

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

REVIEW

УДК 618.11-089.87

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА С ПОЗИЦИИ ВРАЧА АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

OSTEOPOROSIS PROBLEM FROM THE STANDPOINT OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

**Э.Э. Ферамузова, А.Н. Иванян, Л.С. Киракосян, Т.А. Густоварова,
С.Б. Крюковский**
**E.E. Feramusova, A.N. Ivanyan, L.S. Kirakosyan, T.A. Gustovarova,
S.B. Krukovsky**

Смоленский государственный медицинский университет,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

E-mail: feramuzova@mail.ru; ivanyan@bk.ru; kirakosyan.larisa@mail.ru; tanya.prof@yandex.ru;
agpsf@smolgm.ru

Аннотация. В статье представлен обзор литературных данных о патофизиологических и клинко-морфологических особенностях развития остеопороза у женщин с нарушенной гормональной функцией яичников. Костная ткань представляет собой динамическую метаболически активную систему, чувствительную к колебаниям различных биохимических веществ, образующихся в организме человека. В результате этих колебаний направление костного обмена изменяется в сторону резорбтивных процессов, приводя к развитию остеопении, а в дальнейшем – к остеопорозу. Открытым остается вопрос о влиянии оперативных вмешательств на яичниках на состояние минеральной плотности костной ткани. Особую ценность приобретают современные методы диагностики, которые позволяют оценить не только состояние минеральной плотности костной ткани, а оценить направленность процессов костного метаболизма с целью предупреждения остеопенических переломов у женщин, имеющих доброкачественную патологию яичников. Рассматривается применение маркеров метаболизма костной ткани в совокупности с применением инструментальных методов диагностики.

Resume. In the article a literature review about pathophysiological and clinicopathological peculiarities of osteoporosis development in women with ovarian hormonal function disorders is presented. Bone tissue is a dynamic metabolically active system that is sensitive to the fluctuations of different biochemical substances which are produced in the human body. As a result of these fluctuations bone metabolism changes in the direction of resorptive processes that leads to osteopenia development and to osteoporosis in the future. But the question about effect of surgical interventions on the ovaries to the bone mineral density remains open. Modern diagnostic methods become particular significant, they allow to asses not only bone mineral density, but also a tendency of bone metabolism processes in order to prevent osteopenic fractures in women with benign ovarian pathologies. The use of bone tissue metabolism markers together with instrumental diagnostic methods is under consideration.

Ключевые слова: остеопороз, биохимические маркеры метаболизма костной ткани, минеральная плотность кости, остеоденситометрия.

Keywords: osteoporosis, biochemical markers of bone metabolism, bone mineral density, osteodensitometry.

Остеопороз – многофакторное метаболическое заболевание, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани и нарушениями микроархитектоники кости, что приводит к потере прочности костной ткани и повышению риска переломов при незначительных травмах [Беневоленская, 2003; Kanis, 2002]. По результатам оценки International Osteoporosis Foundation и The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations, в странах Евросоюза приблизительно у 22 млн женщин в возрасте 50–84 лет зафиксирован остеопороз [Hemlund, 2013]. Согласно данным National Health and Nutrition Examination Survey в США это заболевание встречается у 16% женщин, а остеопения – у 61% [Looker, 2012]. В Австралии



остеопороз наблюдается у 27% женщин, а остеопения – у 51% [Nguyen, Eisman, 1999]. В Китае остеопоретические изменения констатированы у 50,1% женщин [Wang et al., 2009]. Существуют немногочисленные исследования, характеризующие эту проблему в России. По результатам проведенного аудита около 34 млн человек имеют высокий риск остеопоретических переломов, а остеопорозом поражены 14 млн человек, что составляет 10% от всего населения страны [Лесняк, 2011].

Остеопоретическими считают переломы, произошедшие без применения выраженного физического воздействия, например, при падении с высоты собственного тела или при травматическом воздействии, при котором у здорового человека перелом не возникает. Лечение таких пациентов представляет колоссальную экономическую проблему для системы здравоохранения. В Европе ежегодные финансовые потери для лечения остеопоретических переломов и на реабилитацию составляют 14,7 млрд евро, при этом только на долю Германии приходится 3 млрд евро [Bartl, 2004]. Однако лечение этих пациентов не гарантирует восстановления полной физической активности, возвращения на свое рабочее место. К сожалению, большинство таких людей навсегда остаются инвалидами, нуждающимися в посторонней помощи и в поддержке государства. В литературе имеются убедительные данные о том, что женщины в менопаузальном периоде с переломом шейки бедра имеют риск преждевременной смерти в четыре раза выше, чем от рака эндометрия [Яблучанский, Лысенко, 2011].

Факторы, предопределяющие развитие остеопороза

В настоящее время проведено множество метаанализов, когортных исследований и систематических обзоров по оценке влияния различных патологических состояний на развитие остеопоретических переломов. Большинство ученых мира пришли к выводу, что остеопороз представляет собой глобальную междисциплинарную проблему. Его развитию способствуют: генетическая предрасположенность, возраст, женский пол, гормональные нарушения, дефекты образа жизни и питания, наличие сопутствующих заболеваний (эндокринные, ревматоидные, пульмонологические и т. д.), длительный прием отдельных групп лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, гепарин, антацидные препараты) [Лесняк, Беневоленская, 2009]. Эти факторы либо нарушают формирование костной ткани во время роста, либо способствуют нарушениям ее обновления в силу десинхронизации процессов костеобразования и костерезорбуции.

Независимым фактором риска является склонность к падениям, в результате которых происходят переломы проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья. Нарушение зрения, немощность, снижение физической активности и концентрации фоллатов в плазме крови, нарушение сна, низкий индекс массы тела предрасполагают к появлению переломов [Лесняк, Беневоленская, 2009]. Таким образом, предупреждение падений способствует уменьшению количества переломов.

Механическая прочность кости зависит от пика, достигнутого в процессе роста скелета, а в дальнейшем – скорости потери костной массы [Dennison et al., 2005]. Таким образом, чем выше достигнутый пик костной массы, тем более человек защищен от хрупкости костей и переломов. Доказано, что проблемы с формированием костной ткани во время роста скелета провоцируют дефекты процессов обновления в зрелом возрасте. Индивидуальный пик в норме достигается к 17–25 годам. 25–45 лет – происходит поддержание пика, 45–70 – преобладают деструктивные процессы и возрастает риск переломов [Яблучанский, Лысенко, 2011]. В общей сумме женщины теряют примерно 30–50% массы костной ткани, а мужчины – 15–30%, следовательно, женский пол является наиболее уязвимым в отношении остеопороза.

Одной из причин развития остеопороза у женщин в репродуктивном периоде является гипофункция яичников [Байдак, 1996]. Эстрогены поддерживают нормальный уровень костного метаболизма с начала пубертатного периода до менопаузы. Их дефицит приводит к активации остеокластов и, соответственно, к повышению костной резорбции. Это осуществляется путем синтеза остеобластами фактора, стимулирующего активность остеокластов. В течение последнего времени роль гестагенов в их костно-протективном эффекте недооценивалась [Lindsay et al., 1993]. Многими авторами констатировано наличие рецепторов к прогестерону на мембране остеобластов, а также имеются данные об эффективности терапии гестагенами при снижении минеральной плотности костной ткани [Conrad, Johnson, 1992]. Нарушение гомеостаза эстрогенов и прогестерона часто диагностируется у женщин с доброкачественными

образованиями яичников, приводя к изменению направленности процессов костного метаболизма. Таким образом, на сегодняшний день для клинической практики имеет актуальное значение прогнозирование риска развития остеопении у женщин с патологией яичников.

Доброкачественные образования яичников диагностируют у 7.8% женщин в репродуктивном периоде [Kuivasaari-Pirinen., Anttila, 2011]. Различают функциональные и органические кисты яичников. К функциональным образованиям относят: кисты желтого тела, фолликулярные кисты и тека-лютеиновые кисты. К органическим – дермоидные и эндометриоидные кисты, серозные, муцинозные и папиллярные цистаденомы. Одним из механизмов их развития является нарушение гормонального гомеостаза в системе «гипофиз – яичник». Это приводит к нарушению менструальной, репродуктивной и половой функций.

Обнаружение органических кист яичников является показанием к их удалению. Частота оперативных вмешательств на яичниках составляет по различным данным от 7 до 26% [Давыдов, Мусаев, 2011]. В результате этого происходит повреждение фолликулярного аппарата и нарушение кровоснабжения органа [Соснова, Гасымова, 2003]. Далее гипоксия способствует нейродистрофическим изменениям в структуре яичниковой ткани, приводя к снижению функционального резерва и склерозу. По данным многих исследователей установлено, что удаление более 50% гонадной ткани приводит к нарушениям менструальной и репродуктивной функций, психоэмоциональным расстройствам и эндокринопатиям [Бенедиктов, 1991].

Структура и физиология костной ткани

Костная ткань является динамической метаболически активной структурой. Регуляция ремоделирования костной ткани – сложный и не донца изученный комплексный и многофакторный процесс. Клеточный состав костной ткани представлен пятью видами клеток: остеопрогениторными (предшественники остеобластов), остеобластами, остеоцитами, выстилающими клетками и остеокластами [Смирнов, Румянцев, 2014]. Из мезенхимальной стволовой клетки вначале образуется остеопрогениторная клетка, затем преостеобласт, который превращается в зрелый остеобласт [Смирнов, Румянцев, 2015]. В отличие от остеобластов, остеокласты происходят из костного мозга. Зрелый остеокласт представлен многоядерной клеткой, но при заболеваниях, связанных с усилением резорбции кости, она приобретает гигантские размеры и содержит до 100 ядер. Разрушение костной ткани остеокластами осуществляется за счет, во-первых, плотного прикрепления к поверхности кости. Во-вторых, клеточная мембрана, обращенная к кости, имеет гофрированную структуру, увеличивая площадь резорбции. В третьих, остеокласты продуцируют в область распада ионы водорода и протеолитические ферменты, а продукты метаболизма эвакуируются в окружающее пространство [Teitelbaum, 2007]. Остеобласты синтезируют белки и коллагеновые волокна, составляя органический костный матрикс, называемый остеоидом [Смирнов, Румянцев, 2014]. Белки плазменного происхождения (неколлагеновые), обладая кислотными свойствами, связывают кальций, способствуя процессам минерализации остеоида. Сначала остеобласты продуцируют коллаген I типа, из которого образуются коллагеновые волокна, вдоль которых располагаются неколлагеновые белки. В процессах минерализации костного матрикса принимает участие протеин остеоонектин [Clarke, 2008]. На его долю приходится 2% от общего белкового состава остеоида. Остеонектин способствует росту и дифференцировке остеобластов.

Минеральная часть костного матрикса от 50 до 70% от общего состава костной ткани представлена кристаллами гидроксиапатита с включением карбоната, ионов магния и другими элементами [Смирнов, Румянцев, 2014]. Минеральные компоненты находятся в состоянии химического равновесия. Регуляция обмена кальция между вне- и внутриклеточной жидкостью осуществляется паратиреотропным гормоном, кальцитонином, а также 1,25-дигидроксиолекальциферолом. Уменьшение концентрации ионов кальция приводит к увеличенной секреции паратиреоидного гормона, который активирует остеокласты. Реакцией на это является повышение уровня кальция в сыворотке крови. При увеличении содержания этого иона секретруется в кровь кальцитонин, который снижает концентрацию ионов кальция в результате активации деятельности остеобластов. В регуляции этих процессов принимает участие витамин D, который необходим для синтеза белков, контролирующих всасывание ионов кальция в кишечнике и реабсорбцию в почках. Вместе с кальцием фосфор составляет твердую основу кости, определяя качество процессов окостенения. В организме человека скелет представляет собой резервуар неорганического фосфора. Обмен этого иона находится под контро-



лем кальцитонина, паратиреоидного гормона, витамина D. Последний усиливает всасывание фосфата в кишечнике, способствуя фиксации фосфорнокальциевых солей костной тканью.

Диагностика

Остеопороз является не только изолированным состоянием, а служит маркером многих других патологических состояний. Объем диагностических мероприятий постоянно расширяется. К обязательным процедурам относят сбор анамнеза и физический осмотр. Можно выявить ранние признаки развития заболевания (боль в спине, укорочение позвоночного столба, сутулая осанка) [Яблчанский, Лысенко, 2011; Лесняк, Беневоленская, 2009]. Достоверно доказано, что в процессе старения длина позвоночного столба уменьшается на 3 мм в год, а при остеопорозе – 1 см и более [Подрушняк, 1997].

Специальные методы исследования позволяют с высокой точностью определить минеральную плотность костной ткани, а также выявить риск переломов. Для диагностики остеопороза с 1996 года используют рентгеновские и ультразвуковые денситометры. Рентгенологические методы широко используются в клинической практике в виду их распространенности и дешевизны. Однако при рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции остеопения диагностируется только при потере более 30% костной массы, поэтому данный метод способен выявить уже запущенные признаки остеопороза – деформация (перелом) позвонков или переломы трубчатых костей [Genant, Jergas, 2003]. Рентгеновские денситометры подразделяют на моно- и дихроматические. Первые используют для определения минеральной плотности костной ткани в периферических отделах скелета (пяточная кость, предплечье), вторые – как в периферических, так и в центральных отделах скелета [Яблчанский, Лысенко, 2011]. Золотым стандартом исследования минеральной плотности костной ткани служит дихроматическая рентгеновская денситометрия [Kanis, 2002], обладающая высокой разрешающей способностью, небольшой продолжительностью сканирования (2–10 мин), уменьшением толщины фотонов, увеличением точности измерения костной плотности (в пределах 1–2%).

В последние годы активно развивается ультразвуковая денситометрия, предметом исследования выступают пяточная кость и центральный отдел диафиза большеберцовой кости. Преимуществом этого метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациентов, что позволяет использовать его в педиатрии и акушерстве [Fiore, Pennisi et al., 2003] и снижает экономические затраты для системы здравоохранения. Ультразвуковая денситометрия представляет данные о структуре и эластичности костной ткани при помощи следующих характеристик: скорость прохождения ультразвуковой волны через кость (SOS) и величины ее затухания в кости (BUA) [Яблчанский, Лысенко, 2011]. По мнению многих авторов, ультразвуковая и рентгеновская денситометрия могут быть применены для оценки состояния минеральной плотности костной ткани, стратификации риска возникновения переломов, выявления лиц молодого и среднего возраста для профилактики возникновения остеопороза в будущем. По точности оценки риска переломов ультразвуковые денситометры стремятся к периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии DXA [Pongchaiyakul, Panichkul et al., 2007].

Современные компьютерные томографические методы (компьютерная рентгеновская и ядерно-магнитная томография) с трехмерной реконструкцией не теряют своей актуальности. Они позволяют оценить трехмерную реконструкцию кортикальной и губчатой кости, рассчитать количество, объем трабекул и расстояние между ними, распределение минералов в костной ткани. Ограничивающим фактором в данном случае являются большие дозы облучения и высокая стоимость обследования. Использование компьютерной томографии оправдано в тех клинических ситуациях, где требуется дифференциальная диагностика. Применение радиоизотопных методов в современной медицине представляет исторический интерес. Использовались радиоизотопы гадолиния (^{153}Gd) и йода (^{125}I), сегодня используются соединения фосфата технеция $^{99\text{m}}$. При остеопоретических изменениях костной ткани накопление радионуклида снижается [Яблчанский, Лысенко, 2011].

Методы «костной денситометрии» позволяют судить об основных параметрах прочности костной ткани, однако они не позволяют оценивать состояние костного метаболизма [Скрипникова, 1998]. Заболевания скелета, ассоциированные с нарушениями процессов ремоделирования, сопровождаются возникновением изменений на биохимическом уровне. Определение маркеров формирования и резорбции позволяет оценить скорость и направленность обменных процессов костной ткани.

Применение маркеров костного метаболизма в клинической практике

В результате жизнедеятельности остеобласты синтезируют и выделяют в кровь белки, ферменты, цитокины, факторы роста и др. Концентрация этих продуктов отражает скорость и направленность процессов формирования костной ткани. Маркерами формирования являются: остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (PICP, PINP), общая щелочная фосфатаза и её костный изофермент (bALP). В процессе разрушения костной ткани остеокластами выделяются в кровь продукты деградации, к которым относятся – окси- и дезоксипиридинолины (PYR, DPYR), оксипролин (OHP) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX), тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) [Лесняк, Беневоленская, 2009].

Специфическим маркером функции остеобластов является остеокальцин [Brown et al., 1984], отвечающий за кальцификацию костного матрикса, а также усиливает адгезию и хемотаксис остеокластов, стимулируя резорбцию [Chenu et al., 1994]. Таким образом, клиническое значение определения иммуноферментным методом остеокальцина в крови отображает скорость обменных процессов в костной ткани [Clarke, 2008].

Щелочная фосфатаза – это гликолизированный протеин костного матрикса, с 1929 года используется в качестве маркера метаболизма костной ткани [Singer, Eyre, 2008]. Суммарная активность этого энзима зависит от деятельности нескольких его изоформ, которые продуцируются костной тканью, печенью, селезенкой, почками, кишечником [Смирнов, Румянцев, 2014]. Различия между отдельными изоформами щелочной фосфатазы кроются в модификации карбоксильной части молекулы [Langlois, Delanghe et al., 1994]. Следовательно, при определении костно-специфической формы иммуноферментным методом в 20% случаев могут отмечаться перекрестные реакции с печеночным изоэнзимом, что приводит к ложноположительным результатам в случае наличия печеночной патологии [Seibel, 2005].

Коллаген I типа синтезируется остеобластами в форме проколлагена, который обладает двумя концевыми пропептидами: аминотерминальным (PINP) и карбокситерминальным пропептидом (PICP) [Смирнов, Румянцев, 2014]. Эти пропептиды поступают в циркулирующую кровь, где с помощью иммуноферментных методов может быть оценена их концентрация. Уровень PINP и PICP имеет большое диагностическое значение, так как характеризует метаболизм коллагена I типа [Baim, Miller, 2009].

Спиралевидная структура коллагена I типа поддерживается за счет поперечных связей, осуществляемых циклическими пиридинолинами (PYD) и дезоксипиридинолинами (DPD) [Смирнов, Румянцев, 2014]. При деградации молекул коллагена эти вещества попадают в циркулирующую кровь и далее выводятся с мочой, где концентрация PYD и DPD может быть измерена при помощи жидкостной хроматографии [Seibel, 2005]. В процессе гидролиза коллагена I типа от его N- терминала и C- терминала отщепляются короткие полипептидные цепочки, соединенные друг с другом пиридинолинами и дезоксипиридинолинами [Смирнов, Румянцев, 2014]. Фрагмент цепи, отщепленный от N- терминала, носит название N-телопептида коллагена I типа (NTX); фрагмент, отщепляющийся от C-терминала, называется C-телопептид коллагена I типа (CTX). Пиридинолины, дезоксипиридинолины, N- и C-телопептиды отражают процессы резорбции костной ткани [Singer, Eyre, 2008].

Увеличение скорости костной резорбции (по оценке уровней биохимических маркеров) повышает риск развития переломов независимо от исходной костной массы пациентов. Это связано с тем, что хрупкость кости зависима не только от минеральной плотности костной ткани, но и от нарушения микроархитектоники, выраженность которой оценивается биохимическими маркерами костной резорбции. Исследователи показали, что у женщин в постменопаузальном периоде происходит ускорение костного обмена и высокие базовые уровни маркеров формирования и резорбции ассоциированы с выраженными потерями минеральной плотности тел позвонков и/или шейки бедра [Delmas et al., 2000]. Было также показано, что маркеры костного обмена (NTX, CTX, OC, bALP и PINP) у постменопаузальных женщин – предикторы переломов тел позвонков и переломов бедра [Garnero, Sornay-Rendu et al., 2000]. Установлено, что повышение маркеров резорбции (чаще CTX) или маркеров формирования (bALP) у женщин в постменопаузальном периоде со сниженной минеральной плотностью костной ткани и/или предшествующими переломами ассоциируется с увеличением риска возникновения переломов в 2–2.5 раза [Garnero, Delmas, 2004].

Изменения маркеров могут дать ценную информацию в отношении риска переломов задолго до соответствующих изменений минеральной плотности костной ткани (не менее чем через



12 мес.) [Bonnick, Shulman, 2006]. В литературе имеются убедительные данные, что в 50% случаев у женщин, у которых впоследствии формируются переломы, не удается диагностировать остеопороз при помощи рентгенологических методов исследования. Этот факт выступает в пользу того, что применение маркеров костного метаболизма позволяет эффективно и своевременно выявлять лиц с высоким риском переломов [Albrand et al., 2003].

Заключение

Таким образом, анализ представленных литературных данных позволяет сделать следующие выводы.

1) Остеопороз представляет собой глобальную междисциплинарную проблему, требующую постоянного расширения комплекса диагностических мероприятий.

2) Доброкачественные образования яичников сопровождаются гормональными нарушениями. Клинически это выражается нарушением менструального цикла, бесплодием, ановуляцией и ускорением процессов костной резорбции.

3) Пациенткам с оперированными яичниками необходимо проводить динамическое наблюдение, включающее в себя определение биохимических маркеров костного метаболизма, а также применение высокочувствительных абсорбциометрических методов. Эти женщины составляют группу риска по раннему развитию остеопении и остеопороза.

Список литературы

References

1. Байдак М.М. 1996. Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста при нейрообменно-эндокринном синдроме. *Акушерство и гинекология*, 2: 33–37.
Bajdak M.M. 1996. Sostoyanie mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri nejroobmenno-e'ndokrinnom syndrome [Condition of mineral density of a bone tissue at women of reproductive age at a neuroobmenno-endocrine syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2: 33–37. (in Russian)
2. Беневоленская Л.И. 2003. Руководство по остеопорозу. М., Бином, 523.
Benevolenskaya L.I. 2003. Rukovodstvo po osteoporozu [Guide to osteoporosis]. M., Binom, 523. (in Russian)
3. Бенедиктов Д.И. 1991. Последствия односторонней аднексэктомии у женщин репродуктивного периода. *Акушерство и гинекология*, 14: 57–9.
Benediktov D.I. 1991. Posledstviya odnostoronnej adneks'e'ktomii u zhenshchin reproduktivnogo perioda [Consequences of a unilateral adneks'e'ktomiya at women of the reproductive period]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 14: 57–9. (in Russian)
4. Давыдов А.И., Мусаев Р.Д. 2011. Оценка овариального резерва после эндохирургических вмешательств на яичниках с использованием высоких энергий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 10 (3): 56–63.
Davydov A.I., Musaev R.D. 2011. Ocenka ovarial'nogo rezerva posle e'ndohirurgicheskikh vmeshatel'stv na yaichnikah s ispol'zovaniem vysokih e'nergii [Assessment of an ovarialny reserve after endosurgical interventions on ovaries with use high energy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 10 (3): 56–63. (in Russian)
5. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. 2009. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М., ГЭОТАР-Медиа, 272.
Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. 2009. Osteoporoz [Osteoporosis]. 2-e izd., pererab. i dop. M., GE'OTAR-Media, 272. (in Russian)
6. Лесняк О.М. 2011. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*, 2: 7–10.
Lesnyak O.M. 2011. Audit sostoyaniya problemy osteoporoz v Rossiiskoj Federacii [Audit of a condition of a problem of osteoporosis in the Russian Federation]. *Profilakticheskaya medicina*, 2: 7–10. (in Russian)
7. Подрушник, Е.П. 1997. Остеопороз – проблема века. Симферополь, Одиссей, 216.
Podrushnyak, E. P. 1997. Osteoporoz – problema veka [Osteoporosis – a problem of a century]. Simferopol', Odissej, 216. (in Russian)
8. Скрипникова И.А. 1998. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. *Лечащий врач*, 2.
Skrpnikova I.A. 1998. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu osteoporoz [Modern approaches to diagnostics and treatment of osteoporosis]. *Lechashchii vrach*, 2. (in Russian)
9. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. 2014. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. *Сообщение I. Нефрология*, 18 (6): 9–25.
Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. 2014. Stroenie i funkcii kostnoj tkani v norme i pri patologii [The structure and functions of a bone tissue are normal also at pathology]. *Soobshchenie I. Nefrologiya*, 18 (6): 9–25. (in Russian)
10. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. 2015. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. *Сообщение II. Нефрология*, 19 (1): 8–17.
Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. 2015. Stroenie i funkcii kostnoj tkani v norme i pri patologii [The structure and functions of a bone tissue are normal also at pathology]. *Soobshchenie II. Nefrologiya*, 19 (1): 8–17. (in Russian)

11. Соснова Е.А., Гасымова У.Р. 2013. Состояние яичников после оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 12 (4): 42–48.
- Sosnova E.A., Gasyimova U.R. 2013. Sostoyanie yaichnikov posle operativnyh vmeshatel'stv na organah malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Condition of ovaries after surgeries on bodies of a small pelvis at women of reproductive age]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, 12 (4): 42–48. (in Russian)
12. Яблчанский Н.И., Лысенко Н.В. 2011. Остеопороз. В помощь практическому врачу. Харьков, 172.
- Yabluchanskii N.I., Lysenko N.V. 2011. Osteoporoz. V pomoshch' prakticheskomu vrachu [Osteoporosis]. Har'kov, 172. (in Russian)
13. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E., Duboeuf F., Delmas P. 2003. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. Bone, 32 (1): 78–85.
14. Baim S., Miller P.D. 2009. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. Journal of bone and mineral research, 24 (4): 561–574.
15. Bartl R. 2004. Vorwort. In: Osteoporose Prävention-Diagnostik-Therapie, Bartl R (Hrsg.). Thieme-Verlag, München. 2. Auflage. S. V.
16. Bonnicksen S.L., Shulman L. 2006. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? The American Journal of Medicine, 119 (4): 25–31. Review.
17. Brown J.P., Delmas P.D., Malaval L. 1984. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet, 1 (8386): 1091–1093.
18. Chenu C., Colucci S., Grano M. 1994. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. Journal of Cell Biology, 127(4): 1149–1158.
19. Clarke B. 2008. Normal bone anatomy and physiology. Clinical Journal of American Society of Nephrology, 3 (3): 131–139.
20. Conrad C., Johnson K. 1992. European Conference on Osteoporosis: Treatment of Established Osteoporosis, 1st: Proceedings. London, 24–25.
21. Dennison E., Cole Z., Cooper C. 2005. Diagnosis and epidemiology of Osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology, 17: 456–461.
22. Fiore C.E., Pennisi P., DiStefano A., Riccobene S. 2003. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women. Hormone and metabolic research, 35 (5): 313–318.
23. Garnero P., Delmas P.D. 2004. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 4 (1): 50–63.
24. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. 2000. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. Journal of Bone and Mineral Research, 15 (8): 1526–1536.
25. Genant H.K., Jergas M. 2003. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. Osteoporosis International, 14 (3): 43–55.
26. Hernlund E., Svedbom A., Ivergard M., Compston J. 2013. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 8: 136.
27. Kanis J. 2002. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Osteoporosis III, 359 (9321): 1929–1936.
28. Kuivasaari-Pirinen, Anttila M. 2011. Ovarian cysts. Duodecim. 127 (17): 1857–1863.
29. Langlois M.R., Delanghe J.R., Kaufman J.M. 1994. Posttranslational heterogeneity of bone alkaline phosphatase in metabolic bone disease. European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, 32 (9): 675–680.
30. Lindsay R., Nieves J., Golden A. 1993. International journal of fertility and menopausal studies, 38 (2): 83–88.
31. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B. 2012. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005–2008. NCHS data brief №93. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
32. Nguyen TV, Eisman JA. 1999. Risk factors for low bone mass in elderly men. In: ES Orwoll (ed.) Osteoporosis in Men. San Diego: Academic Press.
33. Pongchaiyakul C., Panichkul S., Songpatanasilp T., Nguyen T.V. 2007. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. Osteoporosis International, 18 (4): 525–531.
34. Seibel M.J. 2005. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clinical Biochemistry, 26 (4): 97–122.
35. Singer F.R., Eyre D.R. 2008. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 75 (10): 739–750.
36. Teitelbaum S.L. 2007. Osteoclasts: what do they do they do and how do they do it? American Journal of Pathology, 170(2): 427–435.
37. Wang Y., Tao Y., Hyman ME. 2009. Osteoporosis in China. Osteoporosis International, 20: 1651.