики ОП [2–4]. Сучасні літературні дані виступають за те, що, крім вищезазначеного, маркери формування та руйнування КТ є найбільш інформативними для моніторингу прихильності до застосування остеотропної терапії, а також у прогнозуванні втрати КТ та ризику розвитку переломів [5]. Це, у свою чергу, сприяє своєчасним впровадженням змін у стратегії лікування та ведення пацієнта з точки зору забезпечення максимальної користі для нього [6]. Часто симптоми ОП відсутні до моменту настання першого перелому [7], тому існує висока необхідність його ранньої діагностики та проведення превентивних заходів.

З метою прогнозування ризику переломів та моніторингу за лікуванням ОП Міжнародна фундація остеопорозу (International Osteoporosis Foundation — IOF) та робоча група стандартів маркерів кісткової тканини Міжнародної федерації клінічної хімії (International Federation of Clinical Chemistry Bone Marker Standards Working Group — IOF-IFCC) рекомендують визначення в сироватці крові рівня двох маркерів метаболізму КТ: N-термінального пропептиду проколагену I типу (PINP) та β-термінального телопептиду колагену I типу (β-CTX) [8]. PINP є показником активності остеобластів, маркером формування КТ, який утворюється під час синтезу колагену I типу, а β-CTX відображає активність остеокластів, є маркером резорбції КТ та утворюється під час розпаду колагену I типу [9, 10].

Оскільки рівні маркерів метаболізму КТ варіюють через значну кількість ендогенних та екзогенних факторів, вищезгадані організації запропонували єдиний стандарт підготовки пацієнтів до забору крові та створили рекомендації для проведення аналізу зразків крові з метою зменшення міжлабораторної варіабельності показників [5, 8]. Концентрацію маркерів можна визначати як у крові, так і в сечі, проте мінливість сироваткових маркерів є значно нижчою [11].

Визначення рівнів маркерів формування та резорбції КТ на сучасних аналізаторах є доволі простим у своєму виконанні. Крім того, ці тести є доступними в лабораторіях більшості населених пунктів України, чого не можна сказати про золотий стандарт діагностики ОП — двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА), а денситометрів в Україні нараховується близько двадцяти п'яти.

**Метою** нашого дослідження було визначення рівня PINP та β-CTX та їх взаємозв'язку в сироватці крові в здорового населення України різного віку та статі.

## Матеріали та методи

У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу було обстежено 3850 осіб віком 20–89 років, яким визначали концентрацію маркерів метаболізму КТ: PINP та β-CTX у сироватці крові. Серед них було 3351 особа жіночої статі (середній вік  $59,05 \pm 13,89$  року) та 499 чоловіків ( $49,17 \pm 15,80$  року).

Усіх включених в обстеження осіб поділили відповідно до геронтологічної класифікації віку (табл. 1) на 4 групи: молодий вік — 20–44 роки, середній — 45–59 років, літній — 60–74 роки та старечий вік — 75–89 років, і на 7 груп — за віком за десятиріччями: від 20 до 89 років (табл. 2).

У дослідженні брали участь особи, які в згаданих вище медичних установах отримали діагностичні процедури вперше (а саме первинне визначення концентрації PINP та β-CTX у сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу ECLIA на аналізаторі cobas e 411) та за наявності підписаної ними інформованої згоди про участь у дослідженні. Жоден пацієнт не приймав остеотропні препарати, за виключенням кальцію та вітаміну D в анамнезі. Дослідження проводили натще, після нічного голодування, в проміжку часу між 7.30 та 10.00, уникаючи напередодні тяжких фізичних навантажень, відповідно до рекомендацій IOF та IOF-IFCC 2017 року про стандартизований підхід до підготовки забору крові в пацієнтів та обробки зразків крові для уникнення міжлабораторної варіабельності отриманих показників [8].

**Таблиця 1. Розподіл пацієнтів відповідно до геронтологічної класифікації віку**

Стать \ Вік, роки	20–44	45–59	60–74	75–89
Жінки, кількість осіб	527	1030	1367	427
Чоловіки, кількість осіб	208	151	108	32

**Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за десятиріччями**

Стать \ Вік, роки	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
Жінки, кількість осіб	142	245	315	855	978	684	132
Чоловіки, кількість осіб	58	95	116	90	75	54	11

Не включали в дослідження пацієнтів з наявною супутньою патологією, що впливає на метаболізм КТ, осіб з високо- та низькоенергетичними переломами кісток різної локалізації протягом останніх 12 місяців, тих, які приймають антиостеопоротичні препарати, вагітних і жінок у періоді лактації.

Кров центрифугували у вакуумних пробірках з розподільчим гелем. Зазвичай аналіз зразків проводився в день забору або зберігали сироватку при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  з подальшим виконанням дослідження впродовж трьох діб після забору.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Проведення дослідження було схвалено локальним науковим етичним комітетом ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 5 від 17.05.2017). Кожний учасник отримував докладну інформацію про проведене дослідження й давав письмову інформовану згоду.

Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми Statistica 10.0. Нормальність розподілу отриманих даних визначали за критерієм Колмогорова — Смирнова. Результати статистичного аналізу подані у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  — середнє значення,  $SD$  — стандартне відхилення. Різницю показників вважали вірогідною за умови  $p < 0,05$ . Вплив віку, статі на варіабельність показника PINP та  $\beta$ -СТХ встановлювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою тесту Шеффе. Взаємозв'язок між віком, статтю, рівнем PINP та  $\beta$ -СТХ у сироватці крові визначали методом лінійної регресії.

## Результати

У результаті проведеного дослідження виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків ( $F = 6,64$ ,  $p < 0,001$ , та  $F = 4,93$ ,  $p < 0,001$ ) і жінок ( $F = 16,17$ ,  $p < 0,001$ , та  $F = 10,46$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 3, рис. 1).

Під час проведення оцінки міжгрупових відмінностей у жінок за критерієм Шеффе (рис. 1А) виявили вірогідно нижчий рівень  $\beta$ -СТХ у вікових групах 20–29 років ( $p = 0,01$ ), 30–39 років ( $p < 0,001$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $0,52 \pm 0,27$ ,  $p = 0,002$ ), 60–69 років ( $p = 0,001$ ) та 70–79 років ( $p = 0,04$ ) порівняно із групою 80–89 років. Разом із цим концентрація  $\beta$ -СТХ була вірогідно нижчою в осіб віком 30–39 років і 40–49 років порівняно з особами віком 50–59 років ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ), 60–69 років ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ), 70–79 років ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ) і 80–89 років ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ).

Під час вивчення міжгрупових відмінностей PINP виявили вірогідне зниження його рівня в жінок віком 30–39 років ( $p < 0,001$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $p = 0,009$ ), 60–69 років ( $p = 0,002$ ) та 70–79 років ( $p = 0,02$ ) порівняно з віковою групою 80–89 років. У вікових групах 30–39 років ( $p < 0,001$ ), 40–49 років ( $p = 0,002$ ) рівень PINP був вірогідно нижчим у порівнянні з жінками 20–29 років. У групі 50–59 років спостерігалось підвищення його концентрації до  $52,63 \pm 25,00$  нг/мл, що виявилось вірогідно вищим порівняно із групою 30–39 років, —  $45,12 \pm 19,69$  нг/мл ( $p = 0,009$ ). Крім того, в групі 30–39 років рівень маркера формування КТ був вірогідно нижчим у порівнянні з групами 60–69 ( $p = 0,03$ ) та 70–79 років ( $p = 0,008$ ).

Під час проведення оцінки міжгрупових відмінностей за критерієм Шеффе в чоловіків (рис. 1Б) виявили вірогідне зниження концентрації  $\beta$ -СТХ у групах: 30–39 років ( $p = 0,02$ ), 40–49 років ( $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $p = 0,01$ ) та 60–69 років ( $p = 0,001$ ) у порівнянні з групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років ( $p < 0,001$ ) та 50–59 років ( $p = 0,03$ ), у порівнянні з групою 20–29 років.

За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та  $\beta$ -СТХ змінюється залежно від віку та статі (табл. 4). Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,64$ ) та 50–59 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,66$ ) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ( $r = 0,63$ ) та 70–79 ( $r = 0,65$ ) років; у чоловіків ( $r = 0,53$ ) віком 20–29 і 70–79 років.

Таблиця 3. Рівень PINP і  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок і чоловіків різного віку

Вік, роки	Жінки				Чоловіки			
	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень PINP, нг/мл	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень PINP, нг/мл	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл
20–29	25,57 $\pm$ 2,57	142	59,77 $\pm$ 24,69	0,500 $\pm$ 0,218	25,19 $\pm$ 2,62	58	62,81 $\pm$ 24,43	0,673 $\pm$ 0,227
30–39	35,03 $\pm$ 2,82	245	45,12 $\pm$ 19,69	0,413 $\pm$ 0,226	34,59 $\pm$ 2,89	95	53,81 $\pm$ 21,77	0,526 $\pm$ 0,239
40–49	45,05 $\pm$ 2,80	315	48,07 $\pm$ 22,80	0,431 $\pm$ 0,235	44,59 $\pm$ 2,63	116	44,84 $\pm$ 17,76	0,469 $\pm$ 0,184
50–59	55,36 $\pm$ 2,72	855	52,63 $\pm$ 25,00	0,515 $\pm$ 0,263	54,73 $\pm$ 2,68	90	48,46 $\pm$ 19,96	0,517 $\pm$ 0,225
60–69	64,10 $\pm$ 2,74	978	51,78 $\pm$ 25,14	0,513 $\pm$ 0,264	63,75 $\pm$ 2,66	75	49,25 $\pm$ 28,27	0,458 $\pm$ 0,242
70–79	73,95 $\pm$ 2,73	684	52,90 $\pm$ 25,97	0,536 $\pm$ 0,264	73,98 $\pm$ 2,88	54	55,16 $\pm$ 25,22	0,571 $\pm$ 0,269
80–89	82,27 $\pm$ 2,38	132	62,32 $\pm$ 31,28	0,626 $\pm$ 0,331	83,09 $\pm$ 2,95	11	48,94 $\pm$ 34,93	0,565 $\pm$ 0,321
Усі	52,13 $\pm$ 25,17	3351	50,85 $\pm$ 26,25	0,507 $\pm$ 0,263	49,17 $\pm$ 15,80	499	51,16 $\pm$ 23,04	0,524 $\pm$ 0,237

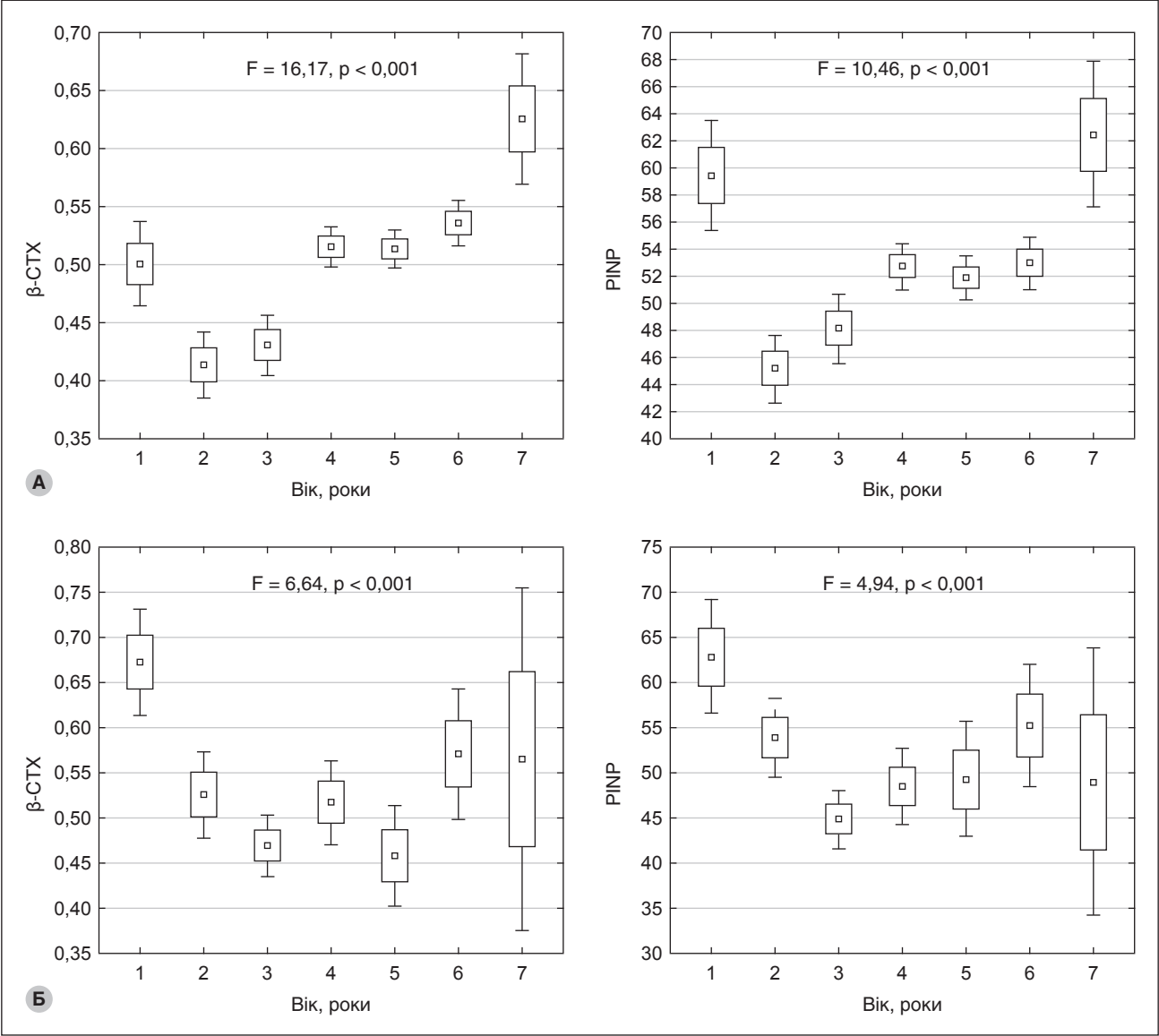


Рисунок 1. Рівень  $\beta$ -СТХ та PINP у сироватці крові в жінок і чоловіків різного віку відповідно до розподілу за десятиріччями: А — жінки, Б — чоловіки. 1 — особи віком 20–29 років; 2 — 30–39 років; 3 — 40–49 років; 4 — 50–59 років; 5 — 60–69 років; 6 — 70–79 років; 7 — 80–89 років

Таблиця 4. Рівняння лінійної регресії в чоловіків і жінок залежно від віку

Вік, роки	Жінки						Чоловіки					
	n	$y \pm ax$	$R(xy)$	$r^2$	t	p	n	$y \pm ax$	$R(xy)$	$R^2$	t	p
20–29	142	$y = 0,17 + 0,006 \times x$	0,63	0,40	9,6	$< 0,001$	58	$y = 0,37 + 0,005 \times x$	0,53	0,28	4,6	$< 0,001$
30–39	245	$y = 0,04 + 0,008 \times x$	0,72	0,51	16	$< 0,001$	95	$y = 0,2 + 0,006 \times x$	0,56	0,31	6,5	$< 0,001$
40–49	315	$y = 0,06 + 0,008 \times x$	<b>0,74</b>	<b>0,55</b>	19,4	$< 0,001$	116	$y = 0,17 + 0,007 \times x$	<b>0,64</b>	<b>0,41</b>	8,9	$< 0,001$
50–59	855	$y = 0,1 + 0,007 \times x$	<b>0,74</b>	<b>0,54</b>	31,7	$< 0,001$	90	$y = 0,16 + 0,007 \times x$	<b>0,66</b>	<b>0,44</b>	8,2	$< 0,001$
60–69	978	$y = 0,13 + 0,007 \times x$	0,70	0,49	30,4	$< 0,001$	75	$y = 0,19 + 0,005 \times x$	0,64	0,40	7	$< 0,001$
70–79	684	$y = 0,19 + 0,007 \times x$	0,65	0,42	22,3	$< 0,001$	54	$y = 0,26 + 0,006 \times x$	0,53	0,28	4,5	$< 0,001$
80–89	132	$y = 0,13 + 0,008 \times x$	0,75	0,85	13	$< 0,001$	11	$y = 0,3 + 0,01 \times x$	0,85	0,72	4,8	$< 0,001$

Примітки:  $x$  — N-термінальний пропептид проколагену I типу;  $y$  — карбокситермінальний телопептид колагену I типу;  $n$  — кількість пацієнтів;  $R(xy)$  — коефіцієнт кореляції;  $R^2$  — коефіцієнт детермінації;  $t$  — критерій Ст'юдента.



За результатами регресійного аналізу в жінок (рис. 2А) виявлено вірогідне зростання рівня  $\beta$ -СТХ разом із підвищенням концентрації PINP у сироватці крові ( $p < 0,001$ ). У чоловіків (рис. 2Б) також спостерігали вірогідний значний позитивний зв'язок між концентраціями  $\beta$ -СТХ та PINP ( $p < 0,001$ ).

Провівши регресійний аналіз концентрації  $\beta$ -СТХ та PINP у групах, розподілених за геронтологічною класифікацією віку в жінок (рис. 3А), виявили вірогідний позитивний сильний зв'язок у групах 20–44 роки ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ) та 45–59 років ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), значної сили — у групах 60–74 роки ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,01$ ) і 75–89 років ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ).

У чоловіків (рис. 3Б) виявили вірогідний позитивний значної сили зв'язок у групах: 20–44 роки ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,01$ ), 45–59 років ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,01$ ), 60–74 роки ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,01$ ) та 75–89 років ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ).

## Обговорення

У КТ постійно проходять анаболічні та катаболічні процеси. Остеоцити — зрілі клітини, які утворюються з остеобластів при формуванні КТ та виробляють компоненти міжклітинної речовини.

Остеокласти — багатоядерні клітини КТ, які здатні резорбувати міжклітинну речовину, в результаті чого кальцій переходить з КТ в кров з подальшим утворенням лакун (заглиблень) у кісткових пластинках. Остеокласти прикріплюються до остеону, що оточує центральний канал і, за своєю суттю, є шаром компактної КТ, який виділяє колагеназу й інші ферменти.

Остеобласти — це зрілі клітини КТ, які відповідають за її формування й окостеніння. Вони виробляють органічну частину матриксу КТ, остеоїд, який складається переважно з колагену І типу й забезпечує мінералізацію остеоїдного матриксу [12].

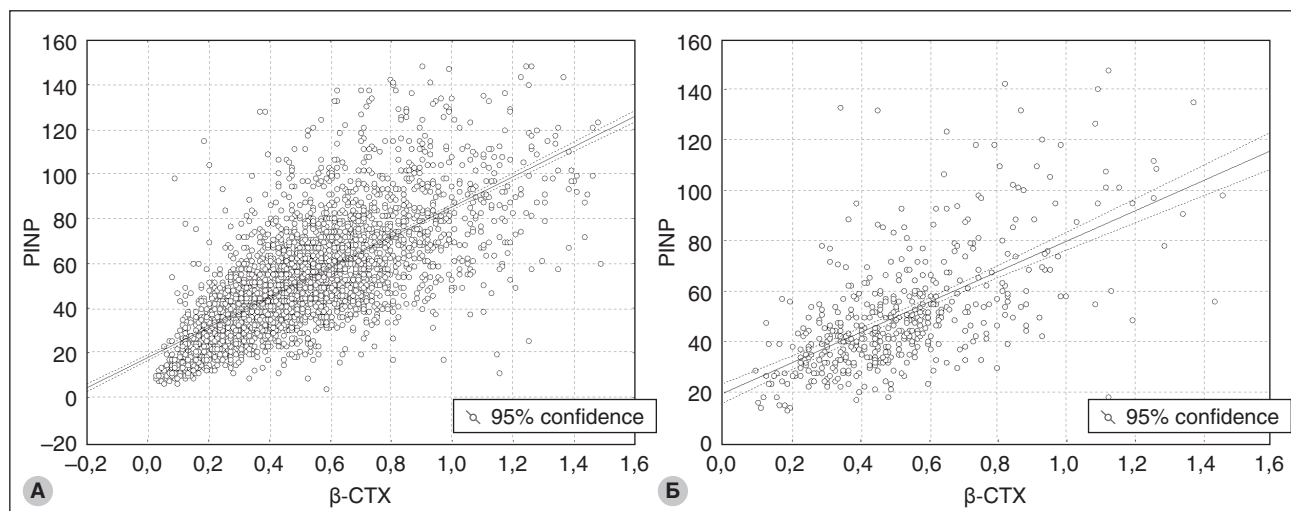
КТ — одна з видів сполучної тканини, для якої характерна висока мінералізація міжклітинної речовини [13]. Ключовим елементом органічної складової КТ

є колаген. Він синтезується у фібробластах у вигляді неактивного попередника — проколагену, який накопичується в секреторних пухирцях і секретується в міжклітинну речовину. Поза клітиною від проколагену в результаті дії специфічних протеаз у неспіральних сегментах відщеплюються кінцеві фрагменти (N- та C-кінцеві пропептиди) й утворюється тропоколаген (рис. 5) [14]. Наступним етапом є збирання колагенових фібрил з утворенням ковалентних зв'язків (зшивок) [13, 15].

Зв'язування молекул тропоколагену за допомогою водневих зв'язків призводить до утворення протофібрил та в подальшому мікрофібрил, які разом із глікозаміногліканами та глікопротеїнами, що секретуються фібробластами, утворюють колагенові фібрили, що утворюють колагенові волокна [10, 11]. У мінералізованих тканинах щілини між молекулами тропоколагену заповнені кристалами апатитів [10].

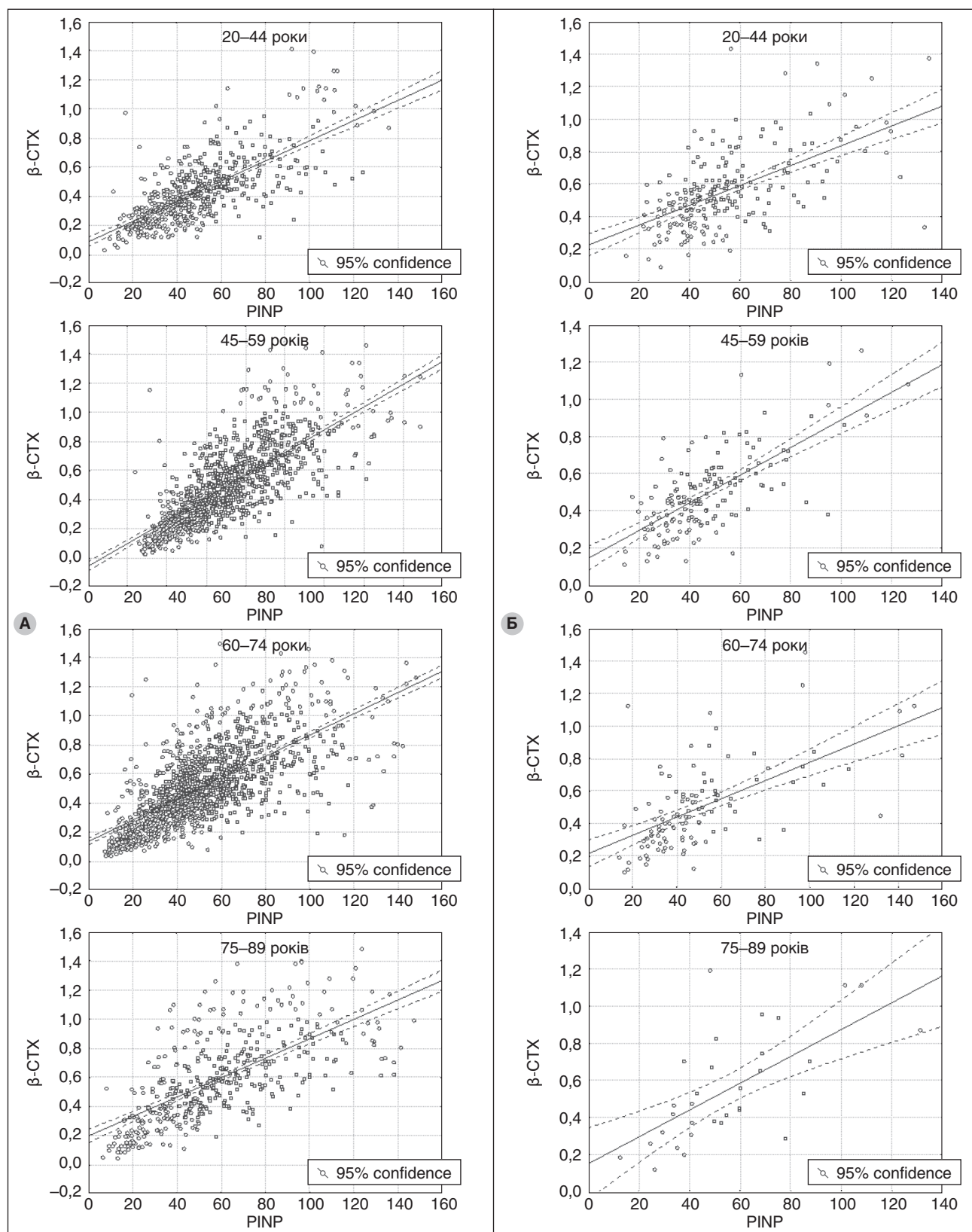
Структурною одиницею колагену є тропоколаген, який складається із трьох поліпептидних альфа-ланцюгів, що закручуються в спіраль (рис. 4). Кожен виток спіралі складається із трьох амінокислотних (АК) залишків, основними серед яких є гліцин, пролін або 4-гідроксипролін, у незначній кількості — глютамін, метіонін та інші АК. Альфа-ланцюг колагену є ліво-закрученою спіраллю. Три такі спіралі разом закручуються в праву суперспіраль. Залежно від комбінації АК у альфа-ланцюга формуються різні типи колагену, й, відповідно, вони розташовуються в певних органах і системах [16].

Позаклітинне перетворення проколагену перед об'єднанням у колагенові волокна включає відділення аміно-N- й карбокси-C-кінцевих фрагментів пептидів під час перетворення проколагену в колаген за допомогою специфічних протеаз. Відділені C- та N-кінцеві фрагменти є пропептидами проколагену І типу (PICP та PINP), які потрапили в міжклітинну рідину та кровотік [17]. PINP для клінічного використання є більш показовим, ніж PICP, оскільки він,



**Рисунок 2. Регресійний зв'язок рівнів PINP та  $\beta$ -СТХ у сироватці крові: А — жінки, Б — чоловіки**

**Примітки:** А —  $PINP \text{ (нг/мл)} = 19,594 + 60,23 \times \beta\text{-СТХ (нг/мл)}$ ,  $r = 0,62$ ,  $t = 17,63$ ,  $p < 0,001$ ; Б —  $PINP \text{ (нг/мл)} = 17,931 + 67,44 \times \beta\text{-СТХ (нг/мл)}$ ,  $r = 0,7$ ,  $t = 57,5$ ,  $p < 0,001$



**Рисунок 3. Регресійний зв'язок рівнів PINP та  $\beta$ -СТХ у сироватці крові відповідно до розподілу за геронтологічною класифікацією віку: А — жінки, Б — чоловіки**

**Примітки:** А — 20–44 роки:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,09 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,71$ ,  $t = 23$ ,  $p < 0,001$ ; 45–59 років:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,1 + 0,008 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,74$ ,  $t = 34,8$ ,  $p < 0,001$ ; 60–74 роки:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,14 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,69$ ,  $t = 35,2$ ,  $p < 0,001$ ; 75–89 років:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,2 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,67$ ,  $t = 18,6$ ,  $p < 0,001$ . Б — 20–44 роки:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,23 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,58$ ,  $t = 10,2$ ,  $p < 0,001$ ; 45–59 років:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,1 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,69$ ,  $t = 11,6$ ,  $p < 0,001$ ; 60–74 роки:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,21 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,59$ ,  $t = 7,6$ ,  $p < 0,001$ ; 75–89 років:  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,2 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$ ,  $r = 0,59$ ,  $t = 7,6$ ,  $p < 0,001$ .

на відміну від PINP, очищується рецепторами манози, що, у свою чергу, може регулюватися гормоном росту та щитоподібної залози, ускладнюючи тим самим інтерпретацію в пацієнтів з дисфункцією гіпофіза або щитоподібної залози [18]. На користь визначення рівня PINP як еталонного маркера формування КТ свідчать низька внутрішньоіндивідуальна варіабельність, незначні циркадні варіації, стабільність при кімнатній температурі та хороша точність аналізу [18, 19]. Визначення рівня PINP рекомендується проводити на початковому етапі лікування — перед призначенням остеотропної терапії, через 3–6 місяців його застосування [6].

При руйнуванні КТ у результаті протеолізу від колагену відщеплюються молекулярні фрагменти, в тому числі С-телопептиди (рис. 5 [14]). Телопептиди — неспіральної послідовності колагену на кожному кінці молекули. Визначення  $\beta$ -CTX засноване на виявленні антитіл, вироблених проти восьмиамінокислотного пептиду на С-термінальному кінці, що утворюється при резорбції КТ і є продуктом деградації зрілого колагену I типу, який утворюється внаслідок активності ферменту катепсину К. До складу С-термінального пептиду входить альфа-форма аспарагінової кислоти, яка з часом перетворюється в бета-форму ( $\beta$ -Crosslaps) [18, 20].

Основною проблемою вимірювання  $\beta$ -CTX є його циркадні варіації, з піком у другій половині ночі, ближче до ранку (близько 5:00), та найнижчим рівнем вдень (близько 14:00). Дослідження також показали вплив споживання їжі на концентрацію  $\beta$ -CTX і виявили нижчі на 20 % показники після прийому їжі порівняно зі станом голодування. Отже, з метою зменшення преаналітичної мінливості рекомендується проводити забір зразків крові вранці після нічного голодування [18]. Підвищення концентрації  $\beta$ -CTX асоціюється з високим рівнем кісткового обміну, а також може бути показником порушення абсорбції ліків. Крім того, це може бути ознакою, що вказує на необхідність переходу на парентеральний спосіб введення остеотропних препаратів. Слід зазначити, що нещодавній перелом тимчасово підвищує концентрації маркерів метаболізму КТ, і, отже, в такому випадку показники не слід трактувати як неефективність лікування [21].

Характер змін маркерів метаболізму у відповідь на лікування є широко описаним у літературі. Для бісфосфонатів IOF запропонувала стратегію скринінгу, засновану на відповіді PINP та CTX через 3 місяці від початку лікування [22], тоді як під час вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) зазвичай потрібно 1–2 роки для виявлення суттєвої динаміки [2, 21–24].

Британський національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) у своїх рекомендаціях з покращення надання допомоги пацієнтам з ОП пропонує вимірювати концентрацію маркерів метаболізму КТ лише для оцінки відповіді на лікування в пацієнтів, які отримують антирезорбтивні препарати [25].

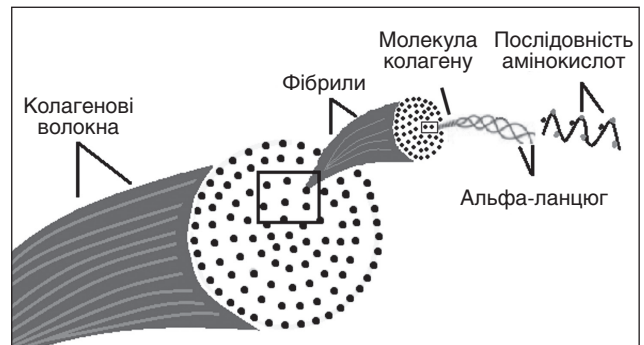


Рисунок 4. Структура колагену

У відповідь на антирезорбтивну терапію концентрація маркерів метаболізму КТ зменшується. Зниження рівня  $\beta$ -CTX або PINP на 25–30 % є порогом для визначення адекватної відповіді на антирезорбтивну терапію. Очікується, що при зниженні концентрації PINP на 30 % зменшується ризик виникнення перелому тіл хребців на 42 % [26]. Загалом чим більше зменшення концентрації маркерів метаболізму КТ, тим більше зниження ризику переломів, особливо вертебральних, і результати були більш виражені для маркерів формування КТ, ніж руйнування. Таким чином, зменшення рівня PINP у крові на 22 % передбачало б зниження ризику переломів хребців на 30 % [27].

Проте існує протилежна точка зору, яка показує, що рівні CTX та PINP у сироватці крові невірогідно пов'язані з ризиком перелому стегна та є неефективними для прогнозування ризику переломів стегнової кістки в жінок 50–79 років. У дослідженні брали участь 800 жінок, а період спостереження тривав 7,13 року [28].

Робоча група IOF та Європейського товариства кальцифікованих тканин (European Calcified Tissue Society — ECTS) підтримує запропоновану стратегію скринінгу прихильності до лікування ОП пероральними бісфосфонатами за допомогою визначення концентрації  $\beta$ -CTX та PINP. Низька відповідь маркерів метаболізму КТ на остеотропну те-

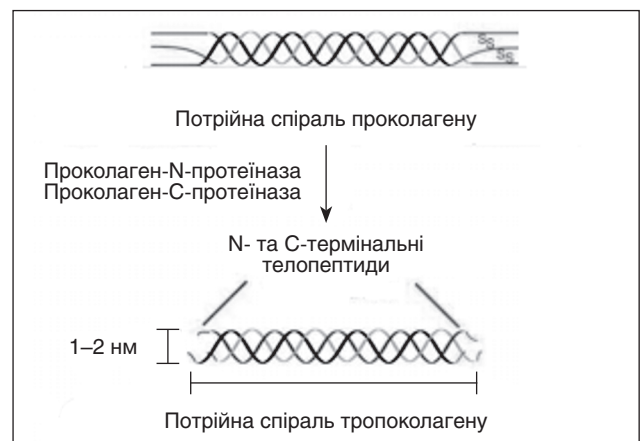


Рисунок 5. Будова тропоколагену (адаптовано за Abril D.W., 2016 [14])



рапію може свідчити про знижену прихильність до лікування. Крім того, це може бути ознакою низької біодоступності препарату, взаємодії з іншими лікарськими засобами або про наявність вторинного ОП. Такі стани слід запідозрити, якщо через 3 місяці від початку лікування бісфосфонатами рівень PINP зменшився менш ніж на 38 % від вихідного рівня (перед початком терапії) та  $\beta$ -CTX — менш ніж на 56 % [29]. Під час використання антирезорбтивної терапії цільовим показником є зниження рівня маркерів до значень, які були наявні в жінок до періоду настання менопаузи [10].

Gutierrez-Buey et al. провели проспективне довготривале дослідження та проаналізували дані 64 жінок віком 44–57 років у пременопаузальному періоді з нормальною МЩКТ. Під час 5-річного спостереження в 48,4 % жінок залишилась нормальна МЩКТ, у 45,8 % з'явилась остеопенія та в 6,3 % діагностували ОП. У пацієнтів з діагностованою остеопенією або ОП рівень  $\beta$ -CTX та PINP на початку спостереження (до настання менопаузи) був вищим, ніж у жінок із нормальними показниками МЩКТ. На початку дослідження в 7 (10,9 %) жінок була знижена якість КТ ( $TBS < 1,3$ ). У трьох із цих жінок при подальшому спостереженні розвинувся ОП, а в чотирьох — остеопенія. Жінки з вищим рівнем PINP і CTX та нижчим TBS на вихідному рівні мали нижчу МЩКТ при настанні менопаузи, що потенційно може використовуватися для виявлення жінок із групи високого ризику швидкого зменшення МЩКТ [30].

У жінок рівень маркерів метаболізму КТ підвищується після менопаузи [10]. За результатами нашого дослідження, концентрація  $\beta$ -CTX у жінок у віковій групі 50–59 років ( $\beta$ -CTX =  $0,515 \pm 0,263$  нг/мл) була вірогідно вищою, ніж в осіб віком 30–39 років ( $\beta$ -CTX =  $0,413 \pm 0,226$ ,  $p < 0,001$ ) та 40–49 років ( $\beta$ -CTX =  $0,431 \pm 0,235$ ,  $p < 0,001$ ). Також у групі 50–59 років спостерігалось підвищення рівня PINP до  $52,63 \pm 25,00$  нг/мл, що виявилось вірогідно вищим у порівнянні з групою 30–39 років, —  $45,12 \pm 19,69$  нг/мл ( $p = 0,009$ ). У чоловіків з віком спостерігається незначне підвищення рівня маркерів метаболізму КТ. Разом із цим у чоловіків молодого віку їх концентрація є зворотно пов'язаною з віком та вищою порівняно з жінками репродуктивного віку [31]. За результатами нашого дослідження, виявлено вірогідне зниження концентрації  $\beta$ -CTX у групах: 30–39 років ( $\beta$ -CTX =  $0,526 \pm 0,239$  нг/мл,  $p = 0,02$ ), 40–49 років ( $\beta$ -CTX =  $0,469 \pm 0,184$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), 50–59 років ( $\beta$ -CTX =  $0,517 \pm 0,225$  нг/мл,  $p = 0,01$ ) та 60–69 років ( $\beta$ -CTX =  $0,458 \pm 0,242$  нг/мл,  $p = 0,001$ ) у порівнянні з групою 20–29 років ( $\beta$ -CTX =  $0,673 \pm 0,227$  нг/мл). Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років (PINP =  $44,84 \pm 17,76$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) та 50–59 років (PINP =  $0,517 \pm 0,225$  нг/мл,  $p = 0,03$ ) у порівнянні з групою 20–29 років (PINP =  $62,81 \pm 24,43$  нг/мл). У когортних дослідженнях жіночої популяції підвищення концентрації маркерів метаболізму КТ свідчить на користь швидкої втрати КТ і, відповідно, високого ризику виникнення переломів [10].

У Європейській настанові з діагностики та лікування ОП у жінок у постменопаузальному періоді вказано, що за умови неможливості вимірювання МЩКТ  $\beta$ -CTX та PINP мають певне прогностичне значення щодо виникнення переломів [22].

Американська асоціація клінічних ендокринологів/Американський ендокринологічний коледж (American association of clinical endocrinologists — AACE/American college of endocrinology — ACE) у 2020 році оновили клінічну настанову з діагностики та лікування постменопаузального ОП. Дані організації підтримують думку про те, що рівень маркерів метаболізму КТ доцільно визначати пацієнтам під час первинної діагностики ОП разом із ДРА і в подальшому спостереженні за хворими. Підвищений рівень може бути провісником швидких темпів втрати КТ та високого ризику настання переломів. Але для встановлення діагнозу ОП маркери не слід використовувати (клас рекомендації А — дуже сильна з найкращим рівнем доказовості — 1). Рівень маркерів метаболізму КТ є хорошим способом оцінки комплаєнсу пацієнта та ефективності терапії. Значне зниження їх концентрації спостерігається під час застосування антирезорбтивної терапії та пов'язане зі зменшенням ризику переломів (клас рекомендації В — сильна; з найвищим рівнем доказовості — 1, скоригований через обмежені дані). Критерієм ефективності антирезорбтивної терапії в жінок у постменопаузальному періоді є зниження їх концентрації до середнього рівня або нижче середнього у відповідь на терапію (клас рекомендації В — сильна; з найвищим рівнем доказовості — 1, скоригований через обмежені дані). Крім того, ці маркери швидко реагують на терапевтичне втручання; зміни маркерів були пов'язані з реакцією кісток на терапію та зменшенням ризику переломів [21].

За даними робочої групи Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO), PINP та  $\beta$ -CTX найбільш інформативно поміж інших маркерів метаболізму відображають процеси ремоделювання в КТ через їх доступність і відносно низьку аналітичну мінливість. Проте їх чутливість та специфічність є достатньо низькими, у зв'язку із чим робоча група не рекомендує визначати їх концентрацію для діагностики ОП. Висока концентрація маркерів у сироватці крові або відсутність відповіді на терапію може свідчити про необхідність діагностичного пошуку вторинного ОП [10, 21, 32]. Разом із цим визначення концентрації маркерів у поєднанні з вимірюванням МЩКТ показує великий потенціал для покращення ранньої діагностики ОП серед людей з групи високого ризику [2] та може покращити запобігання виникненню переломів у жінок у постменопаузальному періоді [24].

Додатковою перевагою визначення рівня маркерів у сироватці крові є встановлення лікувальних канікул під час терапії бісфосфонатами, де значне зниження рівня маркерів порівняно з вихідним значенням вказує на продовження антирезорбтивного ефекту й



теоретично на користь зменшення ризику переломів. Однак у даний час не існує переконливих даних, що підтримують або спростовують цей підхід. Закінчення бісфосфонатних канікул повинно базуватися на індивідуальних показниках пацієнта, таких як збільшення ризику переломів, зменшення МЩКТ за результатами ДРА або підвищення рівня маркерів метаболізму КТ [21].

IOF рекомендує проводити оцінку ризиків виникнення переломів та їх первинну профілактику за допомогою оцінки вірогідності 10-річного ризику виникнення переломів за алгоритмом FRAX під час кожного візиту чоловіка віком понад 50 років та кожної жінки в постменопаузальному періоді. Результатом даного алгоритму є розрахунок 10-річної ймовірності виникнення основних остеопоротичних переломів (хребта, передпліччя, стегна або плеча) та окремо проксимального відділу стегнової кістки [33].

Проте не для всіх пацієнтів визначення рівнів  $\beta$ -СТХ та PINP є інформативним. Наприклад, за наявності ниркової недостатності вони будуть не показовими. У такому випадку слід надати перевагу визначенню концентрації кістково специфічної лужної фосфатази в крові [21].

Оцінюючи метаболізм КТ за допомогою лабораторних тестів, слід пам'ятати, що PINP та PICP походять переважно з проліферуючих остеобластів та фібробластів з невеликим внеском шкіри, сухожиль, дентину та хряща [18], що свідчить про можливість відображення процесів метаболізму в усьому скелеті, а не лише КТ [34].

Основною метою лікування ОП є профілактика переломів [1], хоча їх відсутність протягом перших років лікування не обов'язково свідчить про ефективність лікування [17]. У пацієнтів, яким уже діагностовано ОП, вона здійснюється шляхом поєднання фармакологічних та нефармакологічних методів лікування. Проте справжнім викликом є виявлення ОП в осіб, яким діагноз ще не встановлений, адже, за даними IOF, часто симптоми вищезгаданого захворювання відсутні до моменту настання першого перелому [7].

## Висновки

Під час проведеного дослідження, у якому було обстежено 3351 жінку та 499 чоловіків, виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. У групі жінок 80–89 років рівень  $\beta$ -СТХ та PINP був вірогідно вищим порівняно з іншими групами. У чоловіків виявили вірогідне зниження концентрації  $\beta$ -СТХ у групах 30–39, 40–49, 50–59 та 60–69 років у порівнянні з групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 та 50–59 років у порівнянні з групою 20–29 років.

За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та  $\beta$ -СТХ змінюється залежно від віку та статі. Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,64$ ) та 50–

59 (жінки:  $r = 0,74$ ; чоловіки:  $r = 0,66$ ) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ( $r = 0,63$ ) та 70–79 ( $r = 0,65$ ) років; у чоловіків ( $r = 0,53$ ) віком 20–29 та 70–79 років. Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. Найвищий зв'язок між концентраціями  $\beta$ -СТХ та PINP за коефіцієнтом кореляції спостерігався в групах 40–49 та 50–59 років серед обох статей. Отримані результати можуть бути використані в практично здорових чоловіків і жінок України як референтні, а в майбутньому будуть необхідними для вивчення метаболізму кісткової тканини при вторинному остеопорозі та його ускладненнях.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Williams C, Sapra A. Osteoporosis Markers. 2020 Jun 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559306/>. Accessed: June 10, 2020.
2. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017 May 18;5:18. doi:10.1186/s40364-017-0097-4.
3. Povoroznyuk VV, Zaverukha NV, Solonenko TYu. Serum level of N-terminal propeptide of type I procollagen in people of various ages and gender. *Bol', sustavy, pozvonochnik*. 2020;10(1):1-8. doi:10.22141/2224-1507.10.1.2020.199719. (in Ukrainian).
4. Cabral HW, Andolphi BF, Ferreira BV, et al. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016 Jul;62(4):368-76. doi:10.1590/1806-9282.62.04.368.
5. Bhattoa HP. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC*. 2018 Jul 11;29(2):117-128.
6. 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 Feb;18(11):1-180. doi:10.3310/hta18110.
7. International Osteoporosis Foundation (IOF). About osteoporosis. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>.
8. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET; National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017 Sep;28(9):2541-2556. doi:10.1007/s00198-017-4082-4.
9. Tian A, Ma J, Feng K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Feb 28;14(1):68. doi:10.1186/s13018-019-1100-6.
10. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Walsh JS, Peel NFA. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):R19-R31. doi:10.1530/EJE-17-0585.
11. Coates P. Bone turnover markers. *Aust Fam Physician*. 2013 May;42(5):285-7.
12. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Soluble biomarker assessments in

clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 May;23(5):686-697. doi:10.1016/j.joca.2015.03.002.

13. Institute of Medicine (US) Committee on Qualification of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. *Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease*. Micheel CM, Ball JR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. doi:10.17226/12869.

14. Abril DW. Mechanical behavior of individual type I collagen fibrils. *Rev Bras Ergon*. 2016;9:10.

15. 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 Feb;18(11):1-180. doi:10.3310/hta18110.

16. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-58. doi:10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.

17. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteopor Rep*. 2009 Sep;7(3):84-90. doi:10.1007/s11914-009-0014-3.

18. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Nov-Dec;20(6):846-852. doi:10.4103/2230-8210.192914.

19. 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 Feb;22(2):391-420. doi:10.1007/s00198-010-1501-1.

20. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem*. 2012 Aug;45(12):928-935. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.03.035.

21. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 update. *Endocr Pract*. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL.

22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO); Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):209. doi:10.1007/s00198-019-05184-3.

23. Chapurlat RD. Bone turnover markers in clinical practice. In: *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: Abstract Book*. August 20-22, 2020; Virtual Congress. Amsterdam, the Netherlands: WCO-IOF-ESCEO; 2020. 33 p.

24. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A

brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi:10.1007/s11657-018-0510-0.

25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Health and Social Care Directorate. *Quality standards and indicators: briefing paper 2017*. London, UK: NICE; 2018. 1-45 pp.

26. Eastell R, Black DM, Lui LY, et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Antiresorptive Drugs: Proportion of Treatment Effect Explained. *J Bone Miner Res*. 2020 Sep 11. doi:10.1002/jbmr.4178.

27. Bauer DC, Black DM, Boussein ML, et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res*. 2018 Apr;33(4):634-642. doi:10.1002/jbmr.3355.

28. Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, et al. Bone Turnover Markers Are Not Associated With Hip Fracture Risk: A Case-Control Study in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1199-1208. doi:10.1002/jbmr.3471.

29. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):767-774. doi:10.1007/s00198-017-3906-6.

30. Gutierrez-Buey G, Restituto P, Botella S, et al. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):391-399. doi:10.1111/cen.14042.

31. Verroken C, Zmierzczak HG, Goemaere S, Kaufman JM, Lapauw B. Bone Turnover in Young Adult Men: Cross-Sectional Determinants and Associations With Prospectively Assessed Bone Loss. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):261-268. doi:10.1002/jbmr.3303.

32. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019 Oct;36(10):2811-2824. doi:10.1007/s12325-019-01063-9.

33. Cooper C, Ferrari S; International Osteoporosis Foundation (IOF). *IOF Compendium of Osteoporosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Nyon, Switzerland: IOF; 2019. 1-76 pp.

34. Chapurlat RD. Bone turnover markers in clinical practice. In: *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: Abstract Book*. August 20-22, 2020; Virtual Congress. Amsterdam, the Netherlands: WCO-IOF-ESCEO; 2020. 33 p.

Отримано/Received 30.10.2020

Рецензовано/Revised 09.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2020 ■

#### Information about authors

Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8855-482X>

Ivan Pankiv, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Nataliia Zaverukha, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0181-2794>

Tetiana Solonenko, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8443-4898>

Anna Musienko, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

V.V. Povoroznyuk<sup>1</sup>, I.V. Pankiv<sup>2</sup>, N.V. Zaverukha<sup>1</sup>, T.Yu. Solonenko<sup>1</sup>, A.S. Musiienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> HSEIU "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### Levels of bone turnover markers (N-terminal propeptide of type I procollagen and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen) in Ukrainian population of different age and gender

**Abstract. Background.** The purpose was to determine the level of N-terminal of type I procollagen (PINP) and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX) and their relationship in the serum of a healthy Ukrainian population of varying age and gender. **Materials and methods.** The study included 3,850 people aged 20–89 years (3,351 women (mean age  $59.05 \pm 13.89$  years) and 499 men ( $49.17 \pm 15.8$  years)). All participants were divided by age based on the gerontological age classification: young age 20–44 yrs, middle age 45–59 yrs, elderly 60–74 yrs, and old 75–89 yrs, and between 7 groups by decades: from 20 to 89.  $\beta$ -CTX and serum PINP concentrations were determined by electrochemiluminescence immunoassay ECLIA on a Cobas E411 analyzer. **Results.** We have detected a significant effect of age on serum  $\beta$ -CTX and PINP variability in men ( $F = 6.64$ ,  $p < 0.001$  and  $F = 4.93$ ,  $p < 0.001$ ) and women ( $F = 16.17$ ,  $p < 0.001$  and  $F = 10.46$ ,  $p < 0.001$ , respectively). By Scheffe test detected a significantly higher level of  $\beta$ -CTX in the group of in women of 80–89 years compared with the groups of 20–29 years ( $p = 0.01$ ), 30–39 years ( $p < 0.001$ ), 40–49 years ( $p < 0.001$ ), 50–59 years ( $0.52 \pm 0.27$ ,  $p = 0.002$ ), 60–69 years ( $p = 0.001$ ), and 70–79 years ( $p = 0.04$ ). PINP rates in the group of 80–89 years were also significantly higher compared with the groups of 30–39 years ( $p < 0.001$ ), 40–49 years ( $p < 0.001$ ), 50–59 years ( $p = 0.009$ ), 60–69 years ( $p = 0.002$ ), and 70–79 years ( $p = 0.02$ ). In men, a significant decrease in the con-

centration of  $\beta$ -CTX was revealed in the groups of: 30–39 years ( $p = 0.02$ ), 40–49 years ( $p < 0.001$ ), 50–59 years ( $p = 0.01$ ), and 60–69 years ( $p = 0.001$ ) compared with the group of 20–29 years. The level of PINP was significantly lower in the groups of 40–49 years ( $p < 0.001$ ) and 50–59 years ( $p = 0.03$ ) compared with the group of 20–29 years. According to the results of the study, the correlation coefficient between the concentration of PINP and  $\beta$ -CTX varies depending on age and sex. The highest correlation coefficients among both sexes were observed in the age groups of 40–49 years (women:  $r = 0.74$ ; men:  $r = 0.64$ ) and 50–59 (women:  $r = 0.74$ ; men:  $r = 0.66$ ); the lowest correlation coefficients were observed in women in the age group of 20–29 years ( $r = 0.63$ ) and 70–79 ( $r = 0.65$ ); in men ( $r = 0.53$ ) aged 20–29 and 70–79 years. **Conclusions.** It was detected a significant effect of age on serum variability of  $\beta$ -CTX and PINP in men and women. The highest dependence of  $\beta$ -CTX concentration on PINP by the coefficient of determination was observed in the groups of 40–49 and 50–59 years among both genders. The results can be used as a reference in almost healthy men and women, which in the future will be used for the research of bone metabolism in secondary osteoporosis and its complications.

**Keywords:** bone turnover markers; N-terminal propeptide of type I procollagen; carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; age; gender

Поворознюк В.В.<sup>1</sup>, Паньків І.В.<sup>2</sup>, Заверуха Н.В.<sup>1</sup>, Солоненко Т.Ю.<sup>1</sup>, Мусієнко А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна

<sup>2</sup> ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

### Уровни маркеров метаболизма костной ткани (N-терминального пропептида проколлагена I типа и $\beta$ -терминального телопептида коллагена I типа) у жителей Украины в зависимости от пола и возраста

**Резюме. Целью** исследования является определение уровня N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и карбокситерминального телопептида коллагена I типа ( $\beta$ -CTX) и их взаимосвязи в сыворотке крови у здорового населения Украины разного возраста и пола. **Материалы и методы.** В исследование было включено 3850 человек в возрасте 20–89 лет (3351 женщина (средний возраст  $59,05 \pm 13,89$  года) и 499 мужчин ( $49,17 \pm 15,8$  года)). Всех участников распределили по возрасту в соответствии с геронтологической классификацией на 4 группы: молодой возраст — 20–44 года, средний — 45–59 лет, пожилой — 60–74 года и старческий возраст — 75–89 лет, а также на 7 групп по десятилетиям: от 20 до 89 лет. Концентрацию  $\beta$ -CTX и PINP в сыворотке крови определяли методом электрохемилуминесцентного иммуноанализа ECLIA на анализаторе cobas e 411. **Результаты.** Выявлено достоверное влияние возраста на вариабельность  $\beta$ -CTX и PINP у мужчин ( $F = 6,64$ ,  $p < 0,001$ , и  $F = 4,93$ ,  $p < 0,001$ ) и женщин ( $F = 16,17$ ,  $p < 0,001$ , и  $F = 10,46$ ,  $p < 0,001$ ). У женщин по критерию Шеффе обнаружили достоверно более высокий уровень  $\beta$ -CTX в группе 80–89 лет по сравнению с группами 20–29 лет ( $p = 0,01$ ), 30–39 лет ( $p < 0,001$ ), 40–49 лет ( $p < 0,001$ ), 50–59 лет ( $0,52 \pm 0,27$ ,  $p = 0,002$ ), 60–69 лет ( $p = 0,001$ ) и 70–79 лет ( $p = 0,04$ ). Показатели PINP в группе 80–89 лет также были достоверно выше в сравнении с группами 30–39 лет ( $p < 0,001$ ), 40–49 лет ( $p < 0,001$ ), 50–59 лет ( $p = 0,009$ ), 60–69 лет ( $p = 0,002$ ) и 70–79 лет ( $p = 0,02$ ). У муж-

чин обнаружили достоверное снижение концентрации  $\beta$ -CTX в группах: 30–39 лет ( $p = 0,02$ ), 40–49 лет ( $p < 0,001$ ), 50–59 лет ( $p = 0,01$ ) и 60–69 лет ( $p = 0,001$ ) в сравнении с группой 20–29 лет. Уровень PINP был достоверно ниже в группах 40–49 лет ( $p < 0,001$ ) и 50–59 лет ( $p = 0,03$ ) в сравнении с группой 20–29 лет. По результатам исследования, коэффициент корреляции между показателями концентрации PINP и  $\beta$ -CTX изменяется в зависимости от возраста и пола. Самые высокие коэффициенты корреляции среди обоих полов наблюдались в возрастных группах 40–49 (женщины:  $r = 0,74$ ; мужчины:  $r = 0,64$ ) и 50–59 (женщины:  $r = 0,74$ ; мужчины:  $r = 0,66$ ) лет; низкие коэффициенты корреляции у женщин наблюдались в возрастной группе 20–29 ( $r = 0,63$ ) и 70–79 ( $r = 0,65$ ) лет; у мужчин ( $r = 0,53$ ) в возрасте 20–29 и 70–79 лет. **Выводы.** Выявлено достоверное влияние возраста на вариабельность  $\beta$ -CTX и PINP в сыворотке крови у мужчин и женщин. Наиболее высокая корреляционная связь между концентрациями  $\beta$ -CTX и PINP наблюдалась в группах 40–49 и 50–59 лет среди обоих полов. Полученные результаты могут быть использованы у практически здоровых мужчин и женщин Украины как референтные, а в будущем будут необходимыми для изучения метаболизма костной ткани при вторичном остеопорозе и его осложнениях. **Ключевые слова:** маркеры метаболизма костной ткани; карбокситерминальный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ -CTX) N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP); возраст; пол