

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.71-007.234-008.9+575.191

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13

## Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе

Л.В. Васильева, Е.Н. Беззубцева, Е.В. Гостева, Е.Ф. Евстратова

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия*

Остеопороз — это прогрессивное мультифакториальное системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к возникновению низкоэнергетических переломов и ухудшающее качество жизни индивидуумов. К факторам риска развития остеопороза относят курение, которое за счёт ингибирования всасывания кальция в кишечнике не только способствует развитию снижению плотности костной ткани, но и является предиктором возникновения бронхолегочной патологии. Развивающееся при хронической обструктивной болезни легких системное воспаление, связанное с выработкой интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , стимулирует остеокластопосредованную резорбцию костной ткани, а низкий уровень остеопротегерина замыкает порочный круг. В клинической практике требуется определение маркеров резорбции костной ткани. Это и тартрат-резистентная кислая фосфатаза, 5 $\beta$  фракция которой сигнализирует об окончании процесса резорбции; это и гидроксипиридиновые сшивки (пиридолин (PYD) и деоксипиридолин), придающие стабилизацию молекуле костного коллагена. В развитии остеопороза не последнюю роль играют и генетические факторы. Наличие генотипа GG или аллеля G полиморфизма 283 A> G (BsmI) гена VDR является предиктором остеопороза поясничных позвонков L1-L4. Замена цитозина на тимин (C> T) в экзоне 17 гена кальцитонина (CALCR) в положении 1340 ведёт к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости. Но наиболее филогенетически древним механизмом регуляции развития и поддержания гомеостаза тканей за счёт контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток является сигнальный путь Wnt (СП-Wnt). Изменения в передаче сигнала Wnt, наблюдаемые при генетических мутациях, вызывают различные заболевания скелета человека. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, PubMed, Web of Science.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопротегерин, полиморфизм генов, обзор.

**Для цитирования:** Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Гостева Е.В., Евстратова Е.Ф. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.

**Контактное лицо:** Беззубцева Екатерина Николаевна, bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

## The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis

L.V. Vasilyeva, E.N. Bezzubtseva, E.V. Gosteva, E.F. Evstratova

*N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

Osteoporosis is a progressive multifactorial systemic disease of the skeletal system characterized by the damage of the microarchitectonics of the bone tissue, which leads to the occurrence of low-energy fractures and impairment of the quality of life of individuals. The risk factors for the development of osteoporosis include smoking, which inhibits calcium absorption in the intestine and not only contributes to the reduction of bone density but also acts as a predictor of bronchopulmonary pathology. The systemic inflammation that develops in patients with chronic obstructive pulmonary disease, associated with the production of interleukins (IL)-6, IL-1, IL-8, and tumor necrosis factor –  $\alpha$ , stimulates osteoclast-mediated bone resorption and a low level of osteoprotegerin closes the circle. In clinical practice, the determination of markers of bone resorption is required. This is a tartrate-resistant acid phosphatase, the 5 $\beta$  fraction of which signals the end of the resorption process; these are hydroxypyridine crosslinks – pyridoline (PYD) and deoxypyridoline, that stabilize the bone collagen molecule. Genetic factors also play an important role in the development of osteoporosis. The presence of the GG genotype or the G allele of the 283 A> G polymorphism (BsmI) of the VDR gene is a predictor of osteoporosis of the lumbar vertebrae L1-L4. The substitution of cytosine for thymine (C> T) in exon 17 of the calcitonin gene (CALCR) at position 1340 leads to the substitution of the amino acid proline (CCG) for leucine (CTG) at position 463 of the receptor protein molecule and affects bone density. But the most phylogenetically ancient mechanism for regulating the development and maintenance of tissue homeostasis by controlling cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis is the Wnt signaling pathway (SP-Wnt). Alterations in Wnt signaling observed in cases

of genetic mutations cause various diseases of the human skeleton. A systematic literature search was carried out using the Scopus, PubMed, Web of Science databases.

**Keywords:** osteoporosis, osteoprotegerin, gene polymorphism, review.

**For citation:** Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Gosteva E.V., Evstratova E.F. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):6-13. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.

**Corresponding author:** Ekaterina N. Bezzubtseva bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

**О**стеопороз — прогредиентное мультифакториальное системное поражение опорно-двигательного аппарата, проявляющееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к хрупкости кости и возникновению переломов [1].

По данным ВОЗ, приблизительно 75 млн человек во всем мире страдают остеопорозом. Основную группу риска (примерно 80%) составляют женщины в постменопаузальном периоде, то есть болезнь связана с возрастным изменением обменных процессов, поэтому риск её развития необходимо определять уже после 45 лет. В индустриально развитых странах распространён сенильный остеопороз, который одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин после 70 лет. Не уступает ему вторичный остеопороз, возникающий на фоне различной патологии или являющийся лекарственно индуцированным. Предполагают, что число переломов за год шейки бедра в мире увеличится с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн. к 2050 г. [2].

Факторы риска развития остеопороза можно разделить на генетически обусловленные (немодифицируемые) и модифицируемые. Роль наследственной предрасположенности не вызывает сомнения так же, как и влияние внешних факторов, таких как дефицит витамина Д, недостаток белка в пище, гиподинамия, низкая масса тела, глюкокортикоидная терапия, нарушение функции внешнего дыхания, курение [3].

Табакокурение увеличивает возникновение остеопоретических переломов различной локализации в 1,29 раз, перелома шейки бедра — в 1,8 раз [4] путём нарушения костеобразования в результате костной резорбции за счет снижения всасывания кальция в кишечнике [5]. Плотность костной ткани у курящих (более 20 пачек/лет) на 12% ниже по сравнению с некурящими [6], а риск переломов позвоночного столба и бедренной кости у курящих превышает таковой у некурящих. Причём у бывших курильщиков показатели минеральной плотности костной ткани Т были на 0,064 единицы выше за каждые 10 лет ремиссии [7]. Табакокурение не только способствует снижению плотности костной ткани, но и является предиктором возникновения бронхолегочной патологии, которая в свою очередь запускает формирование пульмоногенных остеопений.

Частота встречаемости остеопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет, по разным данным, от 60 до 75,9%. Было обследовано 95 пациентов с ХОБЛ (30 женщин, 65 мужчин), средний возраст которых составил  $54,2 \pm 1,4$  года, длительность болезни — от 4 до 22 лет. Нарастание степени снижения ОФВ1 сопровождалось закономерным уменьшением плотности костной ткани ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,01$ ) [8].

Возникающее при ХОБЛ системное воспаление, связанное с выработкой интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), стимулирует остеокластопосредованную резорбцию костной ткани [9]. Помимо указанных провоспалительных цитокинов в последние годы большое внимание уделяется факторам, объединённым в систему «остеопротегерин (ОПГ) — лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$ » и регулирующим костную резорбцию в норме и патологии [10].

Остеопротегерин — это гликопротеин, относящийся к семейству фактора некроза опухоли TNF и секретируемый клетками остеобластического ряда [11]. Механизм его действия заключается в нейтрализации лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa\text{B}$ )-RANKL. Таким образом блокируется взаимодействие между активатором рецептора NF- $\kappa\text{B}$ -RANK и его лигандом RANKL на поверхности преостеокластов, тем самым ингибируется заключительная стадия дифференцировки остеокластов и костная резорбция [12]. В наблюдении на 55 пациентах, страдающих ХОБЛ, у 43 был диагностирован остеопенический синдром: уровень ОПГ в сыворотке крови был ниже, чем в контроле и с утяжелением стадии ХОБЛ отмечался более низкий уровень ОПГ, а также отмечалась обратная корреляционная зависимость между уровнем TNF- $\alpha$  и МПК, при этом содержание TNF- $\alpha$  позитивно коррелировало с уровнем  $\beta$ -CrossLaps [10].

$\beta$ -CrossLaps — С-концевые телопептиды, образующиеся при разрушении коллагена I типа, который составляет 90% органического матрикса кости. В норме небольшие фрагменты коллагена, образовавшиеся при деградации кости, поступают в кровь и выводятся почками. При остеопорозе же коллаген I типа разрушается в большом объёме, поэтому количество фрагментов коллагена в крови возрастает [13-14]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается резкое увеличение концентрации CrossLaps (СL-компонента С-терминального телопептида коллагена I типа) почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой [8].

Маркеры распада представлены устойчивой к тартрату кислой фосфатазой (ТрКФ) (остеокласт-регулирующим белком) и свободными продуктами деградации коллагена I типа — пиридолином (PYD), дезоксипиридолином (DPD), N-терминальным телопептидом, поперечно-связанным С-телопептидом [15].

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, относящаяся к семейству кислых фосфатаз, с 1959 г. является цитохимическим маркером функции остеокластов [16, 17]. Действие её заключается в осуществлении трансцеллюлярного транспорта микропузырьков с продуктами

деградации кости [18,19,20]. На данный момент насчитывают пять различных форм этого фермента, причём они продуцируются как тканями (селезённой, костной тканью, предстательной железой), так и клетками (тромбоцитами, эритроцитами, макрофагами). Все пять изоформ подавляются L(+)-гартратом, кроме одной — изофермента-5. Выделяют две разновидности ТрКФ-5 — 5 $\alpha$ , содержащую сиаловую кислоту и экспрессируемую макрофагами, и 5 $\beta$ , которая синтезируется исключительно остеокластами, отражает напрямую их активность и измеряется колориметрическим методом [21, 22]. К тому же ТрКФ-5 $\beta$  дефосфолирует остеопоптин, костный сиалопротеин, нарушает их связь с интегринами  $\alpha_v\beta_3$  и сигнализирует об окончании процесса резорбции [21].

Стабилизацию молекуле костного коллагена придают гидроксипиридинозные сшивки пиридолин (PYD) и деоксипиридолин (PDP), формирующиеся во время экстрацеллюлярного созревания коллагена [23]. Во время дезорганизации костной ткани поперечные сшивки разрушаются, а их фрагменты попадают в кровотоки и фильтруются в мочу. [24,25]. Стоит отметить, что уровень сшивок отражает деградацию только зрелого коллагена, а не вновь образованного, и содержание пиридолина и деоксипиридолина не зависит от характера питания. PYD и PDP имеют высокий аффинитет к скелетным тканям. Несмотря на то, что пиридолин обнаруживается в хрящевой ткани, связочном аппарате, сосудах, а деоксипиридолин преимущественно в кости и дентине, их обнаружение свидетельствует о деструкции именно костной ткани, потому как уровень метаболизма выше в кости, чем в вышеперечисленных тканях. Определение данных сшивок на современном этапе возможно высокочувствительным методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и колонкой диоксида кремния [26].

Радиоиммунологический же метод нашел свое применение в определении уровня аминокислотных терминальных телопептидов (NTX(NTP) и СТР(CTX) соответственно), которые представляют собой концевые участки молекулы коллагена. СТР (CTX) имеют в крови четыре изоформы ( $\alpha$ -L форма,  $\beta$ -изомерный пептид ( $\beta$ -L)), а также  $\alpha$ - и  $\beta$ - D-изомеры. Измерение NTX(NTP) основывается на оценке моноклональных антител к антигенной детерминанте  $\alpha$ -2 цепи коллагена. Определение этих форм даёт информацию о возрастных изменениях метаболизма скелета как здоровых людей, так и пациентов с болезнями соединительной ткани [27].

Нарушение формирования коллагена в костной ткани в виде уменьшения количества перекрестных сшивок цепей коллагена обнаружено в исследованиях *in vivo* и *in vitro* у лиц с высоким уровнем гомоцистеина [28]. В исследовании [29] Hordaland Homocysteine Study, которое включало 2639 женщин и 2127 мужчин в возрасте от 65 до 67 лет, выявлено увеличение риска переломов бедренной кости у женщин с высоким уровнем гомоцистеина ( $\geq 15$  мкмоль/л) по сравнению с низким уровнем ( $< 9$  мкмоль/л). Это объясняется тем, что гипергомоцистеинемия, которая может быть обусловлена полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы, МТНFR (тип С677Т: ТТ), оказывает губительное воздействие на нервные, сосудистые эндотелиальные клетки, остеобласты и остеокласты путем

усиления окислительного стресса, повышения уровня конечных продуктов гликирования, приводящих к снижению прочности кости [30,31].

В поддержании адекватной минерализации костной ткани и скелетообразования трудно переоценить значение витамина D (VD), который регулирует более 2000 генов в организме человека [32]. В коже под воздействием ультрафиолетового света с длиной волны 290–315 нанометров из 7-дегидрохолестерина образуется витамин D<sub>3</sub>, в растениях же путём преобразования эргостерола синтезируется витамин D<sub>2</sub>. Поступающий с пищей и синтезируемый в коже VD подвергаются ряду превращений сначала в печени под воздействием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP 27A1) и микросом (CYP2R1) с образованием кальцидиола и эргокальцитриола. В проксимальных отделах канальцев почек данные молекулы превращаются в кальцитриол и эргокальцитриол — активные гормональные формы витамина D. Замечено, что интенсивность образования активных форм напрямую зависит от уровня белка, связывающего витамин D, и альбумина, которые синтезируются в печени и осуществляют транспортировку метаболитов VD. Из этого следует вывод, что нарушение белково-синтетической функции печени приводит к дефициту транспортных белков, и, как следствие, к дефициту VD и остеопении [32, 33].

Как уже было отмечено выше, завершающий этап активации метаболитов VD происходит в почках. Данный процесс катализируется митохондриальным ферментом семейства цитохром P450 1-альфа-гидроксилазой (CYP 27B1). Активность CYP 27B1 и синтез VD почками стимулируется паратиреоидным гормоном и инсулиноподобным фактором роста. Именно от уровня 1-альфа-гидроксилазы будут зависеть механизмы резистентности к витамину D, потому как кальцидиол, конвертируемый CYP 27B1 в кальцитриол, необходим для связи с рецепторами витамина D в органах-мишенях для формирования генного ответа путем образования X-рецепторного комплекса, вызывающего экспрессию в эпителии кишечника кальциевых катионных каналов [34].

Влияние генетической составляющей в развитии снижения плотности костной ткани было изучено в ряде работ [13, 34, 35,36]. Одним из генов-кандидатов возникновения остеопороза является полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR). Данный ген локализован в хромосоме 12q13.11 и содержит в себе целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм BsmI. Были обследованы 525 женщин [35] в постменопаузальном возрасте (38–88 лет). В исследовании [35] ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A > G (BsmI) гена VDR было прослежено, что наличие генотипа GG или аллеля G полиморфизма 283 A > G (BsmI) гена VDR является предиктором остеопороза поясничных позвонков L1-L4. Однако взаимосвязи данного полиморфизма со снижением плотности костной ткани проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья прослежено не было. Это несоответствие можно объяснить тем, что в области проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья преобладает губчатое вещество, а в области поясничных позвонков — трабекулярное.



Полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR) также рассматривается как генетический предиктор возникновения остеопороза [37]. Кальцитонин — гормон, синтезирующийся в парафолликулярных клетках щитовидной железы и регулирующий обмен кальция и фосфора в организме. Костная ткань является для кальцитонина органом-мишенью, а торможение резорбции кости — основным действием. CALCR занимает положение 7q21.3 и кодирует изоформу-1 высокочувствительного рецептора для гормона кальцитонина. Замена цитозина на тимин (C>T) в экзоне 17 гена CALCR в положении 1340 ведёт к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости [38, 39]. Достоверно установлено, что аллель С полиморфизма гена CALCR ведёт к снижению плотности кости, а риск остеопороза при данном полиморфизме зависит от физиологического состояния организма (подростки, беременные или кормящие женщины) [37].

К генам ремоделирования костной ткани также относятся ген лактазы LCT (LPH) 13910 T>C и ген коллагена COL1A1 2046 G>T [36]. Функция гена LCT (LPH) заключается в кодировании аминокислотной структуры фермента лактазы, который синтезируется в тонкой кишке и является необходимым для расщепления лактозы (молочного сахара). Обычно данный фермент функционирует у детей, а у взрослых перестаёт вырабатываться, что ведёт к расстройствам кишечника вследствие неусвоения лактозы. Мутация на участке LCT (LPH) 13910 приведёт к нарушению в регуляции транскрипционной активности гена лактазы, причем нормальный вариант полиморфизма С коррелирует со снижением выработки лактазы у взрослых, а мутантный Т — с её сохранением. Поэтому гомозиготы по аллели С не могут усваивать лактозу, а гомозиготы по аллели Т способны к её усвоению. Лица женского пола в постменопаузальном периоде, имеющие аллель С, подвержены развитию остеопороза и требуют назначения препаратов кальция [36].

Роль COL1A1 заключается в кодировании белковой очередности альфа-1 цепи коллагена I типа. Многоморфность COL1A1 характеризуется замещением нуклеотида гуанина на тимин, что ведёт к нарушению сайта связывания для фактора транскрипции в области первого интрона. У обладателей аллели Т (особенно гомозигот) данного полиморфизма развивается идиопатический остеопороз. Гетерозиготы по аллели G/T имеют более низкую минеральную плотность костной ткани, нежели гомозиготы G/G [36]. Были обследованы 97 женщин с остеопорозом (49 русских, 48 буряток в возрасте от 50 до 80 лет). В группе буряток происходило накопление рецессивного аллеля А гена VDR — Bsm1 c.IVS7G>A, который у индивидуумов повышает риск развития остеопороза. Аллель С полиморфизма (LCT) -13910 T>C ассоциирован с развитием ОП среди представительниц бурятской национальности. Женщины бурятской национальности при наличии аллеля А гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, аллеля С гена лактазы LCT -13910 T>C имеют более высокий риск развития ОП, чем русские женщины. Генотипы G/T и T/T полиморфизма гена COL1A 12046 G->T связаны

с развитием остеопороза среди представительниц обеих национальностей.

Однако особую роль в регуляции костного гомеостаза занимает один из древнейших филогенетически сложившихся механизмов — Wnt сигнальный путь (СП-Wnt), который осуществляет контроль над костной тканью за счет влияния на процессы дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, стимуляции репликации преosteобластов, ингибирования апоптоза остеобластов и остеоцитов [40,41,42].

Первые упоминания о роли СП- Wnt в регуляции костной плотности появились в 2001 г., когда был найден ключ к разгадке такого синдрома остеопороза, как псевдоглиома, характеризующегося сочетанием снижения минеральной плотности костной ткани, отслойкой сетчатки и катарактой. Развитие данного синдрома наследуется по аутосомно-рецессивному типу вследствие мутации гена LRP5 в 11 хромосоме, приводящей к снижению костеобразования за счет ингибирования СП- Wnt [43]. Причём мутация LRP5 может также запускать развитие ювенильного остеопороза. В исследовании были включены 235 финских мужчин в возрасте от 18,3 до 20,6 лет. Только полиморфизм A1330V LRP5 значимо связан с параметрами кости. По сравнению с пациентами с генотипом AlaAla (n = 215), пациенты с генотипом AlaVal (n = 20) имели ВМС нижней части шейки бедра (P = 0,029) и BMD (P = 0,012), ВМС вертела (P = 0,0067) и BMD (P = 0,015), а также общий ВМС бедра (P = 0,0044) и BMD (P = 0,0089) [44].

Кантагонистам СП-Wnt также относится один из представителей семейства гликопротеинов DAN (differential screeningslected gene aberrant in neuroblastoma) дифференцированных скрининг-селективных абберантных генов нейробластомы- склеростин [45]. Склеростин синтезируется остеоцитами и на их поверхности связывается с рецептором липопротеинов очень низкой плотности 5 (LRP5; основной мембраносвязанный кофактор Wnt-сигнального пути), а также с тесно взаимодействующим с ним корецептором LRP6. Такое взаимодействие приводит к блокированию СП-Wnt и, как следствие, к невозможности остеобластогенеза [46].

Специалистам практического звена здравоохранения важно уметь использовать и интерпретировать вышеуказанные маркеры для оценки минеральной плотности костной ткани у предрасположенных к остеопорозу пациентов. За последние годы изучено множество биохимических, молекулярных, генетических факторов в развитии остеопороза. Особое направление занимает изучение генетической регуляции костного ремоделирования, поэтому данная область является перспективной в практическом использовании для выявления и лечения остеопороза.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Шапорова Н.Л., Трофимов В.Н. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. // *Медицинский Совет*. – 2013. - №11. – С.54-57. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57
2. Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д.Ш., Рихсиева Н.Т. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний. // *Международный эндокринологический журнал*. – 2013. – Т.5, №53. – С. 113-120. DOI: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84514.
3. Баранова И.А. Остеопороз в практике пульмонолога. // *Фарматека. Спецвыпуск: остеопороз*. – 2013. - s5-13. – С. 14–20. eLIBRARY ID: 21772795
4. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., De Laet C., et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos. Int.* – 2005. – V.16(2). – P. 155-62. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
5. *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis*, 5th edition. – July, 2006.
6. Slemenda C.W., Hui S. L. Longcope C., Johnston CC Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. // *J Bone Miner Res.* – 1989. – V.4(5). – P.737-41. DOI: 10.1002/jbmr.5650040513
7. Stroyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // *Arch Osteoporos.* – 2018. – V.13(1). – P.16. DOI: 10.1007/s11657-018-0426-8
8. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Петешова Е.Е., Гельцер Б.И. Патофизиологические аспекты пульмоногенных остеопений. // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2001. - №10. – С. 42-46. eLIBRARY ID: 9125737
9. Pennisi P., Signorelli S., Riccobene S., Celotta G., Di Pino L., et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels // *Osteoporos. Int.* – 2004. – V.15. – P. 389-95. DOI: 10.1007/s00198-003-1550-9
10. Кочеткова Е. А., Бура К. А., Угай Л. Г., Коцюрбий Е. А., Невзорова В. А., и др. Роль остеопротегерина в формировании остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. - №1ю – С. 20–22. eLIBRARY ID: 20191560
11. Юренева, С. В. Остеопротегерин и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2004. – Т. 53, №1. – С.107-110. eLIBRARY ID: 9232027
12. Кочеткова Е.А., Невзорова В.А., Майстровская Ю.В., Массард Ж. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. – 2010. – Т.82(8). – С.10-14. eLIBRARY ID: 15168307
13. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза. // *Международный эндокринологический журнал*. – 2014. - № 7(63) – С. 74-84. DOI: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77130
14. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин В.А., Латышева М.Н. Патогенетические механизмы лечения болевого синдрома в поясничной области, обусловленного остеопорозом смешанного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. // *Фарматека*. – 2019. – Т.26, №5. – С. 92-96. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.92-96.
15. Shaporova N.L., Trofimov V.I. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(11):54-57. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57
16. Ismailov S.I., Khodjamberdiyeva D.Sh., Rikhsiyeva N.T. Osteoporosis and Low-energy Hip Fractures as Complication of Various Endocrine Diseases. *International journal of endocrinology*. 2013;5(53):113-120. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.5.53.2013. 84514
17. Baranova I.A. Osteoporosis in practice of pulmonologist. *Pharmateka. Spetsvyпуск: osteoporoz*. 2013;s5-13:14–20. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21772795
18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3
19. *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis*, 5th edition. July, 2006.
20. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res*. 1989;4(5):737-41. DOI: 10.1002/jbmr.5650040513
21. Stroyk D, Gress TM, Breitling LP. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):16. DOI: 10.1007/s11657-018-0426-8
22. Kochetkova E.A., Volkova M.V., Peteshova E.E., Geltser B.I. Pathophysiological aspects pulmonology osteopenia. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2001;(10):42-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9125737
23. Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos Int*. 2004;15(5):389-95. doi: 10.1007/s00198-003-1550-9
24. Kochetkova E. A., Bourya K. A., Ugay L. G., Kotsyubiy E. A., Nevzorova V. A., et al. Role of osteoprotegerin in the development of osteopenic syndrome in case of chronic obstructive lung disease. *Pacific Medical Journal*. 2013;1:20–22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20191560
25. Yureneva S.V. Osteoprotegerin and its ligands for regulating the osteal resorption: experimental and clinical application aspects under estrogen deficiency conditions. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(1):107-110. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9232027
26. Kochetkova E.A., Nevzorova V.A., Maistrovskaia Iu.V., Massard G. Osteoprotegerin and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(8):10-14. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15168307
27. Klimova Zh.A., Zaft A.A., Zaft V.B. Modern Laboratory Diagnosis of Osteoporosis. *International journal of endocrinology*. 2013;5(53):113-120. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77130
28. Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin V.A., Latysheva M.N. Pathogenetic mechanisms for the treatment of the lumbar pain syndrome caused by osteoporosis of mixed genesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmateka*. 2019;26(5):92-96. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.92-96
29. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. Markers of bone metabolism in long bone's adhesion. *Osteoporosis and osteopathy*. 2012;15(2):25–32. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18875416
30. Smirnov A. V., Rumyantsev A. Sh. Bone tissue function and structure under normal and pathological conditions. *Message I. Nephrology*. 2014;18(6):9-25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22703984

15. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. // *Остеопороз и остеопатии*. - 2012. - Т. 15, №2. - С.25-32. eLIBRARY ID: 18875416
16. Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I. // *Нефрология*. - 2014. - Т.18, №6. - С.9-25. eLIBRARY ID: 22703984
17. Burstone M.S. Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. // *J Histochem Cytochem*. - 1959. - V.7(1). - P.39-41. DOI: 10.1177/7.1.39
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-139. DOI: 10.2215/CJN.04151206.
19. Tolar J., Teitelbaum S.L., Orchard P.J. Osteopetrosis. // *N Engl J Med*. - 2004. - V.351(27). - P. 2839-2849. DOI: 10.1056/NEJMr040952.
20. Москалец А.И., Бондарук О.С., Щербина О.В. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике // *Лабораторная диагностика*. - 2012. - № 1 (59). - С. 67-72.
21. Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H., Cheng S., Janckila A.J., Vaananen H.K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* - 2000. - V. 15. - P. 1337-1345. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337
22. Halleen J.M., Karp M., Viloma S., Laaksonen P., Hellman J., et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterisation of six monoclonal antibodies // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - V. 14. - P. 464-469. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.3.464
23. Van der Mark K., Seibel M, Robins S, Bilezikian J eds. *Structure and biosynthesis of collagens. in: dynamics of bone and cartilage metabolism*. - San Diego: Academic Press, 1999.
24. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - V. 6. - P. 639-644. DOI: 10.1002/jbmr.5650060615
25. Eastell R., Colwell A., Hampton L., Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* - 1997. - V. 12. - P. 59-65. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.1.59
26. Naffa R., Watanabe S., Zhang W., Maidment C., Singh P., et al. Rapid analysis of pyridinoline and deoxypyridinoline in biological samples by liquid chromatography with mass spectrometry and a silica hydride column. // *J Sep Sci.* - 2019. - V. 42(8). - P. 1482-1488. DOI: 10.1002/jssc.201801292.
27. Hanson D.A., Weis M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine // *J Bone Miner Res.* - 1992. - V.7(11). - P. 1251-1258. DOI: 10.1002/jbmr.5650071119.
28. Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., de Groot L.C., Lips P, Smit J.H., van Staveren W.A. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. // *J Bone Miner Res.* - 2005. - V.20(6). - P. 921-9. DOI: 10.1359/JBMR.050202.
29. Gjesdal C.G., Vollset S.E., Ueland P.M., Refsum H., Meyer H.E., Tell G.S. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. // *J Bone Miner Res.* - 2007. - V.22(5). - P. 747-56. DOI: 10.1359/jbmr.070210.
30. Saito M., Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. // *Curr Osteoporos Rep.* - 2018. - V. 16(5). - P.554-560. DOI: 10.1007/s11914-018-0469-1.
17. Burstone MS. Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. // *J Histochem Cytochem*. 1959;7(1):39-41. DOI: 10.1177/7.1.39
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-139. DOI: 10.2215/CJN.04151206.
19. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. // *N Engl J Med*. 2004;351(27):2839-49. DOI: 10.1056/NEJMr040952
20. Moskalets A.I., Bondaruk O.S., Shcherbina O.V. Markers of bone metabolism and their role in clinical practice. *Laboratory diagnostics*. 2012;1(59):67-72. (In Russ.).
21. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. // *J Bone Miner Res*. 2000;15(7):1337-45. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337
22. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterisation of six monoclonal antibodies. // *J Bone Miner Res*. 1999;14(3):464-9. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.3.464
23. Van der Mark K, Seibel M, Robins S, Bilezikian J eds. *Structure and biosynthesis of collagens. in: dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press, 1999.
24. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. // *J Bone Miner Res*. 1991;6(6):639-44. DOI: 10.1002/jbmr.5650060615
25. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. // *J Bone Miner Res*. 1997 Jan;12(1):59-65. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.1.59
26. Naffa R, Watanabe S, Zhang W, Maidment C, Singh P, et al. Rapid analysis of pyridinoline and deoxypyridinoline in biological samples by liquid chromatography with mass spectrometry and a silica hydride column. // *J Sep Sci*. 2019;42(8):1482-1488. DOI: 10.1002/jssc.201801292.
27. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. // *J Bone Miner Res*. 1992;7(11):1251-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650071119
28. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. // *J Bone Miner Res*. 2005;20(6):921-9. DOI: 10.1359/JBMR.050202
29. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. // *J Bone Miner Res*. 2007;22(5):747-56. DOI: 10.1359/jbmr.070210
30. Saito M, Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. // *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(5):554-560. DOI: 10.1007/s11914-018-0469-1
31. Zanic BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. // *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
32. Maylyan E.A., Rzhnichenko N.A., Maylyan D.E. 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



31. Zaric V.L., Obradovic M., Bajic V., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovic E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. // *Curr Med Chem.* – 2019. – V.26(16). – P.2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949.
32. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. // *Медицинский вестник Юга России.* – 2017. – №1. – С.12-20. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20.
33. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. // *Практическая медицина.* – 2014. – №9(85). – С.12-19. eLIBRARY ID: 22597066
34. Яковлева О.А., Николова О.М., Дорошкевич И.А., Щербенюк Н.В. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность. // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2017. – Т.7, №2. – С. 73-78. DOI: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699.
35. 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. – С.32-38. DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38.
36. Верхогурова С.В., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR BSM1 C.IVS7G >A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) у представительниц русской и бурятской национальностей. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2017. – Т.20, №1. – С. 3-6. DOI: 10.14341/osteo201713-6.
37. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Конь И.Я. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности. // *Вопр. питания.* – 2017. – Т.86, №1. – С.28–33. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00017.
38. Masi L., Becherini L., Gennari L., Colli E., Mansani R., et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1998. – V.245 (2). – P. 622–6. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8445
39. Nakamura M., Zhang Z., Shan L., Hisa T., Sasaki M., et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. // *Hum Genet.* – 1997. – V.99 (1). – P. 38–41. DOI: 10.1007/s004390050307
40. Day T.F., Guo X., Garrett-Beal L., Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. // *Dev Cell.* – 2005. – V.8(5). – P.739-750. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.016
41. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. // *Development.* – 2006. – V.133(16). – P. 3231-3244. DOI: 10.1242/dev.02480.
42. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин: от истории открытия до клинического применения. // *Терапевтический архив.* – 2016. – т. 88. – №10. – с. 74–81. DOI: 10.17116/terarkh201688674-81.
43. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. // *Cell.* – 2001. – V. 107(4). – P. 513-523. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00571-2.
44. Saarinen A, Välimäki VV, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Auro K, et al. The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. // *Bone.* – 2007. – V.40(4). – P. 1006-1012. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.010.
45. Malcev S.V., Mansurova G.Sh. The metabolism of vitamin D and the realization of its main functions. *Practical medicine Prakticheskaja medicina.* 2014;9(85):12-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22597066
34. Yakovleva O.A., Nikolova O.M., Doroshkevych I.A., Shcherbeniuk N.V. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Boi', Sustavy, Pozvonochnik.* 2017;7(2):73-78. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699
35. Maylyan E.A. 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. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
36. Verkhoturova S.V., Tsarenok S.U., Gorbunov V.V., Aksenova T.A. Polymorphism of some genes of bone tissue metabolism (VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) among the representatives of Russian and Buryat nationalities. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(1):3-6. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteo201713-6
37. Shilina NM, Sorokina EY, Ivanushkina TA, Gmshinskaya MV, Safronova AI, Kon' IY. [The study of rs11801197 polymorphism of the calcitonin receptor gene (CALCR) in Moscow women and children with different level of bone strength]. *Vopr Pitan.* 2017;86(1):28-34. (In Russ.) DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00017
38. Masi L, Becherini L, Gennari L, Colli E, Mansani R, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(2):622-6. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8445
39. Nakamura M, Zhang ZQ, Shan L, Hisa T, Sasaki M, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. *Hum Genet.* 1997;99(1):38-41. DOI: 10.1007/s004390050307
40. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell.* 2005;8(5):739-50. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.016
41. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development.* 2006;133(16):3231-44. DOI: 10.1242/dev.02480
42. Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. Kanonicheskiĭ signal'nyi put' Wnt/ $\beta$ -katenin: ot istorii otkrytiia do klinicheskogo primeneniia [The canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application]. *Ter Arkh.* 2016;88(10):74-81. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh201688674-81
43. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001;107(4):513-23. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00571-2
44. Saarinen A, Välimäki VV, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Auro K, et al. The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. *Bone.* 2007;40(4):1006-12. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.010
45. Dydykina I.S., Vetkova E.S. Sclerostin and its role in the regulation of bone metabolism. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):296-301. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1505
46. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed nega-

45. Дыдыкина И.С., Веткова Е.С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – Т.51, №3. – С.296-301. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1505.
46. Van Bezooijen R.L., Roelen B.A., Visser A., van der Wee-Pals L., de Wilt E., et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. // *J Exper Med*. – 2004. – V. 199. – P. 805–14. DOI: 10.1084/jem.20031454.

positive regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. 2004;199(6):805-14. DOI: 10.1084/jem.20031454

#### Информация об авторах

**Васильева Людмила Валентиновна**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0002-9900-556X. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

**Беззубцева Екатерина Николаевна**, аспирант 1 года обучения, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0003-0132-7841. E-mail: bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

**Гостева Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

**Евстратова Елизавета Федоровна**, д.м.н., доц., кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0001-9343-6222. E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru

#### Вклад авторов

Васильева Л.В. — дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Беззубцева Е.Н. — поиск литературных источников, написание текста, редактирование;

Гостева Е.В. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Евстратова Е.Ф. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Получено / Received: 26.01.2021

Принято к печати / Accepted: 01.03.2021

#### Information about the authors

**Ludmila V. Vasilyeva**, Dr. Sci. (Med.), Therapist, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0002-9900-556X. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

**Ekaterina N. Bezzubtseva**, Post-graduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0003-0132-7841. E-mail: bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

**Elena V. Gosteva**, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

**Eliveta F. Evstratova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0001-9343-6222. E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru

#### Authors contribution

Vasilyeva L.V. — design, writing, editing and approval of the final version of the article;

Bezzubtseva E.N. — search for literature, writing and editing the article;

Gosteva E.V. — editing and approval of the final version of the article;

Evstratova E.F. — editing and approval of the final version of the article.