

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА РЕПЛИКАТИВНОГО КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.

И.А. СКРИПНИКОВА¹, Н.А. АЛИХАНОВА¹, О.Н. ТКАЧЕВА¹, Э.С. АБИРОВА¹, В.Е. НОВИКОВ¹, Л.М. МУРАШКО¹, Н.В. ШАРАШКИНА¹, О. Ю. ИСАЙКИНА¹, В.А. ВЫГОДИН¹

¹ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России,

И.А. Скрипникова¹ – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза

Н.А. Алиханова¹ – н.с. отдела профилактики остеопороза

О.Н. Ткачева¹ – д.м.н., проф. руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний

Э.С. Абирова¹ – к.м.н., ст.н.с. отдела профилактики остеопороза

В.Е. Новиков¹ – н.с. отдела профилактики остеопороза

Л.М. Мурашко¹ – н.с. отдела профилактики остеопороза

Н.В. Шарашкина¹ – ст.н.с.отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний

О. Ю. Исайкина¹ – ст.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения

В.А. Выгодин¹ – ведущий научный сотрудник отдела биостатистики

Цель исследования: изучить взаимосвязь минеральной плотности кости (МПК), параметров сосудистой жесткости и биомаркеров клеточного старения у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы: В одномоментное исследование включено 107 пациенток от 45 до 82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие.

МПК позвоночника, шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра (ПОБ) измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DelphiW, Hologic, USA).

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ), степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного сканирования. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor).

Для определения длины теломер (ДТ) в лейкоцитах использовался метод ПЦР в реальном времени. При этом проводилось измерение относительной длины теломер на геномной ДНК. Определение активности теломеразы (АТ) проводилось на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови на основании теломеразной полимеразной реакции.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistical Analysis System (USA).

Результаты: С увеличением продолжительности менопаузы отмечалось постепенное увеличение показателей сосудистой жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ и снижение МПК во всех измеренных отделах скелета. Максимальные показатели сосудистой жесткости, наиболее низкая МПК и «самые» короткие теломеры были выявлены после 10 лет менопаузы.

Риск снижения костной массы и развития остеопороза достоверно возрастал в 3 раза при высоких значениях СРПВ (≥ 10 м/с), более чем в 4 раза при ИА $\geq 20\%$, толщины КИМ $> 0,9$ мм, в 2,45 раза при наличии АБ в сонных артериях и при наличии «самых» коротких теломер.

В ходе многомерного регрессионного анализа после поправки на возраст и продолжительность менопаузы отрицательная связь между ИА, толщиной КИМ и МПК осталась высокодостоверной, в то время как в отношении СРПВ, наличия АБ и ДТ эта корреляция не подтвердилась.

Заключение: Снижение МПК у женщин в постменопаузе ассоциируется с высокими показателями ИА и толщины КИМ. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по-видимому, объясняется вовлечением мелких сосудов – артериол при остеопорозе. Короткие теломеры в 2,45 раза чаще встречались у пациентов с низкой костной массой, но связь не была подтверждена в регрессионном анализе, что исключает независимый характер этого маркера биологического старения с МПК и свидетельствует в пользу того, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием, а не процессом естественного старения.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, комплекс интима - медиа, длина теломер, активность теломеразы, женщины в постменопаузе.



Атеросклероз (АС) и остеопороз (ОП) являются возраст зависимыми заболеваниями, а их последствия распространенными причинами ухудшения здоровья и качества жизни женщин в постменопаузальном периоде. Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные АС, являются ведущей причиной инвалидности и смертности в индустриально развитых странах [1] и нередко сочетаются с ОП [2]. В недавних работах была показана взаимосвязь между низкой МПК и высокой сердечно сосудистой смертностью у женщин в постменопаузе [3]. В последние годы неоднократно выдвигались гипотезы о связи развития ОП с нарастанием ригидности сосудистой стенки и ее АС поражением. Известно, что различные факторы, влияющие

на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний. Для оценки ассоциации между АС и ОП чаще используют суррогатные маркеры этих заболеваний - сосудистую кальцификацию или ригидность (жесткость) сосудистой стенки и низкую МПК [4,5]. Наиболее часто определяемыми параметрами сосудистой жесткости являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (ИА) [6], которые количественно характеризуют обратную или отраженную пульсовую волну, а маркерами субклинического АС - толщиной комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) [7]. Имеются единичные работы, исследовавшие связь между МПК и параме-

lebedev_ak@mail.ru

трами сосудистой жесткости, в которых была отмечена отрицательная связь МПК с СРПВ и ИА [8,9].

Клиническая оценка возрастных заболеваний связана с определенными сложностями. Особенно это касается точного прогноза, оценки смертности или ожидаемой продолжительности жизни, а также выбора оптимального терапевтического вмешательства при том или ином заболевании. В связи с этим в последнее время большое внимание исследователей уделяется различным информативным биомаркерам старения и оценке риска возникновения и прогнозирования исхода заболеваний. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением теломер, которое достигая критических значений приводит к потере репликационной способности клетки. Изменение длины теломер (ДТ) контролируется ферментом теломеразой, которая уравнивает процессы деления и старения клеток. Укорочение теломер в лейкоцитах было установлено при эссенциальной гипертонии, атеросклерозе, ИБС, сердечной недостаточности и инсульте [10].

Снижение костной массы с возрастом частично является результатом замедления формирования кости остеобластами в связи с ухудшением репликации клеток и их быстрым апоптозом. В единичных экспериментальных работах было показано, что экспрессируемая на остеобластах теломеразная обратная транскриптаза (TERT) предотвращает снижение костной массы [11]. Поскольку остеобласты и эндотелиальные клетки происходят из стромальных клеток, а те в свою очередь и вместе с лейкоцитами происходят из мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки, измерение длины теломер в лейкоцитах гипотетически могло бы отражать эту характеристику и в остеобластах. Таким образом, предполагали, что ДТ может ассоциироваться не только с сосудистой жесткостью, но и с МПК. В дальнейшем корреляция длины теломер с МПК была показана в экспериментальных исследованиях на животных и в единичных клинических исследованиях у женщин [12,13]. Примечательно, что ДТ связана не только со старением клеток, но и со старением тканей и органов, а также с развитием возрастных заболеваний человека. В настоящее время большие надежды возлагаются на измерение ДТ в диагностических и терапевтических целях, а также для прогнозирования риска возникновения, степени тяжести и прогрессирования некоторых заболеваний [14].

Целью настоящей работы было оценить взаимосвязь между МПК, параметрами сосудистой жесткости и биомаркерами клеточного старения у женщин в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось на базе ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. В одномоментное исследование включено 107 пациенток от 45 до 82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, а также – амбулаторные карты. В исследование не включались пациентки с заболеваниями вызывающие вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости, с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными заболеваниями.

Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные (рост, вес, окружность талии и бедер) и проводили регистрацию артериального давления (АД). МПК позвоночника, шейки бедра (ШБ) и всего проксимального отдела (ПОБ) измеряли с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DelphiW, Hologic, USA). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях г/см², так и в величинах стандартного отклоне-

ния (SD) от пика костной массы (Т – критерий). Согласно критериям ВОЗ остеопенией считался уровень Т-критерия ниже -1 до -2,5SD, остеопороза –2,5SD и ниже.

Толщина КИМ, наличие и число АБ, степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного сканирования. Значения более 0,9 мм принимались за повышение толщины КИМ. Методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor) оценивались СРПВ и ИА. СРПВ 10 м/с и более считали патологической. ИА оценивали как нормальный при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Был выбран медианный порог ИА- >20%.

Для определения ДТ в лейкоцитах использовали метод ПЦР в реальном времени. При этом проводилось измерение относительной длины теломер на геномной ДНК. Теломеры $\geq 10,00$ условных единиц (у.е) принимались за «длинные». «Самыми» короткими теломерами считались < 9,50 у.е. Оценка активности теломеразы (АТ) проводилась на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови на основании теломеразной полимеразной реакции. Медиана АТ составила 0,5%.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA.). Количественные показатели (антропометрические данные, длительность постменопаузы, результаты денситометрии) представлены в виде средних величин ($M \pm m$). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале,

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациенток

Параметры (n=107)	$M \pm m$
Возраст (лет)	58 \pm 0,86
Вес (кг)	72,0 \pm 1,2
Рост (м)	162 \pm 0,5
Длительность менопаузы	9,3 \pm 0,8
ИК (кг/м ²)	27,2 \pm 0,4
САД (мм.рт.ст)	127,4 \pm 1,67
ДАД (мм.рт.ст)	78,9 \pm 0,94
ОХС (ммоль/л)	5,9 \pm 0,11
ХС-ЛНП (ммоль/л)	4,14 \pm 0,11
ТГ (ммоль/л)	1,16 \pm 0,05
СРПВ (м/с)	11,4 \pm 0,2
ИА (%)	27,8 \pm 0,9
ТКИМ (мм)	0,75 \pm 0,01
ДТ	9,73 \pm 0,04
АТ	0,56 \pm 0,04
МПК поясничного отдела позвоночника (г/см ²)	0,910 \pm 0,01
МПК шейки бедра (г/см ²)	0,743 \pm 0,01
МПК проксимального отдела бедра (г/см ²)	0,893 \pm 0,01

рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Возможная взаимосвязь между СРПВ и МПК и другими параметрами была оценена с помощью корреляционного анализа с последующим регрессионным анализом, в том числе многомерным. Значение достоверности $p < 0,05$ было принято, как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов в целом по группе представлена в табл.1. Средний возраст пациенток составил 58 \pm 0,86

лет, средняя продолжительность постменопаузального периода $9,3 \pm 0,8$ лет. (табл 1).

Распределение женщин в зависимости от продолжительности постменопаузального периода было следующим: менее 5 лет – 43 (40%), от 5 до 10 лет – 29 (27%), более 10 лет – 35(33%).

С увеличением продолжительности менопаузы отмечалось постепенное увеличение показателей жесткости: СРПВ (от 10,8 м/с до 12,5 м/с, $p < 0,05$), ИА (от 25,3% до 32,6%, $p < 0,05$), толщины КИМ (от 0,68мм до 0,89 мм, $p < 0,05$). Снижение МПК по всех измеренных отделах скелета так же ассоциировалось с длительностью менопаузы. ДТ достоверно уменьшалась в зависимости от возраста и длительности менопаузы (рис. 1).

Максимальные показатели сосудистой жесткости, низкая МПК и «самые» короткие теломеры были выявлены после 10 лет менопаузы.

У пациенток с ОП, несмотря на более старший возраст, были сопоставимые уровни АД и сходный липидный профиль с пациентами, имеющими нормальные показатели МПК. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,05$) и наиболее короткие теломеры, ($p < 0,05$), чем таковые без снижения МПК. Причем достоверные различия в показателе СРПВ, КИМ и ДТ отмечались у пациентов с выраженным снижением МПК, т.е. при ОП, в то время как ИА и количество АБ достоверно было больше у пациентов с небольшим снижением МПК (остео-

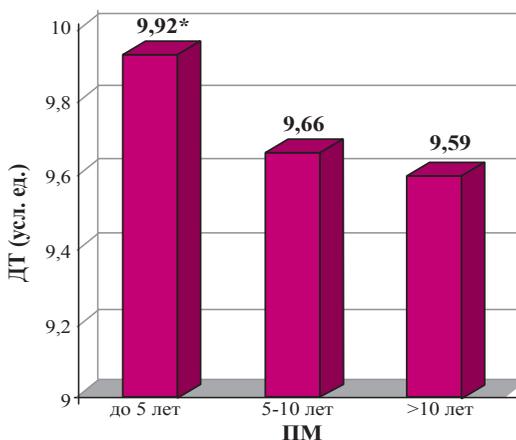


Рисунок 1. Динамика ДТ в зависимости от длительности постменопаузы

Примечание:

ПМ – продолжительность менопаузы.

ДТ – длина теломер

* $p < 0,01$ - достоверность различий между группами с ПМ до 5 лет и >10 лет;

пенией) и увеличивались при ОП. Примечательно, что АБ встречались почти у всех пациенток с ОП, а с остеопенией только у половины. АТ не отличалась как у пациенток с низкой МПК, так и с нормальной костной массой (табл. 2).

Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между МПК и показателями сосудистой жесткости: поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с СРПВ ($p < 0,05$), ИА с МПК во всех измеренных отделах скелета ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Также отмечена отрицательная корреляционная связь между маркерами субклинического атеросклероза и костной массой: толщина КИМ отрицательно коррелировала с МПК шейки бедра ($p < 0,05$), а наличие АБ ассоциировалось с низкой МПК в шейке бедра и во всем проксимальном отделе бедра ($p < 0,05$), но не позвоночника. Выявлена положительная корреляционная связь между ДТ и МПК шейки бедра ($p < 0,01$) (табл.3).

Риск снижения костной массы и развития ОП возрастал в 3 раза при высоких значениях СРПВ (≥ 10 см), более чем в 4 раза при ИА $\geq 20\%$ и толщины КИМ $> 0,9$ мм и в 2,45 раза при наличии АБ в сонных артериях и при коротких теломерах (табл. 4).

Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и длительность менопаузы показал, что ИА и толщина КИМ вносят независимый вклад в снижение МПК, в то время как СРПВ, наличие АБ и ДТ ассоциировались со снижением костной массы независимо от других факторов (табл. 5).

Таблица 2
Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы

Показатели	Норма (I) (n=42)	Остеопения (II) (n=38)	Остеопороз (III) (n=27)	P
Возраст (годы)	$55,1 \pm 7,9$	$59,5 \pm 8,6$	$63,9 \pm 8,5$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
САД	$129 \pm 2,2$	$125 \pm 2,4$	$129 \pm 4,6$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
ДАД	$81,4 \pm 1,4$	$77,7 \pm 1,5$	$77,0 \pm 1,9$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
ОХС	$5,7 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,3$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
ХС-ЛНП	$3,8 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
ТГ	$1,25 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,08$	$1,06 \pm 0,08$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д
ИА (%)	$23,5 \pm 10,5$	$30,3 \pm 8,6$	$31,5 \pm 7,9$	(I-II)-0,05; (I-III)-0,01
СРПВ (м/с)	$10,52 \pm 0,3$	$11,8 \pm 0,5$	$11,9 \pm 0,4$	(I-II)-н/д; (I-III)-0,05
КИМ (мм)	$0,72 \pm 0,15$	$0,78 \pm 0,17$	$0,83 \pm 0,17$	(I-II)-н/д; (I-III)-0,05
Наличие АБ (%пациентов)	$0,82 \pm 1,12$ 46	$1,76 \pm 1,50$ 64	$2,26 \pm 1,40$ 94	(I-II)-0,05; (I-III)-н/д (I-II)-н/д; (I-III)-0,05
ДТ	$9,83 \pm 0,45$	$9,73 \pm 0,44$	$9,55 \pm 0,42$	(I-II)-н/д; (I-III)-0,05
АТ	$0,53 \pm 0,3$	$0,54 \pm 0,3$	$0,62 \pm 0,37$	(I-II)-н/д; (I-III)-н/д

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе изучалась связь между костной массой и состоянием сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде и вклад генетических биомаркеров старения в снижение МПК. Было отмечено изменение этих параметров с увеличением возраста и продолжительности постменопаузы: максимальные показатели сосудистой жесткости (ИА и СРПВ), субклинического атеросклероза (толщина КИМ, количество АБ), низкая МПК и «самые» короткие теломеры были выявлены после 10 лет менопаузы. Ранее показано, что дефицит эстрогенов является фактором риска для развития ОП и ССЗ, поскольку в кости (на остеобластах и остеокластах) и артериальной стенке (эндотелиальных и гладкомышечных клетках) экспрессируются рецепторы к эстрогенам [15]. Поэтому женские половые гормоны оказывают положительное влияние на МПК и на состояние сосудистой стенки повышая МПК и снижая СРПВ [16].

В нашей работе женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,05$), чем с нормальными значениями МПК. В подобном исследовании Mangiafico R.A., и соавт. продемонстрировано, что у женщин в постменопаузе с установленным ОП без ССЗ и их факторов риска ИА и СРПВ в аорте были значимо выше, чем у женщин той же возрастной группы с нормальной МПК [6]. В другом исследовании японскими авторами была показана отрицательная связь параметров прочности костной ткани, измеренных с помощью костной ультрасонографии с сосудистой жесткостью [17]. В нашем ис-

следовании только ИА выступал в качестве независимого фактора снижения МПК в то время как СРПВ ассоциировалась с МПК в зависимости от возраста и продолжительности постменопаузы. Известно, что СРПВ признан основным параметром, характеризующим эластические свойства артерий, а ИА - косвенным маркером. У пациентов с почечной недостаточностью London G с соавт. показали, что эффект отражения пульсовой волны (ИА) отличается от показателя сосудистой жесткости, выраженного как СРПВ и что эти два показателя не являются эквивалентными [18]. ИА отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и характер микроциркуляции [19]. В экспериментальных исследованиях было показано, что одним из механизмов снижения МПК является ухудшение перфузии костной ткани из-за нарушений в системе микроциркуляции, по видимому, связанной с кальцификацией артериол и их дисфункцией [20]. Вероятно, более выраженная связь ИА с МПК связана с поражением мелких артериол, питающих костную ткань.

Кроме того, vasoактивные компоненты, такие как NO, синтезируемые в эндотелии, вызывают снижение ИА и аортальной СРПВ у здоровых лиц [21]. У пациенток в постменопаузе страдающих ОП, без ССЗ и факторов их риска, было отмечено наличие эндотелиальной дисфункции сосудов предплечья по сравнению с пациентками с нормальной МПК и остеопенией [22].

Утолщение КИМ считают независимым фактором сердечно-сосудистого риска и прогностическим маркером атеросклероза и коронарной болезни сердца [23]. Результаты нашего исследования показали умеренную отрицательную корреляцию между толщиной КИМ и МПК шейки бедра, в то время как в других измеренных отделах скелета связь была не достоверной. В работах других авторов также была получена негативная корреляция между толщиной КИМ и МПК как в шейке бедра так и в поясничном отделе позво-

Таблица 3
Коэффициенты корреляции между МПК, параметрами сосудистой жесткости и ДТ

Показатели	СРПВ	ИА	КИМ	АБ	ДТ
МПК прокс. отд. бедра, г/см ²	-	-0,248*	-	-0,203*	-
МПК шейки бедра г/см ²	-0,25 *	-0,313**	-0,221*	-0,197*	0,25**
МПК поясн. отд. поз-ка г/см ²	-0,212*	-0,349**	-	-	-

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

ночника [24]. VarguM. с соавт. получили аналогичную ассоциацию между толщиной КИМ и МПК у женщин в постменопаузе при измерении МПК поясничного отдела позвоночника и всего скелета (программа «Total body») [25]. Шанс выявления ОП повышался более чем в 4 раза - при увеличении толщины КИМ > 0,9 мм и в 2,45 раза - при наличии АБ в брахио-цефальных артериях. В линейном регрессионном анализе только толщина КИМ оказалась независимым маркером снижения МПК, а связь между наличием АБ и МПК не достигала достоверности. Полученные результаты говорят в пользу общих механизмов повреждения сосудистой и костной ткани и развития атеросклероза и ОП.

В ряде работ было показано, что ДТ в лейкоцитах крови у лиц пожилого возраста короче, чем у молодых [26]. Короткие теломеры значительно чаще встречаются при различных заболеваниях: артериальной гипертонии, ИБС, сердечной недостаточности, сосудистой деменции [27,28]. Имеются единичные исследования, где показана прямая корреляция длины теломер с МПК [12,13]. В нашем исследовании наиболее короткие теломеры были обнаружены у женщин с более чем 10-летним периодом менопаузы ($p < 0,05$) и имеющих низкую костную массу. Шанс выявления ОП повышался более чем в 2,45 при обнаружении коротких теломер. Однако, при регрессионном анализе, самостоятельного вклада коротких теломер в снижении костной массы выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что в развитии постменопаузального ОП большую роль играет повышение функции остеокластов, нежели снижение активности остеобластов, причем эти патологические процессы активно развиваются под действием различных факторов риска, а не в результате физиологического старения клеток.

Таблица 4
Риск остеопороза в зависимости от показателей сосудистой жесткости и биомаркеров клеточного старения

Показатель	Норма (n=42) (%)	Остеопороз (n=2) (%)	ОШ (95% ДИ)	P
СРПВ (≥ 10 м/с)	68	93	3,1 [1,13 - 9,89]	0,05
ИА ($\geq 20\%$)	40	100	4,35 [1,02-11,0]	0,05
КИМ (>9мм)	7	26	4,17 [1,21- 14,4]	0,02
Наличие АБ	46	94	2,45[1,07-5,56]	0,03
ДТ(9,75 усл. ед)	84	55	2,45[1,05-6,08]	0,05
АТ(0,5%)	53	62	1,25[0,45-2,98]	0,74

Таблица 5
Сравнительная значимость ФР снижения МПК по данным многомерного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	BMD					
	BMD Spine		BMD Neck		BMD Hip total	
	β	p	β	p	β	p
Константа	1,059	0,001	0,800	0,001	0,934	0,001
Возраст	-0,002	н/д	-0,004	0,001	-0,001	н/д
Длительность Менопаузы	-0,012	0,001	-0,014	0,002	-0,071	0,001
SCORE	0,009	н/д	0,003	н/д	-0,015	0,003
СРПВ	-0,008	н/д	-0,008	н/д	-0,003	н/д
ИА	-0,004	0,007	-0,0025	0,006	-0,001	н/д
КИМ	-0,13	н/д	-0,152	0,02	-0,072	н/д
АБ	-0,002	н/д	-0,004	н/д	-0,003	н/д
ДТ	0,009	н/д	0,003	н/д	0,012	н/д

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем одномоментном исследовании продемонстрировано, что снижение МПК у женщин в постменопаузе ассоциируется с высокими показателями ИА и толщины КИМ. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по видимому, объясняется вовлечением мелких сосудов - артериол при ОП. Короткие теломеры в 2,45 раза чаще встречались у пациентов с низкой костной массой, но связь не была подтверждена в регрессионном анализе, что исключает независимую ассоциацию этого маркера с МПК и свидетельствует в пользу того, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием, а не процессом естественного старения.

SUMMARY

Objective: to examine the relationship between bone mineral density (BMD), the parameters of vascular stiffness and biomarkers of cellular aging in postmenopausal women.

Materials and Methods: In a cross-sectional study 107 patients were included: women at the age range of 45 to 82 years who were observed outpatient and signed a written informed consent. Assessment of BMD was performed using DXA (Delphi W,

Hologic, USA). The intima-media thickness (IMT), the presence and quantity of atherosclerotic plaques (AP), and the degree of carotid stenosis were examined by duplex scanning. The pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Aix) were measured by applanation tonometry (SphygmoCor). To determine telomere length (DT) in leukocytes the method of real-time PCR was used. This was done by measuring the relative telomere length in the genomic DNA. Determination of telomerase activity (Aix) was carried out on pure monocyte fraction of isolated blood cells on the basis of telomerase polymerase reaction. Statistical analysis was performed using the software application Statistical Analysis System (USA).

Results: *With the increase in duration of menopause a gradual increase in the stiffness rate (PWV, AI), IMT and decrease of BMD was noticed in all examined parts of the skeleton. The maximal values of vascular stiffness, minimal values of BMD and the shortest telomeres were found in patients with 10+ years of menopause.*

The risk of bone mass loss and osteoporosis increased by 3 times in patients with high values of PWV ≥ 10 m/sec [OP-3,1, 95%CI, 1,13-9,89 ($p < 0,05$)], by more than 4 times in patients with AI $\geq 20\%$ [OP-4,35, 95%CI, 1,02-11,0 ($p < 0,05$)] and the IMT $> 0,9$ mm by 2,45 times in patients with presence of AP in the carotid arteries and with the shortest telomeres [OP-2,45, 95%CI, 1,05-6,08 ($p < 0,05$)].

During multivariate regression analysis after adjusting for age and menopause duration the negative relationship between IA, IMT and BMD remained highly significant, while in relation to PWV, AP presence and telomere length, such a correlation was not confirmed.

Conclusion: *In postmenopausal women low BMD is associated with high rates of Aix and the thickness of the IMT. The independent relationship of BMD with Aix, rather than with PWV, apparently could be explained by the involvement of small vessels – arterioles. Short telomeres are 2.45 times more frequent in patients with low bone mass, but the relationship has not been confirmed in the regression analysis, which excludes the independent nature of this aging marker with BMD.*

Key words: *bone mineral density, pulse wave velocity, augmentation index, intima-media complex, telomere length, telomerase activity, postmenopausal women.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002;3:4-8.
2. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. Остеопороз и остеопатии. 2009;2:5-9.
3. Lim Y.H., Shin J., Lee J.U., Lim H.K., Hong S., Kim M.K., Choi B.Y., Kim Y.M. Bone Mineral Density is an Independent Determinant of Left Ventricular Mass Index in the General Female Population. Korean Circ J. 2010; 406; 573-80.
4. Adler Y., Fink N., Spector D., Wiser I., Sagie A. Mitral annulus calcification a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. Atherosclerosis. 2001; 155; 1-8.
5. Mangiafico R.A., Alagona C., Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008; 19:49-56.
6. Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur. Heart J. 2006; 27(21): 2588-2605.
7. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract. 2008; 62(8):1246-54.
8. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S., Takahashi T., Kumakura H., Takayama Y., Kanda T., Sakamaki T., Kurabayashi M. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. Maturitas. 2006; 55: 212-218.

9. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D., McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir Crit Care Med. 2007; 175:1259-1265.

10. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J., Labat C., Bean K., Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. Hypertension 2001; 37: 381-385.

11. Yudoh K., Matsuno H., Nakazawa F., Katayama R., Kimura T. Reconstituting telomerase activity using the telomerase catalytic subunit prevents the telomere shortening and replicative senescence in human osteoblasts. J Bone Miner Res 2001; 16(8):1453-1464.

12. Valdes A.M., Richards J.B., Gardner J.P., Swaminathan R., Kimura M., Xiaobin L., Aviv A., Spector T.D. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. Osteoporos Int 2007; 18:1203-1210.

13. Saeed H., Abdallah B.M., Ditzel N., Catala-Lehnen P., Qiu W., Ameling M., Kassem M. Telomerase-deficient mice exhibit bone loss owing to defects in osteoblasts and increased osteoclastogenesis by inflammatory microenvironment. J Bone Miner Res. 2011; 26(7); 1494-505.

14. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Kimura M. Leukocyte telomere length and mortality in the cardiovascular health study. J. Gerontol. Biol. Sci. Med. 2011; 66: 421-429.

15. Bauer D.C., Browner W.S., Cauley J.A., Orwoll E.S., Scott J.C., Black D.M., Tao J.L., Cummings S.R. Factors associated with appendicular bone mass in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1993;118: 657-65.

16. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszanecka A., Rajzer M., Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. J Hum Hypertens 2002;16: 509-16.

17. Hirose K., Tomiyama H., Okazaki R., Arai T., Koji Y., Zaydun G., Hori S., Yamashina A. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2573-2578.

18. London G.M., Blacher J., Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J., Safar M.E. Arterial wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. Hypertension. 2001;38:434-438.

19. Van Guldener C., Janssen M.F., Lambert J., Steyn M., Donker A.J., Stehouwer C.D. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:1782-1786

20. Griffith J.F., Wang Y.X., Zhou H.A., Kwong W.H., Wong W.T., Sun Y.L., Huang Y., Yeung D.K., Qin L., Ahuja A.T. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model. RSNA, 2010; 3: 739-746

21. McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., McDonnell B., Yasmin, Newby D.E., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. Hypertension 2006; 48: 602-608

22. Sanada M., Taguchi A., Higashi Y., Tsuda M., Kodama I., Yoshizumi M., Ohama K. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. Atherosclerosis 2004; 176:387-392

23. den Ruijter H.M., Vaartjes I., Sutton-Tyrrell K., Bots M.L., Koffijberg H. Long-term health benefits and costs of measurement of carotid intima-media thickness in prevention of coronary heart disease. J Hypertens 2013; 31: 782-90

24. Mohammadi A., Shateri K., Behzadi F., Maleki-Miandoab T., Leshah E., Ghasemi-Rad M., Rosta Y. Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. Int J Clin Exp Med 2014;7(12):5535-5540

25. Varri M., Tuomainen T.P., Honkanen R., Rikonen T., Niskanen L., Kröger H., Tuppurainen M.T. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women—the ostpre-bba study. Maturitas 2014; 78 (4): 304-9.

26. Tauchi H., Sato T., Watanabe T. Japanese Centenarians: Medical Research for the Final Stages of Human Aging. Aichi, Japan: Aichi Medical University, 1999. 200p.

27. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P., Psaty B.M., Jenny N.S., Tracy R.P., Walston J., Kimura M., Aviv A. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol. 2007;165(1):14-21.

28. von Zglinicki T., Serra V., Lorenz M., Saretzki G., Lenzen-Grossimilghaus R., Gessner R., Risch A., Steinhagen-Thiessen E. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor? Lab. Invest. 2000; 80: 1739-47.