

УДК 618.173+616.33022.7:579.835.1+616.711.6018.4

Е.С. Жадан, И.В. Шалаева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ L1-L4 У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СЕРОПОЗИТИВНЫХ НА *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) представляет собой грамотрицательную S-образную микроаэрофильную бактерию, относящуюся к роду *Helicobacteraceae* [1]. Одним из важных свойств *H. pylori* является наличие или отсутствие в его геноме островка патогенности, ассоциированного с цитотоксичностью – *Cag PAI* (cytotoxin-associated gene pathogenicity island). Токсин *CagA* (cytotoxin-associated gene A) является одним из ключевых канцерогенных факторов вирулентности этого микроба [2]. Следовательно, Агентством по Исследованию Рака (IARC) вышеуказанный микроорганизм был отнесен к канцерогенам первой группы [3, 4].

Согласно результатам систематического обзора, включившего анализ полученных данных в 14 006 исследованиях, выполненных в течение 1970-2016 гг., около 4,4 миллиарда человек во всем мире являются инфицированными *H. pylori*. Причем распространенность хеликобактерной инфекции существенно различается как между континентами, так и странами [5, 6]. Могут быть различия также и между регионами внутри одной страны, где частота обнаружения вышеуказанной бактерии может колебаться от 35 до 90% [7, 8]. Различия в показателях распространенности инфекции зависят от многих факторов, включая социально-экономическое положение региона, возраст, метод обнаружения *H. pylori* и т.д. При этом следует отметить, что более высокая распространенность вирулентных *CagA* штаммов *H. pylori* регистрируется в развивающихся странах, чем в развитых странах, в которых отмечается умеренная частота инфицирования [9].

На сегодняшний день инфицирование вышеуказанным микроорганизмом связывают с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (регистрируется у 1-10% инфицированных), рака желудка (в 0,1-3% случаях), экстранодальной лимфомы маргинальной зоны, MALT-лимфомы (<0,01% случаев) [10]. Помимо гастродуоденальных заболеваний, ассоци-

ированных с хеликобактериозом, большое внимание уделяется значимости *H. pylori* в патогенезе экстрагастральных заболеваний. Так, активно обсуждается роль микроорганизма в развитии ряда неврологических, кардиоваскулярных, гематологических, дерматологических и метаболических заболеваний [11, 12].

Несмотря на широкую распространенность хеликобактериоза в общей популяции, скелетные последствия желудочно-кишечной патологии, вызванной вышеуказанными бактериями, изучены недостаточно. Есть мнение, что костная ткань может выступать органом-мишенью при хеликобактериозе, особенно у женщин в постменопаузальном возрасте [13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, инфицированных *Helicobacter pylori*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Для изучения взаимосвязи между наличием хеликобактерной инфекции и развитием остеопоротических нарушений было обследовано 520 женщин в постменопаузальном возрасте. Показатели (Me [Q1; Q3]) возраста обследованных пациентов составили 62 [56; 68] года, а длительности постменопаузального периода – 13 [7; 20] лет.

Отбор женщин в исследование производили методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения в исследование: женщины в постменопаузальном периоде, получение от женщин пись-

менного добровольного информированного согласия. Критерии исключения в исследование: прием заместительной гормональной, антиosteoporотической и антихеликобактерной терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, рака желудка, тяжелой и среднетяжелой форм течения гастрита.

В образцах сыворотки крови определяли суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза. Наличие антител к антигену CagA *H. pylori* в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментной тест-системы «Helicobacter pylori-CagA-антитела-ИФА-БЕСТ» производства «Вектор-Бест» (Россия). Помимо серологических исследований на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* пациентам выполнялась денситометрия костной ткани методом DEXA на уровне поясничных позвонков L1-L4. С учетом результатов остеоденситометрии по значению T-критерия и согласно классификации Всемирной организации здравоохранения были выделены 3 группы женщин: с нормальной минеральной плотностью кости (n=135), остеопенией (n=234) и остеопорозом (n=151).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «MedStat». Расчет описательной статистики осуществляли с применением непараметрических методов. Определяли медиану, интерквартильный размах [Q1-Q3], коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U-тест Манна-Уитни. Статистически значимыми отличия считались при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены результаты остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4 в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Математическая обработка результатов была выполнена как в общей группе обследованных женщин, так и в подгруппах пациентов, имеющих различные показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничных позвонков.

Результаты проведенного статистического анализа показали, что в общей группе обследованных женщин отмечается уменьшение МПК поясничных позвонков L1-L4 среди пациентов, инфицированных *H. pylori*. При этом минеральная плотность кости данного участка скелета у пациентов с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA возбудителя была ниже на 7,8%, чем у женщин, которые имели отрицательный результат (p<0,001).

Следует отметить, что выявленная в общей группе женщин зависимость показателей МПК поясничных позвонков L1-L4 от результатов тестирования на *H. pylori* была обусловлена больными с остеопоротическими нарушениями. Так, в группе пациентов с остеопенией наличие позитивного серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA сочеталось со снижением значений МПК на 3,4% по сравнению с женщинами, также имеющими остеопению, но серонегативными по *H. pylori* (p=0,012).

В группе пациентов с остеопорозом также была установлена зависимость показателей МПК от наличия вышеуказанной инфекции. Наличие позитивных результатов серологического анализа на наличие антител к возбудителю *H. pylori* сочеталось со снижением значений МПК в поясничных позвонках L1-L4 на 5,3% (p=0,005).

Таблица.

Значение медианы и интерквартильного размаха [Q1-Q3] минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста с серопозитивными показателями на *Helicobacter pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=520)	В том числе:		
		здоровые женщины (n=135)	женщины с остеопенией (n=234)	женщины с остеопорозом (n=151)
Позитивный тест	0,829 [0,730; 0,982] (n=120)	1,089 [1,037; 1,126] (n=27)	0,860 [0,815; 0,911] (n=49)	0,692 [0,636; 0,742] (n=44)
Негативный тест	0,899 [0,795; 1,027] (n=400)	1,087 [1,003; 1,197] (n=108)	0,890 [0,836; 0,963] (n=185)	0,731 [0,684; 0,771] (n=107)
P	<0,001	0,723	0,012	0,005

В отличие от пациентов с нарушениями плотности костной ткани, у здоровых женщин ассоциаций между результатами серологического теста на *H. pylori* и результатами денситометрии костной ткани в поясничных позвонках установлено не было ($p=0,723$).

Вышеизложенные результаты анализа показателей минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста в зависимости от серологических показателей на наличие хеликобактерной инфекции были подтверждены проведением ранговой корреляции Спирмена (рис. 1., рис. 2., рис. 3.).

Была выявлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *H. pylori* в иммуноферментном анализе и МПК поясничных позвонков L1-L4 у женщин как в общей группе ($rs=-0,178$; $p<0,0001$), так и в группах пациентов с остеопенией ($rs=-0,18$; $p=0,006$) и остеопорозом ($rs=-0,177$; $p=0,029$).

Таким образом, результаты проведенного нами статистического анализа показали, что хеликобактерная инфекция в значительной степени связана со снижением минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе. При этом уменьшение минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 среди серопозитивных на *H. pylori* пациентов отмечалась как в группе женщин с остеопенией ($p=0,012$), так и в группе женщин с остеопорозом ($p=0,005$).

Следует отметить, что полученные нами результаты подтверждаются и другими исследованиями, которые были посвящены изучению возможного влияния хеликобактерной инфекции на минеральную плотность кости в различных участках скелета. Так, в недавно выполненном мета-анализе, в котором были оценены результаты обследования 9655 больных, инфицированных *H. pylori*, было установлено, что хеликобактерная инфекция достоверно ($p<0,05$) связана с повышенным риском развития остеопении (OR=1,22; 95% CI: 1,07-1,39) и остеопороза (OR=1,61; 95% CI: 1,11-2,22) [14].

В исследовании, проведенном в Корее, также исследовали влияние хеликобактерной инфекции на минеральную плотность костной ткани. При этом статистически значимая средняя разница между плотностью костной ткани поясничных позвонков у инфицированных и не инфицированных *H. pylori* пациентов, особенно у людей старше 50 лет, составила 0,029 г/см² [15]. Наблюдение за CagA-позитивными пациентами в течение 11 лет показало пятикратный повышенный риск развития у них клинического перелома позвонка (OR=5,27, 95% CI: 2,23-12,63) и двойной риск развития невертебрального перелома (OR=2,09; 95% CI: 1,27-2,46) [16].

Наряду с вышеизложенным необходимо отметить, что авторы единичных исследований не обнаружили ассоциаций между наличием хеликобактерной инфекции и риском развития остеопороза [17].

Предполагается несколько возможных механизмов, которые могут объяснить полученный результат. Инфицирование *H. pylori* приводит к локальному и системному воспалительному ответу с увеличением выработки цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и др. Как известно, эти же цитокины, являются ключевыми и в патогенезе остеопороза, негативно влияя на минеральную плотность костной ткани. [17-23]. Причем наи-

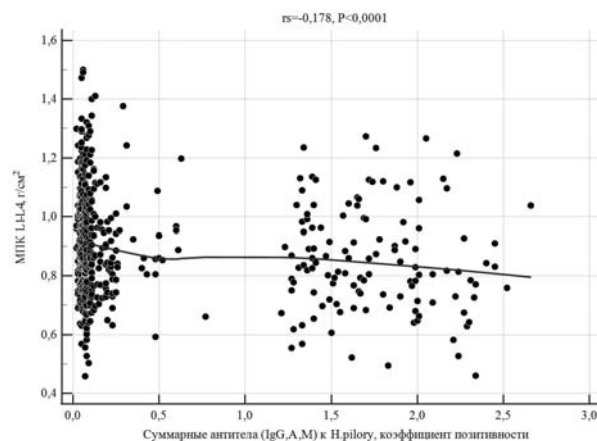


Рис. 1. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к антигену CagA *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 в общей группе женщин постменопаузального возраста (n=520).

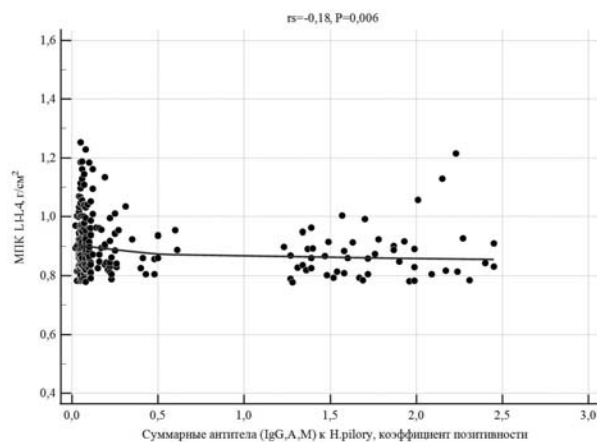


Рис. 2. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 среди женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопению (n=234).

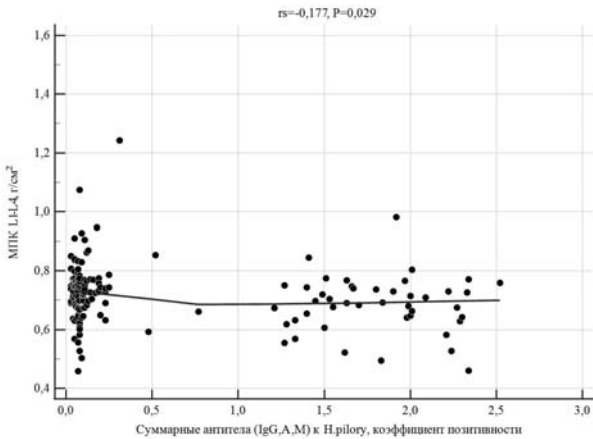


Рис. 3. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 среди женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопороз (n=151).

более высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании *H. pylori*-CagA+.

Кроме того, хеликобактериоз может угнетать абсорбцию кальция в кишечнике, вызывая атрофию слизистой оболочки желудка и снижая секрецию кислоты [13]. Нарушение функции желудочно-кишечной системы при поражении хеликобактером существенно снижает абсорбцию не только кальция, но и витамина D и других питательных веществ, поступление которых в организм имеет важное значение для костеобразования [24-27]. Также показано, что хеликобактерная инфекция способствует снижению уровня витамина B12, которое может привести к снижению минеральной плотности кости и увеличению частоты переломов. Истощение цианокобаламина вызывает периферическую невропатию, тем самым увеличивая риск падений и переломов [23, 28].

Влияние хеликобактерной инфекции на костную ткань может быть опосредовано также через влияние на эндокринную систему. В частности, предполагается, что хеликобактерная инфекция может угнетать продукцию у женщин эстрогенов, которые играют важную роль в костеобразовании. Это является особенно актуальным для женщин в постменопаузальный период, когда и так наблюдается снижение уровня вышеуказанных половых гормонов [29]. Кроме того, установлено, что усиление костной резорбции может возникать и за счет снижения образования грелина при хеликобактерной инфекции вследствие нарушения функции желез желудочно-кишечного тракта [30].

ВЫВОДЫ

Проведенными исследованиями установлено снижение минеральной плотности кости поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, имеющих позитивный серологический тест на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* (p<0,001). Выявленная в общей группе женщин зависимость показателей МПК поясничных позвонках L1-L4 от результатов тестирования на *H. pylori* обусловлена большими с остеопенией (p=0,012) и остеопорозом (p=0,005). Корреляционным анализом установлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *H. pylori* в иммуноферментном анализе и МПК поясничных позвонков L1-L4 у женщин как в общей группе (rs=-0,178; p<0,0001), так и в группах пациентов с остеопенией (rs=-0,18; p=0,006) и остеопорозом (rs=-0,177; p=0,029). Результаты полученных результатов могут быть использованы при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий женщинам в постменопаузальный период.

Е.С. Жадан, И.В. Шалаева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ L1-L4 У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СЕРОПОЗИТИВНЫХ НА *HELICOBACTER PYLORI*

Цель работы: изучить минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. Для изучения влияния инфекции *Helicobacter pylori* на развитие остеопоротических нарушений было обследовано 520 женщин в постменопаузальном возрасте. Показатели (Me [Q1;

Q3]) возраста обследованных пациентов составили 62 [56;68] года, а длительности постменопаузального периода – 13 [7; 20] лет. Всем женщинам выполнялась денситометрия костной ткани поясничных позвонков L1-L4 методом DEXA. В образцах сыворотки крови определяли суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *Helicobacter pylori*.

Результаты. Установлено, что уменьшение мине-

ральной плотности кости поясничных позвонков L1-L4 с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* регистрировалось как в общей группе женщин в постменопаузе (на 7,8%; $p < 0,001$), так и в группах пациентов с остеопенией (на 3,4%; $p = 0,012$) и остеопорозом (на 5,3%; $p = 0,005$). В группе здоровых женщин ассоциаций между результатами серологического теста и показателями денситометрии костной ткани в поясничных позвонках не установлено ($p = 0,723$). Выявлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *Helicobacter pylori* в иммуноферментном анализе и минеральной плотностью кости поясничных позвонков L1-L4 у женщин в

общей группе и в группах пациентов, имеющих либо остеопению, либо остеопороз ($rs = -0,178$; $rs = -0,18$; $rs = -0,177$ соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Женщины постменопаузального возраста с позитивным серологическим тестом на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* характеризуются уменьшением минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков L1-L4 ($p < 0,001$). Полученные результаты необходимо учитывать при назначении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, минеральная плотность костной ткани, *Helicobacter pylori*.

E.S. Zhadan, I.V. Shalaeva

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

BONE MINERAL DENSITY OF L1-L4 LUMBAR VERTEBRAE IN POST-MENOPAUSAL WOMEN SEROPOSITIVE FOR HELICOBACTER PYLORI

Purpose of work: bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 was studied in postmenopausal women infected with *Helicobacter pylori*.

Material and methods. We examined 520 postmenopausal women to study the effect of *Helicobacter pylori* infection on the development of osteoporotic disorders. Indicators (Me [Q1; Q3]) of the age of the examined patients were 62 [56;68] years, and the duration of the postmenopausal period was 13 [7; 20] years. All women underwent bone densitometry of the L1-L4 lumbar vertebrae using the DEXA method. Total antibodies (IgA, IgM, IgG) to *Helicobacter pylori* CagA antigen were determined in blood serum samples.

Results. It was established that a decrease in bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 with a positive serological analysis for total antibodies to the *Helicobacter pylori* CagA antigen was recorded both in the general group of postmenopausal women (by 7.8%, $p < 0,001$), and in groups of patients with osteopenia (by

3.4%, $p = 0,012$) and osteoporosis (by 5.3%, $p = 0,005$). In the group of healthy women, associations between the results of the serological test for the pathogen and the results of bone densitometry in the lumbar vertebrae were not established ($p = 0,723$). A negative relationship was found between the results of determination of total antibodies to *Helicobacter pylori* in enzyme immunoassay and bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 in women in the general group and in groups of patients with either osteopenia or osteoporosis ($rs = -0,178$; $rs = -0,18$; $rs = -0,177$ respectively; $p < 0,05$).

Conclusions. Postmenopausal women with a positive serological test for total antibodies to *Helicobacter pylori* CagA antigen are characterized by a decrease in bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 ($p < 0,001$). The results obtained must be taken into account when prescribing therapeutic and preventive measures.

Key words: women, postmenopausal women, bone mineral density, *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

- Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. World journal of gastroenterology. 2017; 23 (27): 4867.
- De Brito B.B., da Silva F.A., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L. et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World journal of gastroenterology. 2019; 25 (37): 5578.
- Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р. Камнева Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза. Астраханский медицинский журнал. 2018; 13 (2): 6-16.
- Wu J.Y., Lee Y.C., Graham D.Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal. Expert review of gastroenterology and hepatology. 2019; 13 (1): 17-24.
- Майлян Э.А., Жадан Е.С. Распространенность хеликобактерной инфекции и ее связь с остеопорозом и неврологическими заболеваниями. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022; 26 (1): 78-83.
- Майлян Э.А., Жадан Е.С. Эпидемиология *Helicobacter*

REFERENCES

- Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. World journal of gastroenterology. 2017; 23 (27): 4867.
- De Brito B.B., da Silva F.A., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L. et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World journal of gastroenterology. 2019; 25 (37): 5578.
- Golubkina E.V., Levitan B.N., Umerova A.R. Kamneva N.V. Some epidemiological aspects of helicobacteriosis. Astrakhan Medical Journal. 2018; 13 (2): 6-16.
- Wu J.Y., Lee Y.C., Graham D.Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal. Expert review of gastroenterology and hepatology. 2019; 13 (1): 17-24.
- Mailyan E.A., Zhadan E.S. The prevalence of helicobacter infection and its connection with osteoporosis and neurological diseases. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022; 26 (1): 78-83.
- Mailyan E.A., Zhadan E.S. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022; 26 (2):

- pylori. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022; 26 (2): 171-179.
7. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
 8. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017; 22: e12403.
 9. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов Helicobacter pylori в Ростовской и Астраханской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 4: 81-86.
 10. Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158-1165.
 11. Robinson K., Atherton J.C. The spectrum of Helicobacter-mediated diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2021; 16: 123-144.
 12. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio, C., Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24 (29): 3204.
 13. Kim T.J., Lee H., Min Y.W., Min B.H. et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 36 (3): 657-663.
 14. Wang T., Li X., Zhang Q., Ge B., Zhang J., Yu L., Xiong H. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019; 9 (6): e027356.
 15. Chung Y.H., Gwak J.S., Hong S.W., Hyeon J.H., Lee C.M., Oh S.W., Kwon H. Helicobacter pylori: a possible risk factor for bone health. *Korean journal of family medicine*. 2015; 36 (5): 239.
 16. Gennari L., Merlotti D., Figura N., Mingiano C., Franci M.B., Lucani B., Nuti R. Infection by CagAPositive Helicobacter pylori Strains and Bone Fragility: A Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021; 36 (1); 80-89.
 17. Fisher L., Fisher A., Smith P.N. Helicobacter pylori related diseases and osteoporotic fractures (Narrative Review). *Journal of clinical medicine*. 2020; 9 (10): 3253.
 18. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8 (1): 36-42.
 19. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2018; 1: 41-48.
 20. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11 (2): 6-18.
 21. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Мирович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (1): 133-139.
 22. Симрок В.В., Мирович Е.Д., Золотухин С.Е., Ткаченко К.Е., Костецкая Н.И., Майлян Д.Э. Цитокиновый профиль у женщин с климактерическим синдромом и остеопорозом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 2 (170): 96-103.
 23. Figueiredo C.A., Marques C.R., dos Santos Costa R., da Silva H.B.F., Alcantara-Neves N.M. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: friend or foe?. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (18): 5235.
 24. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии*. 2015; 18 (2): 3-11.
 25. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A> G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Актуальные проблемы медицины*. 2017; 38 (12): 171-179.
 26. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
 27. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017; 22: e12403.
 28. Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodopyanov A.S., Golubkina E.V., Berezhnyak E.A. Comparative analysis of genotypes of Helicobacter pylori strains in the Rostov and Astrakhan regions. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018; 4: 81-86.
 29. Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158-1165.
 30. Robinson K., Atherton J.C. The spectrum of Helicobacter-mediated diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2021; 16: 123-144.
 31. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio, C., Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24 (29): 3204.
 32. Kim T.J., Lee H., Min Y.W., Min B.H. et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 36 (3): 657-663.
 33. Wang T., Li X., Zhang Q., Ge B., Zhang J., Yu L., Xiong H. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019; 9 (6): e027356.
 34. Chung Y.H., Gwak J.S., Hong S.W., Hyeon J.H., Lee C.M., Oh S.W., Kwon H. Helicobacter pylori: a possible risk factor for bone health. *Korean journal of family medicine*. 2015; 36 (5): 239.
 35. Gennari L., Merlotti D., Figura N., Mingiano C., Franci M.B., Lucani B., Nuti R. Infection by CagAPositive Helicobacter pylori Strains and Bone Fragility: A Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021; 36 (1); 80-89.
 36. Fisher L., Fisher A., Smith P.N. Helicobacter pylori related diseases and osteoporotic fractures (Narrative Review). *Journal of clinical medicine*. 2020; 9 (10): 3253.
 37. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Serum cytokine levels in postmenopausal osteoporosis. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018; 8 (1): 36-42.
 38. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. The levels of hormones and markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Medical and social problems of the family*. 2018; 1: 41-48.
 39. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A., Glazkov A.E., Rummyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020; 11 (2): 6-18.
 40. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S., Mirovich E.D. The role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tauride medico-biological Bulletin*. 2020; 23 (1): 133-139.
 41. Simrok V.V., Mirovich E.D., Zolotukhin S.E., Tkachenko K.E., Kostetskaya N.I., Mailyan D.E. Cytokine profile in women with menopausal syndrome and osteoporosis. *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology*. 2022; 2 (170): 96-103.
 42. Figueiredo C.A., Marques C.R., dos Santos Costa R., da Silva H.B.F., Alcantara-Neves N.M. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: friend or foe?. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (18): 5235.
 43. Mailyan E.A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Problems of osteology*. 2015; 18 (2): 3-11.
 44. Mailyan E.A. Associations of polymorphism 283 A> G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Actual problems of medicine*. 2017; 38 (12): 12-21.
 45. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Mailyan D.E. Regulation of bone metabolism by vitamin D. *Medical Bulletin of the*

- 12-21.
26. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. Медицинский вестник Юга России. 2017; 1: 12-20.
27. Майлян Э.А., Эседова А.Э., Резниченко Н.А., Румянцева З.С., Идрисова М.А., Зяблицев Д.В., Костецкая Н.И., Ворожко А.А. Роль витамина D в регуляции иммунных факторов, участвующих в патогенезе постменопазального остеопороза. Таврический медико-биологический вестник. 2021; 3: 97-104.
28. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y., Sun N.N., Dong A.Q. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. World Journal of Gastroenterology. 2018; 24 (12): 1343.
29. Merlotti D., Mingiano C., Valenti, R., Cavati G., Calabrese M., Pirrotta F., Gennari, L. Bone Fragility in Gastrointestinal Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (5): 2713.
30. Mantero P., Matus G.S., Corti R.E., Cabanne A.M., de Palma G.G. Z., Olid L.M., Goldman C.G. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. World journal of gastroenterology. 2018; 24 (3): 397.
- South of Russia. 2017; 1: 12-20.
27. Mailyan E.A., Esedova A.E., Reznichenko N.A., Rummyantseva Z.S., Idrisova M.A., Zyablitsev D.V., Kostetskaya N.I., Vorozhko A.A. The role of vitamin D in the regulation of immune factors involved in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Tauride medico-biological Bulletin. 2021; 3: 97-104.
28. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y., Sun N.N., Dong A.Q. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. World Journal of Gastroenterology. 2018; 24 (12): 1343.
29. Merlotti D., Mingiano C., Valenti, R., Cavati G., Calabrese M., Pirrotta F., Gennari, L. Bone Fragility in Gastrointestinal Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (5): 2713.
30. Mantero P., Matus G.S., Corti R.E., Cabanne A.M., de Palma G.G. Z., Olid L.M., Goldman C.G. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. World journal of gastroenterology. 2018; 24 (3): 397.