

Таблица 1

Показатели кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа.

Показатели	Сахарный диабет 2 типа		
	декомпенсированный	субкомпенсированный	компенсированный
Са, ммоль/л	2,03±0,5 **	2,2±0,06 ***	2,24±0,06 ****
Ионизированный Са, ммоль/л	0,87±0,15***	0,9±0,1 ***	1,6±0,2 *
Р неорганический, ммоль/л	1,66±0,04 **	1,52±0,03 ***	1,4±0,02 ****
Щелочная фосфатаза, и/л	206±5,8 ****	148±5,2 ***	86±3,5 *

Примечание. Одна звёздочка – $p < 0,001$, две – $p < 0,01$, три – $p < 0,05$, четыре – $p > 0,1$, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Уровень кальцийрегулирующих гормонов в крови больных сахарным диабетом 2 типа.

Группа обследованных	N	ПТГ, pg/ml	p	КТ, pg/ml	p
Больные СД 2 типа	61	28,3±0,8	<0,05	11,3±0,1	<0,001
Контрольная группа	50	25,8±0,3		3,5±0,2	

p – достоверность различия между больными сахарным диабетом 2 типа и контрольной группой.

УДК 616.379-008.64:616.71-007.2349]-092

Белых О.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ (обзор литературы)

Владивостокский филиал ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

Систематизированы данные литературы по патогенезу метаболического синдрома, его влияние на костную ткань. Дана оценка метаболическим нарушениям при данном синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз.

ANTONUK. METABOLIC SYNDROME AND ITS INFLUENCE UPON CONDITION BONE FABRICS (REVIEW OF LITERATURE)

O.A. Belykh E.A. Kochetkova B.I. Geltser M.V. Antonuk

It was systemized literature information on problem of metabolic syndrome and it's influence on bone tissue. It was comparison estimation metabolic dysfunction in that syndrome.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, osteoporosis.

Ожирение часто сочетается с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Известно также, что ожирению нередко сопутствуют инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия. Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения (по индексу массы тела – ИМТ), но и особенностей отложения жировой ткани в организме.

Жировая ткань является важным звеном в метаболизме половых гормонов, оказывая влияние на функцию репродуктивной системы. Однако вся совокупность нарушений жирового обмена достаточно часто приводит к изменениям не только репродуктивной функции, но и углеводного обмена. Одно из ведущих патогенетических звеньев ожи-

рения заключается в увеличении продукции инсулина. Показатели инсулина в плазме крови варьируют от 2 до 25 мкУ/мл. Причиной гиперинсулиемии является развитие ИР, то есть состояния, при котором нормальный уровень инсулина не обеспечивает биологическую потребность организма. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований.

J.M. Chan и соавт. описали три типа ИР:

тип А — генетически обусловленное снижение функциональной активности и/или числа инсулиновых рецепторов; другая причина при этом — ожирение;

тип В — наличие антител, блокирующих инсулиновые рецепторы на фоне аутоиммунных заболеваний;

тип С — пострецепторные дефекты на фоне ожирения.

Согласно этой классификации ожирение связано с типом А и типом С инсулинорезистентности. Однако до сих пор нет единого мнения относительно первичной причины ИР: является ли ИР результатом ожирения или наоборот. Тем не менее, известно, что степень ИР зависит от формы ожирения. В клинической практике выделяют два типа ожирения: верхний и нижний. Еще в 1947 году J. Vague описал следующие варианты отложения жира — андройдный (или мужской) и гиноидный (женский), обратив внимание на то, что андройдное (абдоминальное) ожирение чаще, чем гиноидное сочетается с СД, ИБС, подагрой, тем самым, подчеркнув значение топографии жировой ткани в организме в развитии заболеваний, связанных с ожирением. В последующие годы многочисленные наблюдения и исследования подтвердили, что избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития СД 2 типа, АГ, атеросклеротических заболеваний [1,9]. При данном типе ожирения избыточное отложение жировой ткани локализуется в области ягодиц и бедер. Соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) может служить одним из простых дифференциальных показателей этих форм (ОТ/ОБ > 0,85 — абдоминальное ожирение, ОТ/ОБ < 0,85 — гиноидный тип ожирения). Разнообразные сочетания метаболических нарушений и заболеваний при ожирении описывались под различными названиями — метаболический трисиндром, полиметаболический синдром, синдром «изобилия». Все авторы предполагали наличие взаимосвязей между описываемыми ими нарушениями и неизменно указывали на их роль в ускорении развития ИБС и других атеросклеротических заболеваний [1,9].

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемию, низкий уровень ХС ЛПВП и АГ, под названием «синдром Х». Он впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением — инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отметил важность описанных изменений для развития ИБС.

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является достаточно распространенным патологическим состоянием. Популяционные исследования, проведенные в различных регионах мира, обнаружили, что не менее 5 — 10% взрослого населения обоих полов имеют проявления этого симптомокомплекса. В индустриальных странах среди населения старше 30 лет, распространенность метаболического синдрома составляет, по данным различных авторов, 10 — 20%. Это заболевание чаще

встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде [5].

Исследования последних лет продемонстрировали тесную связь между развитием МС и избыточной массы тела. Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы [11]. Причины формирования абдоминальной формы ожирения и его роль в патогенезе МС до конца не выяснены. Известно, что этот тип ожирения чаще развивается после 30 лет и существует мнение, что он является следствием повышения активности системы аденокортикотропный гормон (АКТГ) — кортизол [4]. Еще в 1974 году Л.А. Мясников и С.А. Николаенко высказали предположение, что как в основе снижения чувствительности тканей к инсулину, так и в формировании абдоминального ожирения лежит влияние контринсулярных факторов. Это подтверждается повышением суточной экскреции метаболитов кортизола на фоне нагрузки глюкозой и отсутствием реакции на введение инсулина у данной категории больных [7]. При проведении диагностических проб у этих больных МС часто наблюдается сохранение нормальной реакции на угнетение коры надпочечников дексаметазоном, что свидетельствует о функциональном характере гиперкортицизма [3]. Роль кортизола подтверждает и распределение жировой ткани, характерное для гиперкортицизма. При анализе взаимосвязи абдоминальной формы ожирения с ИР необходимо также учитывать способность кортизола значительно снижать чувствительность тканей к действию инсулина, тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы [3].

Применение магнитно-резонансной томографии позволило изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную и подкожную. Висцеральное ожирение напрямую связано с инсулинорезистентностью и представляет собой состояние, при котором интрависцеральный жир непосредственно влияет на печень, изменяя портальное кровообращение. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой [1]. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, что определяет повышенную чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина, обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение [3].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентность [15].

Наиболее изученными на сегодняшний день являются фактор некроза опухоли (ФНО- α) и лептин. Многие исследователи рассматривают ФНО- α , как медиатор ИР при ожирении [14]. В 1995 году впервые был открыт продукт *ob* – гена – лептин, продуцируемый белой жировой тканью и регулирующий жировой и энергетический обмены [14]. Являясь протеиновым гормоном, лептин влияет на пищевое поведение и оказывает перmissive действие в отношении инициации полового созревания у животных. Роль данного гормона в регуляции метаболизма и репродуктивной функции у человека окончательно не выяснена. Лептин осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса через стимуляцию экспрессии гена проопиомеланокортина в меланокортиконеургических нейронах гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Образующийся в результате данной реакции α -меланостимулирующий гормон, связываясь с меланокортиновым рецептором, вызывает снижение аппетита и активирует липидный обмен [8]. Вышеназванные изменения впервые описал в 1998 году Ж. Клемент и соавторы. Кроме того, было установлено, что на содержание лептина не оказывает влияния базальный уровень инсулина.

В настоящее время интенсивно изучается участие лептина в регуляции обмена глюкозы. Ведутся работы по изучению аутокринного действия лептина, в которых представлены данные, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани [11]. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [4,8]. Авторы высказывают предположение, что вышеуказанные механизмы могут являться начальным этапом формирования инсулинорезистентности у больных с избыточной массой тела. Однако представления о контринсулярном действии лептина подтверждено не всеми исследователями. W. Sivits и соавт. (1997) в исследованиях, проведенных на крысах, выявили повышение чувствительности к инсулину под влиянием лептина. Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и ИР [11]. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками.

По данным исследований, проведенной Е.П. Камышовой (1968), ИР является состоянием неадекватной реакции на инсулин, и существует два типа ИР: при первом типе имеется преимущественно инактивация инсулина, при втором типе – наряду с инактивацией, снижается количество инсулиновых рецепторов с понижением их чувствительности [11]. Дальнейшее изучение генетических факторов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности, показало её полигенный характер [2].

По мнению S. Taylor, D. Moller (1993), причиной ИР могут быть мутации гена инсулинового рецептора, конечным результатом которых является ускорение деградации инсулинового рецептора.

У данной категории больных ИР характеризуется избытком гормона в крови [2]. Хроническая гиперинсулинемия, в свою очередь, приводит к уменьшению числа инсулиновых рецепторов на клеточной поверхности [9].

Ряд авторов, подчеркивая решающую роль в развитии метаболических нарушений, возникающих при избыточной массе тела, признают пусковым фактором повышение уровня свободных жирных кислот [12]. У данной категории больных клетки тканей – мишеней (мышечной, печеночной) снижают скорость инсулинзависимого транспорта глюкозы, вследствие чего развивается инсулинорезистентность, которая компенсируется увеличением продукции инсулина (гиперинсулинизм).

Однако предложена и другая теория развития МС. Её автор L. Resnick считает, что в основе развития синдрома ИР лежит генетически обусловленное избыточное содержание свободного цитозольного кальция и сниженное внутриклеточное содержание магния. Данный генерализованный ионный дисбаланс является причиной развития целого ряда нарушений на уровне различных органов и тканей, среди которых: ухудшение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками скелетной мускулатуры, ускорение синтеза инсулина β – клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (Vahlala M. et al., 1995).

По оценкам G. Reaven, у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить ИР. Известно, что одними из важнейших последствий ИР являются гиперинсулинемия и гипергликемия. В условиях ИР происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При адекватной способности β -клеток реагировать на повышение глюкозы в крови компенсаторной гиперинсулинемией сохраняется состояние нормогликемии. Данный механизм происходит благодаря тому, что β -клетки компенсируют ИР. Компенсаторными механизмами являются гиперинсулинемия и гипергликемия после еды, которые предотвращают нарушение поглощения и, особенно, накопления глюкозы. Однако постоянная стимуляция β -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, и воздействием повышенной концентрации свободных жирных кислот на β -клетки (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции β -клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается нарушение толерантности к углеводам и СД 2 типа.

Большим количеством экспериментальных и клинических исследований доказано, что именно гиперинсулинемия является центральным звеном в патогенезе основных клинических проявлений МС, однако, возникает правомочный вопрос, почему экзогенный инсулин не вызывает развития МС [6]. Это позволяет предположить, что не только гиперинсулинемия, но и состояние инсулиновых рецепторов играет решающую роль в возникновении МС.

Итак, не вызывает сомнения, что рассмотренные заболевания тесно переплетаются между собой. Известно, что у 40 – 70% женщин с овариальной гиперандрогенией наблюдается избыточная масса тела [17]. Ожирение обычно ассоциируется с инсулинорезистентностью. А. Dunaif (2001г.) показала, что у 20% женщин с ановуляцией, аменореей и ожирением наблюдается нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, что значительно превышает уровень этих изменений в популяции женщин того же возраста.

Патофизиологические аспекты метаболического синдрома инициируют и системные нарушения. В этой связи особый интерес представляет влияние метаболического синдрома на костный обмен и развитие остеопенического синдрома. В ряде работ сообщается о повышении риска переломов у пожилых с инсулинорезистентностью [10,13]. При этом у больных, недавно перенесших перелом, отмечался неадекватный контроль за толерантностью к глюкозе, или тесты для диагностики диабета, вообще не проводились [5]. Известно, что инсулин, являясь системным гормоном, обуславливает нормальный скелетный рост, стимулирует синтез костного матрикса и образования хряща. Стимулирующее влияние инсулина на костный матрикс реализуется как за счет его влияния на дифференциацию остеобластов (ОБ), так и за счет увеличения количества коллагенпродуцирующих клеток.

Результаты недавно проведенного исследования продемонстрировали, что гормон лептин, с которым связано развитие ожирения при метаболическом синдроме, способен подавлять и процесс формирования костей [7]. Было показано, что люди, страдающие ожирением, обычно менее чувствительные к лептину, обладают более высокими показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ)]. Затем, группа ученых из Хьюстона продемонстрировала в экспериментальном исследовании на мышах, лишенных гена лептина, увеличение массы тела и стимуляцию роста костей. Ответ на вопрос, осуществляется ли связь между гормоном и ростом костей, до недавнего времени оставался неясным. В более позднем исследовании было показано, что нервная система играет ключевую роль в формировании костной ткани при МС. Так, в эксперименте, введение лептина в мозг одной из двух мышей, дефицитных по гену лептина, был проверен ответ клеток костной ткани на введение данного гормона. Вероятно, действие лептина на МПКТ опосредованно через симпатическую нервную систему.

При инсулинорезистентности выявлено усиление экспрессии рецептора интерлейкина – 6 (ИЛ-6). В этой связи особый интерес представляют данные об ИЛ-6, которые связаны с разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-6

стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляет функцию щитовидной железы и снижает концентрацию липидов в крови. Введение цитокина вызывает лихорадку, анорексию и слабость. Провоспалительные цитокины, подобные ИЛ-6, играют важную роль в обмене костной ткани, стимулируя активность и дифференцировку остеокластов (ОК). Таким образом, повышение скорости ремоделирования и потери костной ткани, присущие инсулинорезистентности, можно объяснить и повышением активности ОК, стимулированной повышенной продукцией или усилением системных эффектов таких цитокинов, как ИЛ-6.

Известно, что углеводный обмен тесно связан с кальциевым. Примечательно, что инсулин не влияет на костную резорбцию, однако стимулирует синтез костной матрицы, в связи с чем считается одним из ключевых гормонов, модулирующих нормальный костный рост. Гормональный контроль роста и развития костной ткани, её реакция на различные стимулы зависят и от энергетического обмена, обеспечиваемого инсулином и рядом пептидов с инсулиноподобной активностью [1].

Инсулин инициирует биосинтез белка, транспорт аминокислот, рост клеток в различных тканях, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната [9]. Он также усиливает всасывание кальция в кишечнике, способствует увеличению захвата аминокислот и включению их в костную ткань, повышает количество ОБ [1,2,]. Кроме того, инсулин необходим для поддержания и обеспечения процессов дифференцировки клеток остеобластического ряда, их способности отвечать на другие гормональные влияния. Он также увеличивает и синтез остеокластов. Таким образом, инсулинорезистентность может привести к дисфункции костного ремоделирования, а именно к нарушению формирования костной ткани и, как следствие, её деминерализации. Так, гипергликемия и выраженный осмотический диурез вследствие повышенной глюкозурии приводят к нарушению реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах и появлению гиперкальциемии и фосфатурии, вследствие чего в организме возникает отрицательный баланс кальция.

Итак, проведенный информационный анализ проблемы показал, что существует ещё много нерешенных вопросов в отношении взаимосвязи метаболического синдрома и остеопороза. Исследование состояния костной системы при метаболическом синдроме может способствовать более глубокому пониманию патогенеза остеопенического синдрома с целью разработки патогенетически обоснованной его профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Кремская В.М. // Тер. архив. – 1996. – №10. – С. 5-11.
2. Балаболкин М.И. Генетические аспекты сахарного диабета. / Балаболкин М.И., Дедов И.И. – М., 2000. – С. 2-9.
3. Благодосклонная Я.В., Залевская А.Г., Кудря-

шова М.И. // Здравоохранение Туркменистана. — 1985. — №10. — С. 19 — 22.

4. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. // Лечащий врач. — 1999. — №7. — С. 3 — 36.

5. Бутрова С.А. // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т.9. — №2. — С. 56-60.

6. Герасимов А. М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. / Герасимов А. М., Фурцева Л. Н. — М.: Медицина, 1986. — 240 с.

7. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т.43. — №1. — С. 40-43.

8. Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактики и лечение. / Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. — Самара: Парус, 2000. — 160 с.

9. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов

М.Б. // Проблемы репродукции. — 2001. — Т.7. — №4. — С. 53 — 61.

10. Как предупредить развитие остеопороза. / Гинекология. — М. — Т. 11 — №74. — 2003.

11. Камышова Е.П. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. / Камышова Е.П. — М.: Медицина, 1968. — 180 с.

12. Кивва В.Н. Метаболический синдром у мужчин пожилого и старческого возраста и его лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2000. — 38 с.

13. Оганов В.С. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — №1. — С. 13-17.

14. Панков Ю.А. // Биоорганич. химия. — 1996. — Т.22. — № 3. — С. 228-233.

15. Панков Ю.А. // Биохимия. — 1999. — Т.64. — №6. — С. 725 — 734.

УДК 616.391 + 616 — 008.9] — 053.4

Т.Г.Васильева, А.А.Трофимова, Е.А. Кочеткова, Б.И. Гельцер, О.Ю. Бубнов

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ – ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ

**Владивостокский государственный медицинский университет
Владивостокский филиал ТНЦ ГУ НИИ медицинской генетики**

Нарушения кальций-фосфорного обмена у детей раннего возраста встречаются часто, являются актуальной проблемой, обусловленной высокой распространенностью, гетерогенностью причин, сложностью дифференциальной диагностики. Несвоевременное проведение превентивных мероприятий приводит к формированию необратимых изменений со стороны костной системы. Активное обращение педиатров к данной проблеме позволит улучшить качество жизни детей.

Ключевые слова: кальций – фосфорный обмен, дети

MAIN ASPECTS OF PROBLEM OF DIAGNOSTIC CALCII – PHOSPHORUM EXCHANGE'S DIAGNOSTICS FND PREVENTION IN CHILDREN

T.G.Vasileva, A.A.Trofimova, E.A.Kochetkova, B.I.Geltser, O.Y.Bubnov

Vladivostok State Medical University

Calcium – phosphoric exchange in childhood is often symptom and it is very actual problem, determinant high spread, different reasons and complication of diagnostics. The later prevention of Calcium – phosphoric exchange is the reason of bone metabolism imbalance. Active studding this problem will able to improve quality of children's life.

Дефицит кальция (Ca) и фосфора (P) приводит нередко к формированию необратимых изменений со стороны скелета, способствует развитию метаболических остеопатий, нарушает процессы роста [14]. По современным данным, критическими периодами для формирования генетически запрограммированного пика костной массы являются первые три года жизни ребенка и препубертатный период. Упущенные возможности в эти периоды нарушают оптимальное физиологическое развитие скелета, исключают накопление максимальной пиковой костной массы, что способствует формированию в дальнейшем остеопороза [4,10]. Костная ткань является разновидностью соединительной ткани и выполня-

ет у человека ряд жизненных функций: защитную, опорную, метаболическую. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена, развитие метаболических остеопатий, остеопоротических переломов определяется сложным взаимодействием многих факторов, которые реализуются на нескольких уровнях: всего организма, клеточном и молекулярном. Клеточные и молекулярные механизмы, имеющие генетическую основу, связаны с нарушением синтеза как системных, так и локальных медиаторов, участвующих в ремоделировании костной ткани: гормонов (половые, ПТГ, витамин Д, лептин и др.), цитокинов, факторов роста [14].

Метаболизм кости характеризуется двумя раз-