

© ГАСАНОВА Н.А., 2023

Гасанова Н.А.

РОЛЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ХРЯЩЕВОГО ГЛИКОПРОТЕИНА, ГОМОЦИСТЕИНА И ОСТЕОАКТИВИНА В КОСТНО-ХРЯЩЕВОМ МЕТАБОЛИЗМЕ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение роли человеческого хрящевого гликопротеина или белка YKL-40, гомоцистеина (Hcy) и остеоактивина (GPNMB) в восстановлении остеопоротических переломов. Материалом исследования являются результаты обследования 48 женщин в возрасте от 49 до 70 лет. В 1-ю группу вошли 13 пациентов с неостеопоротическими переломами костей, во 2-ю группу – 21 пациент с остеопоротическими переломами костей. Контрольную группу составили 12 практически здоровых женщин. В обеих группах уровень этих показателей прослеживался в динамике 3 раза в течение первого месяца. Статистический анализ полученных показателей проводился с помощью пакета SPSS 26.0. У больных с остеопорозными переломами наблюдались повышение концентрации YKL-40 и гомоцистеина по сравнению с неостеопоротическими переломами костей. По результатам в группе больных с остеопорозными переломами у 93% больных отмечено снижение уровня гомоцистеина, у 67% – уровня YKL-40, а у 40% больных – повышение концентрации остеоактивина. В группе больных с неостеопоротическими переломами у 94% больных наблюдалось снижение уровня гомоцистеина и YKL-40, а у 100% повышение концентрации остеоактивина. На фоне лечения в течение 1 месяца в группе с остеопорозными переломами концентрация гомоцистеина значительно снижалась, а концентрация остеоактивина, наоборот, увеличивалась. Значительное снижение гомоцистеина и повышение остеоактивина наблюдалось у больных в возрасте от 61-70 лет. В группе больных с остеопорозными переломами выявлена прямая корреляция между остеоактивина (GPNMB) и Hcy.

Ключевые слова: остеопороз; YKL-40; гомоцистеин; остеоактивин.

Для цитирования: Гасанова Н.А. Роль человеческого хрящевого гликопротеина, гомоцистеина и остеоактивина в костно-хрящевом метаболизме в восстановительном периоде остеопоротических переломов. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (1): 12-17. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-12-17>

Для корреспонденции: Гасанова Наиля Ариф гызы, аспирант кафедры биохимии; e-mail: hasanovanaila@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.06.2022

Принята к печати 23.09.2022

Опубликовано 20.01.2023

Hasanova N.A.

THE ROLE OF HUMAN CARTILAGE GLYCOPROTEIN, HOMOCYSTEINE AND OSTEOACTIVIN IN BONE AND CARTILAGE METABOLISM IN THE RECOVERY PERIOD OF OSTEOPOROTIC FRACTURES

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

The aim of the study was to investigate the role of human cartilage glycoprotein or YKL-40 protein, homocysteine (Hcy) and osteoactivin (GPNMB) in the repair of osteoporotic fractures. The material of the study is the results of a survey of 48 women aged 49 to 70 years. Group I (main) included 13 patients with non-osteoporotic fractures, group II (comparison group) included 21 patients with osteoporotic bone fractures. The control group consisted of 12 practically healthy women. In both groups, the level of these indicators was observed in dynamics 3 times during the first month. Statistical analysis of the obtained indicators was carried out using the SPSS 26.0 package. In patients with osteoporotic fractures, an increase in the concentration of YKL-40 and homocysteine was observed compared to non-osteoporotic bone fractures. According to the results in the group of patients with osteoporotic fractures, 93% of patients showed a decrease in the level of homocysteine, 67% – the level of YKL-40, and 40% of patients – an increase in the concentration of osteoactivin. In the group of patients with non-osteoporotic fractures, 94% of patients had a decrease in the level of homocysteine and YKL-40, and 100% had an increase in the concentration of osteoactivin. During treatment for 1 month in the group with osteoporotic fractures, the concentration of homocysteine significantly decreased, while the concentration of osteoactivin, on the contrary, increased. A significant decrease in homocysteine and an increase in osteoactivin were observed in patients aged 61-70 years. In the group of patients with osteoporotic fractures, a direct correlation was found between osteoactivin (GPNMB) and Hcy.

Key words: osteoporosis; YKL-40; homocysteine; osteoactivin.

For citation: Hasanova N.A. The role of human cartilage glycoprotein, homocysteine and osteoactivin in bone and cartilage metabolism in the recovery period of osteoporotic fractures. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (1): 12-17 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-12-17>

For correspondence: Hasanova N.A., postgraduate student of the Department of Biochemistry; e-mail: hasanovanaila@yahoo.com

Information about author:

Hasanova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-1342-7981>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 01.06.2022

Accepted 23.09.2022

Published 20.01.2023

Введение. Остеопороз является одной из глобальных проблем здравоохранения во всех странах [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире происходит более 8,9 млн остеопоротических переломов, причем примерно каждая третья женщина и каждый пятый мужчина старше 50 лет переносят травматический перелом [2,3]. Остеобласты и остеокласты представляют собой клетки, участвующие соответственно в минерализации и резорбции костей [4,5]. Пока эти процессы сбалансированы, костная масса остается стабильной. Определение белков, синтезируемых в остеобластах и остеокластах, может помочь оценить костный метаболизм при остеопорозе.

В последнее время в изучении костного метаболизма при остеопорозе все больше внимания уделяется роли таких биомаркеров, как хрящевой гликопротеин (НСgp39, YKL-40), остеоактивин (GPNMB) и гомоцистеин (Hcy).

Хрящевой гликопротеин (НСgp39, YKL-40) продуцируется в хондроцитах, активированных макрофагах в синовиальных клетках, в нейтрофилах, клетках остеосаркомы, т.е. в воспаленных клетках [6].

Гомоцистеин (Hcy) состоит из серосодержащих аминокислот, образуется в результате метаболического цикла метионина. Высокий уровень гомоцистеина повышает риск развития сенильного остеопороза. У людей с высоким Hcy риск переломов в 2-4 раза выше, чем у людей с низким уровнем [7].

Остеоактивин (GPNMB) представляет собой гликопротеин нового поколения, продуцируемый в результате дифференциации остеобластов. Этот белок играет роль в ремоделировании костей, повышает дифференциацию остеокластов, но ослабляет их функциональную активность [8].

Изучение маркеров костного метаболизма при остеопоротических переломах может иметь большое значение для выяснения патогенетических механизмов возникновения остеопороза, прогнозирования и ранней диагностики риска переломов, а также применения новых терапевтических методов при восстановлении переломов.

Целью данного исследования является изучение роли человеческого хрящевого гликопротеина-39 (YKL-40), гомоцистеина (Hcy) и остеоактивина (GPNMB) в сыворотке во время восстановления остеопоротических переломов.

Материал и методы. Исследование проведено в сыворотке крови 34 больных в возрасте 49-70 лет, обратившихся в отделение травматологии Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии с переломами костей в 2018-2019 годах.

Больные с переломами костей разделены на 2 группы: 1-я группа – 13 пациентов с неостеопоротическими переломами, 2-я группа – 21 пациент с остеопорозными переломами. В контрольную группу включены 12 практически здоровых женщин, в возрасте 49-70 лет. Данные приведены в табл.1. У этих женщин не были обнаружены такие патологии, как урогенитальные симптомы, патологическая менопауза и т. д.

Все обследованные больные – женщины, которые находились в менопаузе и постменопаузе. Пациентки

каждой группы были разделены на две возрастные подгруппы: от 49 до 60 и от 61 до 70 лет. Возраст больных в 1-й группе – $64,1 \pm 1,4$ года, во 2-й – $57,6 \pm 2,3$ года, в контрольной группе – $57,6 \pm 2,2$ года.

Для исследования выбраны больные, у которых не было выявлено хронических заболеваний, влияющих на костный метаболизм.

Диагноз больным был поставлен на основании рентгенологического обследования и по оценкам денситометрии костей (оценка минеральной плотности костной ткани, выполняемая рентгенологическим методом). Известно, что критерии остеопороза (ВОЗ, 1994 г.) по данным измерения: минеральная плотность костей (МПК) составляет в норме Т-критерия – более $-1,0$ SD; при остеопорозе – от $-2,5$ SD и менее; Z-критерия – < -2 SD. По оценкам денситометрии выявлено снижение плотности костей у больных с остеопорозом. В 1-й группе (возраст от 49-60 лет) Т-критерий составлял – $Me = -1,60$ SD (квартиль 1 – 1,80; квартиль 3 – 1,40); Z-критерий – $Me = -0,80$ SD (квартиль 1 – 1,00; квартиль 3 – 0,70); а в возрасте от 61-70 лет – Т-критерий – $Me = -1,65$ SD (квартиль 1 – 1,80; квартиль 3 – 1,60); Z-критерий – $Me = -0,80$ SD (квартиль 1 – 1,00; квартиль 3 – 0,70). Во 2-й группе (возраст от 49-60 лет) Т-критерий составлял – $Me = -2,90$ SD (квартиль 1 – 3,00; квартиль 3 – 2,60); Z-критерий – $Me = -1,80$ SD (квартиль 1 – 2,10; квартиль 3 – 1,70); а в возрасте от 61-70 лет Т-критерий – $Me = -3,45$ SD (квартиль 1 – 4,00; квартиль 3 – 3,00); Z-критерий – $Me = -2,00$ (квартиль 1 – 2,50; квартиль 3 – 1,60). В контрольной группе уровень денситометрии составил в возрасте от 61-70 лет – Т-критерий $Me = -0,40$ SD; Z-критерий – $Me = 0,50$ SD; в возрасте от 61-70 лет – Т-критерий $Me = -0,40$ SD; Z-критерий – $Me = -0,20$ SD.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), у 13 из 21 больного был диагностирован «чрезвертельный перелом» (S72.1.), у 4 больных – «перелом шейки бедра» (S72.0.), у 1 больного (S72.2.) – «подвертельный перелом», у 2-х больных – «перелом тела (диафиза) бедренной кости» (S72.3.), у 1 больного – «перелом нижнего конца бедренной кости» (S72.4.).

Из 13 пациентов, госпитализированных с неостеопоротическими переломами, у 2-х был «перелом тела (диафиза) большеберцовой кости» (S82.2), у 3-х – «перелом надколенника» (S82.0), у 5 – «множественные переломы голени» (S82.7), у 1 – диагноз «перелом крестца» (S32.1), у 2-х человек – диагноз «перелом тела (диафиза) плечевой кости» (S42.3).

Для просмотра динамики показателей у больных брали образцы крови 3 раза в течение месяца: до лечения (операции), на 10-й день лечения и через 1 месяц после лечения.

Определение хрящевого гликопротеина-39 (YKL-40), гомоцистеина (Hcy) и остеоактивина (ОА или GPNMB) человека в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (ELISA) на иммуноферментном анализаторе «Mindray MR-96A» («Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.», Китай).

Для проведения анализа использовали реактивные комплекты Boster и Cloud Clone (США). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью статистического пакета SPSS 26.0. Статистическая значимость различий межгрупповых показателей проверена с помощью U-критерия Манна-Уитни (p_U), внутригрупповых показателей – W-теста Вилкоксона (p_W), корреляционная связь между показателями – теста Спирмена (ρ).

Все обследуемые дали добровольное, информированное согласие на исследование. Имеется протокол комиссии по этике добровольного согласия исследуемых пациентов на обработку данных, полученных в ходе исследования, использования данных в научных целях и публикациях с условием соблюдения правил конфиденциальности (Протокол № 07 от 27.06.2019 г.).

Результаты. Изменения уровня YKL-40 по группам представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в 1-й группе до лечения концентрация YKL-40 увеличилась на 34,0% ($p_U=0,180$), во 2-й группе – в 2,1 раза ($p_U=0,085$). В обеих группах значительных изменений уровня YKL-40 по сравнению с контролем не было выявлено. Только во 2-й группе наблюдалась тенденция повышения его уров-

ня на 22,0% ($p_U=0,195$). Как видно из результатов, уровень YKL-40 у больных с остеопоротическими переломами в возрасте от 49-60 лет, имеет тенденцию повышения на 54% по сравнению неостеопоротическими переломами ($p_{U2}=0,482$). Согласно полученным результатам, если рассматривать изменения уровня YKL-40 в сыворотке крови по группам, в 1-й группе – у больных с остеопоротическими переломами в возрасте от 61-70 лет в течение первого месяца восстановительного периода статистически значимое снижение концентрации YKL-40 по сравнению с результатами до лечения составило 23,0% ($p_W=0,046$). У 94% больных этой группы, т.е. у 12 из 13 больных, выявлено снижение уровня YKL-40. Во 2-й группе у 67% больных с остеопоротическими переломами, т.е. у 14 из 21 больных наблюдалось снижение уровня YKL-40. Так, концентрация YKL-40 в 1-й группе на фоне лечения значительно не менялась в первых 10 дней лечения, а через 1 мес у больных в возрасте от 49-60 лет по сравнению с результатами контроля, имела тенденция снижения на 51% ($p_W=0,221$).

Предполагается, что у больных остеопорозом концентрация YKL-40 в сыворотке крови увеличивается с возрастом [8]. Белок YKL-40 изучался у больных

Таблица 1

Изменение уровня хрящевого гликопротеина (YKL-40) при восстановлении костных переломов (нг/мл)

Этапы исследования	Группы	Возраст, годы	Ме	Квартиль 1	Квартиль 3	p_W	p_U	
I этап (до лечения)	Контроль	49-60 (n=7)	1480,7	1091,0	2450,0			
		61-70 (n=5)	1285,0	1087,2	1967,8			
	1	49-60 (n=7)	1984,7	1919,7	2973,4		$p_{U1}=0,180$	
		61-70 (n=6)	1375,1	457,7	2149,2		$p_{U1}=0,855$	
	2	49-60 (n=7)	3055,9	1532,4	3395,4		$p_{U1}=0,085$ $p_{U2}=0,482$	
		61-70 (n=14)	1570,9	1327,8	2783,6		$p_{U1}=0,195$ $p_{U2}=0,248$	
II этап (через 10 дней)	1	49-60 (n=7)	1892,1	1541,3	2431,4	0,018	$p_{U1}=0,482$	
		61-70 (n=6)	1304,7	298,2	2011,2	0,028	$p_{U1}=0,715$	
	2	49-60 (n=7)	2645,4	2002,4	2812,6	0,612	$p_{U1}=0,048$ $p_{U2}=0,110$	
		61-70 (n=14)	1847,8	1355,8	2244,2	0,300	$p_{U1}=0,165$ $p_{U2}=0,322$	
	III этап (через 1 месяц)	1	49-60 (n=7)	1769,1	1024,2	1982,7	0,018	$p_{U1}=0,749$
			61-70 (n=6)	1120,2	300,1	1718,5	0,046	$p_{U1}=0,584$
2		49-60 (n=7)	2023,7	1770,9	2932,4	0,398	$p_{U1}=0,064$ $p_{U2}=0,110$	
		61-70 (n=14)	1842,7	1234,5	2100,1	0,221	$p_{U1}=0,405$ $p_{U2}=0,187$	

Примечание. Здесь и в табл. 2,3: p_W – статистическая достоверность до лечения (тест Вилкоксона), p_{U1} – статистическая значимость различия с контролем (тест Манна-Уитни); p_{U2} – статистическая значимость различия между I и II группами, n – число больных.

остеоартрозом, ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями костей [11, 12]. Стало известно, что этот белок локализован в хондроцитах в поверхностных и средних слоях хряща и важен как маркер воспаления. В настоящее время УКЛ-40 считается маркером активации хондроцитов, и увеличение его плотности указывает на прогрессирование остеопороза. Хотя в литературе мало информации об уровне белка УКЛ-40 при переломах костей, известна его локализация в области шейки бедра [13].

Изменения уровня гомоцистеина по группам приведены в табл. 2. Результаты показывают, что концентрация Нсу в 1-й группе (возраст от 49-60 лет) по сравнению с контрольной группой статистически увеличилась в 3,2 раза ($p_{U1}=0,002$), а в возрасте от 61-70 лет в 6,0 раз ($p_{U1}=0,028$). Во 2-й группе статистически достоверное повышение уровня Нсу (возраст от 49-60 лет) составило в 5,9 раза ($p_{U1}=0,009$), в возрасте от 61-70 лет – 9,0 раз ($p_{U1}=0,028$). Как видно из полученных данных, уровень Нсу на 80% выше у больных с остеопоротическими переломами в возрасте 49-60 лет ($p_{U2}=0,482$) и на 47% ($p_{U2}=0,621$) у больных в возрасте 61-70 лет по сравнению с неостеопоротическими переломами. В результате исследования, проведенного в течение месяца, в 1-й группе у 92% больных с неостеопоротическими переломами, т.е. у

11 из 13 больных произошло снижение уровня Нсу. Так, концентрация Нсу в этой группе (возраст от

61 до 70 лет) снизилась на фоне лечения через 10 дней на 23% ($p_w=0,028$) и через 1 мес – на 72% ($p_w=0,028$). Во 2-й группе – у 93% больных с остеопоротическими переломами, т.е. у 20 из 21 больного, имело место снижение уровня гомоцистеина. В этой группе (возраст от 49 до 60 лет) оно уменьшилось через 10 дней после лечения на 59% ($p_w=0,091$), а через 1 мес на 60% ($p_w=0,128$). В возрасте от 61-70 лет оно составило через 10 дней в 2,2 раза меньше ($p_w=0,003$), а через 1 мес – в 4,3 раза ($p_w=0,002$) (см. табл. 2).

В полученных результатах, в группах, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась статистически значимая разница уровня Нсу ($p<0,05$). Высокие концентрации Нсу приводили к повышенному риску переломов. В первый месяц выздоровления наблюдалось снижение концентрации Нсу. Может быть полезным наблюдение за динамикой Нсу в сыворотке крови для контроля метаболических процессов, происходящих в кости в процессе восстановления остеопоротических переломов. Информация из источников последних лет показывает, что повышение уровня Нсу увеличивает риск остеопоротических переломов. Так, Нсу, ускоряя окислительный стресс, вызывает повреждение и апоптоз остеобластов. Кроме того,

Таблица 2

Изменения уровня гомоцистеина(Нсу) при восстановлении переломов костей (нг/мл)

Этапы исследования	Группы	Возраст, годы	Ме	Квартиль 1	Квартиль 3	p_w	p_U	
I этап (до лечения)	Контроль	49-60 (n=7)	597,4	22,7	861,0			
		61-70 (n=5)	462,6	351,1	824,7			
	1	49-60 (n=7)	1956,3	1714,9	7652,2		$p_{U1}=0,002$	
		61-70 (n=6)	2827,3	1672,1	3791,1		$p_{U1}=0,028$	
	2	49-60 (n=7)	3519,2	1985,4	7756,2		$p_{U1}=0,009$ $p_{U2}=0,482$	
		61-70 (n=14)	4158,9	1623,8	5464,0		$p_{U1}=0,028$ $p_{U2}=0,621$	
II этап (через 10 дней)	1	49-60 (n=7)	1761,1	1611,9	4571,6	0,018	$p_{U1}=0,002$	
		61-70 (n=6)	2290,3	1412,1	3613,2	0,028	$p_{U1}=0,028$	
	2	49-60 (n=7)	2218,3	1786,0	4609,9	0,091	$p_{U1}=0,002$ $p_{U2}=0,142$	
		61-70 (n=14)	1923,1	687,4	3646,0	0,003	$p_{U1}=0,139$ $p_{U2}=0,409$	
	III этап (через 1 месяц)	1	49-60 (n=7)	1618,2	1298,3	2418,1	0,018	$p_{U1}=0,002$ $p_{U2}=0,277$
			61-70 (n=6)	1640,2	1311,4	3588,1	0,028	$p_{U1}=0,046$
2		49-60 (n=7)	2200,1	1879,2	3263,8	0,128	$p_{U1}=0,009$ $p_{U2}=0,277$	
		61-70 (n=14)	961,5	510,2	1998,5	0,002	$p_{U1}=0,308$ $p_{U2}=0,083$	

Нсу ингибирует экспрессию лизилоксидазы, которая образует поперечные связи между волокнами коллагена, вызывает накопление пентозидина в остеобластах. В результате нарушается функция остеобластов, кости теряют прочность. В то же время Нсу, ускоряя также окислительный стресс в остеоцитах, вызывает их апоптоз. Таким образом, дисфункция остеобластов и остеоцитов приводит к нарушению формирования и ремоделирования костей [14].

Аналогичные результаты представлены в литературе. J.B. Van Meurs и соавт. [7] в проведенном в Амстердаме и Роттердаме исследовании, оценили концентрацию гомоцистеина у людей в возрасте 55 лет и старше, и обнаружили, что высокая гомоцистениурия значительно увеличивает риск переломов у пожилых мужчин и женщин. Также, связь между гомоцистеином и риском возникновения переломов не зависит от минеральной плотности костей и других потенциальных факторов риска, являющихся причиной возникновения переломов.

Аналогичные результаты наблюдались и в подгруппе исследования Framingham, проведенного McLean и соавт. [13]. Однако, M.A. Périer и соавт. [14] в 10-летнем проспективном исследовании у 671 женщины в постменопаузальном периоде получили разные результаты. Они пришли к выводу о том, что Нсу не является независимым фактором риска остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде у здоровых женщин широкого возрастного диапазона.

R.A. Dhonukshe-Rutten и соавт. [15] наблюдали высокие уровни биомаркеров костеобразования и резорбции у пациентов с гипергомоцистеинемией (ННсу).

Результаты, полученные при определении остеоактивина в сыворотке крови, представлены в табл. 3. Статистически значимая разница в уровне остеоактивина наблюдалась в группе с остеопорозом и в группе пациентов с неостеопоротическими переломами. В 1-й группе по сравнению с контрольной, концентрация остеоактивина в возрасте больных от 49-60 лет – в 4,4 раза ($p_{U1}=0,482$), в возрасте от 61-70 лет – в 2,4 раза ($p_{U1}=0,482$), а в группе в возрасте от 49-61 лет в 2,4 раза ($p_{U1}=0,482$), а в возрасте от 61-70 лет в 4,0 раза ($p_{U1}=0,042$). Как видно из полученных результатов, в группе больных с остеопорозом по сравнению с неостеопоротическими переломами значительных изменений не наблюдалось. У больных с неостеопоротическими переломами (100%) в процессе лечения наблюдалось значительное увеличение остеоактивина, так в возрасте от 49-60 лет оно составило в 2,4 раза ($p_w=0,018$), в возрасте от 61-70 лет на 88% ($p_w=0,028$) по сравнению результатами до лечения. Повышение концентрации остеоактивина в сыворотке крови у лиц с остеопоротическими переломами через 1 мес после восстановления отмечено у 40% пациентов больных. В этой группе больных (возраст от 49-60 лет) повышение остеоактивина составило на 28% ($p_w=0,499$), в возрасте от 61-70 лет на 61% ($p_w=0,363$). У больных результат не является статистически достоверным (табл. 3)

Остеоактивин, будучи гликозилированным трансмембранным белком I типа, синтезируется как в остеокластах, так и в остеобластах. Этот показатель считается одним из важных факторов ремоделирования костей. Эксперименты показывают, что хотя остеоак-

Таблица 3

Изменения уровня остеоактивина (GPNMB) при восстановлении переломов костей (пг/мл)

Этапы исследования	Группы	Возраст, годы	Me	Квартиль 1	Квартиль 3	p_w	p_U	
I этап (до лечения)	Контроль	49-60 (n=7)	206,5	110,3	643,6			
		61-70 (n=5)	110,0	106,3	276,4			
	1	49-60 (n=7)	374,0	250,3	614,2		$p_{U1}=0,482$	
		61-70 (n=6)	479,9	298,8	627,2		$p_{U1}=0,028$	
	2	49-60 (n=7)	493,4	381,2	599,1		$p_{U1}=0,482$ $p_{U2}=0,408$	
		61-70 (n=14)	441,3	271,2	725,1		$p_{U1}=0,042$ $p_{U2}=1,000$	
II этап (через 10 дней)	1	49-60 (n=7)	673,3	335,2	739,3	0,018	$p_{U1}=0,110$	
		60-70 (n=6)	764,8	539,5	1100,5	0,028	$p_{U1}=0,011$	
	2	49-60 (n=7)	643,4	399,5	782,4	0,310	$p_{U1}=0,180$ $p_{U2}=0,949$	
		61-70 (n=14)	640,4	382,5	924,4	0,300	$p_{U1}=0,010$ $p_{U2}=0,248$	
	III этап (через 1 месяц)	1	49-60 (n=7)	892,4	632,2	898,3	0,018	$p_{U1}=0,025$
			61-70 (n=6)	902,3	672,6	1205,3	0,028	$p_{U1}=0,008$
2		49-60 (n=7)	633,2	362,4	892,4	0,499	$p_{U1}=0,110$ $p_{U2}=0,225$	
		61-70 (n=14)	710,2	372,5	798,8	0,363	$p_{U1}=0,012$ $p_{U2}=0,136$	

тивин ускоряет дифференциацию остеокластов, они ослабляют их функцию. Вместе с тем было выявлено, что остеоактивин, стимулируя дифференциацию остеобластов, ускоряет процесс образования костей [16]. Наблюдая динамику концентрации остеоактивина в сыворотке крови, можно контролировать метаболический процесс в костях и хрящах в период восстановления остеопоротических и неостеопоротических переломов.

Как видно, концентрация YKL-40, Hcy и остеоактивина (GPNMB) при переломах костей относительно повышается у больных, чем у здоровых людей, но наблюдается более выражено у больных остеопорозом. В то время как лечение в течение 1 мес приводило к снижению концентрации YKL-40 и Hcy, при остеопоротических переломах наблюдалось повышение концентрации остеоактивина (GPNMB). Однако при неостеопоротических переломах наблюдается значительное увеличение концентрации этого показателя, что обусловлено ускорением в них процесса остеогенеза. Очень слабое повышение остеоактивина при остеопоротических переломах связано с более поздним восстановлением переломов [17].

По статистическим расчетам, в сыворотке крови была обнаружена корреляция между YKL-40, Hcy и GPNMB. У больных I группы с остеопоротическими переломами выявлена положительная корреляция ($r = +0,511$) между остеоактивинем (GPNMB) и Hcy. А это подтверждает непосредственную роль обоих показателей в появлении остеопоротических переломов.

Заключение. Таким образом, наблюдая за изменениями уровней таких биологических регуляторов, как YKL-40, Hcy, GPNMB в сыворотке крови в восстановительном периоде после переломов костей, можно прогнозировать течение метаболических и регенеративных процессов костной и хрящевой ткани и их роль в последующие периоды лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sozen T., Ozisik L., Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur. Journal Rheumatol.* 2017; 4:46-56. DOI:10.5152/eurjrheum.2016.048.
2. Tang V.L., Sudore R., Cenzer I.S., Boscardin W.J., Smith A., Ritchie C. et al. Rates of Recovery to Pre-Fracture Function in Older Persons with Hip Fracture: an Observational Study. *Journal of General Internal Medicine.* 2017; 32(2):153-8. DOI:10.1007/s11606-016-3848-2.
3. Suzuki A., Minamide M., Iwaya C., Ogata K., Iwata J. Role of Metabolism in Bone Development and Homeostasis. *International Journal Mol.Sci.* 2020; 21:89-92. DOI:10.3390/ijms21238992.
4. Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A., Tuck S.P., Varanasi S.S. The cell biology of bone metabolism. *Journal Clinical Pathology.* 2008; 61:577-87. DOI:10.1136/jcp.2007.048868.
5. Kyung H.P.M. Metabolic reprogramming in osteoclasts. *Seminars in Immunopathology.* 2019; 41(5):565-72. DOI:10.1007/s00281-019-00757-0.
6. Ringsholt M., Høgdall E.V., Johansen J.S., Price A.P., Christensen L.H. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. *Journal Mol. Histol.* 2007; 38:33-43. DOI:10.1590/S0100-879X2012007500010.
7. Van Meurs J.B., Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., Klift M., Jonge R., Lindemans J. et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *New Engl. Journal Med.* 2004; 350(20):2033-41. DOI:10.1056/NEJMoa032546.
8. Selim A.A., Castaneda J.L., Owen T.A., Popoff S.N., Safadi F.F. The role of osteoactivin-derived peptides in osteoblast differentiation. *Med Sci Monit.* 2007; 13(12):259-70. DOI:10.12659/MSM.935952.
9. Volck B., Johansen J.S., Stoltenberg M., Garbarsch C., Price P.A., Ostergaard M. et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001; 9: 203-14. DOI: 10.1053/joca.2000.0377.
10. Fusetti F., Pijning T., Kalk K.H., Bos E., Dijkstra B.W. Crystal structure and carbohydrate binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *Journal Biol. Chem.* 2003; 278(39): 37753-60. DOI: 10.1074/jbc.M303137200.
11. Zhao T., Su Z., Li Y., Zhang X., You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020; 5: 201-20. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7.
12. Ravichandran S., Ashish K. J., Krishnagopal R., Surendher K.R. Serum homocysteine levels and the risk of Osteoporosis. *International Journal Med. Res. Rev.* 2016; 4(4):557-61. DOI:10.17511/ijmrr.2016.i04.14.
13. McLean R.R., Jacques P.F., Selhub J., Tucker K.L., Samelson E.J., Broe K.E., et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *New Engl. Journal Med.* 2004; 350(20):2042-9. DOI:10.1056/NEJMoa032739.
14. Périer M.A., Gineyts E., Munoz F., Sornay Rendu E., Delmas P.D. Homocysteine and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporosis Int.* 2007; 18(10):1329-36. DOI:10.2147/CIA.S107868.
15. Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., de Groot L.C., Lips P., Smit J.H., Staveren W.A. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *Journal Bone Miner. Res.* 2005; 20(6):921-9. DOI: 10.1359/JBMR.050202.
16. Huang Y., Bai B., Yao Y. Prospects of osteoactivin in tissue regeneration. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2016; 20(11):1357-64. DOI:10.1021/bi0268910.
17. Frara N., Abdelmagid S.M., Sondag G.R., Moussa F.M., Yingling V.R., Owen T.A. et al. Transgenic Expression of Osteoactivin/gpnmB Enhances Bone Formation In Vivo and Osteoprogenitor Differentiation Ex Vivo. *Journal Cell Physiol.* 2016; 231(1):72-83. DOI:10.1002/jcp.25020.