

ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЕРОВ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕВУШЕК – ПОТОМКОВ МИГРАНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКЕ

Стогов М.В.¹, Кучин Р.В.¹, Нененко Н.Д.¹, Черницына Н.В.¹, Максимова Т.А.¹, Брютов Д.С.¹, Фомина Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», Ханты-Мансийск, e-mail: stogo_off@list.ru

В работе проведено выявление информативных тестов для определения ранних нарушений обмена костной ткани у девушек – потомков мигрантов, постоянно проживающих в Ханты-Мансийске. Исследование выполнено у девушек в возрасте 18–24 лет (первое поколение мигрантов из регионов средней полосы РФ), постоянно проживающих в городе Ханты-Мансийск. Группа 1 (n=15) – девушки, не занимающиеся спортом регулярно. Группа 2 (n=15) – девушки, занимающиеся лыжным спортом. Группа 3 (n=15) – девушки, занимающиеся волейболом. Группа 4 (n=15) – девушки, занимающиеся единоборствами (дзюдо). Выявлено, что у девушек групп 2–4 в сыворотке крови относительно девушек группы 1 был повышен уровень С-концевого телопептида, остеокальцина и кальцитонина. У девушек группы 2 дополнительно был выше уровень витамина 1,25(OH)₂-D. Расчет информативности показал, что наибольшую прогностическую ценность для выявления ранних нарушений костного метаболизма у обследованного контингента представляет определение 1,25(OH)₂ витамина D и С-концевого телопептида. Отношение шансов тестов соответственно 17,50±1,36 и 12,00±1,30. Эти данные позволяют заключить, что данные тесты могут быть применены для выявления ранних нарушений метаболической активности костной ткани у девушек – потомков мигрантов, постоянно проживающих в Ханты-Мансийске.

Ключевые слова: маркеры костного метаболизма, климатические условия, девушки

IDENTIFYING MARKERS EARLY DISORDERS OF BONE TURNOVER IN YOUNG WOMEN, DESCENDANTS OF MIGRANTS LIVING IN KHANTY-MANSIYSK

Stogov M.V.¹, Kuchin R.V.¹, Nenenko N.D.¹, Chernitsyna N.V.¹, Maksimova T.A.¹, Bryutov D.S.¹, Fomina L.V.¹

¹Yugra State University, Khanty-Mansiysk, e-mail: stogo_off@list.ru

Detection of informative tests for determining early bone loss disorders in young women's -descendants of migrants permanently residing in Khanty-Mansiysk was carried out. The study was carried out in young women's aged 18–24 years (the first generation of migrants from the regions of the central zone of the Russian Federation) permanently residing in the city of Khanty-Mansiysk. Group 1 (n = 15) - young women's who do not exercise regularly. Group 2 (n = 15) - young women's who are engaged in skiing. Group 3 (n = 15) are young women's involved in volleyball. Group 4 (n=15) are young women's involved in judo. It was revealed that in young women's of groups 2-4 in serum relative to young women's of group 1, the level of C-terminal telopeptide, osteocalcin and calcitonin was increased. Young women's of group 2 additionally had a higher level of vitamin 1,25 (OH)₂-D. Calculation of informative value showed that the determination of 1,25 (OH)₂ vitamin D and C-terminal telopeptide is the greatest predictive value for revealing early disturbances of bone metabolism in the examined contingent. The ratio of test chances, respectively, is 17.50±1.36 and 12.00±1.30. These data allow us to conclude that these tests can be used to detect early disturbances in the metabolic activity of bone tissue in young women's descendants of migrants permanently residing in Khanty-Mansiysk.

Keywords: markers of bone metabolism, climatic conditions, young women

Техногенное освоение северных территорий РФ сопровождается миграцией значительных потоков населения, которые, как правило, слабо адаптированы к новым климатогеографическим условиям проживания. К органам и тканям организма человека, наиболее длительно адаптирующимся к изменениям среды обитания, можно отнести костную ткань. Исследования показывают, что у переселенцев, мигрирующих в направлении

юг – север, и их потомков отмечается более низкая минеральная плотность костной ткани относительно населения, постоянно проживающего в исходном регионе [1, 2]. Данные наблюдения коррелируют с другими работами, в которых отмечается, что у жителей северных регионов (в частности, Европы) признаки потерь костной массы выявляются чаще, выше у них и частота переломов костей конечности, особенно у девушек [3].

Показано, что одним из доступных и массовых способов профилактики потерь костной массы может являться повышение уровня двигательной активности у мигрантов и их потомков, в том числе у подростков и молодых женщин [4–6]. Очевидным является и то, что разные виды спорта могут оказывать разную эффективность в части повышения костной массы [7, 8]. Однако такие изменения в реальной практике (в основном с помощью денситометрии) достаточно сложно зафиксировать и интерпретировать [9]. Поэтому возникает необходимость выявления иных критериев и иных признаков, обладающих более высокой прогностической и диагностической ценностью для оценки нарушений костного обмена у изучаемого контингента жителей региона. В этом плане отмечено, что у девушек, занимающихся спортом, наиболее чувствительны, чем минеральная плотность костной ткани, биохимические маркеры костного обмена [10]. Это обстоятельство делает их перспективными критериями оценки состояния костной ткани у девушек – потомков мигрантов при постоянном проживании на северных территориях.

Цель исследования. Выявление информативных тестов для определения ранних нарушений обмена костной ткани у девушек – потомков мигрантов при постоянном проживании в Ханты-Мансийске.

Материал и методы исследования. Исследование проведено у 60 девушек, родившихся и постоянно проживающих в городе Ханты-Мансийск. Возраст испытуемых 18–24 года, первое поколение мигрантов из регионов средней полосы РФ, этническая принадлежность – русские. Критериями отбора служили наличие добровольного согласия на участие в исследовании и подписанная информационная форма согласия, 5–10-е сутки менструального цикла (фолликулярная фаза), отсутствие системных (приобретенных и врожденных), острых и хронических заболеваний.

В зависимости от двигательной активности и спортивной специализации были сформированы четыре группы девушек.

Группа 1 (n=15) – девушки с привычным уровнем двигательной активности, регулярно не занимающиеся спортом. Средний возраст: $20,2 \pm 0,5$ года.

Группа 2 (n=15) – девушки с высоким уровнем двигательной активности, занимающиеся лыжным спортом, стаж спортивной деятельности 5–8 лет. Средний возраст: $20,0 \pm 1,2$ года.

Группа 3 (n=15) – девушки с высоким уровнем двигательной активности, занимающиеся волейболом, стаж спортивной деятельности 5–8 лет. Средний возраст: $20,6 \pm 1,0$ года.

Группа 4 (n=15) – девушки с высоким уровнем двигательной активности, занимающиеся единоборствами (дзюдо), стаж спортивной деятельности 5–8 лет. Средний возраст: $20,8 \pm 0,5$ года.

Таким образом, все группы обследованных добровольцев были сопоставимы по возрасту и стажу спортивной деятельности.

У всех девушек проводили биохимическое исследование сыворотки крови. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, от каждого испытуемого получено подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови проводили натощак в утреннее время. В сыворотке крови определяли концентрацию кортизола. Определение концентрации кортизола проводили на автоматическом анализаторе Beckmen&Coulter (UniCel DxL 800 и DxС 800).

Достоверность различий показателей между группами оценивали в зависимости от соответствия сравниваемых выборок нормальному распределению: либо с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, либо с помощью непараметрического W-критерия Вилкоксона. Расчет отношения шансов и его стандартной ошибки осуществляли при помощи онлайн-калькулятора [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Для решения поставленной задачи исследования мы исходили из следующих положений. Алгоритм поиска критериев для ранней диагностики структурно-функциональных отклонений костной ткани у целевого контингента на первом этапе включал в себя выявление тех биохимических показателей, которые статистически значимо (как правило, с принимаемым уровнем значимости менее 0,05) отличались у девушек, занимающихся спортом (группы 2–4), относительно девушек, регулярно спортом не занимающихся (группа 1). Для этого на основе полученных нами данных по изменению концентрации кортизола и ранее полученных данных [10] мы составили обобщенную таблицу, в которой отметили те маркеры костного метаболизма, которые были значимо повышены у девушек, занимающихся спортом, относительно сверстниц, регулярно спортом не занимающихся (табл. 1).

Обнаружено, что у обследованных девушек-спортсменок (2–4-я группы) в сыворотке крови относительно девушек, регулярно спортом не занимающихся (группа 1), был повышен уровень трех биохимических маркеров: С-концевого телопептида, остеокальцина и кальцитонина. Среди этих показателей присутствуют как маркеры остеолиза, так и маркеры

костеобразования. Можно полагать, что такая картина – свидетельство высокой активности костного обмена, что вполне приемлемо для девушек, занимающихся спортом. Это наблюдение очень важно, поскольку позволяет заключить, что занятия спортом вне зависимости от специализации способствуют поддержанию и сохранению высокой, соответствующей возрастной картине метаболической активности костной ткани у девушек – потомков мигрантов при постоянном проживании в Ханты-Мансийске.

Таблица 1

Сводные данные по метаболитам костного обмена, достоверно отличающихся у девушек групп 2–4 относительно девушек группы 1

Изменения показателя	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Средние значения выше группы 1	С-концевой телопептид	С-концевой телопептид	С-концевой телопептид
	Остеокальцин	Остеокальцин	Остеокальцин
	Кальцитонин	Кальцитонин	Кальцитонин
	1,25(OH) ₂ витамин D	–	–
Средние значения ниже группы 1	Тестостерон	Кортизол	–

Следующие наблюдения касаются отличий, зафиксированных у обследованных девушек в зависимости от спортивной специализации. В частности, у девушек группы 2 (лыжи) отмечалось статистически значимое относительно групп 1, 3 и 4 повышение уровня активной формы витамина D и снижение уровня тестостерона. У девушек группы 3 был снижен относительно девушек групп 1, 2 и 4 уровень кортизола.

Таким образом, приведенные в таблице 1 биохимические тесты можно отнести к вероятным диагностическим признакам, свидетельствующим о нарушениях структурно-функционального состояния костной ткани, которые наблюдались у девушек с обычной двигательной активностью, проживающих на территории Ханты-Мансийска и являющихся потомками мигрантов в первом поколении.

Далее для выявления среди этих тестов наиболее информативных нами определена их прогностическая ценность. Прогностическая ценность отдельных показателей, как правило, выражается количественно в виде некой вероятности наступления или ненаступления события (в нашем случае отклонения физиологического состояния) в случае положительного или отрицательного значения выбранного прогностического теста.

В таблице 2 все показатели таблицы 1 ранжированы в порядке убывания прогностической ценности, численно выраженной в виде отношения шансов. Выявлены

только два показателя, которые обладают достаточно высокой прогностической ценностью. Так, например, обнаружение низкого уровня активной формы витамина D (ниже 19,2 пг/мл) в сыворотке крови обследуемого позволяет оценить риск развития нарушений кости в 17,5 раза выше исходного, а высокие значения С-концевого телопептида – в 12,0 раза и т.д.

Таблица 2

Диагностические признаки, свидетельствующие о рисках нарушений костного обмена у женщин, проживающих в условиях ХМАО – Югры. Прогностическая ценность признаков

Диагностический признак (тест)	Изменение признака	Критические значения изменения признака*	Прогностическая ценность признака**, ОШ ⁺ ±S
1,25(ОН) ₂ витамин D	Снижение	≤19,2 пг/мл	17,50±1,36
С-концевой телопептид	Рост	≥0,338 нг/мл	12,00±1,30
Тестостерон, нмоль/л	Снижение	≤0,98 нмоль/л	3,50±0,67
Остеокальцин	Рост	≥29 нг/мл	1,750±1,139
Кортизол	Снижение	≤9,60 мкг/дл	1,273±0,701
Кальцитонин	Рост	≥2,50 пг/мл	1,197±0,864

Примечания

1 * – под критическими значениями изменения признака понимают те значения показателя, выше или ниже которых можно говорить о нарушениях или рисках развития нарушений костной ткани (в качестве критических значений использовали границы 5–95-процентного доверительного интервала).

2 ** – прогностическая ценность признака (выраженная в виде отношения шансов положительного результата теста ± стандартная ошибка отношения шансов [ОШ⁺±S]) позволяет оценить, во сколько раз повысится вероятность развития нарушений обмена костной ткани при условии, что показатель будет принимать положительное значение (быть выше или ниже установленного критического значения).

Также очевидно, что наличие двух первых диагностических признаков (1,25(ОН)₂ витамин D и С-концевой телопептид), представленных в таблице, повышает вероятность положительного прогноза в части развития структурно-функциональных нарушений костной ткани у жительниц обследованного региона.

Для подтверждения этого у 34 девушек в возрасте от 18 до 25 лет, проживающих на территории Ханты-Мансийского округа – Югра, была выполнена оценка минеральной плотности сегментов скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Параллельно у всех девушек в сыворотке крови определяли концентрацию витамина 1,25(ОН)₂-D и С-концевого телопептида коллагена I типа. Определение метаболитов осуществляли методом иммуноферментного анализа на анализаторе BIO-ТЕК Instruments Inc, elx808 (США) с применением наборов реагентов diasource immunoassays S.A. (Бельгия) – для определения витамина 1,25(ОН)₂-D и наборами реагентов IDS (immunodiagnostic systems, UK) – для определения С-концевого телопептида коллагена I типа.

Обнаружено, что у 11 из 34 девушек отмечались признаки остеопении (по данным оценки минеральной плотности костной ткани по всем отделам скелета), при этом у 8 из 11 девушек обнаруживалась концентрация витамина 1,25(OH)₂-D ниже 19,2 пг/мл при концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа выше 0,338 нг/мл. Этим девушкам отнесли в группу с риском развития остеопении.

У 5 из 23 девушек без признаков остеопении также обнаруживалась концентрация витамина 1,25(OH)₂-D ниже 19,2 пг/мл при концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа выше 0,338 нг/мл. На основании этих данных нами рассчитано отношение шансов положительного результата (ОШ+) использования данного способа. Значение ОШ+ позволяет оценить, во сколько раз повысится вероятность развития остеопении у испытуемых при условии, что показатели, использованные в способе, будут принимать положительные значения. Рассчитанное отношение шансов положительного результата составило 9,60.

Полученные данные демонстрируют принципиальную возможность решения задач обнаружения и прогнозирования рисков развития структурно-функциональных изменений костной ткани у девушек, проживающих в условиях ХМАО – Югры. Однако с практических позиций важно понимать, что представленные взаимосвязи между проявлением того или иного признака и риском развития костных нарушений ничего не говорят о причинно-следственных связях между ними. Иначе говоря, наличие изменений представленных показателей равновероятно может быть как причиной развития костных изменений, так и их следствием. Хотя можно полагать, например, что снижение уровня активной формы витамина D в крови действительно может быть причиной изменений, приводящих к потере костной массы у девушек, проживающих в условиях ХМАО – Югры, тогда как рост концентрации С-концевого телопептида более вероятно является следствием уже существующих нарушений костного обмена.

Важно отметить, что проведенные нами лабораторные тесты не заменяют, а дополняют данные других методов обследования. Так, известно, что в настоящее время золотым стандартом в оценке качества костной ткани у людей считаются данные ее денситометрии (оценка минеральной плотности костной ткани, МПКТ). Поэтому несомненным критерием и основным признаком функциональных изменений костной ткани у девушек – потомков мигрантов в первом поколении, проживающих на территории ХМАО – Югры, остается снижение МПКТ в отдельных сегментах скелета. Однако значительное снижение данного показателя у людей, как правило, отмечается только в случае развития патологии костной ткани – остеопении и/или остеопороза. Поэтому у девушек – потомков мигрантов в первом поколении, проживающих на территории ХМАО – Югры, наблюдается

лишь определенное «отставание» в росте МПКТ относительно возрастной тенденции у девушек с обычной двигательной активностью, проживающих в средней полосе РФ [9]. Такие незначительные изменения минеральной плотности в реальной практике не только сложно зафиксировать и интерпретировать, но и самое главное – их трудно дифференцировать от патологических изменений кости – остеопении и остеопороза. Поэтому в такой ситуации может возникнуть необходимость применения обнаруженных нами лабораторных критериев, обладающих в данном случае достаточно высокой прогностической и диагностической ценностью для оценки нарушений костного обмена у изучаемого контингента жителей региона.

При практическом применении указанных тестов нужно также учитывать и определенные ограничения при их использовании. В частности, каждый из представленных тестов может иметь ограничения по следующим показателям: доступность тестов для широкого применения, унификация теста и вариабельность признака. Так, определение С-концевого телопептида и активной формы витамина D в практике пока осуществляется только в специализированных центрах и для исследовательских целей, но не для рутинной *in vitro* диагностики.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что С-концевой телопептид и активная форма витамина D являются наиболее информативными маркерами ранних нарушений структурно-функционального состояния костной ткани. Предлагаемый подход, по нашему мнению, может быть широко использован в качестве базовых прогностических тестов для решения задач профилактики и предупреждения потерь костной массы у девушек 18–24 лет, проживающих в северных регионах и приравненных к ним территориях.

Список литературы

1. Койносов П.Г., Чирятьева 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. № 1. С. 64-66.
2. Demeke T., El-Gawad G.A., Osmancevic A., Gillstedt M., Landin-Wilhelmsen K. Lower bone mineral density in Somali women living in Sweden compared with African-Americans. Arch. Osteoporos. 2015. vol. 10. P. 208. DOI: 10.1007/s11657-015-0208-5.
3. Christoffersen T., Ahmed L.A., Winther A., Nilsen O.A., Furberg A.S., Grimnes G., Dennison E., Center J.R., Eisman J.A., Emaus N. Fracture incidence rates in Norwegian children, The Tromsø Study, Fit Futures. Arch. Osteoporos. 2016. vol. 11. no. 1. P. 40. DOI:

10.1007/s11657-016-0294-z.

4. Barnekow-Bergkvist M., Hedberg G., Pettersson U., Lorentzon R. Relationships between physical activity and physical capacity in adolescent females and bone mass in adulthood. *Scand J Med Sci Sports*. 2006. vol. 16. no. 6. P. 447-455. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2005.00500.x.
5. Chastin S.F., Mandrichenko O., Helbostadt J.L., Skelton D.A. Associations between objectively-measured sedentary behaviour and physical activity with bone mineral density in adults and older adults, the NHANES study. *Bone*. 2014. vol. 64. P. 254-262. DOI: 10.1016/j.bone.2014.04.009.
6. McKay H., Liu D., Egeli D., Boyd S., Burrows M. Physical activity positively predicts bone architecture and bone strength in adolescent males and females. *Acta Paediatr*. 2011. vol. 100. no. 1. P. 97-101. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01995.x.
7. Ikedo A., Ishibashi A., Matsumiya S., Kaizaki A., Ebi K., Fujita S. Comparison of Site-Specific Bone Mineral Densities between Endurance Runners and Sprinters in Adolescent Women. *Nutrients*. 2016. vol. 30. no. 8(12). P. E781. DOI: 10.3390/nu8120781.
8. Lynch K.R., Kemper H.C., Turi-Lynch B., Agostinete R.R., Ito I.H., Luiz-De-Marco R., Rodrigues-Junior M.A., Fernandes R.A. Impact sports and bone fractures among adolescents. *J. Sports Sci*. 2017. vol. 35. no. 24. P. 2421-2426. DOI: 10.1080/02640414.2016.1272708.
9. Стогов М.В., Черницына Н.В., Кучин Р.В. Влияние занятий спортом на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин-потомков мигрантов ХМАО-Югры // Вестник Югорского государственного университета. 2016. № 1. С. 198-200.
10. Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Черницына Н.В., Максимова Т.А. Фундаментальное обоснование приемов раннего предупреждения структурно-функциональных нарушений костной ткани у женщин, проживающих в условиях ХМАО-Югры // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25051> (дата обращения: 07.10.2018).
11. Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор) [Электронный ресурс]. URL: <https://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html> (дата обращения: 01.10.2018).