

УДК 611.018.4:616.15]-053.2/.6:577.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-24-32

Для цитирования: Дворниченко М.В., Сизикова А.Е., Дмитриева Л.А. и др. Характеристика маркеров нормального и патологического ремоделирования костной ткани в крови детей и подростков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15(3): 24–32

## Характеристика маркеров нормального и патологического ремоделирования костной ткани в крови детей и подростков

Дворниченко М.В.<sup>1</sup>, Сизикова А.Е.<sup>1</sup>, Дмитриева Л.А.<sup>1</sup>, Хмель А.А.<sup>1</sup>, Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Хлусов И.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ), г. Томск, Россия  
634050, г. Томск, ул. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – дать сравнительную оценку дистантных маркеров системы ремоделирования костной ткани у детей и подростков с учетом возрастных и клинических особенностей.

**Материал и методы.** Материалом исследования была венозная кровь 325 детей и подростков в возрасте 7–18 лет (7–10; 11–14; 15–18 лет), среди которых 47% составили здоровые дети (контроль), 25% – дети и подростки с переломами конечностей в анамнезе, 28% – дети и подростки с диагностированным сколиозом.

**Результаты.** В группах детей и подростков в отдаленном периоде после переломов (паттерн репаративного ремоделирования костной ткани) и при сколиозе (патологическое ремоделирование костей) в сравнении с контролем (здоровые дети и подростки) в периферической крови возрастала активность общей фракции щелочной фосфатазы (ОЩФ) и ее костной изоформы (КЩФ). Практически не увеличивалось содержание продуктов деградации коллагена I типа (CrossLaps). Через 1,5 года после переломов в крови была повышена активность тартрат-резистентной формы кислой фосфатазы (ТРКФ). Напротив, при сколиозе активность общей кислой фосфатазы (ОКФ) достигала минимальных значений в сравнении с другими группами наблюдения. В процессе взросления к 15–18 годам по сравнению с возрастным периодом 7–10 лет в группах физиологического (здоровые доноры) и репаративного остеогенеза отмечалось замедление ремоделирования костной ткани, зафиксированное по статистически значимому снижению изученных показателей. В то же время при сколиозе к 15-18-летнему возрасту дисбаланс (активация и (или) подавление различных звеньев остеогенеза) резорбтивных и (или) синтетических процессов достигал своего максимума. При этом концентрация остеокальцина (ОК) в крови снижалась в 4 раза по сравнению с периодом 7–10 лет. Рост числа связей в корреляционной матрице дистантных маркеров ремоделирования костной ткани при сколиозе предполагал снижение компенсаторно-приспособительных возможностей 15–18-летних подростков, страдающих дисплазией соединительной ткани.

**Выводы.** Патологическая и клиническая значимость скрининга дистантных маркеров метаболизма костной ткани в периферической крови неоднозначна, трактовка показателей сложна, во многом зависит от клинической ситуации и возраста обследуемых. Это требует совершенствования диагностического подхода к оценке физиологического и патологического ремоделирования костной ткани по биохимическим показателям крови.

**Ключевые слова:** здоровые доноры, посттравматический период, сколиоз, показатели метаболизма костной ткани, возрастные изменения.

✉ Дворниченко Марина Владимировна, e-mail: dochic@yandex.ru.

## Введение

Кость – это активно функционирующая система, в которой постоянно протекают сопряженные процессы резорбции и формирования внеклеточного матрикса, причем слаженная работа компонентов ремоделирования зависит от физической нагрузки, гендерных и возрастных факторов [1, 2, 3]. Ремоделирование позволяет сохранять скелетные размеры, формы, структурную целостность, гомеостаз костной ткани. Дисбаланс системы ремоделирования может возникать как вследствие нарушений молекулярно-клеточной кооперации процессов резорбции и регенерации костной ткани, так и по причине нарушения функционирования регуляторных систем организма [1].

Так, в случае дисплазии соединительной ткани (ДСТ) генетически детерминированный синтез неполноценного коллагена ведет к превалированию процесса резорбции костной ткани, что вызывает в клинической практике возникновение и прогрессирование скелетных деформаций (например, сколиоз, несовершенный остеогенез и т.п.) [4]. Манифестация патологических изменений костной ткани в детском и подростковом возрасте минимальна в силу интенсивного роста скелета, обусловленного преобладанием процессов формирования костей над их резорбцией [5, 6, 7, 8]. Именно период подросткового роста скелета важен с точки зрения изучения молекулярно-клеточных механизмов костной патологии у взрослого человека [9, 10]. Богатая васкуляризация развивающегося скелета позволяет провести оценку соотношения эффекторных компонентов ремоделирования (лизис и (или) синтез) кости по дистантным маркерам в периферической крови.

Ранее нами были выявлены в крови высокие уровни маркеров ремоделирования костной ткани при хирургической коррекции переломов у больных несовершенным остеогенезом [11].

Цель – провести анализ молекулярных показателей периферической крови [12, 13, 14], свидетельствующих об активности резорбции (опосредована остеокластами) и (или) формирования (опосредована остеобластами) костной ткани у детей и подростков различных клинических и возрастных групп.

## Материал и методы

Обследование 325 детей и подростков в возрасте 7–18 лет (143 мальчика и 182 девочки; средний возраст составил  $12,3 \pm 0,4$  лет) проводилось на клинических базах Городской детской боль-

ницы № 1 (г. Томск), детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, СибГМУ и Томского филиала РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова. Все пациенты были проинформированы об особенностях проводимых диагностических манипуляций согласно этическим требованиям [15].

Параклиническое исследование проводилось с разрешения локального этического комитета Томского филиала РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова (протокол № 4 от 01.10.2009) и СибГМУ (заключение № 1923 от 15.03.2011).

Обследованные были разделены на три группы. Контрольную группу здоровых доноров составили 152 человека без факторов риска и верифицированной патологии скелета (группа физиологического ремоделирования костной ткани). В группы наблюдения включены 173 человека: 82 из них имели в анамнезе переломы с давностью травматического случая  $1,50 \pm 0,1$  лет (группа репаративного ремоделирования костной ткани), у 91 пациента был диагностирован сколиоз (группа патологического ремоделирования костной ткани). В группе переломов 72% случаев составили переломы костей предплечья, 11% – плечевой кости, 10% – бедренной кости и 7% – костей голени. Осмотр детей и подростков с диагностированным сколиозом выявил следующие проявления: кософиксированный таз, укорочение одной из конечностей, гипермобильность суставов, плоскостопие, кариес зубов. Средняя сумма баллов по шкале Бейтона у них составила  $5,20 \pm 0,12$ , что можно интерпретировать как выраженная степень синдрома ДСТ [11].

Соотношение мальчиков и девочек, а также средний возраст в обследуемых группах статистически не отличались. Показатели гомеостаза костной ткани были рассмотрены в возрастном аспекте согласно международной классификации В. Квинн [4], группы по возрастам были разделены следующим образом: 7–10, 11–14 и 15–18 лет.

Критерии исключения из программы обследования: период обострения хронических воспалительных заболеваний; аутоиммунные, наследственные и психические болезни, злокачественные новообразования; алкогольная и наркотическая зависимости; отсутствие информированного согласия.

Материалом исследования во всех группах наблюдения служила периферическая кровь, которая забиралась из локтевой вены и помещалась в стерильную центрифужную пробирку без антикоагулянтов. Кровь отстаивали при 4–8 °С в тече-

ние 30 мин до полного формирования кровяного сгустка, сыворотку крови забирали в стерильных условиях и центрифугировали при 500 г в течение 10 мин.

Пробы замораживали при температуре  $-75^{\circ}\text{C}$ . Перед проведением тестирования все компоненты набора и исследуемая сыворотка крови выдерживались при комнатной температуре до достижения ими температуры  $18^{\circ}\text{C}$ . Все образцы анализировались в дублях в соответствии с требованиями проведения анализа.

С помощью иммуноферментного анализа определяли содержание остеокальцина (ОК) (Osteometer BioTech A/S N-MID Osteocalcin One Step ELISA, Nordic Bioscience Diagnostics, Дания), продукт деградации коллагена I типа (CrossLaps) (Serum CrossLaps (CTX-I) ELISA, Immune Diagnostic Systems, Великобритания) согласно инструкциям фирм-производителей. Определение активности общей фракции щелочной фосфатазы (ОЩФ) проводилось колориметрическим методом с р-нитрофенолом («Новофосфал», Вектор-Бест, г. Новосибирск) [7]. Учет результатов проводили по калибровочным кривым с использованием фотометра Multiscan EX (США).

Для определения активности костной изоформы щелочной фосфатазы (КЩФ) использовался метод тепловой стабилизации изофермента при  $56^{\circ}\text{C}$  и расчет, исходя из активности ОЩФ. Активности общей (ОКФ) и тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) определяли согласно стандартному колориметрическому методу [7] с помощью наборов «Новофосфал» и «Фосфацид-ново» (Вектор-Бест, г. Новосибирск) при фотометрии на длине волны 400–420 нм на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911

(Япония). Активность ферментов определялась по калибровочным кривым.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica for Windows 6.0. Проверка выборки на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с тем, что данные не подчинялись нормальному закону, для описания статистических различий использовался критерий Манна – Уитни (U-тест). Данные выражали как медиану ( $Me$ ), 25%-й ( $Q_1$ ) и 75%-й ( $Q_3$ ) квартили. Оценка взаимосвязи показателей проводилась посредством рангового коэффициента корреляции ( $r$ ) по Спирмену. Корреляционная связь оценивалась как сильная ( $r > 0,75$ ), умеренная ( $0,25 < r < 0,75$ ) и слабая ( $r < 0,25$ ). Уровень статистической значимости принимался при  $p < 0,05$  [18].

## Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены значения дистантных маркеров периферической крови, отражающие направленность костных метаболических процессов у детей и подростков различных групп сравнения. Показатели ОК, ОЩФ и КЩФ считаются молекулярными маркерами синтеза нового костного матрикса. Напротив, CrossLaps, ОКФ и ТРКФ отражают в большей степени активность остеолита [6]. У детей и подростков в отдаленном (в среднем через 1,5 года) посттравматическом периоде в крови выявлено увеличение активности ОЩФ, КЩФ, ТРКФ по сравнению с контрольной группой. Это может быть связано с продолжающимся после перелома сбалансированным клеточным ремоделированием костной мозоли с участием остеобластов (по активности КЩФ) и остеокластов (ТРКФ) [19, 20, 21].

Т а б л и ц а 1

Показатель	Уровни дистантных маркеров ремоделирования костной ткани в периферической крови у детей и подростков различных групп наблюдения, $Me (Q_1; Q_3)$		
	Здоровые дети и подростки (контроль), $n = 152$	Дети и подростки в посттравматическом периоде (переломы костей), $n = 82$	Дети и подростки с диагностированным сколиозом, $n = 91$
Остеокальцин, нг/мл	48,7 (23,6; 235,6)	74,8 (33,8; 132,3)	53,1 (32,7; 107,3)
ОЩФ, Е/л	243,0 (186,9; 306,9)	322,0* (242,7; 537,5)	377,0* (255,0; 526,7)
КЩФ, Е/л	191,0 (105,5; 236,8)	261,0* (197,5; 324,9)	264,8* (191,8; 339,8)
CrossLaps, нг/мл	1,3 (0,8; 1,9)	1,5 (1,3; 1,8)	1,5 (1,1; 2,1)
ОКФ, нмоль/л·с	220,0 (134,9; 370,5)	260,0** (172,7; 413,5)	165,6* (113,6; 236,2)
ТРКФ, нмоль/л·с	112,0 (70,9; 184,1)	190,9** (116,4; 283,7)	124,4 (91,0; 165,5)

П р и м е ч а н и е. \* – статистически значимые различия с соответствующими данными в контрольной группе ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимые различия с соответствующими данными в группе с диагностированным сколиозом согласно U-критерию Манна – Уитни ( $p < 0,05$ );  $n$  – число обследованных в каждой группе.

При диагностированном сколиозе (патологическое костное ремоделирование) в сравнении с группой здоровых детей и подростков обнаружены молекулярные изменения состава крови, во многом сходные с таковыми при посттравматической репаративной регенерации. Однако активность ТРКФ оставалась на уровне здоровых доноров, а активность ОКФ ниже таковой как в контроле, так и после переломов (см. табл. 1). Активность ТРКФ возрастает в крови при метаболических костных заболеваниях, сопровождающихся ее ускоренной резорбцией [6]. Интерпретация показателей как активный синтез нового минерального вещества (по активности КЩФ) на фоне неизменной (по ТКРФ) или сниженной (по ОКФ) резорбции костных минералов предпола-

ет несбалансированный (патологический) характер регенерации костной у ткани у пациентов со сколиозом.

Известна возрастная зависимость активности анаболических и катаболических процессов. В связи с этим был проведен анализ дистантных показателей метаболизма костной ткани в периферической крови в зависимости от возраста обследованных детей и подростков (табл. 2). В контрольной группе к 15–18 годам жизни в сравнении с возрастом 7–10 лет выявлено статистически значимое снижение изучаемых показателей крови, что можно трактовать как достижение баланса ремоделирования кости за счет возрастной стабилизации остеорезорбтивных и остеосинтетических механизмов [9].

Т а б л и ц а 2

Дистантные показатели ремоделирования костной ткани в зависимости от возраста детей и подростков, $Me (Q_1; Q_3)$			
Показатели периферической крови	Возрастные группы, лет		
	7–10	11–14	15–18
<i>Здоровые дети (контроль), n = 152</i>			
Остеокальцин, нг/мл	25,9 (17,9; 286,1)	54,3 (26,9; 247,6)	48,8 (27,6; 94,7)
ОЩФ, Е/л	266,0 (205,5; 324,6)	261,0 (213,5; 322,8)	161,6* (107,0; 228,5)
КЩФ, Е/л	196 (141,3; 253,4)	201,00(152,4; 261,0)	102,6* (81,9; 173,2)
CrossLaps, нг/мл	1,8 (1,1; 2,0)	1,9 (1,2; 2,2)	1,1 (0,7; 1,4)
ОКФ, нмоль/л·с	219,0 (181,8; 315,5)	301,5 (183,8; 409,3)	137,0* (88,4; 318,0)
ТРКФ, нмоль/л·с	133,7 (93,5; 190)	117,0 (69,0; 184,0)	100,0 (68,2; 167,5)
<i>Дети и подростки в посттравматическом периоде, n = 82</i>			
Остеокальцин, нг/мл	72,5 (31,5; 113,8)	115,6* (67,5; 196,6)	39,38 (26,3; 146,4)
ОЩФ, Е/л	315,0 (247,8; 480,5)	485,0*#(323,5; 677,4)	198,3* (152,5; 255,8)
КЩФ, Е/л	237# (193,9; 307,5)	300,5*#(246,5; 493,6)	137,5* (121,3; 181,6)
CrossLaps, нг/мл	1,5 (1,5; 1,8)	1,6 (1,3;2,7)	0,7* (0,3; 7,9)
ОКФ, нмоль/л·с	263,0 (200,8; 459,5)	252,5 (151,1; 371,5)	333,0# (226,4; 412,3)
ТРКФ, нмоль/л·с	195,0# (114,4; 272,9)	158,2# (87,8; 283,7)	247,1# (154,4; 356,2)
<i>Дети и подростки с диагностированным сколиозом, n = 91</i>			
Остеокальцин, нг/мл	121,8 (101,6; 202,3)	61,6*(41, 6; 110,6)	21,93*#(6,65; 44,3)
ОЩФ, Е/л	497,0# (255,0; 551,6)	431,8# (280,9; 540,9)	318,6* (96,5; 351,4)
КЩФ, Е/л	262,3 (178,4; 350,6)	280,9#(211,1; 367,4)	222,3# (85,8; 281,9)
Cross-Laps, нг/мл	1,7 (1,33; 2,1)	1,6 (1,14; 2,05)	1,3 (1,03; 1,9)
ОКФ, нмоль/л·с	187,2 (145,0; 238,0)	152,1#(109,1; 201,1)	233,9 (107,5; 313,8)
ТРКФ, нмоль/л·с	141,4 (115,9; 220)	124,4 (90,3; 154,5)	114,5 (80,1; 197)

П р и м е ч а н и е. \* – статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с соответствующими данными в возрастной группе 7–10 лет; # – статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с соответствующими данными контрольной группы согласно U-критерию Манна – Уитни; n – число обследованных пациентов.

В посттравматическом периоде пик остеосинтетических процессов приходится на возраст 11–14 лет (см. табл. 2). У обследуемых постпубертатного периода (15–18 лет) зарегистрировано снижение показателей формирования костной ткани (ОК, ОЩФ, КЩФ) в сравнении с возрастом 7–10 лет. Однако маркеры остеолита (ОКФ, ТРКФ) растут в сравнении с таковыми у здоровых доноров соответствующего возраста. В случае травмы эти изменения можно связать с компенсаторным накоплением костной массы на

фоне высокой интенсивности перестройки костной ткани в посттравматическом периоде [22].

При диагностированном сколиозе с увеличением возраста выявлены во многом аналогичные изменения. Однако активность ОЩФ и ОКФ значительно выше таковых у здоровых подростков 15–18 лет. По-видимому, при сколиозе возрастная стабилизация процессов остеогенеза не достигается. В основе такого феномена может лежать потеря микроэлементов, в частности ионов магния, так как было показано, что низкое

содержание ионов магния тормозит синтетические процессы и стимулирует апоптоз клеток [23, 24].

Для оценки возможных качественных (функциональных) взаимосвязей показателей был проведен корреляционный анализ (рис. 1). Для всех исследуемых групп были зарегистрированы статистически значимые ассоциации ОЩФ – КЩФ и ОКФ – ТРКФ, что вполне логично для общих фракций энзимов и их изоферментов.

В контрольной группе (здоровые дети и подростки) вне зависимости от возраста зарегистрировано четыре корреляционных связи между показателями периферической крови, в том числе сопряженность CrossLaps с ОКФ (прямая связь) и КЩФ (обратная связь). В то же время ОК не коррелировал с другими показателями.

В группе детей и подростков в посттравматическом периоде, а также с диагностированным сколиозом выявлено по три корреляционных связи. При этом меняется характер связей в корреляционной матрице: ОК приобретает функциональную значимость.

Далее был выполнен корреляционный анализ для детей и подростков различных возрастных периодов вследствие существенной вариабельности концентрации маркеров в их крови (см. табл. 2). Обращал на себя внимание период 15–18 лет при диагностированном сколиозе (рис. 2): резко возросло число связей в корреляционной матрице по сравнению с другими группами и возрастными периодами (с 1–5 до 8 корреляций).

Коэффициент корреляции рангов Спирмена позволяет установить качественные (функцио-

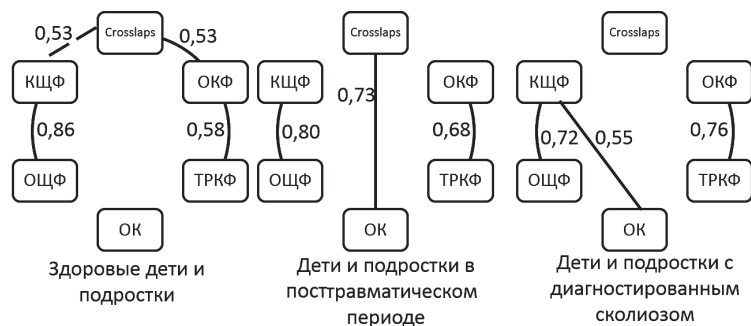


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между показателями периферической крови, отражающими процессы ремоделирования костной ткани у детей и подростков обследуемых групп ( $r > 0,5$ ;  $p = 0,001$ ): сплошная линия – прямая корреляционная связь; пунктирная линия – обратная корреляционная связь

Возраст		7–10 лет	11–14 лет	15–18 лет
Дети и подростки	Здоровые	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ; KЩФ to OЩФ.	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ; KЩФ to OЩФ.	Diagram with 5 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ТРКФ; KЩФ to OЩФ; ОКФ to ТРКФ.
	Посттравматический период	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК; KЩФ to OЩФ.	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК; KЩФ to OЩФ.	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК; KЩФ to OЩФ.
	Диагностированный сколиоз	Diagram with 4 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК; KЩФ to OЩФ.	Diagram with 5 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК, ТРКФ; KЩФ to OЩФ; ОКФ to ТРКФ.	Diagram with 8 correlations: CrossLaps to KЩФ, OЩФ, ОКФ, ОК, ТРКФ; KЩФ to OЩФ; ОКФ to ТРКФ; OЩФ to ОК; ОК to ТРКФ.

Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи дистантных маркеров ремоделирования костной ткани в зависимости от возраста детей и подростков ( $r > 0,5$ ;  $p = 0,001$ ): сплошная линия – прямая корреляционная связь; пунктирная линия – обратная корреляционная связь

нальные) изменения гомеостаза, которые, если не устранить патологический фактор, рано или поздно приведут к структурным нарушениям органов и тканей. Количество (плотность) корреляционных связей между индексами определяет жесткость корреляционной матрицы. В оптимальных условиях жизнедеятельности (понятие «нормы») гомеостаз характеризуется минимальным количеством корреляционных связей параметров [2]. Чем больше взаимосвязей параметров, тем жестче система, тем нарушения даже в одном звене способны вызвать напряжение (сбой) всего метаболизма. В подобных случаях организму труднее адаптироваться к дополнительным нагрузкам через механизмы резистентности (реакции стресса) [25]. Иными словами, система становится более хрупкой, менее пластичной, что характерно для различных патологических состояний [26].

## Заключение

Таким образом, патофизиологическая и клиническая значимость скрининга дистантных маркеров метаболизма костной ткани в периферической крови неоднозначна, трактовка показателей сложна, во многом зависит от клинической ситуации и возраста обследуемых. Это требует совершенствования диагностического подхода к оценке физиологического и патологического ремоделирования костной ткани по биохимическим показателям крови.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Работа выполнена при частичном финансировании по программе «УМНИК» (договор № 5072ГУ1\2014) Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

## Литература

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В., Наумов С.А., Хлусов И.А. *Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса*. Томск, 1996. 304 с.
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. *Роль вегетативной нервной системы в регуляции гомеостаза*. Томск, 1997. 218 с.
3. Карлов А.В., Саприна Т.В., Кириллова Н.А., Федоров М.А., Хлусов И.А. Некоторые клинические и патофизиологические вопросы и перспективы хирургической коррекции остеопении у пациентов с несовершенным остеогенезом // *Гений ортопедии*. 2008. № 4. С. 84–88.
4. Квинн В. *Прикладная психология*. СПб.: Питер, 2000. 560 с.
5. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи современной биологии*. 1992. № 5–6. С. 697–714.
6. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. *Остеопороз*: пер. с англ. СПб.: Издательство БИНОМ, Невский диалект, 2000. 560 с.
7. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*: пер. с англ. Тиц Н.; под ред. В.В. Меньшикова. М.: Юнимед-Пресс, 2008. 943 с.
8. Camacho N.P., Landis W.J., Boskey A.L. Mineral changes in a mouse model of osteogenesis imperfecta detected by Fourier transform infrared microscopy // *Connective tissue research*. 1996. V. 35 (1–4). P. 259–265.
9. Čulić S., Labar B., Maruljić A. et al. Correlations among age, cytokines, lymphocyte subtypes, and platelet counts in autoimmune thrombocytopenic purpura // *Pediatric blood & cancer*. 2006. V. 47. P. 671–674.
10. Demers L.M. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1997. V. 57. P. 12–20.
11. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P. et al. Ehlers – Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche // *Am. J. Med. Genet*. 1998. V. 77. P. 31–38.
12. Ajai S., Sabir A., Mahdi A., Srivastava R.N. Evaluation of serum alkaline phosphatase as a biomarker of healing process progression of simple diaphyseal fractures in adult patients // *International Research Journal of Biological Sciences*. 2013. V. 2. P. 40–43.
13. Yamagiwa H., Tokunaga K., Hayami T., Hatano H. Expression of metalloproteinase-13 (Collagenase-3) is induced during fracture healing in mice // *Bone*. 1999. V. 25. P. 197–203.
14. Dodds R.A., Merry K., Littlewood A., Gowen M. Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1994. V. 42. P. 733–744.
15. Fogelman I., Gnanasegaran G., Van der H. Wall Radionuclide and hybrid bone imaging // *Radiology and Nuclear Medicine*. 2012. V. 44. 1060 p.
16. Khosla S., Westendorf J.J., Mödder U.I. Concise Review: insights from normal bone remodeling and stem cell based therapies for bone repair // *Stem Cells*. 2010. V. 28. P. 2124–2128.
17. Laine C.M., Laine T. Diagnosis of osteoporosis in children and adolescents // *European Endocrinology*. 2013. V. 9, №. 2. P. 141–144.
18. Mukaka M.M. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research // *Malawi Medical Journal*. 2012. V. 24. P. 69–71.
19. Watts N.B., Lewiecki E.M., Miller P.D., Baim National S. Osteoporosis Foundation 2008 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World

- Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist // *Journal of Clinical Densitometry*. 2008. V. 11. P. 473–477.
20. Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., Marini J.C. New perspectives on osteogenesis imperfecta // *Nature Reviews Endocrinology*. 2011. V. 7. P. 540–557.
21. Coulibaly M.O., Sietsema D.L., Burgers T.A., Mason J. et al. Recent advances in the use of serological bone formation markers to monitor callus development and fracture healing // *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2010. V. 20. P. 105–127.
22. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis // *Clinical Biochemist Reviews*. 2006. V. 27. 123 p.
23. Sas A.A., Jamshidi Y., Zheng D., Wu T. et al. The age-dependency of genetic and environmental influences on serum cytokine levels: A twin study // *Cytokine*. 2012. V. 60. P. 108–113.
24. Van der Sluis I.M.S., de Muinck Keizer-Schrama M. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001. V. 14. P. 817–832.
25. World Health Organization (ed.). *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. Diamond Pocket Books (P) Ltd., 2003. № 921. 164 p.
26. World Medical Association et al. *Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. 2009. № 14. P. 233–238.

Поступила в редакцию 18.04.2016 г.

Утверждена к печати 15.05.2016 г.

Дворниченко Марина Владимировна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

Сизикова Анастасия Евгеньевна – студентка медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

Дмитриева Любовь Алексеевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Саприна Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Хлусов Игорь Альбертович – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск), профессор кафедры экспериментальной физики НИ ТПУ (г. Томск).

✉ Дворниченко Марина Владимировна, e-mail: dochic@yandex.ru

УДК 611.018.4:616.15]-053.2/.6:577.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-24-32

For citation: Dvornichenko M.V., Sizikova A.E., Dmitrieva L.A. et al. Age-related features of peripheral blood markers in children and young adults with normal and pathological remodeling of bone tissue. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(3): 24–32

## Age-related features of peripheral blood markers in children and young adults with normal and pathological remodeling of bone tissue

Dvornichenko M.V.<sup>1</sup>, Sizikova A.E.<sup>1</sup>, Dmitrieva L.A.<sup>1</sup>, Khmel A.A.<sup>1</sup>, Saprina T.V.<sup>1</sup>, Khlusov I.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

2 Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

30 Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Activities of total alkaline phosphatase (TALP) and its bone isoform (BALP) was greater in groups of children and adolescents in the late posttraumatic period (pattern of reparative bone remodeling) and scoliosis (pathological bone remodeling), than in the control (healthy children and adolescents). The content of collagen type I degradation products (CrossLaps) peripheral blood practically was unchanged. Examined group with posttraumatic period had high activity of tartrate-resistant acid phosphatase form (TRACP). TALP activity reached minimum values in all the studied groups. In the process of children growing to 15–18 years old, as compared to 7–10 years old, reducing activity of remodeling was observed under physiological (healthy donors) and reparative osteogenesis. It's changes was recorded by significant decrease of the studied indicators. On the contrary,

children 15–18 years old with scoliosis had maximum of the imbalance (activation/inhibition of various signs of osteogenesis) of resorptive/synthetic bone processes. Also, for this group we discovered decrease osteocalcin concentration of 4 times in comparison with the group children of 7–10 years old. The detected growth of the correlations number in the correlation matrix of bone remodeling markers in case of scoliosis proposes the reduction of adaptation reserve of 15–18 years old adolescents, suffering from dysplasia of connective tissue. Thus, the pathophysiological and clinical significance of distant markers of bone metabolism screening in peripheral blood the is ambiguous. The interpretation of these indicators is difficult and largely depends on the clinical situation and age of patients. This requires improving the diagnostic approach to assess physiological and pathological remodeling of bone tissue by means of biochemical blood indicators.

**Key words:** healthy donors, post-traumatic period, scoliosis, bone metabolism indices, age-related changes.

### References

- Goldberg E.D., Digai A.M., Udut V.V., Naumov S.A., Khlusov I.A. *Zakonomernosti strukturnoi organizatsii sistem jizneobespecheniya v norme i pri razvitanii patologicheskogo processa*. Tomsk, 1996, 304 p. (in Russian).
- Goldberg E.D., Digai A.M., Khlusov I.A. Rol vegetativnoi nervnoi sistemi v regulyatsii gemopoeza. Tomsk, 1997, 218 p. (in Russian).
- Karlov A.V., Saprina T.V., Kirillova N.A., Fedorov M.A., Khlusov I.A. Nekotore klinicheskie i patofiziologicheskie voprosi i perspektivi hirurgicheskoi korrektsii osteopenii u pacientov s nesovershennim osteogenezom // *Genii ortopedii*, 2008, № 4, pp. 84–88 (in Russian).
- Kvinn V. *Prikladnaya psihologiya*. SPb., Piter Publ., 2000. 560 p. (in Russian).
- Kulinskiy V.I., Olhovskiy I.A. Dve adaptatsionnyie strategii v neblagopriyatnyih usloviyah – rezistentnaya i tolerantnaya. Rol gormonov i retseptorov // *Uspehi sovremennoy biologii*, 1992, № 5–6, pp. 697–714 (in Russian).
- Riggs B.L., Melton L.D. *Osteoporoz*: per. s angl. SPb., ZAO Izdatelstvo BINOM Publ., Nevskii dialekt Publ., 2000. 560 p. (in Russian).
- Tic N. *Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornim testam* per. s angl., pod red. V.V. Menshikova. M., Yunimed-Press Publ., 2003, 943 p. (in Russian).
- Camacho N.P., Landis W.J., Boskey A.L. Mineral changes in a mouse model of osteogenesis imperfecta detected by Fourier transform infrared microscopy // *Connective tissue research*. 1996. V. 35 (1–4). P. 259–265.
- Čulić S., Labar B., Magulčić A. et al. Correlations among age, cytokines, lymphocyte subtypes, and platelet counts in autoimmune thrombocytopenic purpura // *Pediatric blood & cancer*. 2006. V. 47. P. 671–674.
- Demers L.M. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1997. V. 57. P. 12–20.
- Beighton P., De Paere A., Steinmann B., Tsipouras P. et al. Ehlers – Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche // *Am. J. Med. Genet*. 1998. V. 77. P. 31–38.
- Ajai S., Sabir A., Mahdi A., Srivastava R.N. Evaluation of serum alkaline phosphatase as a biomarker of healing process progression of simple diaphyseal fractures in adult patients // *International Research Journal of Biological Sciences*. 2013. V. 2. P. 40–43.
- Yamagiwa H., Tokunaga K., Hayami T., Hatano H. Expression of metalloproteinase-13 (Collagenase-3) is induced during fracture healing in mice // *Bone*. 1999. V. 25. P. 197–203.
- Dodds R.A., Merry K., Littlewood A., Gowen M. Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1994. V. 42. P. 733–744.
- Fogelman I., Gnanasegaran G., Van der H. Wall Radionuclide and hybrid bone imaging // *Radiology and Nuclear Medicine*. 2012. V. 44. 1060 p.
- Khosla S., Westendorf J.J., Muddler U.I. Concise Review: insights from normal bone remodeling and stem cell based therapies for bone repair // *Stem Cells*. 2010. V. 28. P. 2124–2128.
- Laine C.M., Laine T. Diagnosis of osteoporosis in children and adolescents // *European Endocrinology*. 2013. V. 9, №. 2. P. 141–144.
- Mukaka M.M. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research // *Malawi Medical Journal*. 2012. V. 24. P. 69–71.
- Watts N.B., Lewiecki E.M., Miller P.D., Baim National S. Osteoporosis Foundation 2008 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist // *Journal of Clinical Densitometry*. 2008. V. 11. P. 473–477.
- Forlino A., Cabral W. A., Barnes A. M., Marini J. C. New perspectives on osteogenesis imperfecta // *Nature Reviews Endocrinology*. 2011. V. 7. P. 540–557.
- Coulibaly M.O., Sietsema D.L., Burgers T.A., Mason J. et al. Recent advances in the use of serological bone formation markers to monitor callus development and fracture healing // *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2010. V. 20. P. 105–127.
- Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis // *Clinical Biochemist Reviews*. 2006. V. 27. 123 p.
- Sas A.A., Jamshidi Y., Zheng D., Wu T. et al. The age-de-



- pendency of genetic and environmental influences on serum cytokine levels: A twin study // *Cytokine*. 2012. V. 60. P. 108–113.
24. Van der Sluis I.M.S., de Muinck Keizer-Schrama M. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001. V. 14. P. 817–832.
25. World Health Organization (ed.). *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. Diamond Pocket Books (P) Ltd., 2003. № 921. 164 p.
26. World Medical Association et al. *Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. 2009. № 14. P. 233–238.

**Dvornichenko Marina V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Sizikova Anastasiia E.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Dmitrieva Lyubov. A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Khmel Anna A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Saprina Tatyana V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Khlusov Igor A.**, Siberian State Medical University, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Dvornichenko Marina V.**, e-mail: dochic@yandex.ru