

Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А.

УДК 616.126.52-018.2-007.17-07

DOI 10.25694/URMJ.2019.10.24

Параметры аортального давления, уровень цитокинов и их взаимосвязь с минеральной плотностью костной ткани у женщин с ИБС и остеопорозом

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Чита

Gorbunov V.V., Tsarenok S.Yu., Aksenova T.A.

The data of aortic blood pressure, cytokine's level and their relationship with bone mineral density in women with IHD and osteoporosis

Резюме

Цель: выявить взаимосвязь между показателями центрального давления, уровнем цитокинов сыворотки крови и состоянием минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин с ИБС в сочетании с остеопорозом. Материалы и методы: Проведено одномоментное поперечное исследование 115 женщин в постменопаузе с наличием ИБС. Всем проводили рентгеновскую остеоденситометрию на аппарате CHALLENGER, DMC-APELEM, Франция в двух областях – в поясничных позвонках L1-L5 и проксимальном отделе бедра. У 52 женщин диагностирован постменопаузальный остеопороз. Параметры центрального давления измеряли неинвазивным методом при помощи аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor. Концентрацию цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев: Вальда-Вольфовица, ранговой корреляции Спирмена. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$. Результаты: выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови у пациенток с ИБС в сочетании с остеопорозом. ИЛ-6 является независимым фактором снижения МПКТ проксимального отдела бедренной кости, ИЛ-1 – поясничных позвонков. Уровни среднего гемодинамического, пульсового и давления аугментации в аорте выступают в качестве независимых детерминант низкой МПКТ в поясничных позвонках, а индекс аугментации центрального давления как независимый фактор низкой МПКТ в шейке бедра.

Ключевые слова: остеопороз, центральное давление, цитокины, минеральная плотность костной ткани

Summary

Aim: to evaluate the relationship between the data of central aortic blood pressure, cytokine's level and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with IHD and osteoporosis. Materials and methods: the cross-sectional study of 115 postmenopausal women with IHD was conducted. All of them were performed the X-ray osteodensitometry by DEXA densitometry CHALLENGER, France. The BMD was measured in two regions: lumbar vertebrae and proximal femur. In 52 women, postmenopausal osteoporosis was diagnosed. The data of central aortic blood pressure were performed by the apparatus of applanation tonometry SphygmoCor. Serum levels of cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) were determined by ELISA. For statistical analysis we used Statistica 6.0. We have accepted the criteria of Walda-Walfovitz and multifactorial regressive analysis. Differences were considered statistically significant when the calculated p value was less than 0,05. Results: An increase in the level of proinflammatory cytokines: IL-6, IL-8 and TNF, and anti-inflammatory cytokine IL-10 in the blood serum were detected in patients with osteoporosis and IHD. IL-6 is an independent factor in the reduction of the BMD of the proximal femur, IL-1 is an independent factor of low BMD of the lumbar spine. The levels of mean hemodynamic, pulse and augmentation pressures act as independent determinants of low BMD in the lumbar vertebrae, and the augmentation index is an independent factor of the low BMD of the femoral neck.

Key words: osteoporosis, aortic blood pressure, cytokines, BMD

Введение

Постменопаузальный период помимо угасания функции яичников характеризуется метаболическими изменениями в организме женщины (нарушения липидного обмена, развитие ожирения, ускорение костного обмена), функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, дисфункцией эндотелия. Все эти изменения способны со временем приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [1,2]. Остеопороз является одним из распространенных неинфекционных заболеваний у лиц старше 50 лет, причиной большого числа низкоэнергетических переломов и, ассоциируясь с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к преждевременной смерти женщин старшего возраста [3]. В последние годы накопились данные о возможной взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и патологии костной ткани [4,5]. При этом исследователи связывают остеопороз с прогрессированием атеросклероза. Минеральная плотность костной ткани рассматривается как суррогатный маркер атеросклеротического процесса у пожилых женщин. В исследовании W. Browner и соавт. было показано, что снижение МПКТ на одно стандартное отклонение повышало риск преждевременной смерти на 40%, причем непосредственной причиной летального исхода был преимущественно инсульт [6]. С одной стороны рассматривается концепция об общих факторах риска развития этих заболеваний, с другой – о наличии маркеров, влияющих как на сердечно-сосудистую, так и костную системы. В роли таких маркеров могут выступать цитокины [7,8]. Повышение их уровня происходит на фоне воспаления, последнее лежит в основе развития атеросклероза [9]. С другой стороны некоторые цитокины, усиливая костную резорбцию, приводят к развитию остеопороза [10]. Не исключена и роль кальцификации сосудистой стенки, которая более выражена при наличии остеопороза [11] и способствует повышению ригидности артерий. Увеличение жесткости артерий рассматривается как один из значимых факторов риска сердечно-сосудистых событий [12]. При ригидных артериях скорость распространения пульсовой волны возрастает и отраженная от бифуркаций периферических артерий волна возвращается к восходящей части аорты раньше (во время систолы), что приводит к повышению пульсового давления и степени аугментации центрального давления (т.е. возрастает центральное систолическое давление, в то время как диастолическое уменьшается). Эти показатели центрального давления рекомендованы для оценки сосудистой жесткости. Кроме того, центральное давление в большей степени, чем артериальное давление, измеряемое на плечевой артерии, отражает коронарный и мозговой кровотоки и является более значимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Измерение центрального давления может быть более важным для характеристики сердечно-сосудистой системы, чем только определение скорости пульсовой волны [13]. Возможность неинвазивного измерения центрального давления появилась благодаря методу апplanationной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны. В основе этого метода

лежит генерализованная функция преобразования, которая позволяет по свойствам пульсовой волны лучевой артерии воссоздать пульсовую волну в аорте. Этот принцип положен в основу работы аппарата SphygmoCor.

Учитывая все вышеизложенное, изучение взаимосвязи между показателями центрального давления (как маркера артериальной жесткости), уровнем цитокинов (как маркеров воспаления) и состоянием минеральной плотности костной ткани у женщин на фоне постменопаузы и с наличием коронарного атеросклероза является актуальным.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между показателями центрального давления, уровнем цитокинов сыворотки крови и состоянием минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин с ИБС и остеопорозом.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование 115 женщин в постменопаузе с наличием ИБС. Все участницы подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинской декларации, одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол №20 от 22.03.2011г.). Диагноз ИБС выставлен согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца [14]. Всем участницам исследования проводили сбор анамнеза для выявления факторов риска остеопороза, антропометрическое исследование, рентгеновскую остеоденситометрию на аппарате CHALLENGER, DMC-APELEM, Франция. МПКТ исследовали в двух областях – в поясничных позвонках L1-L5 и проксимальном отделе бедра. Параметры центрального давления измеряли неинвазивным методом при помощи апplanationной тонометрии на аппарате SphygmoCor (Австралия). Изучали следующие показатели: центральное систолическое давление (C_SP), центральное диастолическое давление (C_DP), центральное пульсовое давление (C_PP), среднее давление (C_MEAN), давление аугментации (AP), индекс аугментации (AIx), продолжительность периода изгнания (ED), показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SERV), время первого пика волны давления (AT1), время второго пика волны давления (T2), время начала отраженной волны (Tr), конечное систолическое давление (ESP), давление в точке раннего систолического пика (P1Dp), индекс времени центрального напряжения (PTIsyst), индекс времени центральной диастолы (PTIdyast). Концентрацию цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Использованы наборы для ИФА производителей: Biomedica, BenderMedsystems, Австрия, Вектор Бест, Россия. Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев: Вальда-Вольфовица, ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых детерминант снижения МПКТ выполнен многофак-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Показатель	1 группа, женщины без остеопороза n=63, M±SD	2 группа, женщины с остеопорозом, n=52, M±SD
Возраст, лет	69,4±8,1	68,7±8,8 p=0,8
Рост, см	159,1±5,3	156,4±6,1 p=0,01
Вес, кг	72,7±12,6	73,1±11,8 p=0,008
ИМТ кг/м ²	27,9±3,5	29,5±4,6 p=0,48
Артериальная гипертензия, n(%)	17(26,9%)	15(28,8%), p=0,82
Курение, n(%)	6(9,5%)	7(13,5%), p=0,5
Наследственность по ССЗ	3(4,76%)	4(7,69%), p=0,51
Ожирение, n(%)	15(23,8%)	18(34,6%), p=0,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,0	5,39±1,1, p=0,68
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,35±0,98	3,44±1,02, p=0,79
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18±0,2	1,14±0,2, p=0,55
ТГ, ммоль/л	1,62±0,83	1,36±0,39, p=0,28
Индекс атерогенности	3,7±1,15	3,77±1,17, p=0,92
BMD L1-L5, г/см ²	0,996±0,212	0,955±0,233, p=0,00003
Z-критерий L1-L5, SD	0,90±1,32	0,34±1,71, p=0,0001
T-критерий L1-L5, SD	-0,38±1,21	-0,93±1,88, p=0,008
BMD Neck, г/см ²	0,756±0,163	0,712±0,215, p=0,0001
Z-критерий Neck, SD	0,93±1,6	0,90±1,2, p=0,00001
T-критерий Neck, SD	-0,3±1,6	-0,8±1,8, p=0,000017
BMD Total, г/см ²	0,857±0,188	0,808±0,166, p=0,000001
Z-критерий Total, SD	3,3±2,2	2,7±1,3, p=0,00005
T-критерий Total, SD	1,19±1,45	1,0±1,5, p=0,00001

торный регрессионный анализ. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование: документально подтвержденная менопауза, возраст старше 50 лет, наличие ИБС.

Критерии исключения: заболевания эндокринной системы, онкологические заболевания, вторичные формы остеопороза, заболевания дыхательной системы с развитием дыхательной недостаточности, заболевания сердечно-сосудистой системы с развитием сердечной недостаточности III-IV классов по NYHA. Пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили женщины, у которых на момент обследования не был выявлен остеопороз - 63 человека. Во вторую группу включили женщин, которые имели остеопороз, 52 человека. Диагноз остеопороз был выставлен на основании анамнеза: малотравматичный перелом типичной локализации, возникший в возрасте старше 50 лет, данным рентгеновской денситометрии при значениях T-критерия -2,5 и ниже. Оценивали десятилетний абсолютный риск остеопоротических переломов при помощи компьютерной программы, размещенной на сайте www.shef.ac.uk/FRAx русскоязычная версия, использована модель России на основании оценки клинических факторов риска без исследования минеральной плотности костной ткани шейки бедра. Абсолютный риск переломов оценивали по двум показателям: majorosteoporotic (MO) – риск возникновения остеопоротических переломов, hipfracture (HF) – риск перелома шейки бедра. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), показателям периферического давления. Риски остеопоротических переломов во второй группе были статистически значимо выше.

Поскольку уровень центрального давления зависит от многих факторов, в том числе традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нами проведено сравнение распространенности ФР в исследуемых группах. Выявлено, что пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), распространенности артериальной гипертензии, ожирения, курения, наследственности по ССЗ, уровню общего холестерина и его фракций. Пациентки с наличием артериальной гипертензии принимали антигипертензивные препараты из основных классов: ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1 рецепторов, бета-блокаторы, антагонисты кальция, статистически значимых различий по приему препаратов в группах не установлено, у всех пациенток на момент обследования были достигнуты целевые показатели артериального давления. При проведении денситометрии ожидаемо выявлено, что МПКТ у женщин с остеопорозом в поясничных позвонках по T- и Z-критерию была ниже, чем в группе сравнения. Аналогичная тенденция наблюдалась и в проксимальном отделе бедра: в группе с остеопорозом МПКТ в шейке бедра (Neck), в проксимальном отделе бедра (Total) была ниже по сравнению с группой практически здоровых постменопаузальных женщин (Таблица 1).

Результаты и обсуждение

При оценке основных показателей аппланационной тонометрии выявлено, что у женщин с остеопорозом показатели центрального систолического давления были выше, но не достигли статистической разницы. Центральное диастолическое давление было ниже во второй группе, а среднее и пульсовое давление в аорте были значимо выше в данной группе пациенток. В последнее

Таблица 2. Показатели центрального давления

Показатель	1 группа, женщины без остеопороза, n=63, M±SD	2 группа, женщины с остеопорозом, n=52, M±SD
C SP, мм рт. ст.	121,0±19,7,	127,3±24,9 p=0,08
C DP, мм рт. ст.	80,2±10,14	76,2±9,3, p=0,01*
C MP, мм рт. ст.	93,7±12,7,	96,9±15,4 p=0,0008*
C PP, мм рт. ст.	45,5±15,5	48,5±20,1 p=0,000002*
AP, мм рт. ст.	14,9±8,0	15,9±9,5 p=0,1
Alx, %	24,9±9,1	25,8±8,8 p=0,000001*
ED, %	31,0±3,8,	34,5±17,3, p=0,08
SERV, %	207±36,9	161±47,5, p=0003*
AT1,мс	97,6±13,2	114,6±32,2, p=0,05*
T2,мс	223,7±26,7	231±23, p=0,42
TR,мс	127,1±15,3	142,7±30,8, p=0,08
PIDp, мм рт. ст.	26,1±7,4	35,06±10,9, p=0,008*
PTIsyst	1933,6±308,4	2349±609,6, p=0,01*
PTIdyast	3937,7±499,38	3548±427, p=0,029*
ESP, мм рт. ст.	113,8±13,3	117±15,4, p=0,53

Примечание: * - достоверные различия между группами, M – среднее значение, SD- стандартное отклонение центральное систолическое давление (C_SP), центральное диастолическое давление (C_DP), центральное пульсовое давление (C_PP), среднее давление (C_MEAN), давление аугментации (AP), индекс аугментации (Alx), продолжительность периода изгнания (ED), показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SERV), время первого пика волны давления (AT1), время второго пика волны давления (T2), время начала отраженной волны (Tr), конечное систолическое давление (ESP), давление в точке раннего систолического пика (PIDp), индекс времени центрального напряжения (PTIsyst), индекс времени центральной диастолы (PTIdyast).

время обсуждается самостоятельная прогностическая роль пульсового давления в аорте. Величина центрального пульсового давления определяет повреждающее действие пульсовой волны на сосуды органов-мишеней. Высокопульсовое давление ассоциируется с нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда [15,16]. В нашем исследовании было выявлено, что у женщин с остеопорозом центральное пульсовое давление значительно увеличивается по сравнению с группой без остеопороза в среднем на 6,1% (p=0,000002). Влияние центрального пульсового давления на сердечно-сосудистые события можно объяснить тем, что у лиц с повышенной жесткостью сосудов и высокой скоростью распространения пульсовой волны отраженная волна приходит в восходящую часть аорты в раннюю систолу. Это приводит к повышению центрального систолического давления, а, следовательно, и постнагрузке на левый желудочек. У лиц с высокой сосудистой резистентностью отраженные волны оказывают меньшее влияние на диастолическую часть пульсовой волны, поэтому и отмечается снижение диастолического давления в аорте. Все это приводит к повышению пульсового аортального давления и оказывает неблагоприятное влияние на коронарный кровоток.

Показателем, характеризующим коронарный кровоток в используемом методе исследования, является индекс Buckberg (SERV), который рассчитывается как отношение площади диастолы к систолической площади аортальной пульсовой волны. Нами установлено, что в основной группе (у женщин с остеопорозом) этот показатель был ниже на 22,3% (p=0,003), чем в группе сравнения. Это вероятно связано с тем, что уменьшение давления в аорте в диастолу вследствие повышения ригидности аорты и возвращения отраженных волн к устью

аорты во время систолы, приводит к ухудшению коронарной перфузии.

В ходе исследования выявлено, что у больных с остеопорозом, отмечается увеличение давления в точке раннего систолического пика на 34,3% (p=0,008) по сравнению с группой без остеопороза. В работах В.А. Милягина 2009 г. установлено, что данный показатель проявляет наибольшую зависимость с фракцией выброса левого желудочка [17], характер этих взаимосвязей – прямой. Увеличение давления в точке раннего систолического пика приводит к повышению нагрузки на левый желудочек, что в свою очередь может ассоциироваться с развитием гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности. Кроме того, у пациенток с остеопорозом наблюдалось различие в индексе времени центрального напряжения, а именно – его увеличение (p=0,01) и значительное снижение индекса времени диастолы (p=0,029) по сравнению с женщинами без остеопороза, что соотносится с приведенными выше изменениями.

При изучении концентрации цитокинов сыворотки крови выявлено, что у женщин с остеопорозом уровень ИЛ-1β и ИЛ-4 в сыворотке крови не отличался от показателей группы сравнения. Содержание таких провоспалительных цитокинов как ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 было достоверно выше во второй группе. (таблица 3).

В норме ФНО-α играет важную роль в процессах иммунорегуляции, однако при различных заболеваниях, этот цитокин способен оказывать патологическое действие. По данным исследований уровень ФНО-α достоверно выше у больных с острым коронарным синдромом [18] и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Кроме того, установлено, что гиперпродукция этого цитокина индуцирует костную резорбцию [19]. В патогенезе ССЗ имеет

Таблица 3. Показатели цитокинов в сыворотке крови женщин с остеопорозом

Показатель	1 группа – женщины с ИБС, n=63, медиана, [25, 75] перцентиль	2 группа – женщины с ИБС и остеопорозом, n=52, медиана, [25, 75] перцентиль
ИЛ-1β (пг/мл)	2,78 [0,67; 6,51]	2,54 [0,75; 3,44] p=0,41
ИЛ-4 (пг/мл)	3,75 [1,75; 7,53]	4,0 [0,89; 5,05] p2-3=0,22
ИЛ-6 (пг/мл)	3,2 [1,16; 5,03]	3,85 [1,6; 8,82]* P=0,00055
ИЛ-8 (пг/мл)	10,09 [6,35; 34,28]	18,6 [7,45; 36,77]* P<0,00001
ИЛ-10 (пг/мл)	3,81 [0,1; 9,36]	6,45 [3,33; 9,84]* P=0,01
ФНО-α (пг/мл)	2,17 [0,22; 3,48]	2,61 [1,47; 4,48]* P=0,008

Примечание * - показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей

значение ИЛ-6. Среди его эффектов отмечена роль в системном воспалении, стимуляции синтеза острофазовых белков, активации эндотелиальных клеток, прокоагулянтной активности [20]. В отношении ИЛ-6 получены аналогичные действию ФНО-α данные в отношении влияния на сердечно-сосудистую и костную системы. Как и обсуждаемые нами выше провоспалительные цитокины, ИЛ-8 оказывает влияние на развитие и прогрессирование ССЗ. В исследовании Inoue T. увеличение концентрации ИЛ-8 было расценено в качестве предиктора кардиоваскулярных событий, независимо от уровня других изучавшихся цитокинов и С-реактивного белка [21]. В доступной литературе мы не нашли данных относительно действия данного цитокина на костную ткань. Можно предположить, что, являясь провоспалительным цитокином ИЛ-8, может усиливать резорбцию костной ткани. Нами установлено, что у пациентов 2 группы уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 значимо выше, чем в первой группе. Вероятно, повышение его концентрации в сыворотке крови у женщин с остеопорозом носит компенсаторный характер. В исследованиях по изучению влияния цитокинов на исходы после переломов проксимального отдела бедра, выявлено, что повышение уровня ИЛ-10 и ИЛ-6 было предиктором смертности через год после данного события [22].

В отношении влияния цитокинов на МПКТ было установлено, что повышение концентрации ИЛ-6 является независимой детерминантой низкой МПКТ шейки бедра ($\beta=0,93$, $p=0,025$). А для поясничных позвонков независимой детерминантой низкой МПКТ является ИЛ-1β ($\beta=0,72$; $p=0,015$). Что касается взаимосвязи МПКТ и центрального давления, то в результате многофакторного регрессионного анализа нами выявлено, что независи-

мыми детерминантами низкой МПКТ в поясничных позвонках являются: среднее ($\beta=0,77$; $p=0,00026$), пульсовое ($\beta=0,33$; $p=0,00000$) и давление аугментации в аорте ($\beta=0,31$; $p=0,00000$), а в шейке бедра индекс аугментации центрального давления ($\beta=1,38$; $p=0,018$).

Выводы

1. Выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови у пациенток с остеопорозом.
2. ИЛ-6 является независимым фактором снижения МПКТ проксимального отдела бедренной кости, ИЛ-1 – поясничных позвонков.
3. Уровни среднего гемодинамического, пульсового и давления аугментации в аорте выступают в качестве независимых детерминант низкой МПКТ в поясничных позвонках, а индекс аугментации центрального давления как независимый фактор низкой МПКТ в шейке бедра. ■

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Горбунов Владимир Владимирович д.м.н., профессор, заведующий кафедрой протопедики внутренних болезней **Царенок Светлана Юрьевна** к.м.н., доцент кафедры протопедики внутренних болезней, **Аксенова Татьяна Александровна** д.м.н., доцент, профессор кафедры протопедики внутренних болезней, Адрес для переписки: 672030, г. Чита ул. Горького 39а, ФГБОУ ВО ЧГМА кафедра протопедики внутренних болезней

Литература:

1. Edmunds E, Lip GYH. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *QJM*. 2000; 93(3): 135-145. 1.
2. Mack W.J., Slater C.C., Xiang M., Shoupe D., Lobo R.A., Hodiset H.N. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 391-397.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1(3): 4-8.
4. Celik C., Altunkan S., Yildirim M.O., Akyuz M.

- Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. Climacteric. 2010 13; (S. 3): 254-258.*
5. Crepaldi G., Maggi S. (2009). Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32 (Suppl. 4): 2-5.
 6. Browner W.S., Sooley D.G., Cummings S.R., Vogt T.M. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet.* 1991; 338:335-338.
 7. Debbyden Uyl, Nurmohamed M.T., Van Tuyl L.H., Rateman H.G., Lems W.F. Subclinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (S.3): 5.
 8. Dobnig H., Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway. *J. Clin. Endocrinol* 2009; 2 (S.3): 12-16.
 9. Andriea R.P., Bauriedelad G., Braub P., Hopp H.W., Nickenig G., Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesion: correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins. *Atherosclerosis.* 2009; 202: 135-143.
 10. Karouzakis E., Neidhart M., Gay R.E., Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint distraction. *Immunol Lett.* 2006; 106(1): 8-13.
 11. Barendolts E.I., Berman M., Kukreja S.C., Kouznetsova T., Lin C., Chomka E.V. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62(3): 209-213.
 12. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце.* 2006; 5: 65-69.
 13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588-2605.
 14. Национальные клинические рекомендации ВНОК, М: «МЕДИ Экспо». 2009. 392 с.
 15. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A-I, Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent prediction of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34: 1203-1206.
 16. Weber T., Auer J. O., Rourke M.F., Kvas E., Lassnig E., Lamm G. et al. Increased arterial wave reflection predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2657-2663.
 17. Милягин В.А., Филочкин Д.Е., Шпынев К.В., Шпынева З.М., Милягина И.В. Контурный анализ пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2009; 1: 78-85.
 18. Heinisch R.H., Zanetti C.R., Comin F, Fernandes J.L., Ramires J.A., Serrano C.V. Inflammatory cytokines predict one-year outcome of patient with acute coronary syndromes but not in stable angina. *Eur Heart J.* 2001; 22: 518.
 19. Ouchi Y., Akashita M., De Souza A.C., Nakamura T., Orimo H. (1993). Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification-reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 676; 297-307.
 20. Manna D.L., Young J.B. Basic mechanism in congestive heart failure. Recognizing the role proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994; 105: 897-904.
 21. Inoue T., Komoda H., Nokana M., Kameda M., Uchida T., Node K. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patient with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008; 124(3): 319-325.
 22. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D., Walter M.R., Shi Y., Fisher P.B. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 929-979.