

С.В. Зябліцев, Л.М. Рибалко, О.В. Синяченко, І.В. Тов

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОСТЕОАСОЦІЙОВАНИХ ГОРМОНІВ І ХІМІЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ У ЖІНОК З ОСТЕОДЕФІЦИТОМ У ПРЕ- І ПОСТМЕНОПАУЗНИЙ ПЕРІОДИ*Національний медичний університет імені М. Горького, Донецьк***ВСТУП**

Тяжкі ускладнення остеопорозу (ОП) у вигляді переломів хребців, ребер і трубчастих кісток реєструються у 8–10 жінок на 1 млн. населення [7, 12]. Є дані, що 15% жінок із постменопаузним остеопорозом (ОП) перенесли раніше кісткові переломи різного ступеня вираженості [9]. Необхідно зазначити, що у загальній популяції жінок частота ознак ОП у різних відділах кістяка досягає у світі 16% випадків [15], а в Україні — 24% [10]. За даними N.M. Schmitt et al. [11], у Європі 1/5 від кількості жінок, старших за 50 років, страждають на ОП. Як вважають С.І. Kim et al. [6], у постменопаузний період остеопенія (Оп) спостерігається у 35% обстежених жінок, а ОП — у 14%. Уже через 4 роки після припинення менструацій ОП розвивається у 37% жінок [4].

Варто підкреслити, що формування ОП відбувається ще на тлі збереженої менструальної функції [1, 2], а щорічна втрата кісткової маси з настанням клімаксу збільшується втричі [5]. Перехід жінок від пре- до постменопаузного періоду супроводжується зменшенням утворення періостальної кістки й збільшенням її ендокортикальної сорбції [13]. На жаль, патогенез ОП у жінок, які менструють, і жінок у клімактеричний період вивчено ще вкрай недостатньо [3, 8, 14]. Можна припустити, що з'ясування патогенетичної значущості порушень взаємин маркерів кісткового метаболізму (МКМ) сприятиме розробці критеріїв ранньої діагностики ОП і нових методів лікування захворювання у жінок у пре- і постменопаузальний період.

Метою й завданням нашої роботи була порівняльна оцінка вмісту в організмі остеоасоційованих гормонів (ОАГ), макроелементів (ОАМЕ) і мікроелементів (ОАМЕ), а також їх взаємозв'язків у патогенетичних механізмах ОП у жінок, які менструють, і жінок після настання менопаузи.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 76 жінок віком від 35 до 70 років (у середньому $48 \pm 0,9$ року), серед

яких було 39 (51%) осіб, які менструють (вони склали 1-шу групу), і 37 (49%) жінок у періоді менопаузи (2-га група). До дослідження не включено жінок із супровідною патологією.

Усім жінкам виконували рентгенологічне (апарат «Multix-Compact-Siemens», Німеччина) дослідження кісток і двоенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки (апарат «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оцінювали периферичний метакарпальний індекс (МКІ) Барнетта-Нордіна й індекс мінеральної щільності кістки (МЩК). Використовуючи біохімічний аналізатор «BS-200» (Китай), у сироватці крові визначали активність МКМ лужної фосфатази (ЛФ). Імуноферментним методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic Pasteur», Франція) досліджували вміст у сироватці крові таких ОАГ, як паратирин (ПТ), кальцитонін (КТ), остеокальцин (ОК), естрадіол (ЕС), прогестерон (ПГ), тестостерон (ТС), кортизол (КЗ), інсулін (ІН), трийодтиронін (T_3) і тироксин (T_4) (набори «ProCon», Росія; «Amercham pharmacia biotech», Великобританія; «DRG», США). У сироватці крові та/або волоссі визначали вміст ОАМЕ й ОАМЕ (Al, Ca, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn) за допомогою атомно-емісійного спектрометра з індуктивно зв'язаною аргонною плазмою «IRIS Intrepid II XDL» і атомно-абсорбційного спектрометра «SolAAr Mk2 MOZe» з електрографітовим атомізатором (Велика Британія).

За даними МКІ й МЩК, ОП встановлено у 37% спостережень, причому Оп — у 28% і ОП — у 9%. ОП у 1-й групі зафіксовано у 15% випадків, а у 2-й — у 60% ($p < 0,001$). У жінок, які менструють, ОП проявлявся лише у вигляді Оп, тоді як у жінок у постменопаузному періоді Оп констатовано в 41% спостережень, а ОП — у 19% ($p < 0,001$). Загалом МКІ в обстежених жінок склав $0,45 \pm 0,005$ у. о., а МЩК — $1,19 \pm 0,066$ SD, в осіб з ОП — $0,40 \pm 0,007$ у. о. і $1,70 \pm 0,102$ SD відповідно, а з Оп — $0,39 \pm 0,013$ у. о. і $2,21 \pm 0,108$ SD. 1-а й 2-а групи вірогідно відрізнялися між собою за параметрами МКІ й МЩК.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, регресійного, одно- і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-StatSoft», США). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції, критерії регресії, дисперсії, Стьюдента (t), Уїлкоксона-Рао, χ-квадрат і вірогідність різниці між статистичними показниками (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показники МКМ у жінок 1-ї і 2-ї груп наведено у таблиці. Постменопаузний період супроводжувався збільшенням у крові вмісту ПТ, ОК і КЗ на тлі зменшення рівнів КТ і ЕС, причому з віком у жінок, які менструють, пов'язано вміст ПТ, ОК, ЕС і ТС, а у жінок у клімактеричному періоді — ЕС, ПГ, КЗ і Т₄. Серед ОАГ розвиток ОД в 1-й групі визначали ПТ, КТ, ОК, ЕС і Т₃, а у 2-й — ПТ, КТ, ОК, ЕС, ПГ, ТС, КЗ і Т₃. Якщо розвиток ОД у жінок, які менструють, супроводжувався підвищенням у крові рівнів ПТ і ОК на тлі зменшення вмісту КТ, ЕС і Т₃, то у жінок у постменопаузному періоді — відповідно ПТ і КЗ, КТ, ЕС, ТС і Т₃, причому зі збільшенням кісткових змін від Оп до ОП ще більше зростали параметри ПТ, але зменшувалися концентрації ПГ і ТС.

У постменопаузний період у жінок відбувалося вірогідне зменшення в крові й волоссі концентрації Са (відповідно кСа і вСа), зниження у волоссі вмісту Р (вР) і Mg (вMg) на тлі збільшення рівня у сироватці Mg (кMg), причому у жінок, які менструють, параметри кMg із віком зменшувались, а в осіб у постменопаузному періоді вік впливав на показники кСа, кMg і Р у крові (кР), а також вMg.

На розвиток ОД у жінок у пре- і постменопаузному періоді впливав вміст ОАМЕ у крові й волоссі, причому показники Р змінювалися у представниць 1-ї і 2-ї груп неоднозначно, маючи навіть протилежні спрямованості, а жінки 2-ї групи з ОП відрізнялися від тих, хто має Оп, нижчими значеннями кСа й більшим рівнем кР.

Із настанням менопаузи в організмі жінок відбувається вірогідне зменшення вмісту Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mn, Sr і Zn, що корелює з їхнім віком, причому у жінок, які менструють, щільність кістки залежить від концентрації Co і Li, а розвиток ОД визначають параметри Cd, Co, Cu, Li і Pb, тоді як у постменопаузний період — Al, Fe, Sr і Zn. Формування ОД у жінок, які менструють, має перебіг із вірогідним зменшенням вмісту у волоссі Cd, Cu і Li на тлі збільшення

Таблиця

Показники МКМ у жінок 1-ї і 2-ї груп (M±m)

Показники	Групи жінок		Відмінності	
	1-а (n=39)	2-а (n=37)	t	p
ПТ, пг/мл	25,6±2,12	39,6±2,87	3,96	<0,001
КТ, пг/мл	14,9±0,59	9,6±0,48	6,93	<0,001
ОК, нг/мл	11,1±0,38	15,6±0,53	6,94	<0,001
ЕС, пмоль/л	451,2±35,63	62,5±10,51	10,23	<0,001
ПГ, нмоль/л	31,8±1,82	27,2±1,88	1,74	0,086
ТС, пмоль/л	716,5±106,64	615,6±55,57	0,83	0,411
КЗ, нмоль/л	397,2±17,23	464,5±19,60	2,59	0,012
ІН, мкМО/мл	10,3±0,55	11,7±0,51	1,87	0,066
Т ₃ , нмоль/л	113,6±2,74	117,2±2,81	0,92	0,362
Т ₄ , нмоль/л	1,9±0,06	2,1±0,07	1,80	0,076
кСа, мг/л	93,7±2,42	60,2±0,54	13,19	<0,001
кР, мг/л	404,7±7,53	398,8±5,21	0,63	0,530
кMg, мг/л	28,5±0,41	33,3±0,53	7,24	<0,001
вСа, мг/г	2,7±0,36	1,0±0,17	4,39	<0,001
вР, мкг/г	148,5±2,22	133,2±3,23	3,95	<0,001
вMg, мкг/г	209,8±27,06	110,1±15,18	3,17	0,002
Al, мкг/г	22,0±2,52	7,5±0,61	5,49	<0,001
Cd, нг/г	49,4±5,96	3,6±0,62	7,46	<0,001
Co, нг/г	56,6±8,94	34,4±2,55	2,34	0,022
Cu, мкг/г	11,8±0,61	9,7±0,22	3,15	0,002
Fe, мкг/г	12,2±0,77	9,1±0,32	3,62	0,001
Li, нг/г	29,7±2,59	27,1±4,04	0,55	0,585
Mn, нг/г	947,9±107,81	421,9±45,51	4,41	<0,001
Pb, мкг/г	0,6±0,09	0,7±0,08	0,50	0,616
Sr, мкг/г	21,1±2,40	11,0±2,26	3,04	0,003
Zn, мкг/г	176,0±7,02	144,4±4,89	3,66	0,001

концентрацій Co і Pb, тоді як у жінок у менопаузному періоді ОД характеризується зниженням параметрів Sr і Zn, підвищенням рівнів Al і Fe, а ОП від Оп відрізняється більшими значеннями Al і Co.

Нами не виявлено кореляційних зв'язків вмісту КЗ, ІН і Т₄ із рівнями в крові й волоссі жінок 1-ї і 2-ї груп Са, Р і Mg. До того ж, вміст у волоссі Са й Р жінок у періоді менопаузи не корелює з жодним із вивчених ОАГ. Необхідно зазначити, що у 1-й групі концентрація вMg прямо співвідносилася лише із вмістом у крові Т₃, а у 2-й — лише з ЕС, відповідно кР — із ТС у жінок, які менструють (прямий зв'язок), ПГ і ТС в осіб у постменопаузному періоді (зворотна залежність).

За даними однофакторного дисперсійного аналізу ми встановили вірогідний вплив активності ЛФ

на розвиток ОД у жінок у постменопаузний період, хоча відзначався зв'язок із рівнем ЛФ у крові параметрів МЩК (але не МКІ) як у 1-й, так і у 2-й групі. Варто зазначити, що, як свідчить ANOVA/MANOVA, активність ЛФ слабо впливає на інтегральний стан в організмі ОАМЕ в обстежених обох груп. У жінок, які менструють, з ОД і без такою активність ЛФ не відрізнялася, тоді як у постменопаузних жінок з ОД значення ЛФ були вірогідно вищими. Серед жінок 2-ї групи особи з ОП і ОП за ступенем активності ЛФ між собою не відрізнялися.

Дисперсійний і регресійний аналіз продемонстрували відсутність зв'язків з активністю ЛФ у крові жінок обох груп параметрів Са, Р і Mg у сироватці й волоссі. Водночас показники активності ЛФ у 1-й групі прямо корелювали з вмістом ПТ і ОК, а у 2-й групі виявлено зворотний кореляційний зв'язок ЛФ із концентраціями КТ, ЕС, ПГ і ТС. Це може бути ще однією особливістю патогенезу ОД у жінок у пре- і постменопаузний періоди.

Виявлено певні кореляційні зв'язки показників ОАМЕ у волоссі з рівнем у крові ОАГ. Варто підкреслити, що ОАМЕ вірогідно не співвідносилися з параметрами ПГ, ТС, КЗ та ІН, а у жінок, які менструють, крім того, і з T_4 . У свою чергу, в 1-й групі з ОАГ не корелював вміст Fe і Cu, а у 2-й групі — Fe, Cd і Li. Жінок у пре- і постменопаузному періоді поєднують однотипні кореляційні зв'язки ПТ із Zn, КТ з Al, ОК із Со, T_3 із Mn. Привертає увагу різноспрямована вірогідна кореляція T_3 із Li, що у жінок 1-ї групи виявилася прямою, а у другій групі — зворотною.

Наступним етапом нашої роботи стало виконання кореляційних зіставлень рівнів ОАМЕ із вмістом у крові й волоссі ОАМЕ. Знов-таки знайдено особливості таких зв'язків у представниць 1-ї і 2-ї груп, що ще раз засвідчує неоднозначність патогенезу ОД у жінок у пре- і постменопаузний періоди. Відзначено в 1-й групі кореляції вмісту Al із рівнем ОАМЕ у волоссі, а у 2-й — у крові, констатовано наявність зв'язків із Cd і Со лише у жінок, які менструють, тоді як вміст Li і Zn асоціюються з параметрами Са, Р і Mg в обстежених у клімактеричному періоді незалежно від об'єкта дослідження. У 2-й групі концентрація Pb корелювала лише з рівнями ОАМЕ в крові, а Sr — у волоссі, у 1-й групі — лише з показниками Са, Р і Mg у крові, а у волоссі — Zn. Варто звернути увагу на різноспрямовані кореляційні зв'язки Li із вмістом ОАМЕ в крові, а Zn — у волоссі.

ВИСНОВКИ

1. Параметри ОАМЕ в крові жінок 1-ї і 2-ї груп по-різному корелюють із активністю ЛФ, кальцій-

регулювальними й статевими гормонами, тим самим визначаючи особливості патогенезу ОД у жінок, які менструють, і жінок у клімактеричному періоді.

2. Рівні ОАМЕ пов'язано з показниками ОАГ, але існує диморфізм 1-ї і 2-ї груп щодо Li і Zn, що загалом відображає додаткові особливості патогенетичних механізмів ОД у жінок у пре- і постменструальний періоди.

3. Отримані результати дозволять у майбутньому розробити нові критерії ранньої діагностики ОД у жінок у пре- і постменопаузний періоди, вдосконалити медичну технологію патогенетичного лікування хворих з ОП залежно від збереженої менструальної функції й після настання клімаксу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause / R.F. Capozza, C. Cure-Cure, G.R. Cointry [et al.] // *Menopause*. — 2008. — Vol.15, № 5. — P. 905–913.
2. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition / C. Cooper, N. Harvey, Z. Cole [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2009. — Vol.646, № 1. — P. 31–39.
3. Main causes of low bone mass in premenopausal women referred to a Metabolic Bone Clinic of Curitiba / E.R. Cubas, A. Boeving, C. Marcatto [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol.50, № 5. — P. 914–919.
4. Low bone mineral density is associated with insulin resistance in bone marrow transplant subjects / G.A. Faulhaber, M.O. Premaor, H.L. Moser Filho [et al.] // *Bone Marrow. Transplant.* — 2009. — Vol.43, № 12. — P. 953–957.
5. Change in bone mineral density and its determinants in pre- and perimenopausal Chinese women: the Hong Kong perimenopausal women osteoporosis study / S.C. Ho, S.G. Chan, Y.B. Yip [et al.] // *Osteoporos. Int.* — 2008. — Vol.19, № 12. — P. 1785–1796.
6. Relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in perimenopausal Korean women / C.J. Kim, K.W. Oh, E.J. Rhee [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol.71, № 1. — P. 18–26.
7. Masuda H. Drugs under development for osteoporosis / H. Masuda, S. Tanaka // *Nippon Rinsho*. — 2009. — Vol.67, № 5. — P. 980–984.
8. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women: Clinical characteristics and bone remodeling abnormalities / P. Peris, V. Ruiz-Esqueda, A. Monegal [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol.26, № 6. — P. 986–991.

9. *Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women — the Brazilian osteoporosis study (BRAZOS) / M.M. Pinheiro, N.J. Schuch, P.S. Genaro [et al.] // Nutr. J. — 2009. — Vol.29, № 8. — P. 6–7.*
10. *Povoroznyuk V.V. Bone mineral density in Ukrainian women of different age / V.V. Povoroznyuk, N.I. Dzerovich, T.A. Karasevskaya // Ann. NY Acad. Sci. — 2007. — Vol.1119. — P. 243–252.*
11. *Schmitt N.M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women / N.M. Schmitt, J. Schmitt, M. Daren // Maturitas. — 2009. — Vol.63, № 1. — P. 34–38.*
12. *Diagnosis and treatment of osteoporosis / M.G. Sweet, J.M. Sweet, M.P. Jeremiah [et al.] // Am. Fam. Physician. — 2009. — Vol.79, № 3. — P. 193–200.*
13. *Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women / P. Szulc, E. Seeman, F. Duboeuf [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2006. — Vol.21, № 12. — P. 1856–1863.*
14. *Vondracek S.F. Osteoporosis risk in premenopausal women / S.F. Vondracek, L.B. Hansen, M.T. McDermott // Pharmacotherapy. — 2009. — Vol.29, № 3. — P. 305–317.*
15. *Wendlovky J. Osteoporosis in a female population from Bratislava — age-related BMD changes / J. Wendlovky, V. Packykovky // Wien. Med. Wochenschr. — 2007. — Vol.157, № 23–24. — P. 606–610.*

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь остеоассоциированных гормонов и химических элементов у женщин с остеопорозом в пре- и постменопаузальный периоды
С.В. Зяблицев, Л.М. Рыбалко, О.В. Синяченко, И.В. Тов

Целью и задачей данной работы была сравнительная оценка содержания в организме остеоассоцииро-

ванных гормонов, макроэлементов (ОАМЭ) и микроэлементов (ОАмЭ), а также их взаимосвязей в патогенетических механизмах остеопороза у менструирующих женщин (1-я группа) и после наступления менопаузы (2-я). Параметры ОАМЭ в крови женщин обеих групп по-разному коррелируют с активностью щелочной фосфатазы, кальций-регулирующими и половыми гормонами, а уровни ОАмЭ связаны с показателями гормонального статуса, но существует диморфизм 1-й и 2-й групп в отношении Li и Zn, что в целом отражает дополнительные особенности патогенеза остеопороза (остеопения, остеопороз) у женщин в пре- и постменопаузальный периоды.

Ключевые слова: женщины, остеопороз, патогенез, гормоны, химические элементы.

SUMMARY

Interconnection of osteoassociated hormones and chemical elements in women with osteodeficiency in pre - and postmenopausal period
S. Ziablitsev, L. Rybalko, O. Sinjachenko, I. Tov

The purpose of the given work is a comparative estimation of the concentration of osteoassociated hormones, macroelements (OAME) and microelements (OAmE) in an organism, and also their interrelations in pathogenetic construction of osteodeficiency in menstruating women (1st group) and after menopause (2nd). The parameters OAME in blood of women of both groups correlate differently with the activity of alkaline phosphatase, calcium regulating and sexual hormones, and levels of OAmE are connected with the hormonal status indicators, but there is dimorphism in the 1st and 2nd groups concerning Li and Zn, that in a whole reflects additional features of pathogenesis of osteodeficiency (osteopenia and osteoporosis) at women in pre - and postmenopausal period.

Key words: women, osteodeficiency, pathogenesis, hormones, chemical elements.

Дата надходження до редакції 16.08.2010 р.