

УДК 618.173+616.71-007.234]-008.9  
DOI: 10.26435/UC.V013(36).598

**В.В. Симрок<sup>1</sup>, А.Г. Адунц<sup>2</sup>, З.С. Румянцева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

<sup>3</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## **МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА, ВИТАМИН D И ПАРАТГОРМОН У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНАТОМ**

Целью лечения постменопаузального остеопороза (ОП) является снижение риска возникновения низкоэнергетических переломов, а вероятность механических повреждений костей определяется, в первую очередь, их минеральной плотностью (МПК). Поэтому «золотым стандартом» для оценки эффективности антиостеопоротической терапии считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая с высокой точностью выполнять мониторинг динамики МПК в процессе лечения. Следует отметить, что выполнение остеоденситометрии женщинам рекомендуется не ранее, чем через 1-3 года после начала лечения. В качестве альтернативы или важного дополнения к выполнению остеоденситометрии могут выступать методы изучения маркеров костного обмена [1, 2].

В процессе ремоделирования костной ткани выделяют две основные фазы – резорбции и формирования, в которых участвуют остеокласты и остеобласты. Первая фаза сопровождается повышением уровней маркеров резорбции, ведущую роль среди которых отводят продукту деградации коллагена –  $\beta$ -форме С-терминального телопептида коллагена I типа ( $\beta$ -СТх,  $\beta$ -Crosslaps). К маркерам остеогенеза относят щелочную фосфатазу (ЩФ) и остеокальцин (ОК). В настоящее время обсуждается практическая значимость маркеров костного обмена и разрабатываются рекомендации по внедрению и использованию их при ведении пациентов с постменопаузальным ОП, в том числе получающих терапию бисфосфонатами. Бисфосфонаты считаются препаратами первой линии для лечения женщин с вышеуказанным заболеванием [1-5]. Немаловажным с практической точки зрения может быть и скрининг в динамике лечения таких пациентов на сывороточ-

ные уровни кальция (Ca), паратгормона, насыщенность организма витамином D.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Исследовать сывороточные уровни  $\beta$ -Crosslaps, ОК, ЩФ, Ca, 25(OH)d и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследовано 117 женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения. Критериями включения были женский пол, наличие естественной постменопаузы, инструментально подтвержденного ОП, письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии не включения: прием женщинами антиостеопоротических препаратов, гормональной заместительной терапии или глюкокортикостероидных препаратов, наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, системные заболевания соединительной ткани, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, неопластические состояния и т.д.). В качестве контрольных служили результаты обследования 75 практически здоровых женщин в постменопаузе аналогичного возраста.

Диагноз ОП основывался на результатах выполнения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (HOLOGIC Inc., США) и диагностических критериях ВОЗ.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев включал прием женщинами бисфосфоната 3-го поколения ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц внутрь), а также кальция и хо-

лекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно. Назначения также включали стандартно рекомендуемые при остеопорозе лечебно-профилактические мероприятия (сбалансированное и правильное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.).

До начала терапии и по ее окончании производилась оценка у женщин показателей МПК. Одновременно при помощи биохимических наборов «Global Scientific» (США) и «Вектор-Бест» (Россия) исследовались сывороточные показатели ЩФ и Са. Содержание в сыворотке крови женщин β-Crosslaps, ОК, 25(OH)d и паратгормона определялось с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия).

При статистической обработке вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения центров двух независимых выборок применялся U-тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок использовался ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Сравнение центральных тенденций двух связанных выборок осуществлялось с помощью T-критерия Вилкоксона. В случае нормального распределения вариант рассчитывались среднее значение и ошибка среднего, использовался критерий Стьюдента. Значимость различий в распределении признака между группами оценивали при помощи χ<sup>2</sup>. Статистически значимыми отличия считались при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ пациентов, имеющих ОП, и здоровых женщин показал, что две группы обследованных лиц были равнозначны по возрасту, росту и длительности постменопаузы (табл. 1.). Вместе с тем, пациенты с ОП характеризовались существенно более низкими

(p<0,001) значениями веса и индекса массы тела (ИМТ).

Оценка эффективности 12-месячного курса терапии женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты продемонстрировала существенное увеличение показателей МПК в различных отделах скелета женщин (p<0,001). Прирост МПК в поясничных позвонках L1-L4 составил 4,55±0,51%, в проксимальном отделе и шейке левой бедренной кости – 3,07±0,43% и 2,71±0,53% соответственно, в проксимальном отделе и шейке правой бедренной кости – по 3,64±0,66%.

В таблице 2 представлены результаты лабораторных исследований в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП. Установлено, что пациенты, имеющие ОП, на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались увеличенной активностью ЩФ (p<0,01) и повышенными концентрациями в сыворотке крови β-CrossLaps и ОК (p<0,01). В результате 12 месячного курса терапии у женщин была отмечена динамика снижения трех вышеуказанных показателей (p<0,01). Как следствие, все эти маркеры костного метаболизма достигли после лечения контрольных значений.

До начала терапии женщины с ОП существенно не отличались от контрольной группы по показателям Са, паратгормона и витамина D. Причем, уровни Са и паратгормона в динамике лечения существенно не изменялись, тогда как для значений 25(OH)D была установлена динамика нарастания (p<0,001).

Следует обратить внимание на структуру результатов определения у женщин содержания в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D. Было установлено одинаково относительно большое количество лиц с дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) как среди больных с ОП до начала терапии (у 71 из 117; 60,7%), так и в контрольной группе (у 33 из 60; 55,0%). Полученный курс лечения, включавший прием холекальциферола, позволил снизить удельный вес

Таблица 1.

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) основных характеристик женщин с постменопаузальным остеопорозом перед антиостеопоротической терапией

Показатели	Здоровые женщины (n=75)	Женщины с постменопаузальным остеопорозом (n=117)	P
Возраст, лет	60,0 (54,0-64,0)	58,0 (54,0-63,0)	0,118
Рост, см	164,0 (158,5-167,0)	162,0 (158,0-165,0)	0,105
Вес, кг	88,0 (78,0-98,0)	68,0 (60,0-73,0)	<0,001
Индекс массы тела	35,5 (29,4-36,8)	20,8 (18,6-22,9)	<0,001
Длительность постменопаузы, лет	10,0 (5,0-17,0)	10,0 (4,0-15,0)	0,400

Таблица 2.

Сывороточные показатели (медиана и интерквартильный размах Q1-Q3) отдельных маркеров костного обмена, гормонов и биохимических параметров у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой

Показатели	Здоровые женщины (n=60)	Женщины с постменопаузальным остеопорозом		P
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
ЩФ, Ед/л	63,7 (53,8-74,6)	74,6* (62,5-86,9)	65,2# (56,9-79,6)	<0,001
Ca, ммоль/л	2,31 (2,26-2,40)	2,29 (2,15-2,43)	2,28 (2,25-2,36)	0,128
25(OH)D, нг/мл	18,1 (13,0-24,5)	18,0 (11,6-24,0)	27,0*# (20,8-33,6)	<0,001
Паратгормон ин- тактный, пг/мл	42,3 (29,4-49,6)	42,4 (30,8-54,6)	44,0 (34,5-54,5)	0,424
β-CrossLaps, нг/мл	0,441 (0,287-0,524)	0,611* (0,534-0,763)	0,494# (0,362-0,592)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	21,8 (16,3-28,5)	30,8* (21,5-40,0)	23,9# (18,4-31,3)	<0,001

Примечание: \* – p<0,01 при сравнении с контрольной группой; # – p<0,01 у больных в динамике лечения.

дефицитных по витамину D больных до 20,2% (p<0,001).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали хорошую эффективность 12-месячного курса приема ибандроната женщинами с постменопаузальным ОП. Полученные нами данные согласуются с выводами ряда основных рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности ибандроната в лечении остеопороза у женщин в постменопаузе. Показано, что различные дозы и режимы назначения ибандроната позволяют достичь в течение 1-2 лет прироста МПК у женщин в поясничных позвонках до 3,4-4,9%, а в бедренных костях – до 1,7-3,0% [6].

Отобранные нами в исследование больные ОП отличались от женщин контрольной группы низкими значениями веса и ИМТ. Это объясняется тем, что вышеуказанные особенности телосложения являются важными факторами риска постменопаузального ОП [7-11]. Повышенные показатели ЩФ, β-CrossLaps и ОК были обнаружены также и в других аналогичных исследованиях [4, 12-15] и, по всей видимости, отражают при постменопаузальном ОП как усиление процессов резорбции костной ткани, так и компенсаторное повышение функциональной активности клеток остеобластной линии. Снижение же значений вышеуказанных маркеров костного метаболизма в результате проведенного лечения до контрольных уровней является признаком хорошего эффекта от терапии и нормализации костного ремоделирования [2, 4, 16].

Учитывая высокую и повсеместную распространенность дефицита витамина D, что доказано и в нашем исследовании, и важную роль витамина в организме, в костном ремоделировании [17-20] назначение его препаратов в ком-

плексном лечении ОП является обоснованным. При изучении исходных уровней 25(OH)D у женщин с ОП было установлено, что у 60,7% из них имеется дефицит витамина. Существенное увеличение сывороточных концентраций 25(OH)D в ответ на прием холекальциферола, тем не менее, не позволило достичь нормальных уровней витамина у всех пациентов. Дефицит витамина D даже и после лечения регистрировался у 20,2% женщин. Это, по всей видимости, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования методов витаминотерапии, в том числе путем индивидуализации лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими значениями веса и ИМТ (p<0,001), увеличенной активностью ЩФ (p<0,01) и повышенными концентрациями в сыворотке крови β-CrossLaps и ОК (p<0,01). Прирост МПК в ответ на 12-месячный курс терапии (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций, холекальциферол, коррекция питания, физические упражнения и т.д.) у женщин с постменопаузальным ОП составляет от 2,71±0,53% в зоне шейки левого бедра до 4,55±0,51% в поясничных позвонках L1-L4 (p<0,001). Вышеуказанный курс терапии постменопаузального ОП сопровождается снижением до значений контрольной группы показателей ЩФ, β-CrossLaps и ОК (p<0,01), а также уменьшением удельного веса дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%; p<0,001). Полученные результаты необходимо использовать как для ранней диагностики постменопаузального остеопороза, так и при лечении женщин с вышеуказанным заболеванием.

**В.В. Симрок<sup>1</sup>, А.Г. Адунц<sup>2</sup>, З.С. Румянцева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

<sup>3</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

**МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА, ВИТАМИН D И ПАРАТГОРМОН У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНАТОМ**

Цель работы – исследовать сывороточные уровни маркера резорбции костной ткани ( $\beta$ -Crosslaps), маркеров остеогенеза (остеокальцин, щелочная фосфатаза), а также кальция, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты. Материал и методы. Обследовано 117 женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения. Контрольную группу составили 75 практически здоровых женщин в постменопаузе. Женщины с остеопорозом были обследованы до и по окончании 12 месячного курса лечения, включавшего прием ибандроната, кальция и холекальциферола в стандартных дозах. В динамике лечения оценивались показатели прироста минеральной плотности кости и изменения вышеуказанных сывороточных факторов. Результаты. Установлено, что пациенты с постменопаузальным остеопорозом по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими значениями веса и индекса массы тела ( $p < 0,001$ ), увели-

ченной активностью щелочной фосфатазы ( $p < 0,01$ ), повышенными концентрациями в сыворотке крови  $\beta$ -CrossLaps и остеокальцина ( $p < 0,01$ ). Прирост минеральной плотности кости в ответ на 12 месячный курс терапии у женщин с постменопаузальным ОП составил от  $2,71 \pm 0,53\%$  в зоне шейки левого бедра до  $4,55 \pm 0,51\%$  в поясничных позвонках L1-L4 ( $p < 0,001$ ). Терапия женщин с постменопаузальным остеопорозом сопровождалась снижением до значений контрольной группы показателей щелочной фосфатазы,  $\beta$ -CrossLaps и остеокальцина ( $p < 0,01$ ), а также уменьшением удельного веса среди них дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%;  $p < 0,001$ ). Заключение. Полученные результаты необходимо использовать как для ранней диагностики постменопаузального остеопороза, так и при лечении женщин с вышеуказанным заболеванием.

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, лечение, костные маркеры, витамин D, паратгормон.

**V.V. Simrok<sup>1</sup>, A.G. Adunts<sup>2</sup>, Z.S. Rumyantceva<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>FSEBI HE «Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

<sup>3</sup>S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

**BONE TURNOVER MARKERS, VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE IN DYNAMICS OF TREATMENT WITH IBANDRONATE WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

The purpose of the study is to investigate serum levels of bone resorption marker ( $\beta$ -Crosslaps), osteogenesis markers (osteocalcin, alkaline phosphatase), as well as calcium, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and parathyroid hormone in dynamics of osteoporosis treatment with ibandronic acid in postmenopausal women.

Material and methods. The study included 117 women with postmenopausal osteoporosis in the beginning and dynamics of treatment course. The control group consisted of 75 apparently healthy postmenopausal women. Patients with osteoporosis were examined before and after 12 months of treatment, which included standard doses of ibandronate, calcium and cholecalciferol. In the dynamics of treatment, indicators of bone mineral density increase and changes in above blood serum factors were assessed.

Results. It was found that patients with postmenopausal osteoporosis compared to healthy women are

characterized by lower values of weight and body mass index ( $p < 0.001$ ), increased activity of alkaline phosphatase ( $p < 0.01$ ), increased concentrations of serum  $\beta$ -CrossLaps and osteocalcin ( $p < 0.01$ ). The increase of bone mineral density ranged in response to 12-month therapy course in women with postmenopausal osteoporosis from  $2.71 \pm 0.53\%$  in left femoral neck area to  $4.55 \pm 0.51\%$  in L1-L4 lumbar vertebrae ( $p < 0.001$ ). Osteoporosis treatment was accompanied by the decrease to control group values of alkaline phosphatase,  $\beta$ -CrossLaps and osteocalcin ( $p < 0.01$ ), but also the decrease in the proportion of vitamin D deficient patients among them (from 60.7% to 20.2%;  $p < 0.001$ ).

Conclusion. The obtained results should be used for both early diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, treatment, bone markers, vitamin D, parathyroid hormone.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.А., Колесник И.Ю., Лебедева Т.В., Титаренко О.В. Комплекс-

**REFERENCES**

1. Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Shalamanova N.V., Kolesnik I.Yu., Lebedeva T.V.,

- ный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 50-53. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190530
2. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I., Chung Y.J., Jeon Y.K., Yoon B.H., Kim H.Y., Lee S.H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019; 26 (4): 213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
  3. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511
  4. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020; 136: 115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336
  5. Langdahl B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020: 2020. doi: 10.1111/bph.15024
  6. Григор'єва Н.В. Ефективність та безпечність ібандронової кислоти: фокус на результати рандомізованих досліджень і метааналізів. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2019; 9 (1): 36-45.
  7. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России*. 2016; (4): 32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
  8. Лукьянчикова Н.С., Шарапова Е.И. Комплексный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2017; 20 (1): 39-43.
  9. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ułan E., Sere-mak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2015; 86 (12): 907-914. doi: 10.17772/gp/60550.
  10. Moran J.M., Pedrera-Canal M., Rodriguez-Velasco F.J., Vera V., Lavado-Garcia J.M., Fernandez P., Pedrera-Zamora J.D. Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. *PeerJ*. 2015; 3: e953. doi: 10.7717/peerj.953.
  11. Thulker J., Singh S., Sharma S., Thulker T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health*. 2016; 7 (3): 108-13.
  12. Якушевская О.В., Юренева С.В., Кузнецов С.Ю. Влияние пролонгированных форм бисфосфонатов на минеральную плотность кости и биохимические маркеры костного ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; (2): 164.
  13. Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V., Walsh J.S., Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 21-31. doi: 10.1007/s00198-015-3145-7.
  14. Gao C., Qiao J., Li S.S., Yu W.J., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (1): 211-218. doi: 10.1007/s00198-016-3692-6.
  15. Naylor K.E., Bradburn M., Paggiosi M.A., Gossiel F., Peel N.F.A., McCloskey E.V., Walsh J.S., Eastell R. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int*. 2018; 29 (6): 1407-1417. doi: 10.1007/s00198-018-4460-6.
  16. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопорозе. *Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций* [A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 50-53. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190530 (in Russian)
  2. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I., Chung Y.J., Jeon Y.K., Yoon B.H., Kim H.Y., Lee S.H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019; 26 (4): 213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
  3. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511
  4. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020; 136: 115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336
  5. Langdahl B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020: 2020. doi: 10.1111/bph.15024
  6. Grigorieva N.V. Efektivnist' ta bezpechnist' ibandronovoi kisloti: fokus na rezul'tati randomizovanih doslidzhen' i metaanaliziv [Efficacy and safety of ibandronic acid: a focus on the results of randomized trials and meta-analyses]. *Pain. Joints. Spine*. 2019; 9 (1): 36-45. (in Ukrainian)
  7. Maylyan E.A. Vlijanie polimorfizma 283 A>G (BSMI) gena receptora vitamina D na razvitie osteoporoza u zhenshin v postmenopauze [The influence of vitamin D receptor gen 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women]. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016; (4): 32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38 (in Russian)
  8. Lukyanchikova N.S., Sharapova E.I. Kompleksnyj podhod k rehabilitacii pacientov s osteoporozom [An integrated approach to the rehabilitation of patients with osteoporosis]. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2017; 20 (1): 39-43. (in Russian)
  9. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ułan E., Sere-mak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2015; 86 (12): 907-914. doi: 10.17772/gp/60550.
  10. Moran J.M., Pedrera-Canal M., Rodriguez-Velasco F.J., Vera V., Lavado-Garcia J.M., Fernandez P., Pedrera-Zamora J.D. Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. *PeerJ*. 2015; 3: e953. doi: 10.7717/peerj.953.
  11. Thulker J., Singh S., Sharma S., Thulker T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health*. 2016; 7 (3): 108-13.
  12. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Kuznetsov S.Yu. Vlijanie prolongirovannyh form bisfosfonatov na mineral'nuju plotnost' kosti i biohimicheskie markery kostnogo remodelirovaniya u zhenshin s postmenopauzal'nym osteoporozom [The effect of prolonged forms of bisphosphonates on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling in women with postmenopausal osteoporosis]. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2016; (2): 164. (in Russian)
  13. Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V., Walsh J.S., Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 21-31. doi: 10.1007/s00198-015-3145-7.
  14. Gao C., Qiao J., Li S.S., Yu W.J., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in post-

- пении и остеопорозе. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; (2): 149-153.
17. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблеми остеології. 2014; 17 (3): 22-28.
  18. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противоифекционного иммунитета. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (4): 75-82.
  19. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. Медицинский вестник Юга России. 2017; (1): 12-20. doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20
  20. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстра-скелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017; 37 (5): 22-32.
  - menopausal women in a suburban district in China. Osteoporos Int. 2017; 28 (1): 211-218. doi: 10.1007/s00198-016-3692-6.
  15. Naylor K.E., Bradburn M., Paggiosi M.A., Gossiel F., Peel N.F.A., McCloskey E.V., Walsh J.S., Eastell R. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. Osteoporos Int. 2018; 29 (6): 1407-1417. doi: 10.1007/s00198-018-4460-6.
  16. Masheiko I.V. Biohimicheskie markery v ocenke processov remodelirovaniya kostnoj tkani pri osteopenii i osteoporoze [Biochemical markers in the assessment of bone remodeling processes in osteopenia and osteoporosis]. Journal of Grodno State Medical University. 2017; (2): 149-153. (in Russian)
  17. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Osnovnye jekstraskeljetnye jefekty vitamina D [The main extraskeletal effects of vitamin D]. Problems of osteology. 2014; 17 (3): 22-28. (in Russian)
  18. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Rol' vitamina D v reguljacii protivoinfekcionnogo immuniteta [The role of vitamin D in the regulation of antiinfectious immunity]. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2016; 6 (4): 75-82. (in Russian)
  19. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Reguljacija vitaminom D metabolizma kostnoj tkani [Vitamin D regulation of bone metabolism]. Medical Herald of the South of Russia. 2017; (1): 12-20. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20 (in Russian)
  20. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Jekstraskeljetnye jefekty vitamina D: rol' v patogeneze allergicheskij zabolevanij [Extraskeletal effects of vitamin D: a role in the allergic diseases pathogenesis]. Scientific bulletin of Belgorod State University. Medicine. Pharmacy. 2017; 37 (5): 22-32. (in Russian)