

удк 616.716.1/.4:612.015.31

©Н. Б. Кузник, С. І. Бойцанюк<sup>1</sup>, І. О. Суховолец<sup>1</sup>

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»<sup>1</sup>

## Використання біохімічних маркерів кісткового метаболізму в стоматології

**Резюме.** Метаболічно активна кісткова тканина піддається постійному ремоделюванню. Ці процеси зумовлені активністю остеокластів (резорбція), остеобластів (формування) і остеоцитів. Огляд біохімічних маркерів кісткового метаболізму представлено поряд з показаннями для їх клінічного використання.

**Ключові слова:** кісткова тканина, біохімічні маркери, формування, резорбція.

Н. Б. Кузник, С. И. Бойцанюк<sup>1</sup>, И. О. Суховолец<sup>1</sup>

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы  
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»<sup>1</sup>

## Использование биохимических маркеров костного метаболизма в стоматологии

**Резюме.** Метаболически активная костная ткань подвергается постоянному remodelированию. Эти процессы обусловлены активностью остеокластов (резорбция), остеобластов (формирование) и остеоцитов. Обзор биохимических маркеров костного метаболизма представлены наряду с показаниями для их клинического использования.

**Ключевые слова:** костная ткань, биохимические маркеры, формирование, резорбция.

N. B. Kuzniak, S. I. Boytsanyuk<sup>1</sup>, I. O. Sukhovolets<sup>1</sup>

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi  
SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»<sup>1</sup>

## Use of biochemical markers of bone turnover in dentistry

**Summary.** Metabolically active bone tissue undergoes continuous remodelling. These processes rely on the activity of osteoclasts (resorption), osteoblasts (formation) and osteocytes. An overview of biochemical markers of bone metabolism is presented along with indications for their clinical utilization.

**Key words:** bone tissue, biochemical markers, formation, resorption.

Кісткова тканина є активною метаболічною системою, яка постійно самооновлюється за рахунок процесів формування та резорбції (моделювання і ремоделювання).

Мінералізація кісткової тканини й утворення міжклітинної речовини є результатом діяльності кісткоутворювальних клітин — остеобластів, які в міру утворення кісткової

тканини замуруються в міжклітинній речовині й стають остеоцитами. Ремоделювання — це пов'язані в часі процеси локальної резорбції та формування кістки у невеликих блоках за допомогою базисної мультиклітинної одиниці (БМК, Basic Multicellular Unit (BMU)) або кісткових ремоделюючих одиниць (Bone Remodeling Unit (BRU)), функцією яких є підтримання скелетного балансу [1, 7]. Базисні мультиклітинні одиниці являють собою групу з узгоджено функціональних клітин, які називають також «перетворюючими блоками» або «відокремленими ремоделюючими пакетами». Базисну мультиклітинну одиницю утворюють остеокласти, остеобласти, активні мезенхімальні клітини та капілярні петлі [12, 17].

Процес ремоделювання кісткової тканини відбувається в декілька фаз (активації, резорбції, реверсії, формування (остеогенезу)), в кожній з яких провідну роль виконують ті чи інші клітини. Остеокласти й остеобласти залучені в процес ремоделювання кістки, остецити беруть участь в обмінних процесах, забезпечуючи живлення кістки і збереження кальцієвого гомеостазу [13].

Резорбція кісткової тканини є частиною як фізіологічного процесу, так і патологічного. Патологічна кісткова резорбція може бути обмежена (локальна), яка спровокована місцевим запаленням, наприклад внаслідок травми або інфекції, при цьому запускаються локальні чинники, що активують резорбцію, такі, як фактори росту, цитокіни, простагландини та ін. Підвищена кісткова резорбція може проявлятися в багатьох ділянках скелета і тоді вона має системний характер, у цих випадках задіяні системні чинники регуляції. Така резорбція кісткової тканини спостерігається при багатьох метаболічних захворюваннях скелета, особливо при остеопенії та остеопорозі, захворюваннях ендокринної системи, ревматичних захворюваннях, захворюваннях органів травлення, нирок, крові та інших станах, а також при генетичних порушеннях і прийомі деяких медикаментів [15, 16].

Регулювання процесів ремоделювання кісткової тканини — це складний механізм, який знаходиться під контролем різних системних і локальних факторів.

Фактори, що контролюють та ініціюють кісткову перебудову, умовно можна поділити на 4 групи:

1. Гормони, що регулюють обмін кальцію: паратгормон (ПТГ), активний метаболіт вітаміну D — кальцитріол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), кальцитонін.

2. Системні гормони: глюкокортикоїди, тироксин, інсулін, гормон росту, статеві гормони.

3. Фактори росту: білкові фактори плазми крові, тромбоцитів і кісткової тканини.

4. Місцеві фактори, які продукуються самими кістковими клітинами: простагландини E, які надають дію, що активує остеобласти [10 — 12, 30].

Причинами порушення утворення і резорбції кісткової тканини є: дефіцит мінеральних речовин у їжі, порушення їх всмоктування в кишечнику; дефіцит або порушення метаболізму вітаміну D; надмірна секреція паратгормону, тироксину або кортизолу; дія лікарських засобів, у тому числі гормонів; тривале знерухомлення або недостатня фізична активність, що уповільнюють утворення кісткової тканини; вікове пригнічення функції остеобластів; уроджені порушення синтезу колагену [12, 17].

У загальній діагностиці захворювань і патологічних станів організму з проявом кісткової резорбції (перш за все це остеопенія і остеопороз), а також в оцінці ступеня цієї розробки у даний час існують три основних напрямки:

- променева діагностика (рентгенографія, радіографія й остеоденситометрія, однофотонна та двофотонна абсорціометрія);
- лабораторна діагностика;
- біопсія кісткової тканини (гістоморфометрія) [5, 29].

Лабораторна діагностика включає дослідження мінерального обміну, гормональне обстеження та визначення біохімічних маркерів кісткового метаболізму.

Найбільш повну інформацію про процеси ремоделювання кісткової тканини мають біохімічні маркери кісткового метаболізму. Це маркери кісткової резорбції та маркери формування кістки [4, 28].

Перевагою біохімічних методів дослідження є неінвазивність проведення, доступність, особливо параметрів, що визначаються у сечі, оскільки сеча є одним із найбільш зручних об'єктів дослідження. Маркери кісткової резорбції є високоспецифічними, вони

швидше реагують на зміни в ремоделюванні кістки і з'являються в досліджуваних рідинах, надаючи інформацію про активність процесу [3, 15].

Визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини дозволяє оцінити стан кістки, встановити швидкість обмінних процесів у кістковій тканині й темпи спонтанної втрати кісткової маси, проводити моніторинг лікування, ранню оцінку ефективності терапії (вже через 3 місяці після початку лікування), прогнозувати ризик виникнення ускладнень, виявляти осіб із ризиком зниження кісткової маси.

#### **Маркери утворення кісткової тканини**

Маркери формування кістки є продуктами активних остеобластів, виділених у ході різних етапів розвитку остеобластів. Вони відображають різні аспекти функції остеобластів і формування кісткової тканини. Всі маркери формування кістки вимірюються в сироватці або плазмі [3, 24].

У даний час використовують три біохімічних маркери формування кістки, що здійснюють остеобласти:

- кісткова лужна фосфатаза (КЛФ);
- остеокальцин (ОК);
- карбокси (С-) і амінотермінальні (N) пропептиди проколагену I типу (КТППКІ і АТППКІ) [3, 24].

**Кісткова лужна фосфатаза (КЛФ)** – це фермент, який належить до класу гідролаз, відщеплює фосфатну групу від різних біополімерів (білки, нуклеїнові кислоти, алкалоїди). Найбільша активність ферменту спостерігається в лужному середовищі. Фермент знаходиться в клітинах у зв'язаному з плазматичними мембранами стані, тому відноситься до мембранозв'язаних ферментів.

Фермент лужної фосфатази, введений у клінічну практику в 1929 році, був першим біохімічним маркером обміну кісткової тканини, і на сьогодні найширше використовується в клінічній практиці.

Однак, варто враховувати, що даний фермент має кілька ізоформ (кісткову, печінкову, кишкову (ВАР), плацентарну). В здорової дорослої людини кістковий і печінковий ізоферменти наявні в сироватці крові приблизно у рівних кількостях. ВАР являє собою тетрамерний глікопротеїн, виявлений на клітинній поверхні остеобластів [13, 31].

При метаболічних захворюваннях кісток загальна активність лужної фосфатази корелює з рівнем формування кісткової тканини. Помірне наростання активності лужної фосфатази у похилих хворих може відображати порушення мінералізації або бути пов'язаним із впливом деяких лікарських препаратів, що збільшують утворення печінкових ізоферментів. Для метаболізму кісткової тканини рекомендується визначати ВАР. Лужна фосфатаза – це маркер остеобластів, і її рівень в клітинах корелює з їх потенціалом мінералізації. Хоча в осіб зі зниженим рівнем лужної фосфатази (гіпофосфатазія) відзначаються порушення мінералізації, функція цього ферменту в процесі мінералізації залишається не зовсім зрозумілою [16, 18].

**Остеокальцин** – найінформативніший маркер формування кістки. Остеокальцин – неколагеновий білок кісткового матриксу, специфічний для кісткової тканини і дентину. Він синтезується переважно остеобластами і формує позаклітинний матрикс кістки. Фракція новосинтезованого остеокальцину вивільняється в кровотік. Спостерігається висока кореляційна залежність між рівнем остеокальцину в сироватці й даними інвазивних методів оцінки стану процесу формування кістки при різних метаболічних ураженнях скелета. Високий рівень ПТГ в крові інгібує активність остеобластів, які продукують остеокальцин, і знижує його вміст у кістковій тканині й крові.

Крім того, естрогени у жінок і тестостерон у чоловіків пригнічують резорбцію кісткової тканини, частково зменшуючи продукцію інтерлейкінів ІЛ-6. Серед найважливіших цитокінів, що стимулюють резорбцію кістки, є інтерлейкіни 1, 3, 6 і 11 (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11), фактори некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), макрофаго-гранулоцитостимулювальний (МфГСФ), стовбурових клітин (ФРСК) і простагландини [24, 25].

**Пропептиди проколагену I типу (P1NP, P1CP)** утворюються при відшаруванні термінальних відділів проколагену під дією специфічних протеаз при конверсії проколагену в колаген із подальшим його включенням у матрикс кісткової тканини. Якщо пропептиди відшаровуються від амінотермінального кінця, вони мають назву «N-термінальний пропептид колагену I типу» (P1NP), якщо від

карбокситермінального – «С-термінальний пропептид колагену I типу» (P1CP). Слід зазначити, що пропептиди синтезуються також і в шкірі, сухожилках, рогівці, судинах, хрящах та інших органах, проте найбільшим джерелом їх є кістка. Після відшарування від проколагену P1NP та P1CP потрапляють у кровноносне русло, що дозволяє їх досліджувати у сироватці крові [14]. Зі зниженням активності клітин-попередників пов'язане зменшення біосинтезу колагену та порушення процесу формоутворення колагенових волокон у міжклітинному середовищі.

#### **Маркери резорбції кісткової тканини**

До специфічних біохімічних маркерів резорбції кістки можуть бути віднесені або продукти деградації колагену I типу (вільні амінокислоти і різні типи пептидів), що утворюються в результаті руйнування кісткового матриксу під впливом остеокластів, або ферменти, що беруть участь у цьому процесі, а саме:

- **тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ)** в сироватці крові;
- **карбокси (С-) і амінотермінальні (N) телопептиди колагену I типу (КТТКІ, АТТК.І)** у плазмі та сечі;
- **гідроксипролін, оксипролін (ОПР)** в сечі;
- **піридинолін (ПІД) і дезоксипіридинолін (ДПІД)** у сечі;
- **галактозилоксилізін (ГОЛ)** в сечі.

**Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ)** – один із 6 ізоферментів кислої фосфатази, знаходиться у великій кількості в остеокластах і секретується ними в позаклітинне середовище під час резорбції. ТРКФ представлена двома субформами – 5а і 5в, з яких тільки субформи 5в продукуються остеобластами, а ТРКФ5а має макрофагальне походження [19, 31].

**Карбокси (С-) і амінотермінальні (N) телопептиди колагену I типу** є специфічними продуктами деградації колагену I типу, рівень яких зростає у пацієнтів з підвищеною кістковою резорбцією. Вони специфічні тільки для кісткової тканини. У судинне русло з кісток телопептиди виходять виключно в процесі резорбції, однак дані про їх метаболізм і очищення відсутні [32, 34].

**Гідроксипролін** (4-гідроксипіролідін- $\alpha$ -карбонова кислота) – нестандартна амінокислота, що існує в організмі тільки у складі фібрилярних білків сполучної тканини, пере-

важно в колагені. Оскільки половина всього колагену людини знаходиться в кістках, екскреція гідроксипроліну із сечею може бути маркером кісткової резорбції.

**Оксипролін** становить близько 14 % амінокислотного складу колагену, що продукується остеобластами. Оксипролін утворюється в результаті гідроксилювання проліну в процесі посттрансляційної модифікації проколагенових ланцюгів, яка частково має тканинну специфічність [13, 34].

**Піридинолін і дезоксипіридинолін** являють собою утворені з лізину і гідроксилізину піридинові сполуки, що формують перехреснопов'язані ковалентні зв'язки, що стабілізують молекулу колагену. Джерелом піридиноліну і дезоксипіридиноліну в біологічних рідинах є саме колаген кісткового походження, оскільки колагеновий матрикс у найбільшій кількості знаходиться в кістці, а швидкість її метаболізму перевищує інші тканини. Ці маркери вважаються високочутливими і специфічними. Дезоксипіридинолін за специфічністю навіть перевершує піридинолін, оскільки міститься тільки в кістковій тканині й у незначній кількості – в дентині. Екскреція піридиноліну і дезоксипіридиноліну підпорядковується циркадним ритмам: збільшується вночі й зменшується вдень. Це, ймовірно, відображає посилення процесів обміну кісткової тканини та її резорбції в нічний час [17, 18].

**Галактозилоксилізін** утворюється в остеобластах у результаті гідроксилювання лізину з наступним глікозилюванням (приєднанням галактози). Міститься виключно в колагені, при цьому переважно в колагені I типу, що знаходиться у кістках. Його немає в колагенових пептидах і тому він не виводиться з кісток у процесі формування кістки, а з'являється в судинному руслі виключно у процесі резорбції кістки.

Однак як вже було сказано, процес ремоделювання кістки залежить не тільки від кісткової резорбції, а й від темпу кісткоутворення і здібності остеобластів формувати повноцінну нову кістку, а це безпосередньо пов'язано зі станом метаболізму кісткової тканини і кальційфосфорного гомеостазу [13, 15].

Зміна рівня концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у сироватці крові на 1 % запускає в дію механізми, спрямовані на відновлення рівноваги. Дія паратгормону (ПТГ) спрямована на збереження і

збільшення концентрації кальцію в середовищах організму. Гіпокальціємія (рівень кальцію нижче 2,25 ммоль/л) стимулює лінійне збільшення ПТГ, а зниження кальцію до 1,75 ммоль/л – викликає різке зростання секреції ПТГ. При концентрації кальцію в межах 2,55 – 2,75 ммоль/л спостерігається невелика базальна секреція ПТГ, що, можливо, пояснюється дією катехоламінів на паразитоподібні залози [20, 21].

Маркери метаболізму кісткової тканини знайшли широке діагностичне застосування в стоматології. Багато авторів вказує на необхідність вимірювання їх у пацієнтів до проведення амбулаторних операцій (видалення зуба, резекції верхівки кореня, цистектомії), при травматичних та онкологічних ураженнях кісток лицевого черепа, захворюваннях скроневопіднижньощелепного суглоба. Особливо актуальним на сьогодні є підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики захворювань тканин пародонта, а саме генералізованого пародонтиту [2, 6, 21].

Незважаючи на різнобічність встановлених на даний час етіологічних чинників генералізованого пародонтиту, розлади кісткового обміну слід визнати одним з центральних механізмів патогенезу генералізованого пародонтиту, тому що остеопоротичні зміни в альвеолярній кістці, резорбція її кортикального шару та атрофія міжзубних перегородок розглядаються як патогномонічні ознаки захворювання [8, 23, 26, 27].

Очевидно, що деструктивно-резорбтивні процеси в альвеолярній кістці у хворих на ге-

нералізований пародонтит також відбуваються при неузгодженості процесу ремоделювання, тобто або при посиленні резорбції кістки (підвищення активності остеокластів), або при недостатньому формуванні кістки (зниження активності остеобластів), або при порушенні обох процесів одночасно [22, 33].

Які ж фактори визначають деструкцію альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит?

Одним із механізмів участі бактерій у процесах деструкції альвеолярної кістки є вплив їх на вміст цитокінів, що стимулюють резорбцію кістки. Відомо, що ендотоксини грамнегативних бактерій – ліпополісахариди (LPS) є найбільш сильними стимуляторами продукції макрофагами і фібробластами пародонтальної зв'язки прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) і простагландину  $E_2$  [9, 25].

Таким чином, за біохімічними показниками можна: виявити пацієнтів з метаболічними порушеннями процесів ремоделювання і резорбції кісткової тканини при профілактичному обстеженні; оцінити і прогнозувати рівень втрати кісткової маси; швидко оцінити ефективність терапії, адекватність дози препарату і про його переносимість (вже через 2–3 місяці), тобто кісткові маркери корисні для оцінки ефективності терапії в порівняно короткі проміжки часу, коли денситометричне дослідження ще не інформативне; вибрати найбільш ефективний препарат і визначити оптимальний рівень його дозування індивідуально для кожного пацієнта, а, отже, істотно скоротити матеріальні та часові витрати пацієнта на лікування.

#### Список літератури

1. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека : учебн. пособ. / В. Л. Быков. – СПб. : Специальная литература, 1998. – 248 с.
2. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоров'я, 2000. – 464 с.
3. Поворознюк В. В. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Мистецтво лікування. – 2013. – № 2–3. С. 12–14.
4. Ермакова И. П. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза / И. П. Ермакова, И. А. Пронченко // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 24–26.
5. Ермакова И. П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование / И. П. Ермакова // Лаборатория. – № 1. – 2001. – С. 3–5.
6. Ермакова И. П. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза / И. П. Ермакова, И. А. Пронченко // Медицинский научно-практический журнал «Остеопороз и остеопатии». – 1998 – № 1. – С. 20–27.
7. Косенко К. Н. Нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани у лиц молодого возраста и влияние их на развитие и степень тяжести заболеваний пародонта / К. Н. Косенко // Вісник стоматології. – 2003. – № 4. – С. 20–27.

8. Мазур И. П. Костная система и заболевания пародонта / И. П. Мазур // Современная стоматология. — 2002. — № 3. — С. 32–40.
9. Мазур И. П. Структурно-функциональный стан тканей пародонту в людей різного віку та статі // Современная стоматология. — 2005. — № 4. — С. 48–51.
10. Мащенко И. С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите / И. С. Мащенко // Вісник стоматології. — 2002. — № 3. — С. 11–14.
11. Мащенко И. С. Роль гормональных змін у розвитку остеопорозу альвеолярної кістки у хворих на генерализованний пародонтит / И. С. Мащенко // Вісник стоматології. — 2001. — № 2. — С. 19–20.
12. Насонов Е. Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма / Е. Л. Насонов // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 20–25.
13. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Х. : Золотые страницы, 2002. — 648 с.
14. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. — К., 2003. — 446 с.
15. Подрушняк Е. П. Остеопороз — проблема века / Е. П. Подрушняк. — Симферополь: Одиссей, 1997. — 216 с.
16. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей. — М. : Издательское общество «Медпресс», 2000. — 196 с.
17. Романенко О. М. Деякі питання регенерації альвеолярної кістки / О. М. Романенко : матеріали I (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. — К., 1999. — 241 с.
18. Сивовол С. И. Остеопороз: общемедицинские и пародонтологические аспекты / С. И. Сивовол // Стоматолог : журн. для практикующего стоматолога и зубного техника. ЧФ «Мегаполис». — Харьков, 2003. — № 6. — С. 38–39.
19. TRAP-5b — новый серологический маркер метастатического поражения костной ткани / Н. С. Сергеева, Н. В. Богданова, М. П. Мишунина [и др.] // Рос. онкол. журн. — 2005. — № 6. — С. 8–12.
20. Фастовець О. О. Системні порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на генерализованний пародонтит / О. О. Фастовець // Вісник стоматології. — 2000. — № 2. — С. 15–17.
21. Федянович І. М. Особливості порушень метаболізму кісткової тканини пародонта при генерализованому пародонтиті та можливості їх спрямованої фармакологічної корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / І. М. Федянович. — Київ, 2004.
22. Цепов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 192 с.
23. Чумакова Ю. Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генерализованого пародонтиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.22 / Ю. Г. Чумакова. — Одеса, 2008. — 37 с.
24. Bettica P. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis / P. Bettica, L. Moro / JIFCC. — 1995. — Vol. 7. — P. 16–22.
25. Hughes F. J. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro / F. J. Hughes, G. L. Howells // Bone Mineral. — 1993. — Vol. 21. — P. 21–28.
26. Lai Y-L. Osteoporosis and Periodontal Disease / Y-L. Lai // Journal of the Chinese Medical Association. — 2004. — Vol. 67. — № 8. — P. 387–388.
27. Hildebolt C. F. Osteoporosis and oral bone loss / C. F. Hildebolt // Dento-maxillo-fac. Radiol. — 1997. — Vol. 26. — № 1. — P. 3–15.
28. Mc Cormick R. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility / R. Cormick // Alternative Medicine Review. — 2007. — Vol. 12, № 2. — P. 127–130.
29. Mohammad A. R. Osteoporosis and periodontal disease: a review / A. R. Mohammad, J. D. Jones, M. A. Brunsvold // Journal of the California Dental Association. — 1994. — № 3 (22). — P. 69–75.
30. Osteoporosis: an evidence-based guide to prevention and management / S. R. Cummings, F. Cosman, S. J. Philadelphia / American College of Physicians, — 2002. — 290 pages
31. Singer F. R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / F. R. Singer, D. R. Eyre // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 75, № 10. — P. 739–750.
32. Seibel M. J. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability / M. J. Seibel // Clin. Biochem. Rev. — 2005. — № 26(4). — P. 97–122.
33. The Facial Skeleton in Patients with Osteoporosis: A Field for Disease Signs and Treatment Complications / A. Kyrgidis, T-G. Tzellos, K. Toulis [et al.] // Journal of Osteoporosis. — 2011. — № 3. — P. 17–28.
34. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis / P. D. Delmas, R. Eastell, P. Garnero [et al.] // Osteoporosis Int. — 2000. — Vol. 11(6). — P. 2–17.

Отримано 23.01.15