

шать вопросы лечения и прогнозирования исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выговский Н.В., Коржавин Г.М. Медицинская реабилитация больных с переломами локтевого отростка. Двенадцатый Российский национальный конгресс Человек и его здоровье 27/11-01/12, 2007. Материалы конгресса. *Травматология и ортопедия России*. 2007; 3 (45); 41–42. [Vygovskiy N.V., Korzhavin G.M. Medical rehabilitation of patients with olecranon fractures. 12th Russian national congress «Human and his health» November, 27 — December, 01, 2007. Congress materials. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2007; 3 (45); 41–42. (In Russ.)]

2. Жабин Г.И., Амбросенков А.В. *Гетеротопические оссификации локтевого сустава*. СПб. 2012. <http://vredenreadings.org/arc/2011/Ambrosenkov.pdf> (дата обращения: 12.06.2016). [Zhabin G.I., Ambrosenkov A.V. Elbow heterotopic ossification. SPb. 2012. <http://vredenreadings.org/arc/2011/Ambrosenkov.pdf> (access date: 12.06.2016). (In Russ.)]

3. Богданов А.В. Особенности рентгенодиагностики и классификации повреждений головки мыщелка плечевой кости. *Травматология и ортопедия России*. 2006; 2 (40): 46–48. [Bogdanov A.V. The features of X-ray diagnostics and classification of the humeral capitellar fractures. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2006; 2 (40): 46–48. (In Russ.)]

4. Ратев А.П., Коробушкин Г.В., Жаворонков Е.А. Алгоритм лечения больных с переломами головки лучевой кости. *Рос. мед. ж.* 2012; (1): 22–23. [Rat'ev A.P., Korobushkin G.V., Zhavoronkov E.A. Algorhythm of the treatment of patients with radial head fractures. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (1): 22–23. (In Russ.)]

5. Saati A.Z., McKee M.D. Fracture — dislocation of the elbow: diagnosis, treatment, fnd prognosis. *Hand Clin*. 2004; 20 (4): 405–414. DOI: 10.1016/j.hcl.2004.06.005.

6. Новаченко Н.П., Корж А.А. О некоторых особенностях повреждения локтевого сустава. *Ортопедия, травматология; протезирование*. 1968; (7): 3–9. [Novachenko N.P., Korzh A.A. About some features of elbow damage. *Ortopediya, travmatologiya; protezirovaniye*. 1968; (7): 3–9. (In Russ.)]

7. Куксов В.Ф. Комплексное лечение переломов дистального метафиза плеча у детей. *Казанский мед. ж.* 1965; (5): 38. [Kuksov V.F. Complex treatment of distal humeral metaphysis in children. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1965; (5): 38. (In Russ.)]

8. Stein D.A., Patel R., Egol K.A. Prevention of heterotopic ossification at the elbow following trauma using radiation therapy. *Bull. Hosp. Joint Dis.* 2003; 61 (3–4): 151–154.

9. Горшунов Д.Е., Королёв С.В. *Способ профилактики осложнений после операций на локтевом суставе*. Патент №2288664. Бюлл. №34 от 10.12.2006. [Gorshunov D.E., Korolev S.V. *Method of prevention of complications after the surgery of the elbow*. Patent for invention №2288664, Bulletin №34 issued at 10.12.2006. (In Russ.)]

10. Никитюк И.Е., Овсянкин Н.А. *Средство профилактики посттравматических гетеротопических оссификаций в области локтевого сустава*. Патент №2145858. Бюлл. №6 от 27.02.2000. [Nikityuk I.E., Ovsyankin N.A. *Method for prevention of posttraumatic heterotopic ossification in the elbow*. Patent for invention №2145858, Bulletin №6 issued at 27.02.2000. (In Russ.)]

11. Овчинников Н.А., Леонтьев М.А., Филатов Е.В. *Способ оперативного лечения оссификатов локтевого сустава*. Патент №2356507. Бюлл. №15 от 19.11.2007. [Ovchinnikov N.A., Leont'ev M.A., Filatov E.V. *Method of surgical treatment of elbow ossifications*. Patent for invention №2356507, Bulletin №15 issued at 19.11.2007. (In Russ.)]

12. Солдатов Ю.П., Малушин В.Д., Чепелева М.В. Профилактика послеоперационной оссификации тканей локтевого сустава. *Гений ортопедии*. 2005; (3): 11–14. [Soldatov Yu.P., Malushin V.D., Chepeleva M.V. Prevention of posttraumatic ossification of elbow tissues. *Geniy ortopedii*. 2005; (3): 11–14. (In Russ.)]

УДК 611.018.4-053.9: 612.018: 615.356

© 2017 Кабалык М.А.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ГОРОДСКИХ ЖИТЕЛЕЙ

Максим Александрович Кабалык\*

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Поступила 30.01.2017; принята в печать 01.03.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-354

**Цель.** Выявить особенности возрастных изменений костной ткани у городских жителей.

**Методы.** Изучение параметров костного метаболизма проводили у 629 условно здоровых людей зрелого, среднего и старческого возраста, проживающих во Владивостоке не менее 10 лет (55 мужчин, 573 женщины). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови была изучена концентрация С-концевого телопептида коллагена II типа, остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона и 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D, костного изофермента щелочной фосфатазы. В моче определяли концентрацию С-концевого телопептида коллагена I типа.

**Результаты.** Биохимические маркеры костного обмена в старших возрастных группах имеют отклонения относительно показателей групп зрелого возраста. Во II периоде зрелого возраста отмечены статистически значимое снижение содержания С-концевых телопептидов ( $z=2,88$ ,  $p < 0,05$ ) и нарастание концентрации паратиреоидного гормона ( $z=-3,04$ ,  $p < 0,01$ ). С возрастом у людей пожилого и старческого возраста происходит повышение уровня костного изофермента щелочной фосфатазы ( $z=-3,28$ ,  $p < 0,01$ ;  $z=-2,58$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преобладании минерализирующих свойств костного матрикса. У лиц пожилого и старческого возраста обнаружен дисбаланс гормональной регуляции костнотканевого обмена, проявляющийся в снижении

концентрации соматотропного гормона ( $z=2,87$ ,  $p < 0,05$ ;  $z=2,12$ ,  $p < 0,05$ ) и эскалации паратиреоидного гормона ( $z=-4,49$ ,  $p < 0,001$ ;  $z=-3,10$ ,  $p < 0,01$ ).

**Вывод.** Изменения костного метаболизма начинаются уже во втором зрелом возрасте: изменяется минерализация костного матрикса при снижении уровня матричных белков, выполняющих функцию доменов минерализации; по мере старения развивается дисбаланс между гормональными факторами регуляции костного обмена, что в конечном итоге приводит к снижению интенсивности регенерации костной ткани.

**Ключевые слова:** метаболизм костной ткани, маркёры костной ткани, паратиреоидный гормон, старение, витамин D, остеокальцин.

## CHARACTERISTICS OF BONE METABOLISM PARAMETERS IN URBAN CITIZENS

*M.A. Kabalyk*

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Aim.** To reveal the features of age-dependent changes of bone tissue in urban citizens.

**Methods.** The study of bone metabolism parameters was performed on 629 healthy subjects of middle, elderly and senile age living in Vladivostok for longer than 10 years (55 males and 573 females). Concentration of C-terminal telopeptide of type II collagen, osteocalcin, calcitonin, parathyroid hormone, 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D, and bone isoenzyme of alkaline phosphatase were measured by ELISA. Concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen was measured in urine.

**Results.** Biochemical markers of bone metabolism in older age groups are different from the parameters of middle age. In the second period of middle age statistically significant decrease of C-terminal telopeptides level ( $z=2,88$ ,  $p < 0,05$ ) and increase of parathyroid hormone level ( $z=-3,04$ ,  $p < 0,01$ ) were revealed. With age, people of elderly and senile age have increasing bone isoenzyme of alkaline phosphatase level ( $z=-3,28$ ,  $p < 0,01$ ;  $z=-2,58$ ,  $p < 0,05$ ) reflecting prevalence of mineralizing properties of bone matrix. In people of elderly and senile age misbalance of hormonal regulation of bone-tissue metabolism was revealed presenting as a decrease of somatotrophic hormone level ( $z=2,87$ ,  $p < 0,05$ ;  $z=2,12$ ,  $p < 0,05$ ) and escalation of parathyroid hormone ( $z=-4,49$ ,  $p < 0,001$ ;  $z=-3,10$ ,  $p < 0,01$ ).

**Conclusion.** Bone metabolism changes occur already in the second period of middle age; bone matrix mineralization is changed due to reduced level of matrix proteins functioning as domains of mineralization; as they age, misbalance develops in hormonal factors regulating bone metabolism eventually leading to the reduction of bone regeneration intensity.

**Keywords:** bone metabolism, bone tissue markers, parathyroid hormone, aging, vitamin D, osteocalcin.

Направление демографических тенденций в сторону существенного старения населения подчёркивает актуальность исследований, направленных на разработку стратегии профилактики и лечения заболеваний лиц пожилого и старческого возраста [1, 2]. Тесная связь широкого круга заболеваний, характерных для людей пожилого возраста, с патологией костной системы позволила предположить, что ограничение продолжительности жизни, снижение её качества по мере старения происходят в результате ремоделирования костной ткани [3].

Современные геронтологические исследования свидетельствуют о том, что возрастные изменения костно-мышечной системы инициируются дисбалансом между синтетическими и резорбтивными механизмами регуляции костнотканевого обмена [4, 5]. К ключевым участникам костного метаболизма относят витамин D, паратиреоидный (ПГ) и соматотропный (СТГ) гормоны, продукты распада коллагеновых матриц кальцификации — С-концевые телопептиды коллагена I и II типов [6]. Есть данные, свидетельствующие о немаловажной роли кальцитонина и остеокальцина в ремоделировании костной ткани [5].

Прогрессивная адаптация организма к воздействию на него в течение жизни внешним и внутренним повреждающим агентам обуславливает важность изучения

особенностей функционирования костной системы при физиологическом старении в зависимости от места постоянного проживания [7]. Проживание в условиях большого города не только вносит вклад в развитие соматической патологии, но и меняет темпы физиологических процессов старения и адаптации. Это связано с малоподвижным образом жизни, низким уровнем инсоляции, характером водопроводной воды и питания. Всё это, очевидно, находит отражение в метаболизме костной ткани у людей разных возрастных групп.

Накопленный научный опыт отражает исследования отдельных костных метаболитов у населения, вместе с тем крайне малое количество исследований посвящено изучению возрастных взаимосвязей и особенностей изменений маркёров обмена костной ткани. Расширение знаний о механизмах костного старения позволит разрабатывать эффективные стратегии лечения и профилактики ассоциированных с возрастом заболеваний и продления активного долголетия.

Цель исследования — выявление особенностей зависимых от возраста изменений костной ткани у городских жителей.

Изучение параметров костного метаболизма проводили у 629 условно здоровых людей зрелого, пожилого и старческого возраста, проживающих во Владивостоке

Показатели метаболизма костной ткани в разных возрастных группах, Me [Me<sub>25</sub>; Me<sub>75</sub>]

Показатель	Возраст			
	1 зрелый (I период), n=56	2 зрелый (II период), n=178	3 пожилой, n=298	4 старческий, n=97
Витамин D, пг/мл	31,69 [18,31; 54,37]	30,25 [18,74; 48,60]	24,90 [14,63; 39,73]	20,71 [14,52; 31,89] (1, 2, 3)
С-ТХ-I в моче, нг/мл	9,63 [3,65; 11,54]	8,11 [4,26; 18,4]	5,35 [2,33; 11,60]	3,45 [1,44; 6,11] (1, 2)
ВАР, пг/мл	17,57 [13,57; 20,61]	20,70 [13,19; 31,12]	26,00 [17,01; 36,03] (1)	26,35 [14,69; 43,69] (1)
Кальцитонин, пг/мл	2,72 [1,82; 4,65]	3,39 [1,97; 4,79]	3,17 [1,26; 5,02]	3,07 [1,22; 4,76]
С-ТХ-II, нг/мл	0,53 [0,41; 0,72]	0,39 [0,26; 0,66] (1)	0,43 [0,27; 0,66]	0,47 [0,38; 0,97] (2)
ПГ, пг/мл	37,06 [23,27; 76,89]	68,04 [48,34; 93,19] (1)	88,16 [56,70; 113,32] (1, 2)	96,67 [64,37; 134,62] (1, 2)
Остеокальцин, пг/мл	3,55 [2,15; 6,05]	4,11 [2,01; 6,05]	4,11 [2,63; 8,42]	4,91 [3,20; 8,04]
СТГ, пг/мл	0,91 [0,17; 1,64]	0,50 [0,19; 1,23]	0,30 [0,09; 1,26] (1)	0,35 [0,17; 0,46] (1)

Примечание: цифрами в скобках указаны возрастные группы, с которыми различия по величине показателя статистически значимы ( $p < 0,05$ ); n — число лиц в группах; С-ТХ — С-концевой телопептид; ВАР — костный изофермент щелочной фосфатазы (от англ. Bone Alkaline Phosphatase); ПГ — паратиреоидный гормон; СТГ — соматотропный гормон.

не менее 10 лет (55 мужчин, 573 женщины).

Обследуемый контингент был разделён на возрастные группы согласно классификации Н.В. Нагорного (1963):

– зрелый возраст, I период — 22–35 лет (мужчины), 21–35 лет (женщины);

– зрелый возраст, II период — 36–60 лет (мужчины), 36–55 лет (женщины);

– пожилой возраст — 61–74 года (мужчины), 56–74 года (женщины);

– старческий возраст — 75–90 лет.

С учётом малого числа мужчин, включённых в исследование, гендерные особенности костного метаболизма не исследовали. При опросе лиц, включённых в исследование, учитывали возраст, профессию, семейное положение, наличие вредных привычек. В категорию соматически здоровых людей зрелого возраста были отнесены лица с отсутствием в анамнезе указаний на хронический воспалительный процесс, без острых воспалительных процессов менее чем за 4 нед до момента обследования. В исследование не включали лиц, получавших препараты, влияющие на костный метаболизм, имевших низкоэнергетические переломы и/или остеопороз.

У представителей старших возрастных групп, у которых возрастные изменения функций органов основных систем жизнеобеспечения — обычное явление (за редким исключением), учитывали способность к самообслуживанию, физической активности, сохранность сознания и отсутствие жалоб на момент осмотра.

Методом иммуноферментного анализа

в сыворотке крови были определены концентрации С-концевого телопептида коллагена II типа, остеокальцина, кальцитонина, ПГ и 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D, костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР — от англ. Bone Alkaline Phosphatase). В моче определяли концентрацию С-концевого телопептида коллагена I типа. В исследовании использованы коммерческие наборы ELISA kit Immunodiagnostic Systems Ltd. (Великобритания).

Статистический анализ результатов проведён с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывали посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический Z-критерий Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

Результаты обследования условно здоровых людей разных возрастных групп, проживающих в крупном городе в условиях муссонного климата, свидетельствовали о вариабельности основных параметров метаболизма костной ткани в зависимости от возраста обследованных. Биохимические маркёры костного обмена в старших возрастных группах имеют отклонения относительно показателей групп зрелого возраста (табл. 1).

Установлено, что во II периоде зрелого

возраста происходят статистически значимое снижение содержания С-концевых телопептидов ( $z=2,88$ ,  $p < 0,05$ ) и нарастающие концентрации ПГ ( $z=-3,04$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, первые свидетельства ремоделирования костной ткани появляются у лиц второго зрелого возраста. Очевидно, это может свидетельствовать о развитии функциональной недостаточности остеобластов и перестройке костного матрикса с уменьшением количества коллагеновых матриц минерализации.

Со временем у лиц пожилого и старческого возраста повышается уровень ВАР (соответственно  $z=-3,28$ ,  $p < 0,01$ ;  $z=-2,58$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преобладании минерализирующих свойств костного матрикса. У людей пожилого и старческого возраста развивается дисбаланс гормональной регуляции костнотканевого обмена, проявляющийся в снижении концентрации СТГ (соответственно  $z=2,87$ ,  $p < 0,05$ ;  $z=2,12$ ,  $p < 0,05$ ) и эскалации ПГ (соответственно  $z=-4,49$ ,  $p < 0,001$ ;  $z=-3,10$ ,  $p < 0,01$ ). Содержание ПГ по принципу обратной связи реактивно повышается в ответ на снижение проминерализующих эффектов СТГ [8]. С другой стороны, повышение концентрации ПГ может быть связано с возрастным снижением количества его рецепторов на поверхности клеток-мишеней [9].

У людей старческого возраста происходит статистически значимое снижение уровня витамина D по сравнению с лицами I и II периодов зрелого и пожилого возраста (соответственно  $z=2,40$ ,  $p < 0,05$ ;  $z=3,07$ ,  $p < 0,01$ ;  $z=2,78$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, обнаружено достоверное снижение количества С-концевых телопептидов коллагена I типа в моче по сравнению с лицами I и II периодов зрелого возраста (соответственно  $z=2,09$ ,  $p < 0,01$ ;  $z=2,19$ ,  $p < 0,01$ ). Снижение концентрации продуктов распада коллагена I типа свидетельствует в первую очередь о возрастном снижении регенерации костной ткани [10].

Концентрации кальцитонина и остеокальцина статистически значимо не менялись в разных возрастных группах.

Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнями кальцитонина, ПГ и остеокальцина (соответственно  $r=0,41$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,24$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень витамина D имел прямую корреляционную связь с СТГ ( $r=0,30$ ,  $p < 0,001$ ) и обратную с возрастом обследованных ( $r=-0,27$ ,  $p < 0,01$ ).

С-концевые телопептиды коллагена I типа обратно коррелировали с возрастом ( $r=-0,33$ ,  $p < 0,01$ ). С-концевые телопептиды коллагена II типа имели достоверную связь с ВАР и мочевыми С-концевыми телопептидами коллагена I типа (соответственно  $r=0,22$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ). ВАР имел прямую корреляционную связь с ПГ ( $r=0,33$ ,  $p < 0,001$ ) и возрастом обследованных ( $r=0,29$ ,  $p < 0,001$ ).

Полученные в наших исследованиях данные, отражающие закономерности старения костной ткани в возрастном аспекте, в целом соотносятся с результатами исследований других авторов [4]. Многие исследователи отводят главную роль в процессах старения уровню витамина D [11, 12]. Мы показали, что данный участник костного метаболизма значимо снижается только у людей старческого возраста. Вместе с тем, очевидно, что профилактика дефицита витамина D может быть начата у лиц пожилого возраста. Это вопрос продолжает активно обсуждаться и подлежит уточнению в перспективе.

Метаболизм костной ткани подвержен естественным динамическим изменениям по мере старения человека. Известно, что центральную роль в процессах костного ремоделирования играют гормональные факторы, в том числе ПГ и СТГ [13]. Деятельность этих гормонов обусловлена, с одной стороны, уровнем их синтеза, с другой — обеспеченностью рецепторным аппаратом клеток-мишеней.

Особое значение, как показали исследования, отводится утрате рецепторов к ПГ остеобластами [9], что снижает их регенераторные и пролиферативные способности. Это обстоятельство в нашем исследовании подтверждается связью ПГ с ВАР. Повышение содержания ВАР по мере старения маркирует ослабление фенотипического потенциала остеобластов и активацию минерализации [14], как было показано в данном исследовании, в сочетании с ограниченными возможностями коллагенового матрикса обеспечить данный процесс.

Вместе с тем на жителей Владивостока мощное воздействие могут оказывать достаточно агрессивные климатогеографические и антропогенные факторы. Короткий период естественной инсоляции, малоподвижный образ жизни, атмосферные выбросы влияют на степень выраженности изменений метаболизма костной

ткани в пожилом и старческом возрасте, что требует дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. Изменения костного метаболизма начинаются уже во втором зрелом возрасте. С возрастом меняется минерализация костного матрикса при снижении уровня матричных белков, выполняющих функцию доменов минерализации. По мере старения развивается дисбаланс между гормональными факторами регуляции костного обмена, что в конечном итоге приводит к снижению интенсивности регенерации костной ткани.

2. Выявленные особенности костного обмена у людей старших возрастных групп, проживающих в крупных городах, позволят провести назначение патогенетически обоснованной остеопротективной профилактики и терапии, способствующей коррекции многочисленных старческих заболеваний и продлению жизни человека.

*Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ГГМУ.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Старение и ассоциированные с возрастом болезни. *Клин. геронтол.* 2005; 1: 42–49. [Anisimov V.N. Aging and age-associated diseases. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2005; 1: 42–49. (In Russ.)]

2. Хавинсон В.Х., Бенберин В.В., Михайлова О.Н., Сидоренко А.В. Старение в странах с развивающейся экономикой: вызовы и возможности. *Управленческое консультирование.* 2015; (11): 50–58. [Khavinson V.Kh., Benberin V.V., Mikhaylova O.N., Sidorenko A.V. Aging in emerging economies: calls and opportunities. *Upravlencheskoe konsul'tirovanie.* 2015; (11): 50–58. (In Russ.)]

3. Кабалык М.А. Текстурные характеристики субхондральной кости при остеоартрозе. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (4): 518–523. [Kabalyk M.A. Textural characteristics of subchondral bone in osteoarthritis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 97 (4): 518–523. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-518.

4. Fan R., Gong H., Zhang X. et al. Modeling the mechanical consequences of age-related trabecular bone loss by XFEM simulation. *Comput. Math. Methods. Med.* 2016; ID 3495152. DOI: 10.1155/2016/3495152.

5. 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 — Ygra. *Klin. Lab. Diagn.* 2016; 61 (3): 140–143. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-3-140-143.

6. Khashayar P., Aghaei Meybodi H.R., Rezai Hemami M. et al. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in a healthy Iranian population. *Rev. Bras. Ortop.* 2016; 51 (4): 454–458. DOI: 10.1016/j.rboe.2015.09.011.

7. Гвозденко Т.А., Кыпикова О.Ю., Виткина Т.И., Борщев П.В. Характеристика параметров иммунной системы жителей дальневосточного региона при физиологическом старении. *Успехи геронтол.* 2012; 25 (1):68–71. [Gvozdenko T.A., Kypikova O.Yu., Vitkina T.I., Borshchev P.V. Characteristics of immune system parameters of the citizens of Far Eastern region during physiological aging. *Uspekhi gerontologii.* 2012; 25 (1):68–71. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S207905701204008X.

8. Smith J.K., Dykes R., Chi D.S. The effect of long-term exercise on the production of osteoclastogenic and antiosteoclastogenic cytokines by peripheral blood mononuclear cells and on serum markers of bone metabolism. *J. Osteoporos.* 2016; ID 5925380. DOI: 10.1155/2016/5925380.

9. Hilal G., Massicotte F., Martel-Pelletier J. Endogenous prostaglandin E2 and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16 (4): 713–721. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.4.713.

10. Sondergaard B.C., Henriksen K., Wulf H. Relative contribution of matrix metalloprotease and cysteine protease activities to cytokine-stimulated articular cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14: 738–748. DOI: 10.1016/j.joca.2006.01.016.

11. Кабалык М.А., Дубиков А.И., Петрикеева Т.Ю. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе. *Тихоокеанский мед. ж.* 2014; (1): 70–74. [Kabalyk M.A., Dubikov A.I., Petrikeeva T.Yu. Osteoarthritis and microcrystalline stress phenomenon. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; (1): 70–74. (In Russ.)]

12. Annweiler C., Drouet M., Duval G.T. et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016; 88: 101–112. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.002.

13. Fu X., Wang W., Zhang L. Progress of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on normal and osteoarthritic cartilages. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011; 25 (3): 299–302.

14. Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation. *Int. J. Mol. Med.* 2011; 28 (3): 373–379. DOI: 10.3892/ijmm.2011.686.