

УДК 616.71-007.234:616.13

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.12.2.2022.333>Нішкумай О.І. , Мостбауер Г.В. , Алексєєнко О.О. , Москаленко К.І. , Лазарєв П.О. ,
Шевчук М.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Артеріальна жорсткість, кальцифікація судин та остеопороз — спільні механізми взаємодії

For citation: *Bol', sustavy, pozvonočnik. 2022;12(2):81-91. doi: 10.22141/pjs.12.2.2022.333*

Резюме. Актуальність. Проблема серцево-судинної захворюваності та смертності залишається актуальним питанням сучасної медицини, а артеріальна жорсткість є її незалежним предиктором. Жваві дискусії щодо коректного підходу до профілактики та лікування коморбідних станів — підвищеної жорсткості судин як впливового фактора кардіоваскулярних подій та зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (остеопорозу) — перш за все виникають на тлі необхідності застосування препаратів кальцію та вітаміну D та оцінки їхньої безпечності. **Метою** даної роботи був аналіз літературних даних щодо можливих спільних патогенетичних ланок прогресування артеріальної жорсткості й розвитку остеопорозу з метою оцінки безпечності застосування антиостеопоротичних препаратів. Аналіз літературних джерел продемонстрував, що остеогенними факторами, що впливають на артеріальну жорсткість, можуть бути вторинний гіперпаратиреоз, дисбаланс системи RANK/RANKL/OPG, інгібування вітамін-К-залежних матричних протеїнів (Gla-протеїну), остеопонтину тощо. **Висновки.** На сьогодні існує багато гіпотез, які підтверджують можливість впливу остеогенних факторів на судинну жорсткість та артеріальну кальцифікацію. Тому пошук їх чутливих маркерів та розробка протоколів скринінгових обстежень осіб з факторами ризику як остеопорозу, так і судинних змін є вкрай актуальними. Особливим питанням є можливість застосування монотерапії при цих коморбідних станах, що може безпечно та якісно впливати на запобігання ускладненням — як низькоенергетичним остеопоротичним переломам, так і серцево-судинним катастрофам. На це будуть спрямовані наші подальші дослідження.

Ключові слова: артеріальна кальцифікація; остеопороз; остеопонтин; остеопротегерин

Вступ

Проблема серцево-судинної захворюваності та смертності залишається актуальним питанням сучасної медицини, а артеріальна жорсткість є її незалежним предиктором [1]. Це спонукає наукове медичне товариство до розробки нових підходів щодо своєчасної профілактики та ефективного лікування серцево-судинної патології, що знаходять практичне втілення в рекомендаціях міжнародних кардіологічних товариств. Але, на жаль, у повсякденній клінічній практиці на прийом до лікаря приходять не «рафінований», як у багатоцентрових дослідженнях, а коморбідний пацієнт, і потрібно оцінити можливість уникнути поліпрагмазії й призначити лікування, яке буде враховувати усі показання та протипоказання. Остеопороз (ОП) також залишається актуальною проблемою суспільства, оскільки

у світі зростає відсоток населення літнього віку й все частіше діагностується вторинний ОП, який розвивається у молодих осіб на тлі супутньої патології та при застосуванні лікарських засобів (глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони тощо). Жваві дискусії щодо коректного підходу до профілактики та лікування коморбідних станів — підвищеної жорсткості судин як впливового фактора кардіоваскулярних подій та зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) — перш за все виникають на тлі необхідності застосування препаратів кальцію та вітаміну D та оцінки їхньої безпечності.

Метою даної роботи був аналіз літературних даних щодо можливих спільних патогенетичних ланок прогресування артеріальної жорсткості та розвитку остеопорозу з метою оцінки безпечності застосування

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Нішкумай Ольга Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: nishkumay@ukr.net; контактний тел. +380509178460.

For correspondence: O.I. Nishkumay, MD, Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nishkumay@ukr.net; tel. +380509178460.

Full list of authors information is available at the end of the article.

препаратів для запобігання остеопоротичним переломам. Аналітичний огляд літературних даних проведено з використанням інформаційного аналізу баз даних Medline (Pubmed), Web of Science і Scopus, Google Scholar та Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) за 2018–2022 рр. за ключовими словами «остеопороз», «артеріальна жорсткість», «атеросклероз», «остеопонтин» та «остеопротегерин». Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 0119U103915 «Структурно-функціональні особливості судин та міокарда, кісткової системи у хворих з ревматологічною патологією та захворюванням серцево-судинної системи» на 2020–2022 рр.

Поняття артеріальної жорсткості

«Артеріальна жорсткість» є загальним терміном, який відноситься до втрати артеріальної еластичності та/або змін властивостей стінки судини [2]. Важливість артеріальної жорсткості, чи ригідності, була визначена дуже давно. Кінець XIX століття був, можливо, вершиною вивчення пульсу, форми пульсової хвилі та артеріальної жорсткості, оскільки такі клініцисти, як Махомедта Марій, багато писали про їх використання у клінічній діагностиці. Переломний момент стався на початку XX століття, коли з'явився ртутний сфігмоманометр, і швидке усвідомлення того, що артеріальний тиск дає цінну кількісну інформацію про майбутні серцево-судинні захворювання (ССЗ), змістило фокус клінічної уваги з жорсткості артерій у бік систолічного та діастолічного артеріального тиску. Відродження інтересу до артеріальної гемодинаміки та жорсткості аорти відбулося протягом останніх 30 років. Досягнення в галузі біомедичної інженерії дозволили проводити неінвазивну оцінку артеріальної жорсткості, що призвело до більш широкого розуміння важливих клінічних наслідків підвищення жорсткості артерій, таких як розвиток ізольованої систолічної гіпертензії та ССЗ. На сьогоднішній день вимірювання артеріальної жорсткості залишається дослідницьким інструментом, який не увійшов до рутинної клінічної практики. Однак зростаючі докази клінічної цінності методу дають надію перемістити вимірювання та інтерпретацію артеріальної жорсткості на передній край діагностики в найближчому майбутньому [3]. Еластичні артерії, які розташовані ближче до серця, найбільш чутливі до впливу артеріального тиску й віку та є основними для визначення жорсткості. Артеріальна жорсткість збільшується з віком [4], а також при різних патологічних станах, включаючи ожиріння [5], цукровий діабет [6], куріння [7] та дисліпідемію [8]. Це має важливі наслідки для здоров'я серцево-судинної системи. По-перше, підвищення жорсткості артерій сприяє виникненню гіпертензії, особливо ізольованої, яка характеризується підвищенням пульсового тиску. По-друге, підвищення жорсткості артерій знижує коронарний перфузійний тиск і збільшує постнавантаження лівого шлуночка, сприяючи його ремоделюванню та дисфункції [9]. По-третє, більш високий пульсовий тиск збільшує проникнення пульсуючого потоку в мікросудини органів-мішеней,

таких як нирки та мозок, при цьому паренхіма органа піддається впливу високого артеріального тиску та механічного навантаження [4]. Таким чином, жорсткість артерій відіграє центральну роль у гемодинамічній дисфункції, що характеризується надмірною пульсацією та призводить до серцевої недостатності, порушення коронарної перфузії, цереброваскулярних захворювань та хронічної хвороби нирок (ХХН).

Для оцінки жорсткості артерій використовується аплаційна тонометрія променевої, сонної та стегнової артерій. Для оцінки було запропоновано кілька індексів, включаючи швидкість пульсової хвилі (PWV) та індекс аугментації (AIx). PWV — це швидкість поширення пульсової хвилі по артерії, яка розраховується шляхом поділу відстані між двома точками на час проходження. PWV збільшується при зниженні внутрішньої еластичності артеріальної стінки, що спостерігається за умов атеросклерозу. Показник PWV стегнової артерії прийнятий як еталонний стандарт артеріальної жорсткості, проте його визначення не було широко впроваджено в рутинну клінічну практику, оскільки для цього потрібні складні методи [9]. Пульсовий тиск (PP) визначається як різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском. Тиск аугментації (AP) — це різниця між другим і першим систолічним піком. Середній артеріальний тиск (MAP) розраховується шляхом подвоєння діастолічного артеріального тиску, додавання тиску систоли й поділу отриманої суми на три. AIx — непрямий показник жорсткості артерій, розраховується як відношення між AP та PP. Тривалість викиду (ED) визначається як тривалість викиду систоли лівого шлуночка. Субендокардіальне кровопостачання, як параметр, що оцінює ризик ішемії міокарда, виражається за допомогою коефіцієнта субендокардіальної життєздатності (SEVR), співвідношення між діастолічним та систолічним індексом часу. Показник AIx має бути скоригований з урахуванням частоти серцевих скорочень 75 за хвилину, що дозволяє порівнювати пацієнтів із різною частотою серцевих скорочень. У клінічну практику було запроваджено кілька методів оцінки артеріальної жорсткості за допомогою PWV. Серед них каротидно-феморальний (cfPWV) індекс, який включає в себе вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі між сонною та стегновою артеріями й використовується як еталонний стандарт [10]. Однак отримання точної форми хвилі за допомогою цієї процедури дещо утруднене. Брахіально-гомільковий PWV (baPWV) — це спрощений підхід, при якому використовуються вимірювання PWV між плечовою артерією та в ділянці кісточки гомілки.

Одним із обмежень при використанні PWV є той факт, що виміряна жорсткість (відображена у величині PWV) залежить від тиску, що чиниться на артеріальну стінку кров'ю. Справді, виміряна жорсткість збільшується зі зростанням тиску при навантаженні без будь-яких структурних змін. Враховуючи вищезгадані проблеми, Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) був запропонований для прямого вимірювання жорсткості артерій. CAVI розраховується з використанням серце-

во-гомількового PWV від витоку аортального клапана до ділянки кісточки гомілки та артеріального тиску, виміряного у верхній частині верхньої кінцівки [9], і відображає взаємозв'язок між PWV і зміною об'єму та виводиться на основі параметра жорсткості [11].

RANK/RANKL/OPG система в регуляції артеріальної жорсткості та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини

У кістковій тканині процес остеокластичної резорбції й остеобластичного формування відбувається безперервно. Остеокласти — багатоядерні клітини, що є похідними з клітин моноцитарно-макрофагального ряду, основною функцією яких є резорбція кісткової тканини. Остеокластогенез опосередковується остеобластами шляхом експресії рецепторного активатора ліганда ядерного фактора каппа В (RANKL), який експресується як мембрано-асоційований цитокін. Остеопротегерин (OPG) є розчинним субстратом RANKL, який, синтезуючись, запобігає утворенню остеокластів та остеокластичній резорбції кісток для інгібування взаємодії рецепторів RANKL-RANKL [12].

RANK конститутивно експресується у багатьох органах та клітинах, зокрема у попередниках остеокластів та зрілих остеокластах, дендритних клітинах, клітинах молочної залози, судин та ін. Його функції пов'язані з резорбцією кісткової тканини, імунною відповіддю, розвитком лімфатичних вузлів і молочних залоз та терморегуляцією. RANK діє як сполучна ланка цитокіну RANKL, проте надекспресія RANK виявляється достатньою для активації NF-κB (ядерний фактор каппа — підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин. Він є білковим комплексом, який контролює транскрипцію ДНК, продукцію цитокінів і виживання клітин) [13]. Активація RANK під дією RANKL ініціює внутрішньоклітинний сигнальний каскад NF-κB. Останнім кроком в активації RANK є транслокація NF-κB у ядро, яка може відбуватися за класичним або альтернативним шляхом. Транслокація NF-κB у ядро модулює експресію різних генів, зокрема c-Fos, ядерного фактора активованих Т-клітин 1 (NFATc1) і деяких кісткових морфогенетичних білків [14].

Остеопротегерин — це глікопротеїн з масою 60 кДа, член суперродини фактора некрозу пухлини (Tumor necrosis factor, TNF), який зазвичай секретується остеобластами, хоча також він був виявлений в асоціації з клітинною мембраною в лімфоїдних клітинах. TNF, також відомий як інгібуючий фактор остеокластогенезу (OCIF), є рецептором-обманкою для RANKL, який регулює остеокластогенез, порушує взаємодію між RANKL і його рецептором RANK [13].

Ген OPG людини (TNFRSF11B) розташований на хромосомі 8 (8q24.12) та кодує рецептор з 401 амінокислотою. OPG людини та миші мають 85 % ідентичності амінокислотних послідовностей. Домени з 1 по 4 забезпечують OPG його інгібіторну активність остеокластогенезу, а домени 5 і 6 вважаються доменами смерті й беруть участь в апоптозі. Домен 7 містить

гепаринзв'язуючу ділянку, яка є загальною ознакою фактора росту й сигнальної молекули [15].

OPG синтезується в різних тканинах, включаючи серцево-судинну систему (серце, артерії та вени), легені, нирки, кишечник і кістки, а також у кровотворних та імунних клітинах. Його експресія та продукція регулюються кількома цитокінами, пептидами, гормонами й лікарськими препаратами. Цитокіни, включаючи TNFα, інтерлейкіни 1α і 18, трансформуючий фактор росту β (TGFβ), кісткові морфогенні білки (BMP) і стероїдні гормони, такі як 17β-естрадіол, підвищують рівень мРНК OPG. І навпаки, глюкокортикоїди (відомі тим, що сприяють резорбції кісткової тканини), імунодепресант циклоспорин А (який викликає остеопороз і ССЗ), паратгормон (ПТГ), простагландин E₂ і фактор росту фібробластів (FGF) знижують його рівень [12].

Добре відомо, що зниження рівня OPG не тільки активує остеокластогенез і резорбцію кісткової тканини, але й збільшує депонування кальцію в судинах. Дійсно, зниження OPG було визначено як незалежний фактор кальцифікації коронарних артерій. Більш того, результати недавньої роботи S. Yamada та співавт. показали взаємозв'язок антикальцифікуючого ефекту більш високої експресії Pit2 у судинах зі збільшенням рівня OPG [15]. Перші докази того, що ця система залучена в процес кальцифікації, було отримано при дослідженні M.C. Garcia-Gómez та G. Vilahur, у якому спостерігали остеопороз і кальцифікацію аорти й ниркових артерій [16].

У здорових осіб старше 70 років рівні RANKL і OPG у плазмі крові не залежать від статі, проте в молодших чоловіків і пременопаузальних жінок були виявлені різні рівні OPG у сироватці крові. Існують розходження між гіпотезами щодо зв'язку концентрації OPG зі старінням. У деяких дослідженнях не спостерігалось його змін з віком, тоді як інші дослідники продемонстрували позитивну кореляцію, в основному в осіб старше 60 років [17]. При таких вікасоційованих захворюваннях, як ревматична поліміалгія та остеоартрит, рівень циркулюючого OPG не відрізнявся від відповідного рівня в контрольних групах, але рівень розчинного RANKL був вищим за умов обох захворювань.

Експресія OPG була виявлена в великих артеріях і в різних типах клітин судинної стінки. В ендотеліальних клітинах OPG діє як автокринний фактор виживання. На відміну від цього RANKL і RANK були виявлені тільки в кальцифікованих ділянках аорти трансгенних мишей, схильних до кальцифікації, проте їх не було виявлено в артеріях мишей дикого типу [13].

Гіпотеза про те, що система RANK/RANKL/OPG може бути відповідальна за зв'язок між остеопорозом і судинною кальцифікацією, клінічно заснована на підвищеному ризику кальцифікації артерій і ССЗ у жінок у постменопаузі й осіб літнього віку з остеопорозом. Деякі дослідження показали, що додавання OPG інгібувало кальцифікацію аорти, сонних, стегнових, мезентеріальних, печінкових, ниркових артерій, яка прогресувала за умов лікування варфарином [16].

Відкриття того, що у мишей, які експресують OPG, розвивається остеопороз і тяжка артеріальна кальцифі-

кація, і той факт, що експресія RANKL збільшується в кальцифікованій артерії тканини [13], дозволяють припустити, що вісь OPG/RANK/RANKL може бути частиною важливої автокринної/паракринної системи, яка залучена в судинну кальцифікацію [17].

На сьогодні роль RANKL і OPG як біомаркерів здоров'я кісткової тканини доведена. Фактично співвідношення RANKL/OPG є корисним інструментом для визначення ступеня ремоделювання кісток [18], при цьому рівень ПТГ також регулює диференціацію та активність остеокластів, збільшує продукцію RANKL і знижує синтез OPG в остеобластах [19].

Остеогенний механізм судинної кальцифікації

Кальцифікація аортального клапана, аортальний стеноз, які спостерігаються на різних стадіях кальцинозу, мають загальні патофізіологічні механізми [20]. Основною причиною кальцифікованого аортального клапана є віковий дегенеративний процес [21]. Крім того, генетична схильність, поліморфізм інтерлейкіну-10 [22], ліпопротеїну А [21] чи аполіпопротеїну В [23], вроджені дефекти клапанів [21] можуть спричинити депонування кальцію в судинах.

Традиційні фактори ризику атеросклерозу, такі як артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, чоловіча стать, діабет та дисліпідемія, також розглядаються як фактори ризику раннього початку кальцифікації клапанів [24]. Тяжка клапанна кальцифікація призводить до звуження аортального клапана, і це називається «аортальний стеноз». Значне звуження аортального клапана, що призводить до дисфункції, є показанням до його заміни [25]. У цьому випадку кальцифікація аорти може розглядатися як рання ознака захворювання серця, тому необхідно докласти усіх зусиль, щоб сповільнити розвиток серйозних захворювань шляхом інгібування кальцифікації.

Жорсткість судин збільшується з віком [24]. Крім того, судинна стінка регулює жорсткість артерій шляхом надмірної продукції різних компонентів, таких як колаген та еластин, які забезпечують біомеханічну, структурну цілісність і сигнальне регулювання для підтримки судинного гомеостазу [24]. Крім того, судини піддаються остеогенній диференціації та мінералізації у відповідь на різні стимули, що призводить до їх кальцифікації. Як судинна кальцифікація, так і ремоделювання позаклітинного матриксу (ЕСМ) безпосередньо сприяють підвищенню жорсткості артерій [26]. Кальцифікація гладком'язових клітин судин (VSMC) ще більше прискорює підвищення артеріальної жорсткості. Наприклад, підвищена експресія матриксних протеаз, таких як кальпаїн-1 та MMP-2 (матриксна металопротеїназа 2), була виявлена в стінці аорти людини літнього віку за умов атеросклеротичних уражень [27]. Дослідження з культивованими VSMC *in vitro* та кільця сонної артерії *ex vivo* продемонстрували, що збільшення кальпаїну-1 та MMP-2 сприяє кальцифікації VSMC, деградації еластину, активації лужної фосфатази й синтезу колагену та знижує експресію

інгібіторів кальцифікації, таких як остеопонтин та остеонектин [28].

За визначенням, існує два основні типи судинної кальцифікації: медіальна та інтимальна. Медіальна артеріальна кальцифікація, яка також називається склерозом Менкеберга, локалізується в основному в tunica media, яка містить VSMC та еластичні тканини. Медіальна артеріальна кальцифікація є в старіючих артеріях у пацієнтів з цукровим діабетом і ХХН, часто виникає незалежно від атеросклерозу, але часто пов'язана з гіперліпідемією, інфільтрацією стінки судини макрофагами та її запаленням [29]. Інтимальна артеріальна кальцифікація (ІАК) зустрічається в основному в осіб з атеросклерозом, але також може бути наявна у пацієнтів з цукровим діабетом [30].

У хворих з цукровим діабетом підвищена кальцифікація в медії асоціюється з артеріальною ригідністю й призводить до збільшення ризику ССЗ та смертності. Фремінгемське дослідження підтверджує тісний зв'язок між судинним кальцинозом і жорсткістю артерій зі старінням та множинними ССЗ. З іншого боку, підвищення жорсткості артерій за умов атеросклерозу та цукрового діабету може ще більше прискорити кальцифікацію судин, створюючи порочне коло. Тому краще розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі судинної кальцифікації, має призвести до визначення потенційних мішеней та стратегій для вибіркового блокування судинної кальцифікації та пов'язаних з нею несприятливих серцево-судинних наслідків [31].

Судинна кальцифікація в даний час визнана як активний остеогенний процес судинних клітин, переважно VSMC, що нагадує формування остеобластів, який визначається остеогенним диференціюванням, дозріванням матриксу та стадіями мінералізації [21]. Він регулюється багатограничними механізмами, які лежать в основі внутрішньоклітинного остеогенного диференціювання та ремоделювання ЕСМ і включають генетичні, екологічні та клітинні сигнальні модулятори [32].

Остеогенне диференціювання та кальцифікація VSMC існує як у медіальній, так і в інтимальній артеріальній кальцифікації. VSMC має фенотипову пластичність. У відповідь на зміни навколишнього середовища при старінні та розвитку ССЗ VSMC піддаються фенотиповому переходу від скорочувального фенотипу, що характеризується експресією специфічних для гладеньких клітин скоротливих білків, таких як SMA (гладком'язовий актин α) і SMMHC (тяжкий ланцюг міозину гладком'язової клітини), до синтетичного фенотипу, який характеризується експресією важкого ланцюга, а також трансдиференціюванням в інші клітини мезенхімальних ліній, таких як остеобласти, хондроцити та адипоцити [26]. Остеогенне диференціювання VSMC характеризується підвищеною експресією маркерів кісткової тканини та одночасним зниженням експресії маркерів VSMC [33]. Мінералізація ЕСМ включає формування та секрецію матриксних везикул, пов'язаних з мембраною наночастинок, які переносять кальцій/фосфат і матричні білки, після чого від-

бувається зародження кристалів фосфату кальцію та їх агрегація на колагенових волокнах у ЕСМ [34]. Фосфатаза каталізує деградацію PPI (неорганічного пірофосфату) — основного інгібітора для аморфного фосфату кальцію, агрегації гідроксіапатиту та росту кристалів, тим самим сприяючи утворенню субстанції, яка характеризується зниженням експресії маркерних генів VSMC і одночасним підвищенням експресії маркерів кісткового ремоделювання [26]. Ці численні докази підтверджують концепцію про те, що судинна кальцифікація є регульованою остеогенною диференціацією й кальцифікацією судинних клітин.

Як було зазначено вище, медіальна кальцифікація артерій може виникати при цілій низці захворювань, включаючи генетичні порушення, старіння, ХХН, цукровий діабет, дисліпідемію, системний червоний вовчак та гіпервітаміноз D [29]. На відміну від атеросклеротичної кальцифікації вона може виникати за відсутності накопичення ліпідів та інфільтрації. Більше того, захворювання, які пов'язані з медіальною кальцифікацією, різні й часто не залежать від наявного атеросклерозу, що дозволяє припустити, що зміни в VSMC викликають різні процеси.

Одним із основних механізмів медіальної кальцифікації артерій є зменшення активності інгібіторів VSMC, що можуть динамічно експресувати низку білків, які як пригнічують, так і стимулюють кальцифікацію, змінюючи за необхідності свою транскрипційну програму, індукуючи фактор транскрипції родини Runx2, BMP2 та інші остеогенні маркери. Ці проостеогенні маркери врівноважуються інгібіторами кальцифікації, включаючи матриксний Gla-протеїн (MGP), остеоопонтин, BMP-7 та фетуїн А [32]. Зниження рівня фетуїну А та MGP спостерігається у пацієнтів із ХХН, а низький рівень інгібіторів у хворих пов'язаний з підвищеним ризиком смерті [33]. MGP синтезується як у VSMC, так і в хондроцитах і служить інгібітором BMP-2. Висловлюється думка, що втрата MGP призводить до безконтактної експресії BMP-2, яка дозволяє BMP-2 викликати зміни у фенотипі VSMC та активувати подальшу кальцифікацію [33]. Пацієнти з синдромом Кейтала (автосомно-рецесивним розладом, викликаним втратою функції MGP) страждають від різних захворювань, включаючи аномальну хрящову та судинну кальцифікацію [34]. Подібним чином мишачі моделі з заблокованим MGP помирають через 6 тижнів з масивною артеріальною кальцифікацією [35].

Фетуїн А походить з печінки та зв'язується з кальцієм та фосфатом, запобігаючи кальцифікації. Хоча фетуїн А не експресується VSMC, він легко поглинається й концентрується у внутрішніх везикулах, де він інгібує здатність везикул зароджувати осад фосфату кальцію. Рівень фетуїну А знижується у пацієнтів, які страждають на судинну кальцифікацію, та є незалежним фактором ризику для пацієнтів, які знаходяться на діалізі [36].

Іншим значущим фактором медіальної кальцифікації є старіння клітин. Існують переконливі докази зв'язку медіальної кальцифікації зі старінням VSMC, коли клітини втрачають здатність до мітозу, а натомість

синтезують певні цитокіни, фактори росту та протеази, що називається секреторним фенотипом, пов'язаним зі старінням. Сенесценція VSMC *in vitro* посилює кальцифікацію та остеогенні маркери, включаючи лужну фосфатазу (ALP), колаген 1 та експресію Runx2. Більш того, у моделі старіння мишей сенесценція була пов'язана з появою медіальної кальцифікації та Runx2 експресуючих остеобластоподібних VSMC [37].

Синдром прогерії Хатчінсона — Гілфорда (генетичне захворювання, яке призводить до прискороного старіння) також був пов'язаний з кальцифікацією судин. Прогерія викликається мутацією в гені LMNA, який кодує ядерні білки Lamin-A/C,43, що призводить до накопичення усіченої форми преламіну А, прогеріну. Преламін А накопичується з віком у судинах, асоціюється зі старінням та кальцифікацією артерій. Накопичення преламіну А порушує структурну та функціональну цілісність ядерної пластинки й робить VSMC більш сприйнятливими до механічних навантажень [38].

У зв'язку з впливом старіння та сенесценції виникла велика зацікавленість до розробки ефективних сенолітичних сполук, які можуть вбивати старіючі клітини в організмі. Випробування сенолітичних сполук, таких як дазатиніб і кверцетин, на мишах продемонстрували зниження рівня маркерів старіння в медіальному шарі судинної стінки, проте їх вплив на кальцифікацію ще потребує додаткових досліджень [39].

Вплив окиснювального стресу та мітохондріальної дисфункції на артеріальну жорсткість та кальцифікацію судин

Існують дані, що окиснювальний стрес (надмірна продукція активних форм кисню, ROS) також пов'язаний із кальцифікацією судин. ROS накопичуються в судинній системі з віком [40] і внаслідок таких патологій, як хронічна ниркова недостатність [41]. Накопичення ROS пов'язане зі збільшенням експресії RUNX2, що, у свою чергу, може призвести до розвитку остеоцитарного фенотипу VSMC. Передбачається, що дієти з високим вмістом антиоксидантів, таких як ресвератрол, можуть чинити захисну дію на судинну кальцифікацію [42]. Проте на сьогодні досліджень щодо вивчення ефективності антиоксидантів у запобіганні кальцифікації судин не проводилося.

Основним джерелом окиснювального стресу є вивільнення вільних радикалів з мітохондрій у процесі окисного фосфорилування, яке може посилюватися з віком, як наслідок мітохондріального стресу, включаючи абераційний вплив кальцію (Ca^{2+}). Для скорочення міоцитів потрібна висока продукція гліколітичної енергії, що забезпечується мітохондріями та аеробним диханням. Зміни у фенотипі VSMC пов'язані зі змінами в мітохондріальному метаболізмі, наприклад, гіперпроліферація VSMC при легеневої артеріальній гіпертензії пов'язана з підвищеним мітохондріальним метаболізмом [43]. Крім синтезу енергії, мітохондрії відіграють важливу роль в опосередкуванні апоптозу клітин за допомогою дії білків каспази. Спостеріга-

ється збільшення апоптозу VSMC у пацієнтів, які перебувають на діалізі [44]. Кальцифікація судин часто спостерігається у пацієнтів з уремією. На фізіологічних рівнях кальцій є ключовим медіатором сигналізації в VSMC, які після впливу позаклітинного кальцію демонструють зміну рівня гомеостатичного внутрішньоклітинного кальцію та виснаження інгібіторів кальцифікації, таких як MGP, що призводить до збільшення навантаження кальцієм та відкладення його в мікроевезикулах [45]. Точний механізм, за допомогою якого підвищений рівень кальцію викликає фенотипові зміни, невідомий, але доказаний механізм окиснювального стресу, пошкодження ДНК та прямого сигналу поглинання кальцію через специфічні канали. Рецептор кальцію (CaR) експресується в різних тканинах, включаючи VSMC. У скорочувальних VSMC CaR допомагає регулювати судинний тонус, проліферацію та виживання, але досконально вплив на кальцифікацію VSMC невідомий.

Підвищений рівень фосфатів часто асоціюється з наявністю ХХН. Збільшені рівні фосфатів *in vitro* призводили до дозозалежної кальцифікації, що супроводжувалося переходом від скорочувального до остеохондрогенного фенотипу кальцифікації, хоча потенційно це можуть бути різні механізми [46].

Вітамін D також бере участь у засвоєнні кальцію та мінералізації кісток. Хоча зазвичай надлишок вітаміну D пов'язаний з кальцифікацією судин, а в мишачих моделях введення високих доз вітаміну D призводить до медіальної кальцифікації, яка залежить від експресії Runx2 на VSMC [47]. Основним механізмом кальцифікації, викликаній вітаміном D, є секвестрування фетую А, хоча також передбачається активація фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) та синтез білка Klotho, які зазвичай продукуються остеообластами [48].

Результати існуючих досліджень свідчать про те, що як високий рівень фосфатів, так і вітамін D були пов'язані з передчасним старінням клітин, особливо при нирковій недостатності. У мишей з блокованим фактором росту FGF-23 або Klotho-нокаутом при гіперкальціємії, гіперфосфатемії та підвищеному рівні вітаміну D розвиваються симптоми прогерії, скорочується тривалість життя, спостерігається кальцифікація судин та остеопороз [48]. Таким чином, уремія призводить до клітинного старіння у пацієнтів із ХХН, що робить її потужним фактором інтимальної кальцифікації.

У пацієнтів з інтимальною артеріальною кальцифікацією часто спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові, гіперліпідемія та/або метаболічний синдром, тоді як гомеостаз фосфату кальцію знаходиться у межах норми. ІАК сильно корелює з тяжкістю атеросклерозу, прогнозуючи несприятливі артеріальні події, такі як нестабільність бляшки та ризик інфаркту міокарда чи інсульту [49].

Незважаючи на визнані згубні наслідки ІАК, у даний час не існує терапії для запобігання цьому процесу або його лікування, включаючи статини, які є основним методом лікування атеросклерозу. Дослідження

останніх років були спрямовані на виявлення механізмів та терапевтичних мішеней, що опосередковують ІАК. Ці дослідження підтвердили гіпотезу впливу VSMC, остеохондрогенного диференціювання, запалення, окиснювального стресу й апоптозу як потенційних механізмів атеросклеротичної ІАК [50]. Цікаво, що блокування остеохондрогенного диференціювання VSMC впливало на кальцифікацію, але не на системний ліпідний обмін, експресію ліганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL), залучення моноцитів/макрофагів або розмір атеросклеротичного ураження. Ці дані вперше виявили генетичний поділ між кальцифікуючим склеротичним процесом і ліпідним, атерогенним процесом, надаючи змогу припустити, що різні механізми регулюють формування та прогресування кальцифікації та атерому відповідно до відмінностей в етіології між ІАК та атерогенезом [51].

За умов ІАК VSMC диференціюються не тільки в остеообласти та хондроцити, але й у навантажені ліпідами, схожі на пінисті клітини макрофаги, безпосередньо сприяючи прогресуванню атеросклеротичної бляшки [52]. Було встановлено, що близько 30 % усіх клітин у прогресуючих атеросклеротичних ураженнях походять від VSMC. Запалення давно визнано відмінною рисою атеросклерозу, а нещодавно було встановлено, що воно пов'язане з остеогенезом та ІАК у серцево-судинній системі людини та тварин [53]. Дослідження також визначили паракринну функцію запальних клітин, особливо моноцитів/макрофагів, у регуляції фенотипових змін VSMC та ІАК. Ці клітини продукують прозапальні цитокіни й регуляторні молекули, які викликають апоптоз VSMC чи трансдиференціювання в остеохондрогенні фенотипи, що сприяє відкладенню мінералів у бляшках. Наприклад, було встановлено, що TNF, який виділяється в основному моноцитами/макрофагами, є ключовим цитокіном, що активує остеогенну програму VSMC через сигналізацію Mx2-Wnt. Аналогічним чином було встановлено, що рецепторний активатор ліганду NF-κB збільшує вивільнення макрофагами прокальцифічних цитокінів IL-6, сприяючи остеохондрогенному диференціюванню VSMC й ІАК [54].

Взаємозв'язок артеріальної жорсткості, судинної кальцифікації та остеопорозу

Як відмічалось вище, судинна жорсткість є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності. Дослідження J. Guo та співавт. продемонструвало, що кальцифікація аорти може бути причино-наслідково пов'язана з жорсткістю артерій [55].

У дослідженні K. Tang та співавт. було встановлено, що жорсткість артерій, виміряна за допомогою показника *baPWV*, корелювала з тяжкістю остеопорозу [56].

На сьогодні відсутній консенсус щодо впливу фізичної активності та споживання поживних речовин на мінеральну щільність кісткової тканини в осіб з високим або низьким рівнем артеріальної жорсткості. Результати дослідження K. Hamaguchi та співавт. дозволяють припустити, що МШКТ у жінок середнього віку з високим рівнем артеріальної жорсткості може бути

пов'язана як з низькою фізичною активністю, так і з особливостями споживання ненасичених жирних кислот. Рекомендації щодо фізичної активності та харчування для профілактики порушень МЩКТ, ймовірно, повинні враховувати жорсткість артерій [57].

Метою дослідження А. Gaudio та співавт. була оцінка серцево-судинного ризику у пацієнтів з остеопорозом шляхом вимірювання товщини інтими-медії (ТІМ) сонної артерії та швидкості пульсової хвилі каротидно-феморальної артерії. У пацієнтів із остеопорозом спостерігали значне збільшення ТІМ та сfPWV. Також встановлена значна зворотна кореляція між показниками МЩКТ шийки стегнової кістки та сfPWV. Слід зазначити, що у пацієнтів з остеопорозом спостерігалось більш раннє старіння судин зі збільшенням жорсткості артерій. Ці дані підтверджують можливий зв'язок між остеопорозом та атеросклерозом незалежно від віку [58].

Лише у кількох дослідженнях оцінювали зв'язок між МЩКТ та атеросклерозом. У дослідженні М. Jaalkhorol та співавт. було встановлено, що у японських жінок низький рівень МЩКТ був пов'язаний з розвитком підвищеної артеріальної жорсткості, яка оцінювалася за швидкістю пульсової хвилі на плечовій артерії [59].

Хоча зв'язок між судинними захворюваннями та остеопорозом визнаний, його клінічне значення для оцінки ризику переломів залишається незрозумілим. Кальцифікація черевної аорти (ААС), визнаний показник судинного захворювання, що виявляється на зображеннях, які виконуються для оцінки переломів хребців, може також свідчити про підвищений ризик остеопорозу. У проспективному 10-річному дослідженні J.R. Lewis та співавт. було оцінено зв'язок між ААС, МЩКТ та переломами. При аналізі у жінок з помірною чи тяжкою формою ААС частіше зустрічалися переломи тіл хребців поперекового відділу хребта, виявлені при візуалізації, але не вертебральні переломи на рівні грудного відділу хребта. Жінки з більш вираженою ААС мали більш високий ризик переломів. Ці дані додатково підтверджують концепцію про те, що судинна кальцифікація та кісткова патологія можуть мати подібні механізми причинно-наслідкового зв'язку, які ще належить повністю з'ясувати [60].

Метою наступного дослідження було вивчити взаємозв'язок між вітаміном D та здоров'ям судин та кісток у жінок у постменопаузальному періоді з метаболічним синдромом. Результати дослідження продемонстрували, що в 126 (60 %) жінок виявлено дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D менше від 50 нмоль/л), проте авторами не виявлено статистично значущої кореляції між рівнем вітаміну D та жорсткістю судин. Тим не менш була виявлена непряма слабка кореляція між жорсткістю судин, зокрема між індексом аугментації, й усіма маркерами здоров'я кісток, включаючи показники МЩКТ і Т як у стегновій кістці, так і в поперековому відділі хребта [61]. Отримані дані дослідження J. Dadopiene та співавт. свідчать про важливість підтримання нормального рівня вітаміну D у загальній популяції для профілактики несприятливих довгостроко-

вих ризиків для здоров'я, включаючи серцево-судинні події, метаболічний синдром, рак, тривогу та депресію, а також загальну смертність.

Вплив остеокальцину (Gla-білка) на артеріальну жорсткість та судинну кальцифікацію

Остеокальцин (OCN) — білок кісткового походження, який виявляється у кальцифікованій судинній тканині людини. Він є вітамін-К-залежним матричним протеїном, що секретується остеобластами та гладком'язовими клітинами, які демонструють остеобластоподібний фенотип. Остеокальцин піддається посттрансляційному g-карбоксілюванню для активації кальційзв'язувальної функції білка, який має високу спорідненість до кальцію та гідроксіапатиту. Остеокальцин функціонує як стимулятор диференціювання та мінералізації клітин, підвищуючи активність Runx2 та ALP.

В умовах дефіциту вітаміну К або низької активності ферменту вітамін-К-залежної карбоксилази остеокальцин може бути недокарбоксілюваний. У такій формі він має меншу спорідненість з гідроксіапатитом і втрачає здатність зв'язуватися з кальцієвими депо. Циркулюючий g-карбоксілюваний остеокальцин сприяє остеохондрогенному трансдиференціюванню гладком'язових клітин, що призводить до кальцифікації судин. Остеокальцин сприяє включенню кальцію в позаклітинний матрикс і посилює процес мінералізації [62]. Отже, остеокальцин, похідний білок остеобластів, існує у двох формах — карбоксілюваній та недокарбоксілюваній. Недокарбоксілюваний остеокальцин пов'язаний із регуляцією метаболічних функцій, включаючи метаболізм глюкози та ліпідів. Розвиток атеросклерозу також пов'язаний з циркулюючим остеокальцином, проте цей зв'язок часто суперечливий і незрозумілий.

У сучасній літературі існує думка, що недокарбоксілюваний остеокальцин стимулює сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кіназа/протеїнкіназа В (PI3K/Akt) для підвищення рівня оксиду азоту та ядерного фактора каппа β у клітинах судин, що, можливо, захищає ендотелій та запобігає атерогенезу. Однак цей ефект може бути опосередкований метаболічними факторами, наприклад поліпшенням інсулінової сигналізації, а не прямим впливом на судинну систему. Загальний рівень остеокальцину часто асоціюється із судинною кальцифікацією. Чи діє остеокальцин як медіатор або маркер судинної кальцифікації, на сьогодні не зрозуміло. Тому для з'ясування того, чи остеокальцин є медіатором атерогенезу і чи функціонує він незалежно від метаболічних факторів, необхідні подальші дослідження, що вивчають кожну форму остеокальцину [63].

Оскільки останніми роками тривалість життя людини зростає, частота асоційованих із віком захворювань також збільшуватиметься. Наукові дані показали, що здорове харчування, що включає вітаміни, мінерали або поліфеноли, може мати антиоксидантну та проти-запальну активність, надаючи антивіковий ефект. Нещодавні дослідження показали, що вітамін К є життєво важливим кофактором активації кількох білків, які

сповільнюють розвиток низки вікових синдромів. Так, вітамін К може карбоксилувати остеокальцин, активувати матричний Gla-білок (інгібітор кальцифікації судин та серцево-судинних подій) та карбоксилувати білок Gas6 (бере участь у фізіології мозку та є інгібітором когнітивних порушень). Покращуючи чутливість до інсуліну, вітамін К знижує ризик розвитку діабету. Він також має антипроліферативну, проапоптотичну, автофагічну дію та асоціюється зі зниженням ризику розвитку раку. Нещодавні дослідження показали, що протеїн S, ще один вітамін-К-залежний білок, може запобігти цитокіновому шторму, що спостерігається у випадках COVID-19. Зниження активації протеїну S через викликане пневмонією виснаження запасів вітаміну К корелює з більш високою тромбогенністю та можливим летальним кінцем у пацієнтів з COVID-19 [64].

Судинна кальцифікація виникає в результаті дисбалансу промоторів та інгібіторів мінералізації в судинній стінці, що призводить до утворення організованого відкладення позаклітинного матриксу. Вона характеризується накопиченням фосфатного комплексу кальцію та кристалізацією гідроксіапатиту в tunica media, що призводить до підвищення жорсткості судин. Ініціатори дисрегуляції підтримки кальцифікації, як зазначено вище, різноманітні. Це і експресія кістково-асоційованих білків, і остеогенне трансдиференціювання гладком'язових клітин в остеоластопоподібні клітини, і вивільнення клітинами гладком'язових фрагментованих апоптотичних тіл і мінералізаційних компетентних позаклітинних везикул, які служать місцем зародження кристалів гідроксіапатиту. Цей процес включає складну взаємодію між вітамін-К-залежними білками, що інгібують кальцифікацію, такими як матричний білок γ -карбоксиглутаматної кислоти (Gla), Gla-білок і білок гена 6, специфічного для зупинки росту, і стимулюючими медіаторами, такими як вітамін К, що відіграє важливу роль як кофактор для посттрансляційного γ -карбоксилування матричних Gla-протеїнів при переході в біологічно активну конформацію. Препарати, що інгібують вітамін К, зокрема варфарин, порушують γ -карбоксилування білків Gla, що призводить до накопичення некарбоксильованих білків, позбавлених здатності інгібувати кальцифікацію [62].

У дослідженні J. Ukkat та співавт. було вивчено експресію остеокальцину, остеопонтину (OPN) та RUNX2 у лейкоцитах людини та їх можливу роль як діагностичних маркерів ССЗ. Отримані дані показали, що симптоматична артеріосклеротична хвороба має кореляцію з ОС, OPN і RUNX2. Біологічне обґрунтування ролі ОС, OPN та RUNX-2 при атеросклеротичній хворобі залишається ще не до кінця зрозумілим, що визначає необхідність її подальшого вивчення [65].

Як вже зазначалось вище, артеріальна кальцифікація є важливим предиктором ССЗ і має багато спільного з мінералізацією скелета. Кістково-специфічний білок ОС є визнаним маркером остеохондрогенного трансдиференціювання судинних гладком'язових клітин та відомим регулятором метаболізму глюкози. Однак роль ОСN у контролі артеріальної кальцифікації залишається

незрозумілою. L. Wen та співавт. припустили, що ОС регулює кальцифікацію VSMC, і спробували визначити сигнальні шляхи, що лежать в основі цього процесу. Отримані дані дозволяють припустити, що ОС відіграє вирішальну роль в артеріальній кальцифікації, опосередкованій сигналом Wnt/ β -катенін [66].

У дослідженні W. Li та співавт. вивчено ефект вітаміну K_2 , а саме його можливої захисної дії за умов остеопорозу, оскільки він сприяє диференціації та мінералізації остеобластів. Дане дослідження підтвердило, що вітамін K_2 стимулював автофагію у клітинах MC3T3 (лінія клітин-попередників остеобластів, що отримана з *mouse calvaria*), сприяючи диференціюванню та мінералізації, що може бути потенційною терапевтичною мішенню для лікування остеопорозу [67].

Метою дослідження P.J. Chi та співавт. була оцінка взаємозв'язку між рівнем остеокальцину в сироватці крові та швидкістю пульсової хвилі в сонній та стегновій артеріях у пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі (ПД). 62 пацієнтам на ПД вимірювали рівень інтактного остеокальцину у сироватці крові та сfPWV. Було зроблено висновки, що літні пацієнти на ПД із більш тривалим анамнезом ХХН та вищим рівнем остеокальцину у сироватці крові мали вищу жорсткість артерій, виміряну за показником сfPWV. Таким чином, авторами зроблено висновок, що рівень остеокальцину в сироватці є незалежним маркером жорсткості артерій у пацієнтів, які перебувають на ПД [68].

Висновки

Таким чином, існує багато гіпотез, які підтверджують можливість впливу остеогенних факторів на судинну жорсткість та артеріальну кальцифікацію. Тому пошук їх чутливих маркерів та розробка протоколів скринінгових обстежень пацієнтів з факторами ризику як остеопорозу, так і судинних змін є надзвичайно актуальними. Особливим питанням є можливість застосування монотерапії при цих коморбідних патологіях, що може безпечно та якісно впливати на запобігання ускладненням — як низькоенергетичним остеопорозом, так і серцево-судинним катастрофам. На це будуть спрямовані наші подальші дослідження.

Конфлікт інтересів і фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при написанні даного огляду. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 0119U103915 «Структурно-функціональні особливості судин та міокарда, кісткової системи у хворих з ревматологічною патологією та захворюванням серцево-судинної системи» (2020–2022), яку фінансує Міністерство охорони здоров'я України.

Інформація про внесок авторів. Нішумай О.І. — формулювання мети та дизайну дослідження; Мостбауер Г.В. — редагування статті; Алексєєнко О.О., Москаленко К.І., Лазарєв П.О., Шевчук М.І. — проведення огляду літературних даних з використанням інформаційного аналізу бази даних літературних джерел.

References

1. Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2018 Dec 1;24:17. doi: 10.1186/s40885-018-0102-8.
2. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 29;7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
3. Wilkinson IB, Mäki-Petäjä KM, Mitchell GF. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1063-1067. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313130.
4. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
5. Para I, Albu A, Porojan MD. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 25;57(7):653. doi: 10.3390/medicina57070653.
6. Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
7. Chami HA, Isma'eel H, Mitchel GF, et al. The association of waterpipe smoking with arterial stiffness and wave reflection in a community-based sample. *Blood Press*. 2021 Oct;30(5):300-309. doi: 10.1080/08037051.2021.1947778.
8. Farah BQ, Cucato GG, Andrade-Lima A, et al. Impact of hypertension on arterial stiffness and cardiac autonomic modulation in patients with peripheral artery disease: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Dec 10;19:eA06100. doi: 10.31744/einstein_journal/2021A06100.
9. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021 Dec;78(6):493-501. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
11. Beutel F, Van Hoof C, Rottenberg X, Reesink K, Hermeling E. Pulse Arrival Time Segmentation Into Cardiac and Vascular Intervals - Implications for Pulse Wave Velocity and Blood Pressure Estimation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021 Sep;68(9):2810-2820. doi: 10.1109/TBME.2021.3055154.
12. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):19-26. doi: 10.1007/s00774-020-01162-6.
13. Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Villabrille S, et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) Workgroup. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif Tissue Int*. 2021 Apr;108(4):439-451. doi: 10.1007/s00223-020-00803-2.
14. Ke G, Chen X, Liao R, et al. Receptor activator of NF- κ B mediates podocyte injury in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2021 Aug;100(2):377-390. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.036.
15. Yamada S, Leaf EM, Chia JJ, Cox TC, Speer MY, Giachelli CM. PiT-2, a type III sodium-dependent phosphate transporter, protects against vascular calcification in mice with chronic kidney disease fed a high-phosphate diet. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):716-727. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.015.
16. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin Investig Arterioscler*. 2020 Jan-Feb;32(1):33-42. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008.
17. Cannata-Andía JB, Carrillo-López N, Messina OD, Hamdy NAT, Panizo S, Ferrari SL; On Behalf Of The International Osteoporosis Foundation Iof Working Group On Bone And Cardiovascular Diseases. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients*. 2021 Oct 27;13(11):3835. doi: 10.3390/nu13113835.
18. Harper E, Rochfort KD, Smith D, Cummins PM. RANKL treatment of vascular endothelial cells leading to paracrine pro-calcific signaling involves ROS production. *Mol Cell Biochem*. 2020 Jan;464(1-2):111-117. doi: 10.1007/s11010-019-03653-1.
19. Oton-Gonzalez L, Mazziotta C, Iaquinta MR, et al. Genetics and Epigenetics of Bone Remodeling and Metabolic Bone Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 28;23(3):1500. doi: 10.3390/ijms23031500.
20. Izquierdo-Gómez MM, Hernández-Betancor I, García-Niebla J, Mari-López B, Laynez-Cerdeña I, Lacalzada-Almeida J. Valve Calcification in Aortic Stenosis: Etiology and Diagnostic Imaging Techniques. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5178631. doi: 10.1155/2017/5178631.
21. Driscoll K, Cruz AD, Butcher JT. Inflammatory and Biomechanical Drivers of Endothelial-Interstitial Interactions in Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1344-1370. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318011.
22. Bartoli-Leonard F, Zimmer J, Aikawa E. Innate and adaptive immunity: the understudied driving force of heart valve disease. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22;117(13):2506-2524. doi: 10.1093/cvr/cvab273.
23. Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J Biomed Res*. 2018 Jan 26;31(1):13-22. doi: 10.7555/JBR.31.20160009.
24. Di Vito A, Donato A, Presta I, et al. Extracellular Matrix in Calcific Aortic Valve Disease: Architecture, Dynamic and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 18;22(2):913. doi: 10.3390/ijms22020913.
25. Corrigendum to: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1980. doi: 10.1093/eurheartj/ehx636.
26. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1078-1093. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
27. Boraldi F, Lofaro FD, Quaglino D. Apoptosis in the Extraosseous Calcification Process. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1):131. doi: 10.3390/cells10010131.
28. Miyazaki T, Miyazaki A. Dysregulation of Calpain Proteolytic Systems Underlies Degenerative Vascular Dis-

- orders. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Jan 1;25(1):1-15. doi: 10.5551/jat.RV17008.
29. Tritakis V, Tzortzis S, Ikonomidis I, et al. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients. *World J Cardiol.* 2016 Feb 26;8(2):231-9. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.231.
30. Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study. *Circ Res.* 2020 Dec 4;127(12):1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
31. Khera A, Budoff MJ, O'Donnell CJ, et al. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (AstrO-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator. *Circulation.* 2018 Oct 23;138(17):1819-1827. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033505.
32. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 14;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
33. Bäck M, Aranyi T, Cancela ML, et al. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med.* 2019 Jan 18;5:196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196.
34. Girit S, Senol E. A Rare Diagnosis: Keutel Syndrome. *Medeni Med J.* 2019;34(3):329-332. doi: 10.5222/MMJ.2019.91979.
35. Wei X, Wu W, Li L, et al. Bone Morphogenetic Proteins 2/4 Are Upregulated during the Early Development of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 12;2018:8371604. doi: 10.1155/2018/8371604.
36. Roca-Tey R, Ramirez de Arellano M, González-Oliva JC, et al. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J Vasc Access.* 2021 Jul 29;11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846.
37. Van den Bergh G, De Moudt S, Van den Branden A, et al. Endothelial Contribution to Warfarin-Induced Arterial Media Calcification in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 27;22(21):11615. doi: 10.3390/ijms222111615.
38. Villa-Bellosta R. ATP-based therapy prevents vascular calcification and extends longevity in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Nov 19;116(47):23698-23704. doi: 10.1073/pnas.1910972116.
39. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell.* 2016 Oct;15(5):973-7. doi: 10.1111/acel.12458.
40. Furmanik M, Chatrou M, van Gorp R, et al. Reactive Oxygen-Forming Nox5 Links Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Extracellular Vesicle-Mediated Vascular Calcification. *Circ Res.* 2020 Sep 11;127(7):911-927. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316159.
41. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial.* 2019 Nov;32(6):553-561. doi: 10.1111/sdi.12840.
42. Lu Y, Yuan T, Min X, Yuan Z, Cai Z. AMPK: Potential Therapeutic Target for Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 11;8:670222. doi: 10.3389/fcvm.2021.670222.
43. Phadwal K, Vrahnas C, Ganley IG, MacRae VE. Mitochondrial Dysfunction: Cause or Consequence of Vascular Calcification? *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 16;9:611922. doi: 10.3389/fcell.2021.611922.
44. Song X, Li J, Jiao M, Chen Y, Pan K. Effect of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the role of periodontitis on vascular calcification in a rat model. *J Mol Histol.* 2021 Oct;52(5):1097-1104. doi: 10.1007/s10735-021-10015-z.
45. Parashar A, Gourgas O, Lau K, et al. Elastin calcification in vitro models and its prevention by MGP's N-terminal peptide. *J Struct Biol.* 2021 Mar;213(1):107637. doi: 10.1016/j.jsb.2020.107637.
46. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229.
47. Deng XS, Meng X, Li F, Venardos N, Fullerton D, Jagers J. MMP-12-Induced Pro-osteogenic Responses in Human Aortic Valve Interstitial Cells. *J Surg Res.* 2019 Mar;235:44-51. doi: 10.1016/j.jss.2018.09.005.
48. Yu L, Li M. Roles of klotho and stem cells in mediating vascular calcification (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):124. doi: 10.3892/etm.2020.9252.
49. Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017 May;281(5):471-482. doi: 10.1111/joim.12605.
50. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 14;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
51. Golüke NMS, Schoffelmeer MA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, De Jong PA, Koek HL. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review. *Bone Rep.* 2022 Jun 18;17:101599. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101599.
52. Lightbody RJ, Taylor JMW, Dempsie Y, Graham A. MicroRNA sequences modulating inflammation and lipid accumulation in macrophage "foam" cells: Implications for atherosclerosis. *World J Cardiol.* 2020 Jul 26;12(7):303-333. doi: 10.4330/wjc.v12.i7.303.
53. Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Blachman-Braun R, et al. Vascular Calcification: Current Genetics Underlying This Complex Phenomenon. *Chin Med J (Engl).* 2017 May 5;130(9):1113-1121. doi: 10.4103/0366-6999.204931.
54. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 13;21(8):2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
55. Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, et al; ERA JUMP Study Group. Increased Aortic Calcification Is Associated With Arterial Stiffness Progression in Multiethnic Middle-Aged Men. *Hypertension.* 2017 Jan;69(1):102-108. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459.
56. Tang K, Zhang Q, Peng N, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with the risk of osteoporosis: a

cross-sectional evidence from a Chinese community-based cohort. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jan 4;16(1):3. doi: 10.1186/s13018-020-02125-3.

57. Hamaguchi K, Kurihara T, Fujimoto M, et al. Associations among Bone Mineral Density, Physical Activity and Nutritional Intake in Middle-Aged Women with High Levels of Arterial Stiffness: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 3;17(5):1620. doi: 10.3390/ijerph17051620.

58. Gaudio A, Xourafa A, Zanolli L, et al. Early vascular ageing biomarkers in osteoporotic outpatients: a pilot study. *Sci Rep*. 2020 Nov 10;10(1):19421. doi: 10.1038/s41598-020-76427-1.

59. Jaalkhorol M, Fujita Y, Kouda K, et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas*. 2019 Jan;119:39-45. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.001.

60. Lewis JR, Eggermont CJ, Schousboe JT, et al. Association Between Abdominal Aortic Calcification, Bone Mineral Density, and Fracture in Older Women. *J Bone Miner Res*. 2019 Nov;34(11):2052-2060. doi: 10.1002/jbmr.3830.

61. Dadoniene J, Čypienė A, Rinkūnienė E, Badariene J, Laucevičius A. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov;27(11):1555-1560. doi: 10.17219/acem/75147.

62. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardio-*

vasc Pharmacol Ther. 2019 Jul;24(4):323-333. doi: 10.1177/1074248419838501.

63. Tacey A, Qaradakh T, Brennan-Speranza T, Hayes A, Zulli A, Levinger I. Potential Role for Osteocalcin in the Development of Atherosclerosis and Blood Vessel Disease. *Nutrients*. 2018 Oct 4;10(10):1426. doi: 10.3390/nu10101426.

64. Popa DS, Bigman G, Rusu ME. The Role of Vitamin K in Humans: Implication in Aging and Age-Associated Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 6;10(4):566. doi: 10.3390/antiox10040566.

65. Ukkat J, Hoang-Vu C, Trojanowicz B, Rebelo A. Osteocalcin, Osteopontin and RUNX2 Expression in Patients' Leucocytes with Arteriosclerosis. *Diseases*. 2021 Mar 12;9(1):19. doi: 10.3390/diseases9010019.

66. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Jul;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.

67. Li W, Zhang S, Liu J, Liu Y, Liang Q. Vitamin K2 stimulates MC3T3-E1 osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction. *Mol Med Rep*. 2019 May;19(5):3676-3684. doi: 10.3892/mmr.2019.10040.

68. Nimavat N, Singh S, Fichadiya N, et al. Online Medical Education in India - Different Challenges and Probable Solutions in the Age of COVID-19. *Adv Med Educ Pract*. 2021 Mar 4;12:237-243. doi: 10.2147/AMEPS295728.

Received 29.08.2022

Revised 22.09.2022

Accepted 03.10.2022 ■

Information about authors

O.I. Nishkumay, MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nishkumay@ukr.net; tel. +380509178460; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>.

H.V. Mostbauer, PhD, Head of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>.

O.O. Alekseenko, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9096-6460>.

K.I. Moskalenko, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4695-3301>.

P.O. Lazarev, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.

M.I. Shevchuk, Assistant at the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.I. Nishkumay — formulation of the purpose and design of the study; H.V. Mostbauer — editing the article; O.O. Alekseenko, K.I. Moskalenko, P.O. Lazarev, M.I. Shevchuk — review of literary data using information analysis of the database of literary sources.

O.I. Nishkumay, H.V. Mostbauer, O.O. Alekseenko, K.I. Moskalenko, P.O. Lazarev, M.I. Shevchuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Arterial stiffness, vascular calcification and osteoporosis — common mechanisms of interaction (literature review)

Abstract. Background. The problem of cardiovascular morbidity and mortality remains an urgent issue of modern medicine, and arterial stiffness is its independent predictor. Lively discussions about the correct approach to the prevention and treatment of comorbid conditions — increased vascular stiffness as an influential factor of the cardiovascular events and decreased bone mineral density (osteoporosis), primarily arise against the background of the need and safety of calcium and vitamin D supplements. **The purpose** was to search for literature data as for possible common pathogenetic links in the progression of arterial stiffness and the development of osteoporosis in order to assess the safety of the use of drugs to prevent osteoporotic fractures. **Results.** Analysis of literature sources had showed that possible osteogenic factors affecting arterial stiffness may be: secondary hyperparathy-

roidism, disbalance of the RANK/RANKL/OPG system, inhibition of vitamin K-dependent matrix proteins (Gla-protein), osteopontin, etc. **Conclusions.** Today, there are many hypotheses confirming the possible influence of osteogenic factors on vascular stiffness and arterial calcification. Therefore, the search for sensitive markers and the development of screening protocols for the patients with risk factors for both osteoporosis and vascular changes are extremely relevant. A special issue is the possibility of using monotherapy for these comorbid pathologies, which can safely and efficiently influence the prevention of complications — both low-energy osteoporotic fractures and cardiovascular catastrophes. This will be the focus of our further research.

Keywords: arterial calcification; osteoporosis; osteopontin; osteoprotegerin