

- ence to the clinical lab. *Cancer Lett.* 2011; 301 (1): 1–6.
27. Van Gils M.P., Cornel E.B., Hessels D., Peelen W.P., Witjes J.A., Mulders P.F. et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (3): 939–43.
 28. Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2009; 6 (5): 255–61.
 29. Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C. et al. APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin. Chem.* 2006; 52 (6): 1089–95.
 30. Hessels D., van Gils M.P., van Hooij O., Jannink S.A., Witjes J.A., Verhaegh G.W. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate.* 2010; 70 (1): 10–6.
 31. Auprich M., Bjartell A., Chun F.K., de la Taille A., Freedland S.J., Haese A. et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2011; 60 (5): 1045–54.
 32. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310: 644–8.
 33. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B. et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-Erg gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65 (3): 534–42.
 34. Hessels D., Smit F.P., Verhaegh G.W., Witjes J.A., Cornel E.B., Schalken J.A. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (17): 5103–8.
 35. Rajput A.B., Miller M.A., De Luca A., Boyd N., Leung S., Hurtado-Coll A. et al. Frequency of the TMPRSS2-ERG gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60 (11): 1238–43.
 36. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andr n O., Schmidt F., Setlur S.R. TMPRSS2-ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007; 26 (31): 4596–9.
 37. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65 (3): 534–42.
 38. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown E.C., Brooks J.D., Carroll P.R., Feng Z. Urinary TMPRSS2-ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study for the Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 2442–50.
 39. Vananen R.M., Lilja H., Kauko L., Helo P., Kekki H., Cronin A.M. et al. Cancer-associated changes in the expression of TMPRSS2-ERG and SPINK1 in histologically benign tissue from cancerous vs noncancerous prostatectomy specimens. *Urology.* 2014; 83 (2): 511.

Received 15.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-018.4-008.9

Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Черницына Н.В., Максимова Т.А.

МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ. РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ХМАО-ЮГРЫ

ФГБОУ ВПО «Югорский государственный университет» Минобрнауки России, 628012, г. Ханты-Мансийск, Россия

В работе определены референсные значения некоторых маркеров метаболизма костной ткани, характерные для жителей ХМАО-Югры. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови 86 человек (43 мужчины, 43 женщины) была изучена концентрация C-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25(OH)₂ витамина D. Получены следующие референсные значения. C-концевой телопептид (в нг/мл): для женщин – 0,111 (0,071–0,162), для мужчин – 0,146 (0,066–0,255). Остеокальцин (в нг/мл): для женщин – 20,6 (12,9–33,0), для мужчин – 27,6 (12,0–61,9). Кальцитонин (в пг/мл) – 2,55 (1,90–3,76); ПТГ (в пг/мл) – 39 (13–88), 1,25(OH)₂ витамин D (в пг/мл) – 10,5 (3,9–46,4). Также отмечено, что снижение средних показателей уровня витамина D и рост уровня ПТГ у жителей ХМАО-Югры может быть причиной снижения у них относительно жителей средних широт интенсивности накопления минералов в костной ткани.

Ключевые слова: маркеры костной ткани; референсный интервал.

Для цитирования: Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Черницына Н.В., Максимова Т.А. Маркеры метаболизма костной ткани. Референсные значения для ХМАО-Югры. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (3): 140-143.

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-3-140-143.

Kutchin R.V., Nenenko N.D., Tchernitsina N.V., Maksimova T.A.

THE MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM. THE REFERENCE VALUES FOR THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG-YUGRA

The Yugorskii state university of the Minobrnauka of Russia, 628012 Khanty-Mansiisk, Russia

The article defines reference values of particular markers of metabolism of bone tissue common to residents of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra. The enzyme-linked immunosorbent assay was applied to analyze blood serum of 86 patients (43 males, 43 females) detecting concentration of C-tailed telopeptide of collagen type I, osteocalcin, calcitonin, parathyroid hormone and 1,25(OH)₂ vitamin D. The following reference values were derived. The C-tailed telopeptide (ng/ml): 0.111 (0.071-0.162) for females and 0.146 (0.066-0.255) for males. The osteocalcin (ng/ml): 20.6 (12.9-33.0) for females and 27.6 (12.0-61.9) for males.

Calcitonin (pg/ml) - 2.55 (1.90-3.76); parathyroid hormone (pg/ml) - 39 (13-88); 1.25(OH)₂ vitamin D (pg/ml) - 10.5 (3.9-46.4). It was also noted that decreasing of average indicators of vitamin D level and increasing of level of parathyroid hormone among residents of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra can cause increasing of intensity of accumulation of minerals in bone tissue as compared with residents of middle latitudes.

Key words: marker; bone tissue; reference range

For citation: Kutchin R.V., Nenenko N.D., Tchernitsina N.V., Maksimova T.A. The markers of bone tissue metabolism. The reference values for the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (3): 140-143. (in Russ.)*

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-3-140-143.

For correspondence: Nenenko N.D., candidate of biological sciences, assistant professor. e-mail: nenenkon@mail.ru

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

Financing. The study was carried out with financial support of the Russian humanitarian scientific foundation and the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra within the framework of the research project № 15-16-86006 (the Regional contest "The Ural: history, economics, culture" 2015 the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra)

Received 30.11.15

Accepted 30.11.15

Введение. Создание региональных референсных нормативных значений для лабораторных показателей – актуальная проблема лабораторной диагностики. Особую значимость это приобретает тогда, когда показатели могут иметь очевидную связь с климатогеографическими условиями среды проживания пациентов [1, 2]. Известно, что многие лабораторные показатели имеют свои региональные отличия, в том числе это касается маркеров метаболизма костной ткани [3–6]. В ряде регионов, среди них и Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО-Югра), давление на функциональные системы организма у пришлого населения оказывают не только экстремальные природно-климатические факторы, но и широкий спектр антропогенных воздействий [7–9]. Поэтому лабораторные показатели у лиц, проживающих на территории ХМАО-Югра, вероятно, могут иметь существенные отличия от принятых референсных значений.

В связи с этим цель настоящей работы – определение региональной нормы для маркеров метаболизма костной ткани.

Материал и методы. Была изучена концентрация маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови 86 человек (43 мужчин, 43 женщины). Возраст обследованных составлял от 23 до 25 лет, место рождения (дети мигрантов) и постоянного проживания – ХМАО-Югра, этническая принадлежность – русские. В качестве сравнения использованы значения (референсные интервалы или «ожидаемые» значения), представленные в наборах реагентов.

При определении указанных выше возрастных критериев включения испытуемых в референсную группу мы исходили из следующих представлений. Известно, что пик костной массы и максимум минеральной плотности костной ткани у человека приходится на 21 год – 25 лет [10]. Следовательно, на данный возрастной интервал приходится и оптимальное соотношение процессов образования и резорбции кости, а значит выбор указанной возрастной группы для определения нормы для маркеров метаболизма костной ткани вполне оправдан и отражает максимально «физиологичное» состояние костного обмена (равновесие остеогенеза и остеолита). Кроме того, такой выбор возрастного периода целесообразен еще и тем, что как известно многие маркеры костного обмена используются для диагностики остеопороза, поэтому правильнее было бы считать за уровень нормы показателей костного обмена именно значения, отмечаемые у людей в возрасте 21 год–25 лет (по аналогии с исследованием минеральной плотности кости, когда именно референсные значения данного возрастного периода берутся для расчета возрастных потерь костного минерала и диагностики остеопороза).

В сыворотке крови определяли концентрацию С-концевого телопептида коллагена I типа (Serum CrossLaps) наборами реагентов IDS (Immunodiagnostic systems, Велико-

британия), остеокальцина (N-MID Osteocalcin) наборами реагентов Nordic Bioscience Diagnostics (Дания), кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25(OH)₂ витамин D – все наборами DIAsource ImmunoAssays S.A. (Бельгия). Забор крови проводили в период мая – июня. Количественное определение маркеров костного метаболизма осуществляли методом иммуноферментного анализа на анализаторе BIO-TEK Instruments Inc, ELx808 (США).

Дополнительно у обследованных выполнена оценка содержания минералов и минеральной плотности скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на рентгеновском остеоденситометре General Electric Medical Systems Lunar Prodigy DPT NT.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, от каждого испытуемого получено подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проверку на нормальность распределения полученных данных определяли с помощью критерия Колмогорова. Коэффициент вариации признака рассчитывали как соотношение среднеквадратичного отклонения к выборочной средней.

Результаты. Сравнительный анализ общей минерализации костей скелета и его отдельных элементов (позвоночник, бедро) обнаружил незначительные отличия в части того, что у жителей ХМАО-Югры (обследованная группа – ОГ) минеральная плотность всех изученных отделов скелета в среднем была ниже показателей жителей средних широт в пределах Уральского федерального округа (табл. 1).

Таблица 1

Общее содержание минералов и минеральная плотность костей скелета обследованных людей (M±SD)

Показатель	Группа	Содержание минералов, г (*кг)	Минеральная плотность, г/см ²
Общая минерализация костей скелета	ОГ	3,00±0,30*	1,18±0,06
	ГС [10]	2,89±0,39*	1,21±0,08
Позвоночник, уровень L _{II} -L _{IV}	ОГ	54,99±3,96	1,20±0,09
	ГС [10]	56,62±4,98	1,27±0,11
Проксимальный отдел бедра, справа	ОГ	38,83±0,93	1,11±0,04
	ГС [10]	37,76±4,72	1,13±0,11

Примечание. ГС – группа сравнения, показатели рассчитаны из данных работы [10].

БИОХИМИЯ

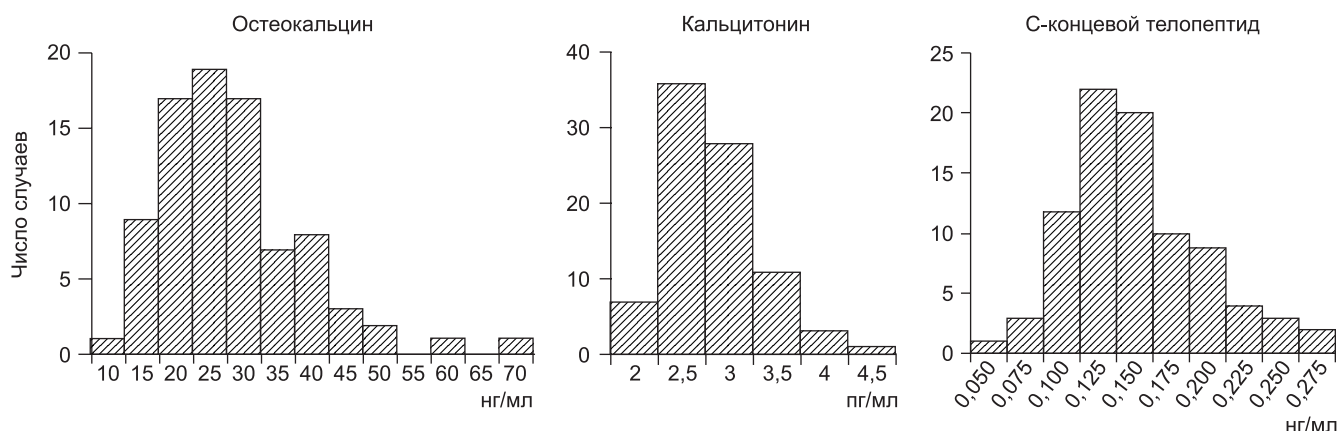


Рис. 1. Гистограммы рядов распределения концентраций остеокальцина, кальцитонина и С-концевого телопептида в сыворотке крови обследованных людей.

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс – ряды распределения.

Анализ полученных лабораторных данных обнаружил, что вариационные ряды распределения изученных маркеров соответствовали нормальному распределению только для С-концевого телопептида (рис. 1, 2). Распределение остальных показателей в изученной выборке отличалось от нормального. Из рис. 1, 2 также видно, что для этих показателей плотность распределения была смещена относительно моды вправо. Учитывая это, результаты референсных значений нами представлены в виде медианы и 2,5–97,5% перцентилей.

Далее мы сопоставили полученные нами референсные значения с указанными в наборах реагентов (табл. 2). Обнаружено, что практически все показатели у обследованной нами выборки относительно показателей сравнения имели отличия по значениям центральной тенденции: повышение уровня остеокальцина, паратирин и снижение С-концевого телопептида и витамина D.

Обсуждение. С целью определения референсных значений маркеров метаболизма костной ткани для ХМАО-Югры нами была проведена оценка величины варьирования соответствующих показателей. Минимальный коэффициент вариации (V) отмечался для кальцитонина и составлял 0,180, при этом у всех испытуемых уровень данного маркера не превышал нормативных значений, приведенных в наборе реагентов. Максимальный V отмечался для витамина D и составлял 0,765, что, впрочем, сопоставимо с размахом варьирования данного метаболита, указанного в инструкции к на-

бору. Тем не менее очевидно, что по центральной тенденции уровень витамина D у испытуемых в среднем был снижен в 3 раза относительно приведенных в наборе реагентов референсных значений.

Отличные от представленных в наборе референсных данных значения отмечались и для С-концевого телопептида (V 0,330): полученная нами выборка смещена относительно нормы влево в сторону низких значений. Особенно четко это видно у девушек. Такое обстоятельство может быть объяснено как раз тем, что в качестве референсных значений мы использовали респондентов в возрасте 23–25 лет (пик накопления костной массы). При этом, на наш взгляд, включение в референсную группу лиц более старшего возраста (старше 30 лет) может приводить и к росту средних значений концентрации этого маркера, который имеет высокую степень корреляции с резорбцией кости и потерей костной массы [11], которая начинается как раз после 30 лет.

Для остеокальцина и ПТГ средняя тенденция и размах варьирования полученных выборочных данных были выше данных, представленных в соответствующих наборах реагентов. Сходство в распределении этих показателей проявлялось и в том, что коэффициент вариации для обоих маркеров был близок и составлял 0,429 и 0,440 для остеокальцина и ПТГ соответственно.

Обнаруженные нами особенности в показателях костного метаболизма позволяют отметить некоторые фундаментальные характеристики костного обмена у жителей ХМАО-Югры. Можно полагать, что недостаточная интенсивность ультрафиолетового излучения в регионе в осенне-зимний период ведет к снижению выработки активных форм витамина D и снижению усвоения кальция организмом. Компенсаторно для поддержания уровня кальция в крови стимулируется выработка ПТГ (нами отмечено его повышение более чем на 30%), вызывающего мобилизацию кальция путем активации костной резорбции. Такой механизм объясняет отмеченные выше данные о незначительном снижении костной плотности у обследованных нами людей.

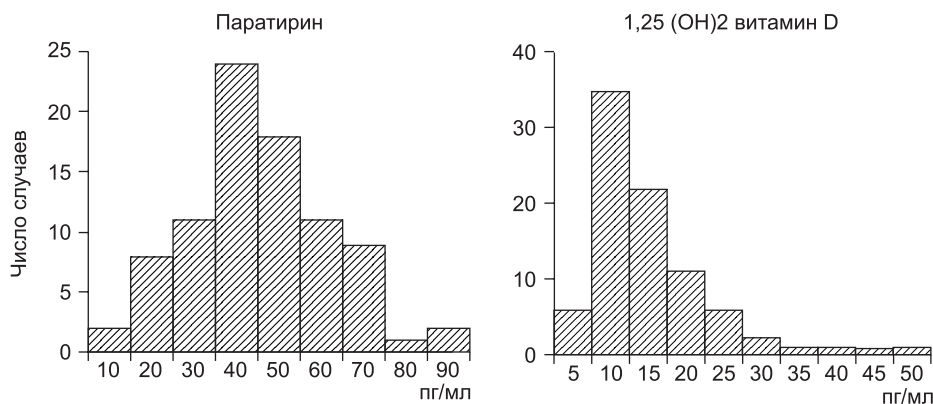


Рис. 2. Гистограммы рядов распределения концентраций ПТГ и 1,25 (ОН)₂ витамина D в сыворотке крови обследованных людей.

Т а б л и ц а 2

Референсные значения метаболитов костного обмена у обследованных людей, медиана (2,5–97,5% процентиля)

Показатель	Обследованная группа	Показатели сравнения**
С-концевой телопептид, нг/мл	Ж –0,111 (0,071–0,162)	Ж –0,287 (0,112–0,738)
	М – 0,146 (0,066–0,255)	М –0,294 (0,115–0,748)
Остеокальцин, нг/мл	Ж –21,7±6,0*	Ж –17,9±6,5*
	М –29,9±12,8*	М –21,4±9,1*
	Ж –20,6 (12,9–33,0) М –27,6 (12,0–61,9)	
Кальцитонин, пг/мл	2,55 (1,90–3,76)	Медиана не указана (0–11)
ПТГ, пг/мл	39 (13–88)	29 (16–46)
1,25(ОН) ₂ витамин D, пг/мл	10,5 (3,9–46,4)	32,6 (5,3–91,6)

Пр и м е ч а н и е. * – для остеокальцина данные представлены также в виде средней арифметической и стандартного отклонения; ** – данные для сравнения взяты из инструкций к наборам реагентов (часть показателей содержит референсные интервалы, разделенные по полу, часть – общие).

Заключение. Таким образом, представленные региональные значения метаболитов костного обмена обнаруживают ряд отличительных статистических характеристик распределения для каждого изученного маркера. Это позволяет предполагать, что влияние экологических факторов ХМАО-Югры на значения маркеров метаболизма костной ткани достаточно существенно. Следовательно, применение региональных норм в оценке результатов изученных тестов позволит избежать неправильной интерпретации данных.

Информация о финансовой поддержке работы: исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Ханты-Мансийского автономного округа – Югра в рамках научного проекта № 15-16-86006 (региональный конкурс «Урал: история, экономика, культура» 2015 – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра).

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4–6, 11 см. REFERENCES)

1. Корчина Т.Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона. *Экология человека*. 2013; (5): 8–13.
2. Солонин Ю.Г., Марков А.Л., Бойко Е.Р. Многомесячная динамика функционального состояния организма здоровых мужчин – жителей севера России. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2012; 46 (6): 36–40.
3. Ивашикина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлехлина Ю.В., Берестовская В.С., Понкратова Т.С. Возрастная динамика уровня сывороточных костных маркеров у здоровых детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; (11): 7–10.
7. Койносов П.Г., Чирятова Т.В., Орлов С.А., Койносов А.П., Путина Н.Ю. Влияние индивидуальных особенностей соматотипа

на адаптационные возможности организма жителей Севера. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014; 15 (1): 64–6.

8. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лапенко И.В., Ткачева С.В., Гребенюк В.Н. Климато-географические особенности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и их влияние на здоровье населения. *Вестник угроведения*. 2014; 18 (3): 166–74.
9. Сохошко И.А., Новокшенова И.Е., Турчанинов Д.В. Обоснование приоритетных показателей социально-гигиенического мониторинга в Ханты-Мансийском автономном округе. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; (1): 73.
10. Шевцов В.И., Свешников А.А., Овчинников Е.Н., Бегимбетова Н.Б., Репина И.В., Буровцева А.И. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета. *Гений ортопедии*. 2004; (1): 129–37.

Поступила 30.11.15

REFERENCES

1. Korchina T.Ya. The heart disease donozological diagnostic in population of the north region. *Ekologiya cheloveka*. 2013; (5): 8–13. (in Russian)
2. Solonin Yu.G., Markov A.L., Boyko E.R. Multi-month dynamics of the functional condition of organism of normal male northerners of Russia. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2012; 46 (6): 36–40 (in Russian)
3. Ivashikina T.M., Kotova T.N., Omarova P.Sh., Khlekhlina Yu.V., Berestovskaya V.S., Ponkratova T.S. Age-related changes in the level of serum bone markers in healthy children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; (11): 7–10. (in Russian)
4. Csakvary V., Puskas T., Oroszlan G., Lakatos P., Kalman B., Kovacs G.L. et al. Hormonal and biochemical parameters correlated with bone densitometric markers in prepubertal Hungarian children. *Bone*. 2013; 54 (1): 106–12.
5. Nabipour I., Larijani B., Jafari S.M., Amiri M., Amiri Z. Reference database of CrossLaps and osteocalcin for a healthy Iranian population. *Arch. Iran. Med.* 2008; 11 (2): 203–6.
6. Tamer I.H., Erkal M.Z., Obermayer-Pietsch B.M., Hofbauer L.C., Bergmann S., Goettsch C. et al. Osteometabolic and osteogenetic pattern of Turkish immigrants in Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2012; 120 (9): 517–23.
7. Koynosov P.G., Chiryat'eva T.V., Orlov S.A., Koynosov A.P., Putina N.Yu. Influence of individual peculiarities of somatotypes on the adaptive capacity of the body residents of the North. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2014; 15(1): 64–6. (in Russian)
8. Korchina T.Ya., Korchin V.I., Lapenko I.V., Tkacheva S.V., Grebenyuk V.N. Climatic and geographical features of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra and their impact on public health. *Vestnik ugrovedeniya*. 2014; 18 (3): 166–74. (in Russian)
9. Sokhoshko I.A., Novokshchenova I.E., Turchaninov D.V. Justification of the priority indicators of social and health monitoring in the Khanty-Mansi autonomous district. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; (1): 73. (in Russian)
10. Shevtsov V.I., Svshnikov A.A., Ovchinnikov E.N., Begimbetova N.B., Repina I.V., Burovtseva A.I. Age changes of the mineral density of skeletal bones. *Geniy ortopedii*. 2004; (1): 129–37. (in Russian)
11. Reginster J.Y., Henrotin Y., Christiansen C., Gamwell-Henriksen E., Bruyere, Collette J. et al. Bone resorption in post-menopausal women with normal and low BMD assessed with biochemical markers specific for telopeptide derived degradation products of collagen type I. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 69 (3): 130–7.

Received 30.11.15