

# Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения

Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Абирова Э. С.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре представлены общие патогенетические механизмы развития атеросклероза и остеопороза, нарушений эластичности сосудистой стенки со снижением костной массы и изменениями костного метаболизма. Обсуждаются результаты клинических исследований по изучению связи сосудистой кальцификации, параметров сосудистой ригидности и прочности костной ткани. Наличие общих патогенетических механизмов у возраст-зависимых заболеваний с участием одних и тех же молекулярных маркеров и выраженной генетической детерминации минеральной плотности кости и сосудистой кальцификации создает предпосылки для поиска общих клеточных маркеров раннего старения сосудов и костной ткани. Поскольку клиническая оценка процесса старения и возрастных заболеваний связана с определенными сложностями в связи с их бессимптомным течением, в последнее время большое

внимание исследователей уделяется различным информативным биомаркерам старения и оценке риска возникновения и прогнозирования исхода заболеваний. На роль таких общих клеточных маркеров, которые довольно просто исследовать в лейкоцитах крови, претендуют теломеры (длина теломер) и активность теломеразы.

**Ключевые слова:** сосудистая кальцификация, сосудистая ригидность, минеральная плотность кости, остеопороз, длина теломер, активность теломеразы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5): 83–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-83-93>

Поступила 30/07-2014  
 Принята к публикации 04/08-2014

## Common pathogenetic mechanisms of atherosclerosis and osteoporosis: elasticity of arterial wall and mineral density of the bone according to some parameters of replication cell ageing

Skrpnikova I. A., Alikhanova N. A., Abirova E. S.

FSBI State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The review concerns on the common pathogenetic mechanisms of the atherosclerosis and osteoporosis development, and vessel wall elasticity with the decrease of bone mass and changes in bone metabolism. In addition, the results of clinical trials are studied on the exploration of the interconnection between vessel calcification, vessel rigidity values and endurance of the bone tissue. Presence of the common pathogenetic mechanisms in age-dependent diseases with the same molecular markers and serious genetic determination of mineral bone density and vessel calcification creates preterm for the search for common cell markers of early vessel and bone tissue ageing. As the clinical evaluation of the ageing and age-dependent

diseases is more linked with the specific problems of their asymptomatic course, during modern period investigators are at most concerned with various informative biomarkers of ageing and the risk of development and prognosis of the diseases' outcomes. As the role of such common cell markers, which are easy to study in blood leucocytes, the telomeres (length) pretend and telomerase activity.

**Key words:** vessel calcification, vessel rigidity, mineral bone density, osteoporosis, telomere length, telomerase activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (5): 83–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-83-93>

АС – атеросклероз, ГМК – гладкомышечные клетки, ИА – индекс аугментации, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КБС – коронарная болезнь сердца, КИМ – комплекс интима-медиа, КМБ – костный мофогенетический белок, КСК – кальцинирующая сосудистая клетка, МГП – матриксный гликопротеин (Gla белок), МПК – минеральная плотность кости, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор, ОБП – остеобластоподобная клетка, ОКП – остеокластоподобная клетка, ОП – остеопороз, ОПГ – остеопрогестин, ОПН – остеопонтин, ПКА – протеинкиназа, ПТГ – паратиреоидный гормон, ПФ – пирофосфат, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ-АС – сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ФР – факторы риска, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД – эндотелиальная дисфункция, М-CSF – моноцитарный колониестимулирующий фактор 1, Р – неорганический фосфат, РТН1R – рецептор к паратиреоидному гормону, RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В, ROS (reactive oxygen species) – реактивные формы кислорода, RUNX2 – runt-связанный фактор транскрипции 2, TRAP – тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5 типа, TERT – теломеразная обратная транскриптаза.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: 8(495) 624-89-66

e-mail: iskripnikova@gnicpm.ru

[Скрипникова И. А. – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, Алиханова Н. А. – старший лаборант отдела, Абирова Э. С. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела].

С позиций современной медицины представляется крайне важным выявление взаимосвязей и общих патогенетических механизмов между различными заболеваниями с целью выработки комплексного и индивидуального подходов к лечению и профилактике заболеваний. Особенно это касается хронических неинфекционных заболеваний, увеличение частоты которых и высокая степень коморбидности связаны с неуклонным старением населения. Среди хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (ССЗ-АС), являются ведущей причиной инвалидности и смертности в индустриально развитых странах, и нередко сочетаются с остеопорозом (ОП), социальная значимость которого определяется его последствиями — нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей [1, 2]. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что у бессимптомно дебютирующих ССЗ-АС и ОП есть общие звенья патогенеза, приводящие к развитию манифестных осложнений. В недавних работах показана связь между развитием АС и снижением минеральной плотности кости (МПК), не зависимо от возраста пациента. Большинство исследований в этой области выявили повышение риска ОП и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ и наоборот, пациенты с ОП имеют высокий риск заболеваемости и смертности от ССЗ-АС, который увеличивается пропорционально тяжести ОП. Различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний. Для того чтобы оценить ассоциацию между ОП и ССЗ-АС, чаще используют суррогатные маркеры этих заболеваний — сосудистую кальцификацию или ригидность (жесткость) сосудистой стенки и низкую МПК [3, 4]. Вазкулярная кальцификация снижает артериальную эластичность, приводя к троекратному или четырехкратному повышению риска заболеваемости и смертности от ССЗ, и рассценивается как предиктор коронарной болезни сердца (КБС) [5]. Высказывалось мнение, что низкая МПК может непосредственно выступать в роли фактора риска (ФР) развития атеросклероза коронарных артерий [6]. Более того, специфическая антиостеопоротическая терапия может тормозить прогрессирование сосудистой кальцификации и улучшать эластические свойства сосудистой стенки [7].

Наиболее явно связь между АС и ОП прослеживается у женщин в постменопаузальном периоде, поскольку дефицит эстрогенов способствует развитию целого каскада нарушений, приводящих к обоим патологиям. В условиях дефицита эстрогенов снижается способность эндотелиальных клеток

продуцировать оксид азота, поддерживающий эластичность артерий и оказывающий стимулирующее действие на остеобласты, что одновременно приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям костного метаболизма [8]. Снижение МПК происходит с разной скоростью в зависимости от сформированного в юности пика костной массы, наличия предрасположенности к ОП, ФР и является инволюционным процессом, если не считать ускоренного снижения костной массы, которое принято считать заболеванием — ОП. Примечательно, что повышение жесткости артерий, утолщение их стенки у разных людей также происходит с разной скоростью. Вероятно, изменения МПК и эластичности сосудов отражают индивидуальный профиль старения, который закладывается еще во внутриутробном периоде развития человека, а ускоренное снижение костной массы и развитие сосудистой жесткости могут быть обусловлены общими генетическими и фенотипическими детерминантами. В настоящее время наиболее информативными и легко определяемыми маркерами клеточного старения являются теломеры и активность теломеразы.

В данном обзоре представлены общие патогенетические механизмы между ОП и АС и обсуждаются результаты клинических исследований по изучению связи сосудистой кальцификации, параметров сосудистой ригидности и прочности костной ткани, а также, влияния процессов клеточного старения на развитие этих заболеваний.

#### **Общие патофизиологические механизмы сосудистой кальцификации и остеогенеза**

В настоящее время выделяют четыре типа сосудистой кальцификации в зависимости от локализации депозитов кальция: интимальная, медиальная, кальцификация клапанов сердца и кальциевая артериопатия. Кальцификация интимы рассматривается как один из этапов атеросклероза, и ее развитию способствуют дислипидемия и воспалительные факторы. Отложение кальция в интима определяет дисбаланс между двумя противоположными процессами: ингибцией резорбции остеокластоподобными (ОКП) клетками и стимуляцией формирования остеобластоподобными (ОБП) клетками [9]. Медиальная кальцификация приводит к артериосклерозу, следствием которого является снижение сосудистой эластичности. Отложение кальция в интима и медию может происходить параллельно, однако кальцификация медиальной оболочки развивается независимо от АС, и часто встречается при ОП, гипervитаминозе витамина D, артериальной гипертензии, сахарном диабете, терминальной почечной недостаточности [10].

Оказалось, что сосудистая и костная ткань имеют ряд общих свойств, а сосудистый кальцификат состоит из тех же элементов, что и костная ткань: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты,

Таблица 1

## Факторы, участвующие в патогенезе ОП и сосудистой кальцификации

Фактор	Роль в костном метаболизме	Роль в сосудистой кальцификации
Витамин D	Сохраняет костную массу, способствуя абсорбции кальция в кишечнике	В больших дозах вызывает сосудистую кальцификацию
Дислипидемия	Способствует резорбции костной ткани путем подавления дифференцировки остеобластов	Увеличивает риск сосудистой кальцификации
Катепсин К	Разрушает компоненты костного матрикса	Вызывает атерогенез
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	Активирует остеокласты	Способствует развитию атеросклероза
Сигнальный путь Wnt	Стимулирует образование кости остеобластами	Способствует кальцификации сосудов
Фосфат	Стимулирует минерализацию костной ткани	Непосредственно способствует сосудистой кальцификации
КМБ (BMP)	Стимулирует дифференцировку остеобластов и формирование кости	Оказывают провоспалительный, проокислительный эффекты на клетки стенок артерии
ОПН (OPN)	Активирует остеокласты	Подавляет кальцификацию сосудистой стенки
ОПГ (OPG)	Подавляет процесс резорбции костной ткани остеокластами путем блокирования RANKL	Подавляет сосудистую кальцификацию, и выступает как маркер ССЗ
ПТГ (PTH)	Подавляет активность остеобластов, и ускоряет резорбцию костной ткани	Способствует сосудистой кальцификации, стимулируя дифференцировку остеобластов и минерализацию васкулярных клеток
RANKL	Способствует дифференцировке и активации остеокластов	Препятствует прогрессированию кальцификации и образованию бляшек
МГП (MGP)	Подавляет минерализацию костной ткани прямо и опосредовано путем связывания с КМБ-2	Подавляет кальцификацию сосудов
Склеростин и DDK-1	Ингибируют Wnt сигналы, и способствуют дифференцировке остеобластов	Усиливает кальцификацию сосудов.

связанные с гидроксиапатитом, костный морфогенетический белок (КМБ) и др. [11]. Более того, было отмечено сходство процессов, происходящих при образовании кальцификата в сосудистой стенке и при потере костной массы, т.е. развитии ОП (рисунок 1).

В ряде экспериментальных исследований было подтверждено участие одних и тех же молекулярных маркеров: белков, гормонов, микроэлементов, липопротеидов и витаминов в костном метаболизме и кальцификации сосудистой стенки, которые суммированы в таблице 1.

**Остеопротегерин (ОПГ)**

Недавно выявлен общий физиологический маркер ОП и АС — ОПГ, который регулирует костное ремоделирование, и может ингибировать активную кальцификацию. ОПГ является рецептором — ловушкой RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора KB) из семейства факторов некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), который взаимодействуя с RANK, подавляет дифференцировку остеокластов, экспрессию катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5 типа (TRAP), и в итоге замедляет костную резорбцию [12]. В проспективном, 15-летнем исследовании 909 пациентов растворимый RANKL был расценен как предиктор ССЗ [13]. У людей ОПГ позитивно ассоциируется с васкулярной кальцификацией как

и параметром сосудистой жесткости — скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) [14].

**КМБ**

Существенную роль в ассоциации костной и сосудистой патологии играет КМБ. Его относят к семейству трансформирующих факторов роста —  $\beta$  и он является важным звеном в дифференцировке остеобластов из мезенхимальных клеток и последующем синтезе коллагена [15]. Исследования *in vitro* показали, что факторы, индуцирующие ССЗ-АС, такие как окислительный стресс, окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛНП), а так же ФНО- $\alpha$  регулируют выработку КМБ-2 и КМБ-4 в эндотелии, выступающих важными медиаторами сосудистой кальцификации. При исследовании кальцифицированной сосудистой стенки у человека помимо таких индикаторов остеогенеза, как щелочная фосфатаза, остеокальцин, костный сиалопротеин II (BSP-II), коллаген II типа, были обнаружены факторы транскрипции остеобластов (Runx2, Sp7, Msx2) и фактор транскрипции хондроцитов (Sox9) [16]. Кальцификация атеросклеротической бляшки, происходящая в интима, очень сходна с процессом эндохондральной оссификации, в то время как кальцификация медики более близка к минерализации вновь образованного матрикса, не требует присутствия предшественников хондроцитов, и центральная роль в этом отведена КМБ2 [17].

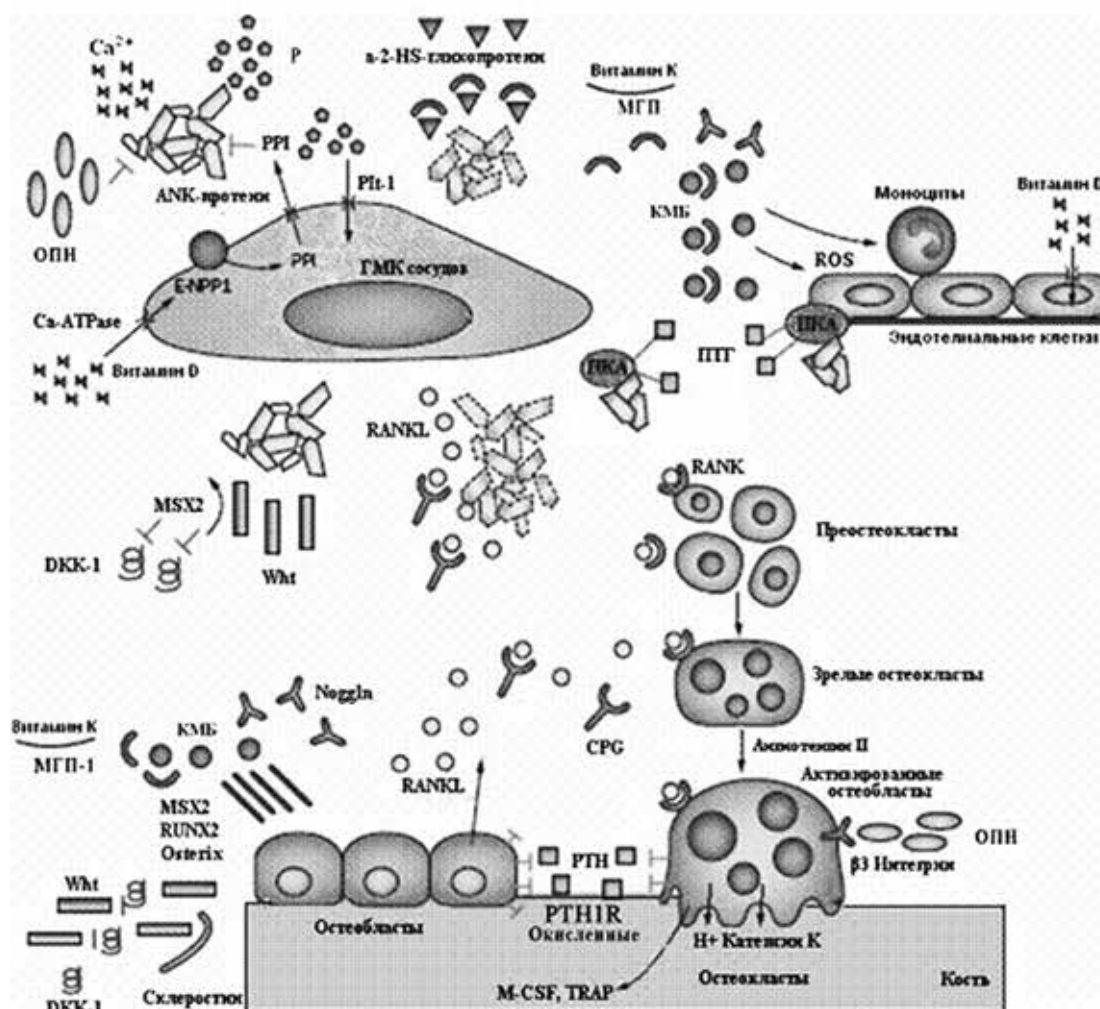


Рис. 1 Общие патогенетические механизмы сосудистой кальцификации и остеопороза.

Примечание:  $\text{Ca}^{2+}$  — ионизированный кальций; DKK-1 (Dickkopf-1) — протеин, который действует как растворимый ингибитор сигнального пути Wnt.

Пояснения к рис. 1: КМБ участвует в дифференцировке остеобластов и одновременно повышают адгезию моноцитов на сосудистой стенке. Их действие блокируется матриксным Gla белком и витамин К-зависимым протеином, которые также ингибируют сосудистую минерализацию как и кофактор  $\alpha$ -2-HS-гликопротеина (Фетуина-A). RANKL — ключевой фактор созревания остеокластов, стимулирует сосудистую кальцификацию. ОПГ препятствует резорбции костной ткани, блокируя рецепторы RANKL, и подавляет процесс сосудистой кальцификации. Wnt-сигналы необходимые для дифференцировки остеобластов, подавляются склеростин и DKK-1. На сосудистой стенке Wnt-сигналы активируются фактором транскрипции MSX2, который блокирует ингибирующее действие DKK-1, в результате чего повышается кальцификация сосудов. Фосфаты, которые проникают через слой гладкомышечных клеток сосудистой стенки с помощью Pit-1 со-транспортера, непосредственно стимулирует кальцификацию сосудов, в то время, как пирофосфат ингибирует кальцификацию. ОПН связывает кальций с ионами гидроксиапатита, подавляя образование кристаллов и кальцификацию сосудов. ПТГ ингибирует активацию остеобластов и стимулирует костную резорбцию; через PKA активирует костную резорбцию и минерализацию сосудистых клеток. Витамин D в высокой концентрации способствует входу кальция в сосудистые клетки и развитию кальцификации. Окисленные ЛНП индуцирует экспрессию медиаторов дифференцировки остеокластов. Ангиотензин II участвует в активации остеокластов. Адаптировано из С. Е. Lamprououlos 2012.

### Остеопонтин (ОПН)

Другой элемент — ОПН, представляет собой гликопротеин, продуцирующийся предшественниками остеобластов и остеокластами, который накапливается в межклеточном матриксе костной ткани, и связывается с гидроксиапатитом и кальцием, подавляя образование кристаллов. ОПН так же был обнаружен в стенке артерии, пораженной АС, и *in vitro* выступал, как ингибитор сосудистой кальцификации, и создавал условия для резорбции эктопических кальцификатов. В настоя-

щее время до конца не ясно, какой именно эффект оказывает ОПН на формирование АС, однако необходимо отметить, что повышенное его содержание в плазме крови ассоциируется с сосудистой кальцификацией, высокой степенью стеноза брахиоцефальных артерий и высокой активностью КБС [18].

### Склеростин

Склеростин и Dickkopf-связанный протеин 1 (DDK-1) выступают ингибиторами Wnt сигналов, играющих важную роль в костном метаболизме



и способствующих дифференцировке остеобластов [19]. Склеростин секретируется зрелыми остеобластами — остеоцитами и подавляет формирование костной ткани. В экспериментальных исследованиях на мышах фактор транскрипции остеобластов *Msx2* стимулирует активность *Wnt* сигналов и блокирует подавляющий эффект *DDK-1*, приводя к усилению васкулярной кальцификации.

#### **Матриксный гликопротеин (МГП)**

Матриксный гликопротеин (Gla — protein, МГП), относящийся к минерал-связывающим белкам, содержащим  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту, прямо подавляет минерализацию костной ткани, образуя комплекс с  $\alpha 2$ -HS-гликопротеином (фетуином А) или опосредовано путем связывания с рецептором КМБ2, и ингибирует эктопическую кальцификацию. Ингибирующее действие МГП в отношении КМБ2 зависит от степени  $\gamma$ -карбоксилирования МГП, а не от количества этого белка: сниженная активность вследствие недостаточного  $\gamma$ -карбоксилирования является фактором, повышающим риск кальцификации. Низкая концентрация некарбоксилированного МГП в сыворотке сопровождалась увеличением общего индекса кальцификации коронарных артерий, возрастанием степени кальцификации аорты и усилением дисфункции левого желудочка у пациентов, страдающих аортальным стенозом с клиническими проявлениями [20].

#### **Витамин К**

В ряде исследований была продемонстрирована роль витамина К, как протективного фактора в отношении костной массы. Недостаточное содержание витамина К в пище и низкий его уровень в крови ассоциируются с низкой МПК и увеличением риска переломов. Недостаточность витамина К способствует васкулярной кальцификации и повышению риска КБС из-за неполного  $\gamma$ -карбоксилирования и снижения функции МГП. Наоборот, высокое содержание витамина К в пищевых продуктах (зелень, овощи зеленого цвета, растительное масло, мясо, сыр и яйца) или пищевых добавках снижает прогрессирование васкулярной кальцификации и улучшает артериальную эластичность [21].

#### **Фосфор**

Фосфат рассматривается как один из важных элементов в костной структуре. Гипофосфатемия способствует неполноценному формированию хрящевой и костной ткани, в то время как гиперфосфатемия стимулирует минерализацию матрикса. Гиперфосфатемия расценивается как независимый ФР ССЗ, поскольку прямо стимулирует кальцификацию сосудов через кальций-фосфорный обмен, и является сигнальной молекулой в процессе дифференцировки остеобластов [22].

#### **Паратиреоидный гормон (ПТГ)**

ПТГ оказывает парадоксальный эффект на костный обмен: хроническое повышение уровня ПТГ ингибирует активность остеокластов и повышает костную резорбцию, в то время как интермиттирующее повышение ПТГ усиливает костное формирование. ПТГ оказывает влияние на остеобласты путем связывания с рецептором к ПТГ1 и вовлечения протеинкиназы А и митоген-активированной киназы. Активируя протеинкиназу, ПТГ одновременно индуцирует минерализацию сосудистых клеток и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови [23].

#### **Витамин D**

Витамин D участвует в костном метаболизме, регулируя всасываемость кальция в тонком кишечнике, и его дефицит приводит к развитию ОП. В недавних исследованиях была показана роль витамина D в патогенезе васкулярной кальцификации. Экзогенный витамин D, поступающий с пищей, попадает в кровяное русло посредством иных липопротеинов, чем те, которые связывают эндогенный витамин, вырабатываемый в коже под действием инсоляции. Холестерин ЛНП (ХС ЛНП) транспортирует экзогенный витамин D в сосудистую стенку и депонирует его в высокой концентрации [24]. Как эндотелиальные, так и гладкомышечные клетки (ГМК) экспрессируют высокоафинные рецепторы к активной форме витамина D<sub>3</sub>. Полагают, что активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> оказывают разные эффекты на ГМК, включая повышение активности кальциевой аденозинтрифосфат (АТФ)-азы, поступления кальция внутрь клетки и увеличение его внутриклеточной концентрации, влияние на тонус артериальной клетки. Получены данные, что уровень активной 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> - 1 $\alpha$ -гидроксилазы может повышаться под действием ПТГ и эстрогенов [25].

#### **Дислипидемия**

Дислипидемия является важным ФР васкулярной кальцификации. Примечательно, что окисленные липиды могут подавлять дифференцировку остеобластов в сосудистой ткани и снижать МПК [26]. Накопление окисленных липидов в субэндотелиальном пространстве артерии способствует васкулярной кальцификации, а депонирование липидов в костных артериях приводит к подавлению костного формирования [27]. В клинических исследованиях были получены противоречивые данные о взаимоотношениях липидного профиля с МПК. Одни авторы продемонстрировали ассоциацию низкой МПК и снижения ХС липопротеидов высокой плотности, другие авторы нашли противоположные зависимости [28, 29].

Известно, что активация ренин-ангиотензиновой системы способствует развитию АС. В недавних исследованиях *in vitro* было показано, что рецеп-

торы АТІ имеются также на поверхности остеобластов, воздействуя на которые АТІ активирует RANKL с последующим увеличением количества остеокластов и ускорением костной резорбции. Кроме того, АТІ оказывает влияние на интенсивность минерализации костной ткани и регулирует кровоток в костномозговых капиллярах. В ряде клинических исследований ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) повышали МПК и снижали риск переломов [30, 31].

Несмотря на то, что проведено много исследований по изучению сосудистой кальцификации, механизм ее известен не до конца. В процессе изучения молекулярных механизмов артериальной кальцификации были предложены три модели: “активная модель”, “пассивная биохимическая модель” и “модель артериальной ОКП клетки” [32]. Согласно “активной модели” ведущая роль в сосудистой кальцификации отводится полипотентной артериальной клетке или кальцинирующей сосудистой клетке (КСК), иммунологически отличающейся от других клеточных элементов артерий экспрессией костных белков и способностью образовывать участки минерализации. Ведущим механизмом кальцификации меди является фенотипическая трансформация ГМК и эндотелиальных клеток. В экспериментальных работах было показано, что ГМК могут формировать участки минерализации и экспрессировать протеины, характерные для костной ткани, а также дифференцироваться в ОБП клетки, в т.ч. и субпопуляцию, ответственную за кальцификацию сосудистой стенки [33]. В настоящее время пока неизвестно, происходят ли подобные трансформации только в условиях заболеваний или возможны при “здоровом” старении.

“Пассивная биохимическая” модель кальцификации артерий основана на концепции, что ионы кальция и фосфата в биологических жидкостях находятся в стабильных концентрациях, близких к точке, по достижении которой происходит их преципитация и выпадение в виде солей. Для предотвращения спонтанного солеобразования существует ряд белков, ингибирующих процессы преципитации и хелации ионов, путем снижения их биодоступности. Наиболее изученный из них – это МГП в экстрацеллюлярной жидкости. Согласно данной модели кальцификация атеросклеротической бляшки происходит вследствие недостаточного  $\gamma$ -карбоксилирования Gla-протеина, самого активного из МГП и широко распространенного в тканях, включая артерии. Gla-протеин является ферментом, каталитическая активность которого существенно ниже в атеросклеротической бляшке, нежели в нормальной артерии или в печени [34].

В отличие от “активной модели”, где ведущая роль отводится ОБП клетке “модель артериальной ОКП клетки” предполагает, что сосудистая кальци-

фикация происходит из-за снижения активности ОКП клеток. В ряде исследований было показано, что ОКП клетка существует в артериальной стенке, однако, ее происхождение остается до конца не ясным [33]. Возможно, что ОКП клетка развивается из полипотентной артериальной клетки, но также не исключается возможность ее развития из гемопоэтической клетки-предшественника. Известно, что несколько факторов влияет на продолжительность жизни, дифференцировку и активацию остеокластов и среди них наиболее важными являются макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) и система RANK/RANKL/ОПГ. Несмотря на то, что для созревания остеокластов (ОК) необходимы оба фактора: М-КСФ и RANKL, отсутствие только М-КСФ является достаточным для резкого уменьшения количества ОК и развития ОП. Дефицит М-КСФ и аполипротеина Е способствует формированию атеросклеротической бляшки [35]. Таким образом, М-КСФ может иметь двойной эффект – запускать атерогенез и ингибировать кальцификацию. С другой стороны, RANKL, являясь представителем ФНО- $\alpha$ , необходим для поддержания популяции и функционирования ОКП клеток в атеросклеротической бляшке. Было показано, что при прогрессировании АС и формировании очагов кальцификации в бляшках возрастает экспрессия RANKL. Эти данные свидетельствуют о том, что RANKL стимулирует кальцификацию, а ОПГ – растворимый рецептор-ловушка для RANKL, тормозит его действие в отношении минерализации [36]. ОПГ позиционируется как общий физиологический маркер ОП и АС. Выработка ОПГ ОБП клетками регулируется различными факторами, включая КМБ-2, воспалительные медиаторы, окислительный стресс, эстрогены и витамин Д, кроме того, ОПГ образуется в различных тканях, включая сосудистую стенку. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ОПГ может ингибировать активную кальцификацию [37]. Несмотря на это, повышенный уровень ОПГ был отмечен у пациентов с наличием ССЗ-АС. Расхождения в результатах могут объясняться разными механизмами регуляции уровня ОПГ. Таким образом, модель “артериальной ОКП клетки” предполагает, что в этом случае происходит увеличение количества ОКП, что и ингибирует сосудистую кальцификацию.

Необходимо отметить, что в настоящее время все модели сосудистой кальцификации несовершенны, в каждой выявлены некоторые противоречия и разногласия, которые касаются расхождений в процессах, изучаемых “*in vitro*” и “*in vivo*” или у животных и человека. Тем не менее, приведенные выше данные подкрепляют предположение, что общие метаболические механизмы приводят к потере костной массы, кальцификации

Таблица 2

Клинические данные, доказывающие связь  
между остеопорозом и сосудистой кальцификацией/ригидностью

Исследование	Группа пациентов	Выводы
Hyder JA, et al. (2009)	946 женщин (средний возраст 65,5 лет) и 963 мужчин (средний возраст 64,1 лет)	↓ МПК ассоциируется с более выраженной кальцификацией магистральных артерий у женщин и мужчин и более обширной кальцификацией коронарных артерий у женщин.
Choi SH, et al. (2009)	467 пациентов (128 мужчин, 339 женщин)	↓ МПК связано с повышенным кальциевым индексом коронарных артерий и появлением атеросклеротических бляшек у женщин.
Seo JK, et al. (2009)	152 женщин в постменопаузальном периоде	Установлена взаимосвязь между ОП и повышенной артериальной ригидностью и наличием АС коронарной артерии у женщин в постменопаузе
Adragao T, et al. (2009)	38 пациентов, проходящих гемодиализ	Низкая МПК является ФР кальцификации коронарных артерий у пациентов с почечной недостаточностью на гемодиализе.
Sumino H, et al. (2008)	175 женщин в постменопаузальном периоде	Увеличение ТКМ связано с низкой МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин в постменопаузе
Reddy J, et al. (2008)	228 женщин (средний возраст 64 года)	Установлена сильная взаимосвязь между ОП и наличием кальцификации артерий молочных желез.
Frost ML, et al. (2008)	54 женщины в постменопаузальном периоде	Увеличение ТКМ связано с низкой МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин в постменопаузе
Mangiafico RA, et al. (2008)	182 женщины в постменопаузальном периоде	Установлена обратная связь между МПК позвоночника и бедра и ИА
Sumino H, et al. (2007)	85 женщин в постменопаузальном периоде	Установлена взаимосвязь между ОП и нарушением эндотелиальной функции брахиоцефальных артерий у женщин в постменопаузе.
Sabit R (2007)	75 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	Высокие значения СРВ у больных с хронической обструктивной болезнью легких связаны с ОП.
Sumino H, et al. (2006)	325 женщин в постменопаузальном периоде	Отрицательная корреляция между СРВ брахиоцефальных артерий и параметрами прочности кости, измеренными с помощью костной ультрасонометрии
Tanko LB, et al. (2003)	963 женщины в возрасте 60-85 лет	↓ МПК ассоциируется с поздними стадиями АС
Hirose K (2003)	7865 пациентов (4183 мужчин и 3682 женщин)	Отрицательная корреляция между СРВ брахиоцефальных артерий и параметрами прочности кости, измеренными с помощью костной ультрасонометрии
Hak AE, et al. (2000)	236 женщин в возрасте 45-57 лет на начало исследования, наблюдаемых в течение 9 лет	Прогрессирующая кальцификация аорты ассоциируется с потерей костной массы в запястье у женщин в постменопаузе.
Uyama O, et al. (1997)	30 женщин в возрасте 67-85 лет	Установлена взаимосвязь между ОП и тяжестью АС сонной артерии у женщин в постменопаузе.

артерий и нарушению эластичности сосудистой стенки. Возможным объяснением их связи может быть и тот факт, что васкулярная кальцификация отрицательно влияет на костный метаболизм путем снижения кровотока в сосудах кости или ограничения физической активности, ведущими к развитию ОП. В проспективных, клинических исследованиях препараты, подавляющие резорбцию костной ткани (бисфосфонаты) замедляли образование атеросклеротических бляшек и кальцификацию брюшной аорты у женщин с ОП, в то время, как у здоровых женщин, которые не получали антирезорбтивную терапию, сосудистая кальцификация прогрессировала. Полученные данные свидетельствовали о протективном эффекте бисфосфонатов в отношении кальцификации сосудистой стенки [38].

В большинстве клинических исследований для выявления связи между АС и ОП проводили количественное измерение отложений кальция в сосудистой стенке или бляшке с помощью ультразвукового метода или компьютерной томографии, при этом была показана независимая от возраста ассоциация между кальцификацией коронарных сосудов и брюшной аорты и ОП (таблица 2). Несмотря на то, что взаимосвязь между выраженностью кальцификации и степенью стеноза коронарных артерий невелика, содержание кальция в коронарных артериях было признано независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности [39].

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выраженная кальцификация коронарных артерий была выявлена у женщин с низкой

МПК, и сохранялась после поправки на возраст и ФР, а значимая ассоциация с ОП высокого кальциевого счета, измеренного с помощью компьютерной томографии (КТ), отмечалась у обоих полов [40]. В другом исследовании с использованием многодетекторной КТ также была показана связь низкой МПК с высоким кальциевым счетом в коронарных артериях и наличием бляшек у мужчин и женщин в пре- и постменопаузальном периоде и независимо от факторов кардиоваскулярного риска [41]. В проспективном, 9-летнем исследовании 236 женщин в постменопаузальном периоде снижение МПК было значимо больше у пациентов с прогрессирующей аортальной кальцификацией в сравнении с теми, у кого количество кальцинатов не увеличивалось [42]. В Фремингемском исследовании у женщин с низкой костной массой было отмечено значительно более выраженное прогрессирование кальцификации аорты в течение 25 летнего периода наблюдения, по сравнению с теми, у кого МПК была в пределах нормальных значений [43]. В другой ветви того же исследования у 2499 пациентов >50 лет, наблюдавшихся в течение 21 года риск перелома бедра увеличивался в зависимости от выраженности сосудистой кальцификации [44]. У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, была отмечена негативная корреляция между скоростью костного обмена, оцененного при помощи костной биопсии, и кальциевым счетом в коронарных артериях [45]. Некоторыми авторами низкая МПК в бедре рассматривается как предиктор АС у пожилых людей [46]. В других исследованиях прослеживалась связь толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ) в сонных артериях с ОП [47, 48]. У японских женщин в постменопаузальном периоде, имеющих в анамнезе низкоэнергетические переломы через 10 лет наблюдения, ТКИМ увеличилась значительно больше, чем у женщин без переломов [49].

Модели животных и наблюдательные исследования у людей показали, что кальцификация артерий может быть важной детерминантой сосудистой жесткости. В последнее время появились работы, где рассматриваются параметры сосудистой ригидности, такие как индекс аугментации (ИА) или СРПВ в связи с МПК (таблица 2). Ригидность сосудистой стенки определяется во многом происходящими в ней изменениями, обусловленными возраст-зависимым атеросклерозом или АС [50]. Механические свойства крупных артерий частично регулируются эндотелием через продукцию оксида азота, и свидетельством того служит факт, что регулярные инфузии NO-синтазы приводят к повышению ИА и СРПВ у мужчин. По данным некоторых авторов артериальная жесткость, измеренная как СРПВ, является одним из важных предикторов

ССЗ, но в малой степени коррелирует или совсем не связана с ФР (курением, дислипидемией, гипергликемией), за исключением возраста и артериального давления [51,52]. Кроме того экспериментальные исследования на животных позволяют предполагать, что ригидность сосудистой стенки не всегда является признаком раннего АС и может иметь другие причины [53]. В наблюдательных исследованиях у людей было показано, что СРПВ не ассоциируется с ТКИМ, и наличием некальцифицированных атером [54], однако значимая связь между СРПВ и кальцифицированными бляшками, выявлена при ультразвуковом исследовании. Существует предположение, что на жесткость сосудистой стенки влияет не количество бляшек, а их склонность к депонированию кальция [55]. У 182 женщин в постменопаузе с установленным ОП без ССЗ и их ФР, ИА и СРПВ в аорте были значимо выше, чем у женщин той же возрастной группы с нормальной МПК [4]. В исследовании, проведенном в Японии, была показана отрицательная корреляция между СРПВ брахиоцефальных артерий и параметрами прочности кости, измеренными с помощью костной ультрасонометрии [56]. В недавнем исследовании у пациентов хронической обструктивной болезнью легких и ОП выявлены достоверно более высокие значения СРПВ в аорте, чем у лиц без ОП [57]. Среди английских близнецов (395 — монозиготных и 504 — дизиготных) из Великобритании не было найдено корреляционных связей между МПК позвоночника/проскимального отдела бедра и СРПВ/количеством бляшек в сонных и бедренных артериях и положительная, хотя и слабая корреляция между МПК и КИМ, которая сохранялась после поправки на тип близнецов и прием антигипертензивной терапии. Примечательно, что коэффициенты корреляции были значимо выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, что свидетельствует о влиянии генетических факторов на эти связи. Вклад наследственности в формирование атеросклеротических бляшек составил 5%, в кальцификацию сформированных бляшек — 61%, а в снижение МПК бедра — 82%, МПК позвоночника — 77% [55]. Таким образом, артериальная кальцификация, также как и МПК в значительной степени генетически детерминированы. Отсутствие генетической детерминации некальцифицированной бляшки и ее связи с СРПВ свидетельствует о том, что кальцифицированная бляшка, по-видимому, развивается *de novo*, а не вследствие прогрессирования первичной атеромы.

#### **Теломеры как биомаркеры старения и возраст-зависимых заболеваний**

Наличие общих патогенетических механизмов у возраст-зависимых заболеваний с участием одних и тех же молекулярных маркеров и выраженной



генетической детерминации МПК и сосудистой кальцификации создает предпосылки для поиска общих клеточных маркеров раннего старения сосудов и костной ткани. Клиническая оценка процесса старения и 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 контролируется ферментом теломеразой, которая уравнивает процессы деления и старения клеток. Укорочение теломер в лейкоцитах было установлено при эссенциальной гипертензии, АС, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и инсульте [58]. В дальнейшем установили, что длина теломер в лейкоцитах отражает длину теломер в стволовых клетках, и соответствует таковой в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать данный параметр как биомаркер старения сосудов [59]. Один из механизмов развития этих заболеваний может быть связан с влиянием коротких теломер и низкой теломеразной активности на количество и функции эндотелиальных прогениторных клеток. Относительный риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта у лиц с короткими теломерами по сравнению с пациентами с длинными теломерами увеличивался в 3,58 и 2,24 раза, соответственно [60]. Длина теломер выступала информативным маркером сосудистой патологии, наличия (но не степени прогрессирования) бляшек сонных артерий, а также повторного стеноза.

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 [61]. Поскольку остеобласты и эндотелиальные клетки относятся к стромальным клеткам, 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 длина теломер 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 [62, 63].

Примечательно, что длина теломер 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 длины теломер в диагностических и терапевтических целях, а также для прогнозирования риска возникновения, степени тяжести и прогрессирования некоторых заболеваний [64, 65].

## Заключение

Убедительно продемонстрировано, что формирование атеросклеротического поражения сосудистой стенки и кальцификация бляшки происходят под влиянием различных факторов, принимающих участие и в костном remodelировании. Более того, сосудистый кальцификат независимо от локализации в интиме или медиі состоит из тех же элементов, что и костная ткань. Полученные данные предполагают существование общих механизмов кальцификации бляшки, снижения эластичности артерий и развития ОП. В настоящее время продолжается активный поиск общих биохимических и генетических маркеров, валидированных для оценки высокого риска заболеваний и развития их осложнений. В свою очередь, наличие общей патогенетической основы ССЗ-АС и ОП могут способствовать открытию перспектив их одновременного лечения. Накапливается все больше данных о влиянии сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань. Большинство работ свидетельствуют о том, что использование препаратов из групп  $\beta$ -адреноблокаторов, ИАПФ и статинов замедляет костную резорбцию, приводит к улучшению маркеров костного обмена и повышает МПК. С другой стороны, специфическая антиостеопоротическая терапия может тормозить прогрессирование сосудистой кальцификации и улучшать эластические свойства сосудов.

Связанные со старением изменения в сосудистой стенке (эндотелиальная дисфункция, утолщение и повышение жесткости сосудистой стенки) и костной ткани (сначала ускорение remodelирования костной ткани, с последующим замедлением формирования кости) создают метаболически и ферментативно благоприятную среду для начала или прогрессирования сердечно-сосудистой и костной патологии. Поскольку ССЗ и ОП в дебюте часто протекают бессимптомно, выявление общих биохимических и генетических маркеров будет способствовать ранней диагностике заболеваний, выбору адекватной терапии и улучшению прогноза обоих заболеваний.

## Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the working population in Russian. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2002; 3: 4-8. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 3: 4-8).
- Skripnikova IA, Oganov RG. Osteoporosis and cardiovascular disease due to atherosclerosis in postmenopausal women: a community behavioral and social risk factors. *Osteoporosis and osteopathy*. 2009; 2: 5-9. Russian (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).
- den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LHD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R5.
- Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 49-56.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of American College of Cardiology Foundation Clinical expert Consensus Task Force. *Circulation* 2007; 115: 402-26.
- Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96-8; 15: 1059-63.
- Sanros LL, Cavalcanti TB, Bandeira FB. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2012; 5: 47-54.
- Lampropoulos CE, Papaioannou I, Cruz D. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease. *Nat. Rev. Rheumatol* 2012; 8: 587-98.
- Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93: 2106-13.
- Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 2001; 26(4): 245-51.
- Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 555-60.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrrev* 2008; 29: 155-92.
- Kiechl S, Schett G, Scaiger J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease. *Circulation* 2007; 116: 385-91.
- Shargorodsky M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2009; 204: 608-11.
- Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science* 2002; 296: 1646-7.
- Shao JS, Cheng SL, Sadhu J. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension* 2010; 55: 579-92.
- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab* 2004; 286: 686-96.
- Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, et al. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg* 2008; 47: 55-62.
- Veveřka V, Henry AJ, Slocombe PM, et al. Characterization of the structural features and interaction of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem* 2009; 284: 10890-900.
- Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med* 2010; 268: 483-92.
- Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 19: 1799-807.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 148-57.
- Huang MS, Sage AP, Lu J, et al. Phosphate and pyrophosphate mediate PKA-induced vascular cell calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 553-8.
- Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation* 1995; 92: 2019-32.
- Smijnen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 alpha hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666-71.
- Parhamy F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 182-8.
- Parhamy F, Morrow FD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 680-7.
- Adami S, Braga V, Zamboni M, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2): 136-42.
- Ptichkina PA, Skripnikova IA, Abirova ES, et al. Lipid profile and body composition in postmenopausal women. *Preventive medicine* 2012; 15(6): 36-40. Russian (Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Абилова Э.С. и др. Липидный профиль и состав тела у женщин в постменопаузе. *Профилактическая медицина* 2012; 15(6): 36-40).
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24: 581-9.
- Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HVET). *Age Ageing* 2010; 39(5): 609-16.
- Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proceed Nation Acad Sciences USA* 2003; 100(20): 11201-6.
- Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrin end genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocrine Reviews* 2004; 25 (4): 629-72.
- Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 224-30.
- Qiao J-H, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathology* 1997; 150(5): 1687-99.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93(2): 165-76.
- Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463-74.
- Kanasawa I, Yamaguchi T, Hayashi K, et al. Effects of treatment with risendronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am L Med Sci* 2010; 339: 519-24.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term Prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,243 patients. *JACC* 2007; 49(18): 1860-70.
- Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 186-94.
- Choi SH, An JH, Lim S, et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre and postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 644-51.
- Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Tromb Biol* 2000; 20: 1926-31.
- Kiel DP, Kauppila L, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 271-6.
- Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, et al. Vascular calcification in middle-age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1449-54.
- Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, et al. Low bone volume – a risk factor for coronary calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 350-5.
- Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, et al. Bone changes and carotid atherosclerosis and lumbar spine bone miner density in postmenopausal women. *Stroke* 1997; 28: 1730-2.
- Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone miner density in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2008; 31: 1191-7.
- Frost ML, Grella R, Millasseau SC, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008; 83: 112-20.
- Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 53-60.
- Laurent S, Cockcroft JR, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 258-65.

51. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 1318-27.
52. Cecelia M, Chowiecnyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
53. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA. Anatomic correlation of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in mankeys. *Circulation* 1991; 83: 1754-63.
54. Zireik M, Temmar M, Adamopoulos C, et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002; 20: 85-93.
55. Cecelia M, Jiang B, Bevan L, et al. Arterial stiffness relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. *JACC* 2011; 57(13): 1480-6.
56. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006; 55: 212-8.
57. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1259-65.
58. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-5.
59. Wilson WR, Herbert KE, Mistry Y, et al. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease. *Eur Heart J* 2008; 29(21): 2689-94.
60. Willeit P, Willeit J, Mayr A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30(8): 1649-56.
61. Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, et al. 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):1453-64.
62. Valdes AM, Richards JB, Gardner JP, et al. Telomere length in leucocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1203-10.
63. Saeed H, Abdallah BM, Ditzel N, et al. 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.
64. Ehrlénbach S, Willeit P, Kiechl SA. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: Introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1725-34.
65. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Kimura M. Leukocyte telomere length and mortality in the cardiovascular health study. *J Gerontol Biol Sci Med* 2011; 66: 421-9.

### ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>

### Подписка на 2015г через сайт издательства\*

Российский кардиологический журнал			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		1050-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		525-00 руб
<b>Бумажная версия***</b> (присылается по почте)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		2160-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		1080-00 руб
<b>Бумажная версия*** + Электронная версия</b>	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)		2940-00 руб
	<b>6 номеров</b> (полугодовая подписка)		1530-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		600-00 руб
	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		890-00 руб
<b>Бумажная версия***</b> (присылается по почте)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		990-00 руб
<b>Бумажная версия + Электронная версия</b>	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)		990-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)			
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>22 номера</b> (годовая подписка)	Для членов РКО**	1700-00 руб
	<b>11 номеров</b> (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	850-00 руб
	<b>22 номера</b> (годовая подписка)		1800-00 руб
	<b>11 номеров</b> (полугодовая подписка)		950-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном – МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

\*\* Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

\*\*\*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.