

## Референтні рівні карбокситермінального телопептиду колагену I типу в сироватці крові в жителів України різного віку та статі

Поворознюк В. В., Заверуха Н. В., Солоненко Т. Ю., Мусієнко А.С.

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,  
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, Київ, Україна.

**Резюме.** Метою дослідження є визначення референтного рівня карбокситермінального телопептиду колагену I типу ( $\beta$ -СТХ) у сироватці крові в практично здорових чоловіків та жінок різного віку, які проживають на території України.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 4754 особи, віком 20-89 років (4123 жінок (середній вік  $59,6 \pm 13,6$ ) та 631 чоловіків (середній вік  $49,5 \pm 16,3$ )). Усіх учасників розподілили за віком на 7 груп за десятиріччями (від 20 до 89 років), та три вікових групи 40-49, 50-59 та 60-69 років, додатково розділили на підгрупи за п'ятиріччями. Також розподіл пацієнтів проводили за геронтологічною класифікацією віку на 4 групи: молодий вік – 20-44 роки, середній – 45-59 років, літній – 60-74 роки та старечий вік – 75-89 років. Концентрацію  $\beta$ -СТХ визначали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на аналізаторі cobas e 411.

**Результати.** Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -СТХ у сироватці крові: достовірне підвищення рівня  $\beta$ -СТХ з віком у жінок ( $p < 0,00001$ ), та зниження в чоловіків ( $p < 0,00001$ ). Достовірно нижчий рівень  $\beta$ -СТХ виявили в жінок віком 20-29 ( $p < 0,00001$ ) та 30-39 років ( $p < 0,00001$ ) у порівнянні з чоловіками цього ж віку. Проте, у жінок 65-69 років ( $p = 0,001$ ) виявили достовірно вищий рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в порівнянні з чоловіками цієї ж вікової групи.

**Висновки.** Виявили зв'язок рівня  $\beta$ -СТХ у сироватці крові з віком: у чоловіків він достовірно знижується з віком, у жінок - достовірно підвищується. У молодих чоловіків віком 20-44 роки та жінок віком 65-69 років концентрація  $\beta$ -СТХ була достовірно вищою порівняно з особами протилежної статі цього ж віку. Отримані нами результати рівня  $\beta$ -СТХ у практично здорових осіб різного віку, які проживають на території нашої країни, можуть бути використані як референтні показники для населення України.

**Ключові слова:** маркери метаболізму кісткової тканини, карбокситермінальний телопептид колагену I типу ( $\beta$ -СТХ), вік, стать.

Кісткова тканина - динамічна структура, яка зазнає постійного ремоделювання шляхом реалізації двох високосинхронізованих процесів: формування та резорбції кісткової

тканини (КТ). Щорічно близько 10-ти% КТ замінюється [1]. Карбокситермінальний телопептид колагену I типу (бета-CrossLaps, СТХ, СТХ-I або  $\beta$ -СТХ) – маркер деградації зрілого колагену I типу, який є основною складовою частиною органічного матриксу КТ [2]. Колаген I типу синтезується остеобластами із проколагену, до складу якого входять три поліпептидних ланцюга: два  $\alpha$ 1- та один  $\alpha$ 2-, переплетених у вигляді спіралі. Молекула проколагену має два кінцевих пептиди: С- (карбокси) і N- (аміно) термінальні пептиди. При руйнуванні КТ у результаті протеолізу від колагену відокремлюються молекулярні фрагменти (вільні термінальні пропептиди), які з КТ потрапляють у кров, де їх концентрацію можна визначити методом імуноферментного аналізу [3]. До складу С-термінального телопептиду входить альфа-форма аспарагінової кислоти, яка з часом перетворюється в бета-форму ( $\beta$ -СТХ), рівень якого зростає в пацієнтів з підвищеною кістковою резорбцією [4].

Маркери метаболізму КТ є важливим діагностичним інструментом для оцінки динаміки ремоделювання КТ, який дає змогу запідозрити імовірність виникнення переломів та проводити контроль за ефективністю антирезорбтивної терапії [1, 2, 4–6]. Попри те, що «золотим стандартом» діагностики остеопорозу (ОП) є двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) [2, 7], оцінка ефективності лікування ОП може бути достатньо тривалим процесом. Виявлення достовірних змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у більшості випадків є можливим через 9-12 місяців з моменту застосування антирезорбтивної терапії [1, 7]. В той же час визначення маркерів ремоделювання КТ дає змогу виявити достовірні зміни значно раніше, починаючи від трьох місяців з початку лікування [8], та може зменшити потребу в повторному проведенні ДРА [1], особливо в регіонах, де можливість визначення МЩКТ є обмеженою.

Позитивними аспектами використання маркерів метаболізму КТ є те, що забір зразків крові або сечі є легким та доступним процесом, а отримані значення є інформативним доповненням до результатів ДРА [6]. Проте, при використанні маркерів у лікарській практиці слід враховувати певні обмеження, які можуть вплинути на їх результати та аналіз. Серед них: вік, стать, циркадні ритми, прийом їжі, лікарських засобів, наявність супутніх захворювань та навіть сезонність проведення дослідження [6, 9, 10].

З метою зменшення преаналітичної, аналітичної та міжлабораторної мінливості показників маркерів резорбції та формування КТ, Міжнародна Фундація Остеопорозу (International Osteoporosis Foundation – IOF) та Робоча група стандартів маркерів кісткової тканини Міжнародної Федерації Клінічної Хімії (International Federation of Clinical Chemistry Bone Marker Standards Working Group - IOF–IFCC) запропонували стандартизацію підготовки пацієнтів до забору крові та обробки зразків під час визначення концентрації  $\beta$ -СТХ та PINP (пропептиду проколагену I типу) в сироватці крові [10]. Вищезгадані маркери рекомендовані

IOF як еталонні маркери метаболізму КТ [2].

Останні літературні дані свідчать про те, що рівень маркерів формування та резорбції КТ у сироватці крові в усіх вікових групах може широко варіювати між жителями різних країн та навіть регіонів у межах однієї країни, що підкреслює вплив генетичних, епігенетичних чинників та факторів навколишнього середовища на метаболізм КТ [1]. Необхідність правильної клінічної інтерпретації отриманих результатів потребує визначення референтних діапазонів для кожного маркеру метаболізму КТ серед різних популяцій та етнічних груп [2]. В Україні відсутні референтні показники для маркерів резорбції КТ серед осіб різного віку та статі, зокрема для  $\beta$ -СТХ, що обумовило проведення даного дослідження.

**Метою** нашого дослідження було визначення референтного рівня карбокситермінального телопептиду колагену I типу в сироватці крові практично здорових чоловіків та жінок різного віку, які проживають на території України.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилось на базі Державної установи «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу НАМН України, де було обстежено 4754 особи, віком 20-89 років, серед яких 4123 жінки (середній вік  $59,6 \pm 13,6$ ) та 631 чоловік (середній вік  $49,5 \pm 16,3$ ). У дослідження були включені пацієнти, які звернулись за медичною допомогою у вище зазначені медичні установи вперше та за умови підписаної ними інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження базувалися на наявності супутніх захворювань, які мають вплив на метаболізм кісткової тканини, прийомі остеотропних препаратів в анамнезі (за виключенням кальцію та вітаміну D), переломів кісток будь-якої локалізації протягом останнього року. Крім того, виключалися з дослідження вагітні та жінки у періоді лактації.

Аналіз результатів зразків забору крові включених у дослідження осіб проводили після розподілу пацієнтів за десятиріччями на 7 груп (від 20 до 89 років). З метою більш точного аналізу варіабельності  $\beta$ -СТХ у сироватці крові у чоловіків та жінок та виявлення відмінностей у жінок в періоді постменопаузи, три вікових групи 40-49, 50-59 та 60-69 років, додатково розділили на підгрупи за п'ятиріччями (таб. 1). Також розподіл пацієнтів проводили за геронтологічною класифікацією віку на 4 групи: молодий вік – 20-44 роки (255 чоловіків та 591 жінка), середній – 45-59 років (187 чоловіків та 1248 жінок), літній – 60-74 роки (142 чоловіка та 1730 жінок) та старечий вік – 75-89 років (47 чоловіків та 554 жінки).

**Таблиця 1. Розподіл обстежених осіб за віком за десятиріччями**

Вік / Стать	20-29 років	30-39 років	40-49 років		50-59 років		60-69 років		70-79 років	80-89 років	Загальна кількість
			40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69			
<b>Жінки</b>	156	281	154	208	389	651	678	580	857	169	4123
<b>Чоловіки</b>	81	115	59	68	57	162	57	45	73	14	631

Концентрацію  $\beta$ -СТХ визначали в сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на аналізаторі cobas e 411. Дослідження сироватки крові проводили згідно з рекомендаціями IOF та IOF-IFCC 2017 року [10], щодо стандартизованої обробки зразків та підготовки пацієнтів до вимірювання  $\beta$ -СТХ: забір проводили після нічного голодування, в проміжку часу між 7.30 та 10.00 за допомогою стандартних пробірок з розподільчим гелем для збору зразків. Впродовж 30-ти хвилин після забору кров центрифугували. Зразки крові аналізувались у день забору або в межах 3-х діб після його проведення (зберігаючи центрифуговану сироватку за температури  $-20^{\circ}\text{C}$ ). За добу до забору крові пацієнти повинні були уникати значних фізичних навантажень.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0. Для перевірки на нормальність розподілу даних використовували критерій Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Вілка. За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA встановлювали вплив віку та статі на варіабельність показника  $\beta$ -СТХ. За допомогою тесту Шеффе оцінювали міжгрупові відмінності. Зв'язок між статтю, віком та рівнем  $\beta$ -СТХ у сироватці крові визначали за методом лінійної регресії. Отримані результати подані у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  - середнє значення,  $SD$  - стандартне відхилення. Різницю показників вважали вірогідною за умови  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

У результаті проведеного дослідження виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність  $\beta$ -СТХ у сироватці крові як у жінок ( $F = 15,48$ ,  $p < 0,00001$ ), так і в чоловіків ( $F = 11,73$ ,  $p < 0,00001$ ) (рис.1, табл.2).

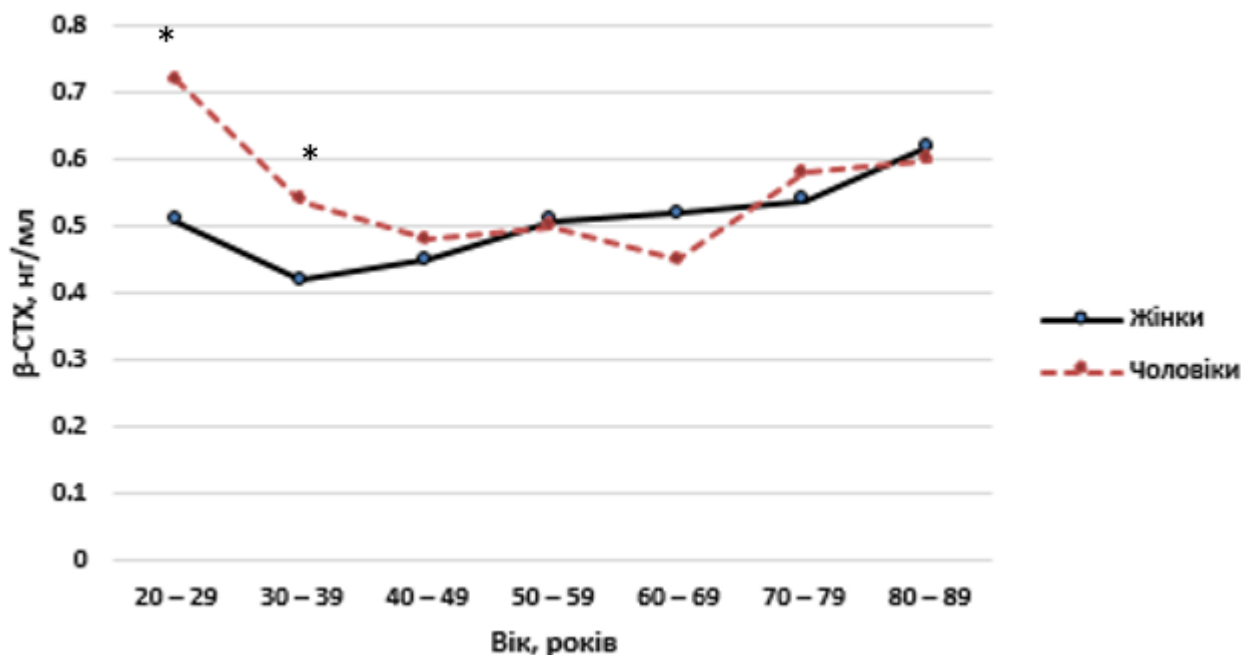


Рисунок 1. Рівень  $\beta$ -СТХ у чоловіків та жінок залежно від віку

Примітка:  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу;

\*  $p < 0,00001$

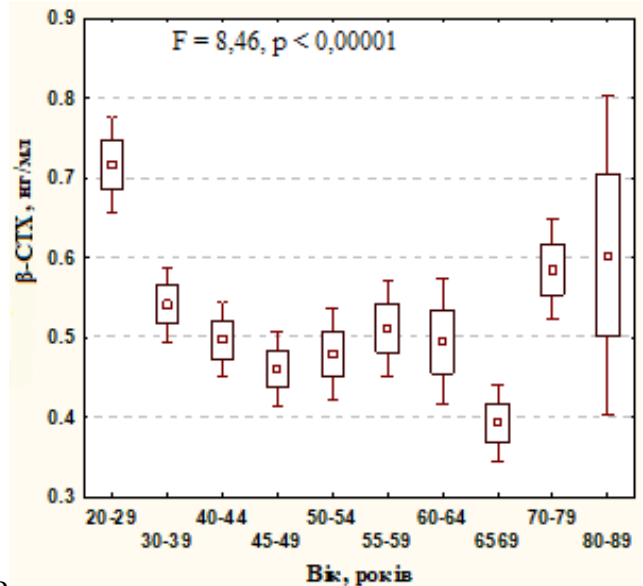
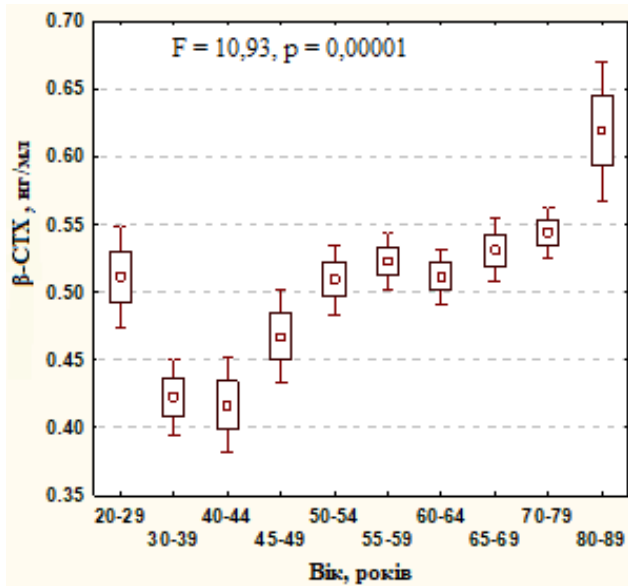
Таблиця 2. Рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок та чоловіків різного віку

Вік, роки	Жінки			Чоловіки		
	Середній вік, роки	Кількість осіб, n	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл	Середній вік, роки	Кількість осіб, n	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл
20-29	25,65 ± 2,54	156	0,51 ± 0,24	25,26 ± 2,54	81	0,72 ± 0,27
30-39	35,12 ± 2,87	281	0,42 ± 0,24	34,30 ± 2,85	115	0,54 ± 0,26
40-44	42,33 ± 1,37	154	0,42 ± 0,22	42,12 ± 1,27	59	0,49 ± 0,18
45-49	47,22 ± 1,38	208	0,47 ± 0,25	46,76 ± 1,38	68	0,46 ± 0,19
50-54	52,32 ± 1,36	389	0,51 ± 0,26	52,11 ± 1,30	57	0,50 ± 0,23
55-59	57,12 ± 1,38	651	0,52 ± 0,27	56,80 ± 1,28	62	0,51 ± 0,24
60-64	61,95 ± 1,40	678	0,51 ± 0,27	61,89 ± 1,41	57	0,49 ± 0,30
65-69	66,59 ± 1,38	580	0,53 ± 0,28	66,40 ± 1,29	45	0,39 ± 0,17
70-79	74,09 ± 2,77	857	0,54 ± 0,28	74,25 ± 2,98	73	0,58 ± 0,27
80-89	82,41 ± 2,40	169	0,62 ± 0,34	83,79 ± 2,83	14	0,60 ± 0,38
Всі	59,62 ± 13,64	4123	0,52 ± 0,27	49,54 ± 16,29	631	0,53 ± 0,26

Примітка:  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу.

При оцінюванні міжгрупових відмінностей у жінок за критерієм Шеффе (рис. 2 А) виявили достовірно нижчий рівень  $\beta$ -СТХ у вікових групах 30-39 років ( $0,42 \pm 0,24$ ,  $p < 0,00001$ ), 40-44 роки ( $0,42 \pm 0,22$ ,  $p < 0,000001$ ), 45-49 років ( $0,47 \pm 0,25$ ,  $p = 0,0005$ ), 50-54 роки ( $0,51 \pm 0,26$ ,  $p = 0,02$ ), 55-59 років ( $0,52 \pm 0,27$ ,  $p = 0,05$ ) та 60-64 роки ( $0,51 \pm 0,27$ ,  $p = 0,01$ ) у порівнянні з віковою групою 80-89 років ( $0,62 \pm 0,34$ ). Крім того, рівень  $\beta$ -СТХ був достовірно нижчим у осіб віком 30-39 років ( $0,42 \pm 0,24$ ) та 40-44 роки ( $0,42 \pm 0,22$ ) у порівнянні з особами віком: 50 – 54 роки ( $0,51 \pm 0,26$ ,  $p = 0,05$ ), 55 – 59 років ( $0,52 \pm 0,27$ ,  $p = 0,001$ ) та 60 – 64 роки ( $0,51 \pm 0,27$ ,  $p = 0,01$ ), 65 – 69 років ( $0,53 \pm 0,28$ ,  $p = 0,0003$ ), 70 – 79 років ( $0,54 \pm 0,28$ ,  $p = 0,000002$ ) та 80 – 89 років ( $0,62 \pm 0,34$ ,  $p < 0,000001$ ).

У осіб чоловічої статі (рис. 2 В) віком 20-29 років ( $0,72 \pm 0,27$ ) виявили достовірно вищий рівень  $\beta$ -СТХ у порівнянні з віковими групами 30-39 років ( $0,54 \pm 0,26$ ,  $p = 0,004$ ), 40-44 роки ( $0,49 \pm 0,18$ ,  $p = 0,001$ ), 45-49 років ( $0,46 \pm 0,19$ ,  $p = 0,00001$ ), 50-54 роки ( $0,50 \pm 0,23$ ,  $p = 0,0003$ ), 55-59 років ( $0,51 \pm 0,24$ ,  $p = 0,04$ ), 60-64 роки ( $0,49 \pm 0,30$ ,  $p = 0,001$ ) та 65-69 років ( $0,39 \pm 0,17$ ,  $p < 0,000001$ ). У осіб віком 65-69 років ( $0,39 \pm 0,17$ ) рівень  $\beta$ -СТХ був достовірно нижчим у порівнянні з особами 70-79 років ( $0,58 \pm 0,27$ ,  $p = 0,049$ ).



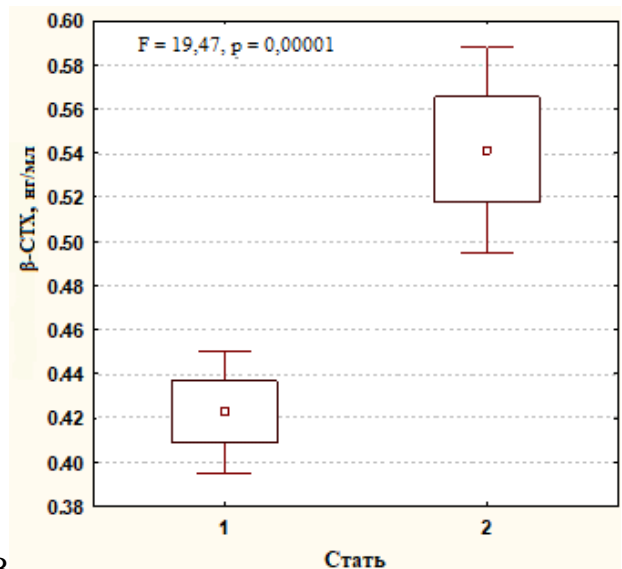
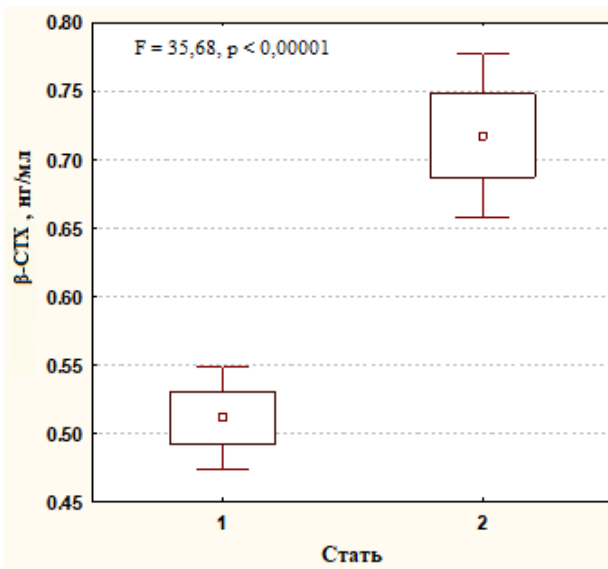
A

B

**Рисунок 2. Рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок та чоловіків різного віку за розподілом за десятиріччями (А) – жінки, (В) – чоловіки**

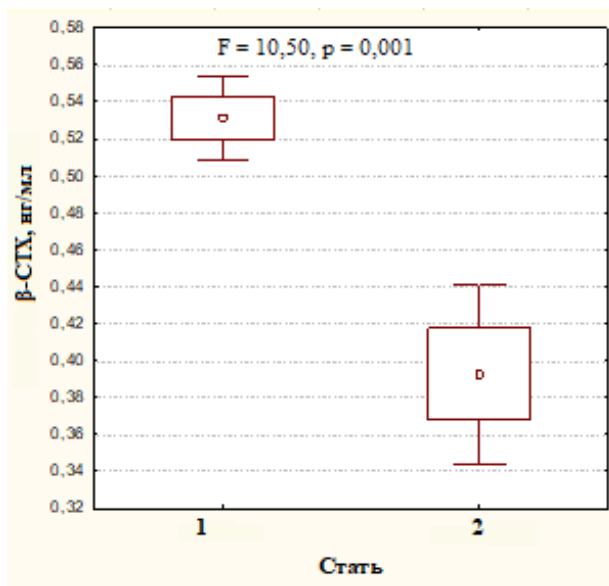
**Примітки:  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу;**

При вивченні впливу статі на рівень  $\beta$ -СТХ серед осіб різних вікових груп виявили достовірно нижчий рівень  $\beta$ -СТХ у жінок віком 20-29 ( $p < 0,000001$ ) та 30-39 років ( $p = 0,00001$ ) у порівнянні з чоловіками цього ж віку (рис. 3). Проте, жінки віком 65-99 років ( $p = 0,001$ ) мали достовірно вищий рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в порівнянні з чоловіками цієї ж вікової групи.



A

B



С

**Рисунок 3. Рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок та чоловіків різного віку за розподілом за десятиріччями (1) – жінки, (2) – чоловіки**

**Примітки:  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу; А – особи віком 20-29 років, В – 30-39 років, С – 65-69 років.**

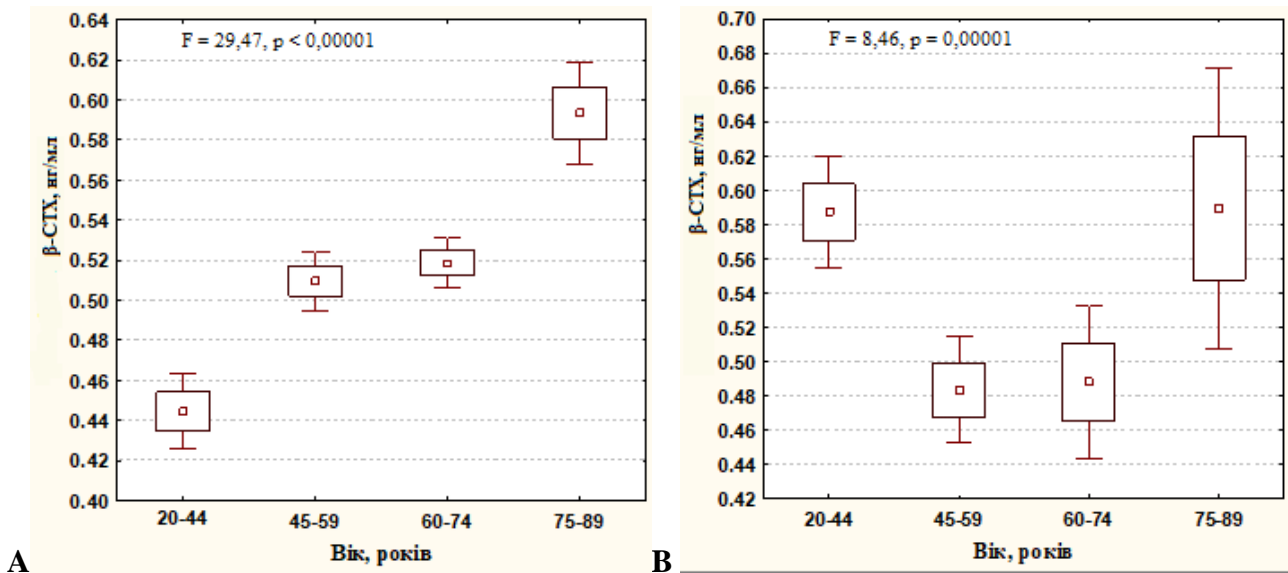
Результати обстежених осіб відповідно до геронтологічної класифікації віку представлені в таблиці 3.

**Таблиця 3. Рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок і чоловіків відповідно до геронтологічної класифікації**

Вік, років	Жінки			Чоловіки		
	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень $\beta$ -СТХ, нг/мл
<b>20-44</b>	34,50 ± 6,56	591	0,44 ± 0,24	33,24 ± 6,72	255	0,59 ± 0,26
<b>45-59</b>	54,98 ± 3,94	1248	0,50 ± 0,26	51,72 ± 4,40	187	0,48 ± 0,22
<b>60-74</b>	66,23 ± 4,25	1730	0,52 ± 0,27	66,13 ± 4,29	142	0,49 ± 0,27
<b>75-89</b>	78,46 ± 3,16	554	0,59 ± 0,31	79,13 ± 3,59	47	0,59 ± 0,29

**Примітка:  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу**

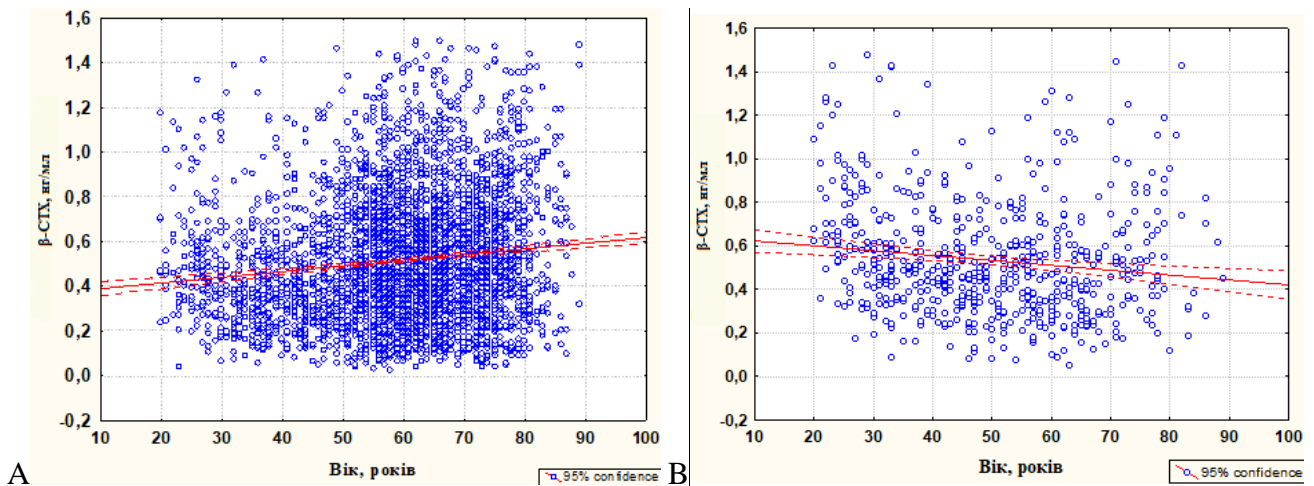
Відповідно до розподілу обстежених осіб за геронтологічною класифікацією віку (рис. 4), рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові був достовірно вищим у чоловіків віком 20-44 роки ( $p = 0,00002$ ) порівняно з жінками цього ж віку на 25%.



**Рисунок 4.** Рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові в жінок та чоловіків різного віку відповідно до геронтологічної класифікації (А) – жінки, (В) – чоловіки

**Примітки:**  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу;

За результатами регресійного аналізу виявлено достовірне підвищення рівня  $\beta$ -СТХ з віком у жінок ( $p < 0,00001$ ). У той же час у чоловіків спостерігали достовірний негативний зв'язок, що свідчив про зниження рівня  $\beta$ -СТХ з віком ( $p = 0,0004$ ) (рис. 5).



**Рисунок 5.** Кореляційний та регресійний аналіз зв'язку між віком обстежених та рівнем  $\beta$ -СТХ у сироватці крові (А) - жінки, (В) - чоловіки

**Примітки:**  $\beta$ -СТХ - карбокситермінальний телопептид колагену I типу;

**А.**  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,364 + 0,003 * \text{Вік (років)}$ , ( $r = 0,13$ ,  $t = 8,24$ ,  $p < 0,00001$ )

**В.**  $\beta$ -СТХ (нг/мл) =  $0,645 - 0,002 * \text{Вік (років)}$ , ( $r = - 0,14$ ,  $t = - 3,56$ ,  $p = 0,0004$ )

#### Обговорення результатів дослідження.

За оптимальних фізіологічних умов процес резорбції кісткової тканини займає близько 10-ти днів, а формування – приблизно 3 місяці [2]. У літературі є велика кількість



даних, яка підтверджує суттєвий вплив модифікованих та немодифікованих факторів ризику на рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові.

Концентрація  $\beta$ -СТХ у крові має високу циркадну варіабельність, яка зберігається у осіб різних етнічних груп та національностей. Амплітуда коливання його рівня впродовж доби становить від 40% до 66%, досягаючи свого піку в ранкові години - між 2:00 та 5:00 та найнижчого значення в період між 11:00 та 14:00 [10].

Підвищення концентрації  $\beta$ -СТХ спостерігається впродовж 2 тижнів після настання перелому, а зниження відбувається протягом наступних 2-3-х місяців. Через 6 місяців він повертається до стабільного, близького до нормального, референтного рівня, хоча незначне підвищення залишається протягом першого року спостереження [11, 12].

При інтерпретації результатів  $\beta$ -СТХ слід враховувати вплив пори року на його концентрацію. Найвищі значення спостерігались навесні, а найнижчі - взимку [13], що пояснюють впливом рівня вітаміну D, концентрація якого у організмі безпосередньо залежить від сезону, на метаболізм КТ [14]. За результатами наших попередніх досліджень, найвищий рівень 25(OH)D у жителів України спостерігався в серпні ( $28,6 \pm 11,4$  нг/мл) та вересні ( $28,6 \pm 11,6$  нг/мл), а найнижчий - у лютому ( $23,1 \pm 11,6$  нг/мл) [15]. У центральній Європі концентрація 25(OH)D взимку коливається від 11 нг/мл у Польщі до 18 нг/мл у Естонії, а в літній час - від 18 нг/мл в Україні до 35 нг/мл в Угорщині [16]. У 81,8% населення України спостерігається дефіцит вітаміну D [17], в той час як у жителів країн Західної Європи дефіцит вітаміну D виявили у 40,4% обстежених осіб [18]. Разом із цим, середній рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові є вищим в осіб, які курять (приблизно на 8,3%), порівняно з особами, що не курять, цього ж віку [19].

Зниженню рівня сироваткового  $\beta$ -СТХ у межах 40% сприяє споживання їжі напередодні забору крові. Даний ефект їжі, ймовірно, спричинений роботою гормону із сімейства інкретинів (GLP-2 – глюкагоноподібного пептиду-2), концентрація якого підвищується після прийому їжі в 5-10 разів [9]. Як відомо, резорбція КТ посилюється вночі та знижується вдень після споживання їжі, що пояснюється наявними в літературі даними про взаємозв'язок між гомеостазом КТ та роботою шлунково-кишкового тракту (ШКТ) опосередкованою гормонами, які секретуються в кишківнику у відповідь на вживання їжі [20].

На 15-25% знижує концентрацію  $\beta$ -СТХ прийом оральних контрацептивів та на 8% - заняття спортом [10] [19]. У жінок, які на момент забору крові перебувають в овуляторній фазі менструального циклу (МЦ) (6–18 день МЦ), концентрація  $\beta$ -СТХ є нижчою в порівнянні з тими, що були на початку або наприкінці менструального циклу (0–5 та 19–28 дні МЦ) [19].

Рівень маркерів метаболізму КТ у молодих чоловіків зворотно пов'язаний з віком і є значно вищим у порівнянні з описаними в літературі референтними нормами для жінок репродуктивного віку [21]. Протягом життя концентрація  $\beta$ -СТХ у сироватці крові знижується на 31-58% - від 0,12 до 0,83 нг/мл у віці 25-29 років до 0,05-0,58 нг/мл у віці 75-79 років [22]. За результатами нашого дослідження, у чоловіків спостерігали достовірний негативний регресійний зв'язок між віком та рівнем  $\beta$ -СТХ, що свідчить про зниження його рівня з віком ( $p = 0,0004$ ). Рівень  $\beta$ -СТХ серед чоловіків 20-29 ( $0,72 \pm 0,27$ ) та 30-39 років ( $0,54 \pm 0,26$ ) є достовірно вищим у порівнянні з жінками цього ж віку ( $0,51 \pm 0,24$ ,  $p < 0,000001$  та  $0,42 \pm 0,24$ ,  $p < 0,000001$  відповідно). У чоловіків метаболізм КТ залишається високим після досягнення пікової кісткової маси й сягає найнижчого рівня лише у п'ятому - шостому десятиліттях [21]. У популяції українських чоловіків найнижча концентрація сироваткового  $\beta$ -СТХ виявлена в чоловіків віком 65-69 років ( $0,39 \pm 0,17$ ).

У популяції чоловіків молодого віку виявлено відносно сильну сімейну схожість метаболізму КТ незалежно від віку [21]. Спостерігається достовірна кореляція між маркерами метаболізму КТ (за винятком кісткової лужної фосфатази) серед братів, на противагу групі чоловіків, не пов'язаних між собою родинними зв'язками. Рівень маркерів метаболізму КТ корелює між собою серед близнюків обох статей, що свідчить про значний вплив спадковості на швидкість метаболізму КТ у близнюків. Сильна кореляція була також виявлена в дорослих близнюків, які проживають на різних територіях [23].

В літературі наведені дані, про те, що концентрація  $\beta$ -СТХ у сироватці крові суттєво варіює між країнами. У жінок віком 30-39 років, які проживають в різних країнах Європи, найвищий рівень  $\beta$ -СТХ був зафіксований у жительок Франції (0,34 нг/мл), а найнижчий – у мешканок Великобританії 0,29 нг/мл ( $p = 0,01$ ). Такі результати можна пояснити тим, що у Франції жінки мали значно нижчий середній показник індексу маси тіла (ІМТ), а рівень курців серед них був найвищий у порівнянні з жінками інших країн Європи [19]. Серед країн Азії середнє значення сироваткового  $\beta$ -СТХ у жінок в пременопаузальному періоді було найнижчим в Японії - до 0,099 нг/мл та найвищим - у Таїланді - 0,26 нг/мл [1].

У жінок цього ж віку, які проживають на території України, середній рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові є вищим ( $0,42 \pm 0,24$ ) у порівнянні з найвищими середньоєвропейськими показниками (у Франції), що на нашу думку, може бути пов'язаним з більш пізнім настанням менопаузи у країнах Європи. Адже середній вік менопаузи серед жінок, які проживають у Європі становить 54 роки [22], що є вищим в порівнянні із середнім віком по Україні - 48,7 років [24]. Референтні інтервали для жінок віком 30-54 роки, які перебувають у перименопаузальному періоді складають від 0,05 до 0,67 нг/мл [22].

У здорових жінок з настанням менопаузи концентрація маркерів метаболізму КТ у сироватці крові зростає порівняно з жінками репродуктивного віку [9, 22] і достовірно

збільшується з віком у подальшому [14]. У жінок літнього та старечого віку (понад 70 років) спостерігаються значно вищі концентрації СТХ у порівнянні з жінками 60-69 років [25]. Проте є дослідження, в яких рівень  $\beta$ -СТХ знижувався в жінок віком понад 70 років [22, 26]. За результатами нашого дослідження концентрація  $\beta$ -СТХ підвищувалася в жінок 50 – 54 років ( $0,51 \pm 0,26$ ) порівняно з молодшими віковими групами з подальшим підвищенням у віці 65 – 69 років ( $0,53 \pm 0,28$ ), 70 – 79 років ( $0,54 \pm 0,28$ ) та 80 – 89 років ( $0,62 \pm 0,34$ ).

Дефіцит естрогенів, який є причиною менопаузи призводить до генералізованого дисбалансу між формуванням та резорбцією КТ у вигляді збільшення інтенсивності ремоделювання. Воно зберігається протягом певного часу після настання менопаузи й пов'язане із прискореною втратою КТ [6]. Серед жінок постменопаузального періоду (50-79 років), які проживають у Німеччині, рівень  $\beta$ -СТХ у сироватці крові знаходиться в межах 0,09-1,05 нг/мл [22]. У жінок Китаю концентрація  $\beta$ -СТХ варіює між містами держави в межах 37% - від 0,25 нг/мл до 0,395 нг/мл [1]. На нашу думку, така варіація в межах однієї держави вказує на необхідність подальшого вивчення регіональних особливостей концентрації маркерів метаболізму в межах нашої країни та створення відповідних референтних норм.

### **Висновки**

Виявили зв'язок рівня  $\beta$ -СТХ у сироватці крові з віком: у чоловіків він достовірно знижується з віком, у жінок - достовірно підвищується. У молодих чоловіків віком 20-44 роки та жінок віком 65-69 років концентрація  $\beta$ -СТХ була достовірно вищою порівняно з особами протилежної статі цього ж віку. Отримані нами результати рівня  $\beta$ -СТХ у практично здорових осіб різного віку, які проживають на території нашої країни, можуть бути використані як референтні показники для населення України.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Рефератные уровни карбокситерминального телопептида коллагена I типа в сыворотке крови у жителей Украины разного возраста и пола**

**Поворознюк В. В., Заверуха Н. В., Солоненко Т. Ю., Мусиенко А. С.**

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины»,

Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, Киев, Украина.

**Резюме.** Целью исследования является определение референтного уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа ( $\beta$ -СТХ) в сыворотке крови у практически здоровых мужчин и женщин разного возраста, проживающих на территории Украины.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 4754 лица, в возрасте 20-89 лет, 4123 женщин (средний возраст  $59,6 \pm 13,6$ ) и 631 мужчина (средний возраст  $49,5 \pm 16,3$ ). Всех участников распределили по возрасту на 7 групп по десятилетиям (от 20 до 89 лет), и три возрастных группы 40-49, 50-59 и 60-69 лет дополнительно разделили на подгруппы по пятилетиям. Также распределение пациентов проводили по геронтологической классификации возраста на 4 группы: молодой возраст – 20-44 года, средний – 45-59 лет, пожилой – 60-74 года и старческий возраст – 75-89 лет. Концентрацию  $\beta$ -СТХ определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа "ECLIA" на анализаторе cobas e 411.

**Результаты.** Определено достоверное влияние возраста на вариабельность  $\beta$ -СТХ в сыворотке крови: достоверное повышение уровня  $\beta$ -СТХ с возрастом у женщин ( $p < 0,00001$ ) и снижение у мужчин ( $p < 0,00001$ ). Достоверно более низкий уровень  $\beta$ -СТХ обнаружили у женщин в возрасте 20-29 ( $p < 0,00001$ ) и 30-39 лет ( $p < 0,00001$ ) по сравнению с мужчинами данного возраста. Однако, у женщин 65-69 лет ( $p = 0,001$ ) выявили достоверно более высокий уровень  $\beta$ -СТХ в сыворотке крови по сравнению с мужчинами этой же возрастной группы.

**Выводы.** Обнаружили связь уровня  $\beta$ -СТХ в сыворотке крови с возрастом: у мужчин он достоверно снижается с возрастом, у женщин - достоверно повышается. У молодых мужчин в возрасте 20-44 года и женщин в возрасте 65-69 лет концентрация  $\beta$ -СТХ была достоверно выше по сравнению с лицами противоположного пола этого же возраста. Полученные нами результаты уровня  $\beta$ -СТХ у практически здоровых лиц разного возраста, проживающих на территории нашей страны, могут быть использованы как референтные показатели для населения Украины.

**Ключевые слова:** маркеры метаболизма костной ткани, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ -СТХ), возраст, пол.

### **Reference intervals of serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen in Ukrainian population of different age and gender**

Povoroznyuk VV, Zaverukha NV, Solonenko TY, Musiienko AS

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ukrainian Scientific-Medical Center of Osteoporosis Problems, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The aim of the study is to determine the reference intervals of carboxy-terminal

telo peptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX) in serum of healthy males and females of different ages living in Ukraine.

**Materials and methods.** The study included 4754 individuals aged 20-89 years (4123 women (mean age  $59.6 \pm 13.6$ ) and 631 men (mean age  $49.5 \pm 16.3$ )). All participants were divided into 7 groups by age decades (from 20 to 89 yrs), and three groups 40-49, 50-59 and 60-69 yrs, additionally were divided into subgroups by five years. Also, the patients were divided according to the gerontological classification of age into 4 groups: young age – 20-44 yrs, middle age 45-59 yrs, elderly 60-74 yrs, and old 75-89 yrs. The concentration of  $\beta$ -CTX was determined in the serum by electrochemiluminescence immunoassay ECLIA on the cobas e 411 analyzer.

**Results.** We have detected significant effect of age on serum  $\beta$ -CTX variability: a significant increase in  $\beta$ -CTX levels with age in women ( $F = 15.48$ ,  $p < 0.00001$ ), and a decrease in men ( $F = 11.73$ ,  $p < 0.00001$ ). Significantly lower levels of  $\beta$ -CTX were found in women aged 20-29 ( $F = 35.68$ ,  $p < 0.00001$ ) and 30-39 years ( $F = 19.47$ ,  $p = 0.00001$ ) compared to men of the same age. However, women 65-69 years ( $F = 10.50$ ,  $p = 0.001$ ) had significantly higher serum  $\beta$ -CTX levels compared to men of the same age group.

**Conclusions.** Serum  $\beta$ -CTX levels have been associated with age: in men it decreases significantly with age, in women - increases significantly. In young men aged 20-44 years and women aged 65-69 years, the concentration of  $\beta$ -CTX was significantly higher compared with those of the opposite sex but the same age. The results of  $\beta$ -CTX serum levels in practically healthy men and women of different ages living in our country can be used as reference intervals for the Ukrainian population.

**Keywords:** bone turnover markers, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX), age, gender.

### Список літератури

1. Rathnayake H, Lekamwasam S, Wickramatilake C, Lenora J (2020) Variation of urinary and serum bone turnover marker reference values among pre and postmenopausal women in Asia: a systematic review. *Arch Osteoporos* 15:57. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00722-7>
2. Shetty S, Kapoor N, Bondu J, et al (2016) Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 20:846–852. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192914>
3. Ryabenko T V. (2020) Modern Aspects of Bone Tissue Reparative Regeneration and Analysis of Bone Metabolism Indices. *Ukr J Med Biol Sport* 5:89–97. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.089>
4. Seibel MJ (2005) Biochemical Markers of Bone Turnover Part I : Biochemistry and Variability. 26:97–122

5. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al (2014) A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* 94:560–567.  
<https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>
6. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al (2011) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int* 22:391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
7. Povoroznyuk V, Grigorieva N, Povoroznyuk V (2013) Ultrasonic densitometry in the estimation of structural – and - functional state of bone tissue. *PAIN, JOINTS, SPINE* 12:5–12
8. Hochberg MC, Silverman SL, Barr CE, Miller PD (2010) The Utility of Changes in Serum Levels of C-Terminal Telopeptide of Type I Collagen in Predicting Patient Response to Oral Monthly Ibandronate Therapy. *J Clin Densitom* 13:181–189.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2010.01.007>
9. Eastell R, Szulc P (2017) Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:908–923. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)
10. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, et al (2017) Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int* 28:2541–2556.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>
11. Ivaska KK, Gerdhem P, Åkesson K, et al (2007) Effect of fracture on bone turnover markers: A longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res* 22:1155–1164. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070505>
12. Yan J, Liu HJ, Li H, et al (2017) Circulating periostin levels increase in association with bone density loss and healing progression during the early phase of hip fracture in Chinese older women. *Osteoporos Int* 28:2335–2341. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4034-z>
13. Chubb SAP, Byrnes E, Manning L, et al (2015) Reference Intervals for Bone Turnover Markers and Their Association With Incident Hip Fractures in Older Men: The Health In Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 100:90–99. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2646>
14. Gossiel F, Finigan J, Jacques R, et al (2014) Establishing reference intervals for bone turnover markers in healthy postmenopausal women in a nonfasting state. *Bonekey Rep* 3:1–7. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.68>
15. Povoroznyuk VV, Pludowski P, Holick M, et al (2017) 25-hydroxy vitamin D levels, vitamin D deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *Pain Joints Spine* 7:80–88. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.3.2017.116858>
16. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, et al (2014) Vitamin D status in central Europe. *Int J Endocrinol* 2014:.. <https://doi.org/10.1155/2014/589587>

17. Povoroznyuk V, Balatska N (2013) Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. *Reprod Endocrinol* 5:7–13
18. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al (2016) Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr* 103:1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
19. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al (2009) Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* 24:389–397. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080703>
20. Schiellerup SP, Skov-Jepesen K, Windeløv JA, et al (2019) Gut hormones and their effect on bone metabolism. Potential drug therapies in future osteoporosis treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:1–13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00075>
21. Verroken C, Zmierczak HG, Goemaere S, et al (2018) Bone Turnover in Young Adult Men: Cross-Sectional Determinants and Associations With Prospectively Assessed Bone Loss. *J Bone Miner Res* 33:261–268. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3303>
22. Michelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, et al (2013) Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone* 57:399–404. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.010>
23. Nagy H, Feyt C, Chapurlat R, Szulc P (2013) Familial resemblance of bone turnover rate in men aged 40 and over-the minos study. *J Bone Miner Metab* 31:222–230. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0408-7>
24. Povoroznyuk V, Grigorieva N (2005) Menopause and osteoporosis. *Mystetstvo likuvannya* 26:1-4 (In Ukrainian)
25. Jenkins N, Black M, Paul E, et al (2013) Age-related reference intervals for bone turnover markers from an Australian reference population. *Bone* 55:271–276. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.04.003>
26. Li M, Li Y, Deng W, et al (2014) Chinese Bone Turnover Marker Study: Reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender. *PLoS One* 9:5–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103841>

### **Information about authors**

**Vladyslav Povoroznyuk:** Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine, email: [okfpodac@ukr.net](mailto:okfpodac@ukr.net) ORCID ID: 0000-0002-8855-482X

**Nataliia Zaverukha:** Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-0181-2794

**Tetiana Solonenko:** Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8443-4898>

**Anna Musienko:** Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1672-1991

Для кореспонденції: Поворознюк Владислав Володимирович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська 67, Київ 04114, Україна, email: [okfpodac@ukr.net](mailto:okfpodac@ukr.net); номер телефона +380 (44) 254-1550.

For correspondence: Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, Professor, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv 04114, Ukraine; email: [okfpodac@ukr.net](mailto:okfpodac@ukr.net); telephone number +380 (44) 254-1550