

32. Hammes S.R., Levin E.R. Extracellular steroid receptors: nature and actions // *Endocrine Reviews*. 2007. Vol. 28. No. 7. P. 726–741.
33. Hans G., Masquelier E., De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study // *BMC Public Health*. 2007. Vol. 7. P. 170–178.
34. Harkins S.W., Chapman C.R. Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men // *Pain*. 1976. Vol. 2. P. 253–264.
35. Harkins S.W., Chapman C.R. The perception of induced dental pain in young and elderly women // *The Journal of Gerontology*. 1977. Vol. 32. P. 428–435.
36. Kampal M., Hatzogloul A., Notas G. et al. Opioids are non-competitive inhibitors of nitric oxidasesynthase in T47D human breast cancer cells // *Cell Death and Differentiation*. 2001. Vol. 8. No. 10. P. 943–952.
37. Krzanowska E.K., Bodnar R.J. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats // *Brain Research*. 1999. Vol. 821, No. 1. P. 224–230.
38. Liuzzi F.J., Scoville S.A., Bufton S.M. Effects of short-term estrogen replacement on trkA mRNA levels in axotomized dorsal root ganglion neurons // *Exp. Neurology*. 1999. Vol. 159. P. 433–440.
39. Liverman C.S., Brown J.W., Sandhir R. et al. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia // *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29. No. 5. P. 520–531.
40. MacDonald J.B., Ballie J., Williams B.O., Ballantyne D. Coronary care in the elderly // *Age Ageing*. 1983. Vol. 12. P. 17–20.
41. Machelska H., Labuz D., Przewocki R., Przewocka B. Inhibition of nitric oxide synthase enhances antinociception mediated by mu, delta and kappa opioid receptors in acute and prolonged pain in the rat spinal cord // *Mol. Pharm.* 1997. Vol. 282, No. 2. P. 977–984.
42. Matthew P.R., Kelly A.B., Stephen B.M. et al. 17-beta-estradiol rapidly enhances bradykinin signaling in primary sensory neurons in vitro and in vivo // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 2010. Vol. 335, No. 1. P. 190–196.
43. McDermott A.M., Toelle T.R., Rowbotham D.J. et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey // *European Journal of Pain*. 2006. Vol. 10. P. 127–135.
44. Meyhoff C.S., Thomsen C.M., Rasmussen I.S., Nielsen P.R. High incidence of chronic pain following surgery for pelvic fracture // *Clinical Journal of Pain*. 2006. Vol. 22, No. 2. P. 167–172.
45. Mignat C., Wille U., Ziegler A. Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes // *Life Sciences*. 1995. Vol. 56. P. 793–799.
46. Nai-Jiang Liu, Hans von Gyzky, Alan R. Gintzler Sexually dimorphic recruitment of spinal opioid analgesic pathways by the spinal application of morphine // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 2007. Vol. 322, No. 2. P. 654–660.
47. Nienhuijs S.W., van Oort I., Keemers-Gels M.E. et al. Randomized trial comparing the Prolene Hernia System, mesh plug repair and Lichtenstein method for open inguinal hernia repair // *British Journal of Surgery*. 2005. Vol. 92, No. 1. P. 33–38.
48. Nikolajsen L., Brandsberg B., Lucht U. et al. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006. Vol. 50. P. 495–500.
49. Torrance N, Smith B, Bennett M, Lee A. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey // *Journal of Pain*. 2006. Vol. 17, No. 4. P. 281–289
50. Unruh A.M. Gender variations in clinical pain experience (review) // *Pain*. 1996. Vol. 65, No. 2–3. P. 123–167.
51. Von Korff M., Dworkin S.G., LeResche L., Krueger A. An epidemiologic comparison of pain complaints // *Pain*. 1988. Vol. 32. P. 33–40.
52. Wallace M.S., Wallace A.M., Lee J., Dobke M.K. Pain after breast surgery: a survey of 282 women // *Pain*. 1996. Vol. 66, No. 2–3. P. 195–205.
53. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception // *Gender Medicine*. 2005. Vol. 2. P. 137–145.
54. Yang Y., Ozawa H., Lu H. et al. Immunocytochemical analysis of sex differences in calcitonin gene-related peptide in the rat dorsal root ganglion, with special reference to estrogen and its receptor // *Brain Research*. 1998. Vol. 791, No. 1–2. P. 35–42.

Поступила в редакцию 30.05.2012.

#### EPIDEMIOLOGY AND SEX-RELATED DIFFERENCES IN PAIN

T.V. Balashova<sup>1</sup>, L.A. Mnatsakanyan<sup>1</sup>, N.A. Andreeva<sup>1</sup>, V.A. Pavlov<sup>2</sup>, V.B. Shoumatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup>Vladivostok Clinical Hospital No. 2 (57 Russkaya St. Vladivostok 690105 Russian Federation)

**Summary** – This paper offers a literature review on the prevalence of pain syndrome and sex-related differences in pain perception. The authors present the present-day experimental studies that confirm the important role of sex hormones in mechanisms of pain generation, and consider some of the issues related to sexual dimorphism in nociceptive and anti-nociceptive processes.

**Key words:** pain, epidemiology, women, men.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 1, p. 16–20.

УДК 616.71-007.234-06:616.24-007.272-036.2

## РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.А. Кочеткова<sup>1</sup>, К.А. Буря<sup>1</sup>, Л.Г. Угай<sup>1</sup>, Е.А. Коцюрбий<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>1</sup>, П.А. Лукьянов<sup>2</sup>, С.А. Албавичус<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, минеральная плотность кости, остеопротегерин, маркеры костного обмена.

На материале 55 наблюдений – пациенты 44–58 лет, страдавшие хронической обструктивной болезнью легких, – изучена взаимосвязь между уровнями остеопротегерина, маркеров костного обмена, фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови и минеральной

плотностью костной ткани. Последнюю оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии. Остеопенический синдром диагностирован в 43 случаях. Установлена прямая корреляция между содержанием в сыворотке крови фактора некроза опухоли-α и маркеров костной резорбции, а также между концентрацией остеопротегерина и минеральной плотностью костной ткани.

Буря Ксения Андреевна – очный аспирант кафедры профилактической и внутренних болезней с курсом общего ухода за больными ВГМУ; e-mail: k\_burya@mail.ru

Сегодня как факторы риска остеопороза при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассматриваются вентиляционные нарушения и гипоксемия, ограничение физической активности, курение, бедный нутритивный статус, снижение мышечной и жировой массы, нарушения абсорбции кальция и метаболизма витамина D, прием глюкокортикоидов. В последнее время повышенное внимание сконцентрировано на молекулярных механизмах формирования остеопороза при ХОБЛ [1, 2]. В частности, обсуждается роль системы цитокинов, факторов роста, транскрипционных факторов, различных регуляторных белков и ферментов. Так, известно, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), относящийся к молекулярным маркерам миопатий, может играть определенную роль и в процессе резорбции костной ткани [1]. Показано, что при ХОБЛ регистрируется высокий уровень этого цитокина и он прямо коррелирует со стадией заболевания [1, 3]. TNF- $\alpha$  признан сильным предиктором снижения костной плотности: повышение его уровня усиливает остеокластопосредованную резорбцию, индуцируя активность зрелых остеокластов и дифференцировку их предшественников [9].

Наряду с перечисленными в последние годы активно изучается еще одна группа местных факторов, объединяемых в систему «остеопротегерин (ОПГ) – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  – рецептор активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$ », которые сегодня рассматриваются в качестве основных механизмов, контролирующих резорбцию кости в физиологических и патологических условиях [4, 5].

Цель настоящего исследования – анализ взаимосвязи между уровнями ОПГ, маркеров костного обмена и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и минеральной плотностью костной ткани при ХОБЛ.

**Материал и методы.** Обследованы 55 пациентов с ХОБЛ (40 мужчин и 15 женщин) 44–58 лет, находившихся под амбулаторным наблюдением. Средний возраст составил  $54,2 \pm 7,3$  года. Курильщиками были 46 пациентов (83%), индекс курящего человека составил в среднем  $48,4 \pm 7,6$  пачко/лет. При постановке диагноза руководствовались классификацией глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2006). Среди больных выделено две группы: 1-я – 28 человек со II стадией, 2-я – 27 человек с III стадией ХОБЛ. Контролем послужили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста.

Во всех случаях была исследована функция внешнего дыхания с помощью спирографии с последующей ингаляцией бронхолитического препарата. Проба бронхообратимости проводилась с атровентом и комбивентом, через 20 мин после ингаляции одного из препаратов. Обструкция считалась необратимой, если прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не превышал 12% или менее 200 мл от исходного.

Из обследования были исключены лица, получающие системные глюкокортикоиды, имеющие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на костный метаболизм. До начала обследования пациенты не получали антирезорбтивной терапии.

Исследование минеральной плотности костной ткани проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Prodigy, фирмы Lunar, США). Исследовали две зоны: поясничный отдел позвоночника ( $L_2-L_4$ ) и недоминантную шейку бедренной кости. Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями ВОЗ, по T-критерию: от  $-1$  до  $-2,5$  стандартного отклонения (SD) – остеопения, ниже  $-2,5$  SD – остеопороз, ниже  $-2,5$  SD в сочетании с одним или несколькими атравматическими переломами – тяжелый остеопороз. Колебания T-критерия в пределах  $\pm 1$  SD соответствовали нормативным значениям.

В сыворотке крови определяли уровни ОПГ (иммуноферментный анализ с использованием наборов Biomedica Gruppe, Австрия) и TNF- $\alpha$  (тест-система Sandwich ELISA, R&D System, США). Концентрацию маркера костного обмена – C-концевых телопептидов коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps) – в сыворотке крови вычисляли с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Elecsys-2020 с использованием стандартного тест-набора Hoffmann-La Roche (Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с расчетом средней арифметической и ее стандартной ошибки. При сравнении данных применяли t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ.

**Результаты исследования.** Остеопенический синдром в какой-либо из зон интереса был диагностирован у 43 из 55 пациентов (78%). И только 12 человек имели нормальные показатели минеральной плотности как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. В целом по группе T-критерий был снижен в исследуемых зонах до степени остеопороза в 29 и до степени остеопении – в 14 наблюдениях. При этом необходимо отметить, что T-критерий как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости был достоверно ниже у курящих больных. Мы не нашли каких-либо ассоциаций между возрастом, полом пациентов с ХОБЛ и минеральной плотностью костной ткани.

Уровень ОПГ в сыворотке крови у пациентов ХОБЛ был достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл.). При этом более низкая концентрация ОПГ ( $1,93 \pm 0,26$  пмоль/л) отмечалась при тяжелой ХОБЛ. Примечательно, что у курящих больных этот показатель был достоверно ниже, чем у некурящих, что еще раз подтверждает возможное влияние курения на костный обмен. Также установлена прямая корреляционная связь между концентрацией ОПГ в сыворотке крови и минеральной плотностью костной ткани как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ( $r=0,56$  и  $r=0,47$  соответственно).

Таблица

Характеристика функционально-биохимических параметров костной ткани у пациентов с ХОБЛ

| Параметр           |             | ХОБЛ        | Контроль   |
|--------------------|-------------|-------------|------------|
| Возраст, лет       |             | 54,2±7,3    | 52,6±6,7   |
| Т-критерий, SD     | позвоночник | -2,52±0,13* | -0,43±0,18 |
|                    | шейка бедра | -2,39±0,17* | -0,74±0,24 |
| TNF-α, пг/мл       |             | 23,40±2,30* | 4,27±1,23  |
| β-CrossLaps, нг/мл |             | 0,94±0,26*  | 0,37±0,34  |
| ОПГ, пмоль/л       |             | 2,34±0,59*  | 5,76±0,83  |

\* Разница с контролем статистически значима.

У пациентов с ХОБЛ в крови заметно повышалась концентрация TNF-α (табл.). Установлена обратная корреляционная связь между уровнем TNF-α и минеральной плотностью как позвонков ( $r=-0,57$ ), так и шейки бедра ( $r=-0,49$ ). При этом концентрация данного провоспалительного цитокина позитивно коррелировала с содержанием в сыворотке крови β-CrossLaps ( $r=0,52$ ) и негативно – с содержанием ОПГ ( $r=-0,56$ ). Концентрация маркера костной резорбции β-CrossLaps почти в 2,5 раза превышала аналогичный показатель в контроле (табл.). Зарегистрирована обратная корреляционная зависимость между уровнем и минеральной плотностью как позвонков ( $r=-0,63$ ), так и шейки бедра ( $r=-0,58$ ), а также между уровнями β-CrossLaps и ОПГ.

**Обсуждение полученных данных.** Важно отметить, что «поведение» ОПГ и его ассоциации с минеральной плотностью костной ткани в большинстве случаев изучались при постменопаузальном остеопорозе и остеопорозе, ассоциированном с сердечно-сосудистой патологией и приемом кортикостероидов. При этом анализ данных, касающихся взаимоотношений ОПГ (как остеопротективной молекулы) и костной массы, показал противоречивые результаты [7–11]. На нашем материале у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ отмечается снижение концентрации ОПГ по сравнению с контрольной группой, более выраженное при тяжелом течении заболевания и у курящих. При этом отмечается положительная корреляционная связь между уровнем ОПГ и минеральной плотностью различных отделов скелета. Также установлено снижение уровня сывороточного ОПГ на фоне повышения концентрации β-CrossLaps, что может говорить о интенсификации резорбтивных процессов при ХОБЛ. Показатели Т-критерия имели обратную зависимость с уровнем TNF-α, что согласуется с литературными данными: предполагается, что высокий уровень TNF-α коррелирует и с активностью ОПГ [3, 6].

Таким образом, ОПГ вместе с лигандом рецептора и рецептором активатора нуклеарного фактора κB образуют систему, которая является физиологическим механизмом регуляции остеокластогенеза при многих патологиях, в частности при ХОБЛ, осуществляя тонкое и дифференцированное влияние на активность клеток кости, процессы ее ремоделирования и минерализации. В свою очередь дальнейшее изучение

патофизиологических аспектов развития остеопенического синдрома при ХОБЛ приведет к более глубокому осмыслению его патогенеза, что необходимо для поиска новых, более эффективных программ терапии пульмоногенного остеопороза.

#### Литература

1. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Гельцер Б.И. Цитокиновый статус у больных хронической обструктивной болезнью легких и его взаимосвязь с функциональным состоянием костной ткани // Тер. архив. 2004. Т. 76, № 3. P. 23–27.
2. Biskobing D.M. COPD and osteoporosis // Chest. 2002. Vol. 121, No. 2. P. 609–620.
3. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 170, No. 12. P. 1286–1293.
4. Dougall W.C., Chaisson M. The RANKL/RANK/OPG triad in cancer-induced bone diseases // Cancer Metastasis Rev. 2006. Vol. 25, No. 4. P. 541–549.
5. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. et al. The role of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15, No. 1. P. 2–12.
6. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. 2000. Vol. 94, No. 11. P. 1079–1084.
7. Mezquita-Raya P., Higuera M., Garcia D.F. et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women // Osteoporosis Int. 2005. Vol. 16, No. 11. P. 1368–1374.
8. Monegal A., Navasa M., Peris P. et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for osteoporotic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease // Liver international. 2007. Vol. 27, No. 4. P. 492–497.
9. Pennisi P., Signorelli S.S., Ricobene S. et al. Low bone density and abnormal in patients with atherosclerosis of peripheral vessels // Osteoporosis Int. 2004 Vol. 15, No. 5. P. 389–395.
10. Rogers A., Saleh G., Hannon R.A. et al. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinant of bone turnover and bone density in postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, No. 4. P. 4470–4475.
11. Warren S., Browner W.S., Lui L.Y., Steven R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, No. 4. P. 631–637.

Поступила в редакцию 10.02.2011.

#### ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

E.A. Kochetkova<sup>1</sup>, K.A. Bourya<sup>1</sup>, L.G. Ugay<sup>1</sup>, E.A. Kotsyurbiy<sup>1</sup>, V.A. Nevzorova<sup>1</sup>, P.A. Lukiyonov<sup>2</sup>, S.A. Albavichus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup>Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the FEB RAS (159 100th Anniversary of Vladivostok Av. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Summary** – The medical observation of 55 patients aged 44–58 years old suffering from chronic obstructive lung disease has allowed to study the relationship between the levels of osteoprotegerin, markers of bone metabolism, tumour necrosis-a factor in blood serum and bone tissue mineral density. The Dual-energy X-ray absorptiometry was a technique used to measure the bone tissue mineral density. All this allowed diagnosing the osteopenic syndrome in 43 cases and confirming the direct correlation between the content of tumour necrosis-a factor and markers of bone resorption in blood serum, and between the content of osteoprotegerin and bone tissue mineral density.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, bone mineral density, osteoprotegerin, markers of bone metabolism.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 1, p. 20–22.