

Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе

Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Косматова О.В.,
Новиков В.Е., Выгодин В.А., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
10, Petroverigsky Per., Moscow 101000

Контакты:
Ирина Анатольевна Скрипникова;
ISkripnikova@gnicpm.ru

Contact:
Irina Skripnikova;
ISkripnikova@gnicpm.ru

Поступила 11.03.2020

Цель исследования — изучить корреляцию костной массы, параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с биохимическими маркерами воспаления у женщин в постменопаузе.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 98 пациенток в возрасте 45–82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. В исследование не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными новообразованиями, с заболеваниями, вызывающими вторичный остеопороз, наличием симптомов острых бактериальных или вирусных инфекций и обострения хронических болезней, принимающих препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением карбоксилированных полистироловых частиц. Концентрацию интерлейкина 6 (ИЛ6) измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Толщина комплекса интима–медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (ИА) измеряли методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). Минеральную плотность кости (МПК) позвоночника и проксимального отдела бедра измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты и обсуждение. Отмечены повышение параметров сосудистой ригидности, субклинического атеросклероза, уровня СРБ и снижение костной массы с увеличением продолжительности менопаузы. Показатели сосудистой жесткости, включая толщину КИМ ($r=0,26$; $p<0,05$), ИА ($r=0,25$; $p<0,05$), наличие АБ ($r=0,24$; $p<0,05$), СРПВ ($r=0,23$; $p<0,05$), прямо коррелируют с уровнем СРБ. А между МПК L_{1-IV} и СРБ обнаружена отрицательная корреляция ($r=-0,31$; $p<0,05$). Вероятность обнаружения утолщения КИМ при высоком уровне СРБ увеличивалась в 2,64 раза, АБ — в 3,18 раза, а низкой МПК — в 2,4 раза. Ассоциации костной массы, показателей субклинического атеросклероза и сосудистой жесткости с ИЛ6 не выявлено.

Заключение. Снижение костной массы и развитие остеопороза у женщин в постменопаузе ассоциировались с повышением сосудистой жесткости и наличием признаков субклинического атеросклероза, а также с высоким уровнем СРБ, что позволяет обсуждать общие механизмы развития остеопороза и атеросклероза, а также участие в них процессов хронического воспаления.

Ключевые слова: минеральная плотность кости; С-реактивный белок; интерлейкин 6; скорость распространения пульсовой волны; индекс аугментации; комплекс интима–медиа; постменопауза.

Для ссылки: Скрипникова ИА, Алиханова НА, Колчина МА и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):276–280.

RELATIONSHIP OF BONE MINERAL DENSITY AND VASCULAR WALL CONDITION
WITH BIOCHEMICAL MARKERS OF INFLAMMATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN
Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Vygodin V. A., Drapkina O.M.

Objective: to investigate the correlation of bone mass, the parameters of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women.

Subjects and methods. The cross-sectional investigation included 98 patients aged 45–82 years who were followed up in the outpatient setting and signed an informed consent. The investigation did not include patients with any clinical manifestations of atherosclerosis, malignant neoplasms, with diseases causing secondary osteoporosis, as well as with the presence of symptoms of acute bacterial or viral infections and an exacerbation of chronic diseases, who took drugs affecting bone metabolism and vascular stiffness. C-reactive protein (CRP) level was determined by a high-sensitive immunoturbidimetric assay using carboxylated polystyrene particles. interleukin (IL)-6 concentration was measured by an enzyme immunoassay. The intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques (ASP) were studied with duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI) were measured by applanation tonometry using a SphygmoCor device (AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australia). Lumbar spine and hip bone mineral density (BMD) was determined using dual energy X-ray absorptiometry.

Results and discussion. There was an increase in the parameters of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, and CRP level and a decrease in bone mass with a longer length of menopause. The vascular stiffness parameters, including IMT ($r=0,26$; $p<0,05$), AI ($r=0,25$; $p<0,05$), the presence of ASP ($r=0,24$; $p<0,05$), and PWV ($r=0,23$; $p<0,05$), directly correlated with CRP level. A negative correlation was found between L_{1-IV} BMD and CRP ($r=-0,31$; $p<0,05$). The probability of detecting increased IMT with a high CRP level was increased by 2.64 times, ASP by 3.18 times, and low BMD by 2.4 times. There was no association of bone mass, and the parameters of subclinical atherosclerosis and vascular stiffness with IL-6.

Conclusion. Lower bone mass and the development of osteoporosis in postmenopausal women were associated with increased vascular stiffness and the presence of signs of subclinical atherosclerosis, and with a high level of CRP, which allows one to discuss the common mechanisms for development of osteoporosis and atherosclerosis, as well as the involvement of chronic inflammation in them.

Keywords: bone mineral density; C-reactive protein; interleukin-6; pulse wave velocity; augmentation index; intima-media complex; postmenopause.
For reference: Skripnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, et al. Relationship of bone mineral density and vascular wall condition with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):276-280 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-276-280

В связи с увеличением продолжительности жизни в структуре причин преждевременной смертности у лиц пожилого возраста доминируют острые кардиоваскулярные события и последствия остеопоротических переломов. В свете последних исследований, свидетельствующих о недостаточной значимости уровня артериального давления (АД) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) для прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, а также минеральной плотности кости (МПК) для оценки риска переломов, осуществляется поиск новых маркеров, воздействие на которые даст возможность снизить риски развития этих заболеваний. В то же время продолжают накапливаться данные, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между атеросклерозом и остеопорозом (ОП) [1]. В ряде исследований отмечено повышение риска ОП и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями атеросклероза, и наоборот, пациенты с ОП имели высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них, который увеличивался пропорционально тяжести ОП [2]. Некоторые исследователи рассматривают низкую МПК как независимый фактор риска атеросклероза коронарных артерий, ИБС и сердечно-сосудистых осложнений, наряду с высоким уровнем АД и повышением содержания ХС крови [3]. Выявлены ассоциации между суррогатными маркерами этих заболеваний — показателями субклинического атеросклероза, сосудистой жесткости и МПК [4, 5].

Наиболее явно связь между атеросклерозом и ОП прослеживается у женщин в позднем постменопаузальном периоде, когда риск этих заболеваний одновременно значительно возрастает. В отличие от женщин, у мужчин риск ССЗ повышается в среднем на 10 лет раньше, чем риск переломов.

Сходство патогенеза ОП и атеросклероза обусловлено наличием целого ряда общих биологических субстанций: белков, гормонов, среди которых важную роль играют медиаторы воспаления [6]. Известно, что воспалительный компонент сопровождает все этапы атеросклеротического поражения сосудов [7]. В его развитии принимают активное участие цитокины, которые в свою очередь стимулируют макрофаги, лимфоциты, усиливают пролиферацию и рост Т- и В-клеток. Данные экспериментальных исследований позволяют сформировать гипотезу, согласно которой при развитии заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6 (ИЛ6) и представители семейства фактора некроза опухоли α (ФНО α), способствуют снижению МПК. Эти иммунные факторы увеличивают пролиферацию, активность и выживаемость остеокластов и ингибируют функцию остеобластов [8]. Таким образом, цитокины могут играть важную роль в развитии как атеросклеротического поражения сосудистой стенки, так и ОП.

Учитывая бессимптомное поначалу течение заболеваний и развитие серьезных осложнений, выявление ранних и, возможно, общих модифицируемых факторов риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и ОП, помимо гипотестрогении, являются приоритетными направлениями в профилактике этих заболеваний. Участие маркеров воспаления в обоих процессах может повлиять на вектор терапевтических мероприятий и мер по предупреждению развития атеросклероза и ОП.

Цель исследования — изучить ассоциацию костной массы, параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с биохимическими маркерами воспаления у женщин в постменопаузе.

Материал и методы

В одномоментное исследование, проводившееся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, включено 98 пациенток в возрасте от 45 до 82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие.

Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными новообразованиями, с заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиполипидемические средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные и петлевые диуретики. Критериями невключения также были наличие симптомов острых бактериальных или вирусных инфекций и обострения хронических болезней. Всем женщинам проводили клинко-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением карбоксилированных полистироловых частиц. Концентрацию ИЛ6 измеряли с помощью иммуноферментного анализа (eBioscience, an Affymetrix Company, Австрия).

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W; Hologic Inc., США) в поясничных позвонках (L_{1-IV}) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см³), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения за остеопению принимался уровень Т-критерия от -1 до -2,5 SD, за остеопороз — Т-критерий -2,5 SD и ниже.

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследо-

вались с помощью дуплексного сканирования. Значения $>0,9$ мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ $>1,5$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм по сравнению с таковой в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АБ.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). СРПВ ≥ 10 м/с считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Был выбран медианный порог ИА ($>20\%$).

Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ. Риск $<1\%$ считается низким, $>1\%$ и $<5\%$ — умеренным, $>5\%$ и $<10\%$ — высоким, $>10\%$ — очень высоким.

С помощью электронной версии калькулятора FRAX проведена оценка 10-летней вероятности развития перелома (в свободном доступе на сайте Шеффилдского Университета — <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). С января 2012 г. используется российская модель FRAX®, созданная на основе эпидемиологических данных о переломах ПОВ и ожидаемой продолжительности жизни после перелома.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System; SAS Institute Inc., США). Определялась правильность распределения количественных показателей в исследуемой группе пациентов. Количественные показатели представлены в виде средних величин (M) $\pm$ SD. При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t -критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки отношения шансов использовалось регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $58 \pm 0,8$ года, средняя продолжительность постменопаузального периода — $9,3 \pm 0,8$ года. У всех пациенток оценивались факторы ССР. Избыточная масса тела отмечалась у 56 (57%) пациенток, ожирение — у 21 (22%). Артериальная гипертензия 1-й степени была выявлена у 27 (28%) женщин, не принимавших регулярно гипотензивные препараты. У 16 (16%) пациенток присутствовал фактор курения. Повышенный уровень общего ХС (ОХС) обнаружен у 69 (71%) женщин, ХС ЛПНП — у 78 (74%), триглицеридов (ТГ) — у 13 (13%), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — у 32 (30%). Таким образом, дислипидемия была выявлена у 75 (76,5%), умеренная гипергликемия натощак — у 11 (11%), повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — у 2 (2,5%) женщин.

Средние значения исследуемых показателей представлены в табл. 1.

Продолжительность постменопаузального периода <5 лет была у 39 (40%), от 5 до 10 лет — у 26 (27%), >10 лет — у 33 (33%) женщин. С увеличением продолжительности менопаузы независимо от возраста отмечалось постепенное повышение показателей жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, уровней маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6), увеличение количества АБ и снижение МПК во всех исследованных отделах скелета.

В общей группе ОП был диагностирован у 24 (25%) пациенток, остеопения — у 35 (36%), нормальный уровень МПК — у 39 (39%).

Установлено, что повышенная жесткость артериальной стенки у женщин с ОП ассоциирована с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП, чем у лиц с нормальной МПК: $6,3 \pm 1,3$ vs $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $4,3 \pm 0,3$ vs $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ТГ и аполипопротеина В был несколько выше у пациенток с ОП, но эти различия не достигали статистической значимости.

Повышенные СРПВ и ИА у женщин с ОП сопряжены с проявлениями хронического воспаления артериальной стенки, что включая более высокую концентрацию СРБ ($4,0$ vs $2,4$ мг/л; $p < 0,05$) и ИЛ6 ($6,9$ vs $4,8$ пг/мл; $p < 0,05$) в сравнении с женщинами, имеющими нормальную костную массу (табл. 2).

Уровень СРБ коррелировал с показателями сосудистой жесткости, включая толщину КИМ ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ИА ($r = 0,25$; $p < 0,05$), наличие АБ ($r = 0,24$; $p < 0,05$), СРПВ ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Вероятность выявления утолщенной КИМ увеличивалась в 2,64 раза, а АБ — в 3,18 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,36–7,42].

Между МПК L_{1-IV} и СРБ обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Вероятность выявления низкой МПК при высоком уровне СРБ повышалась в 2,4 раза (95% ДИ 1,21–6,32). Ассоциации костной массы, показателей субклинического атеросклероза и сосудистой жесткости с ИЛ6 не выявлено.

Следует отметить, что ассоциаций ССР (SCORE) и 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX) с маркерами воспаления не обнаружено.

Обсуждение

Результаты данного исследования подтверждают связь параметров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК с длительностью постменопаузального периода. С нарастанием продолжительно-

Таблица 1 Клинико-инструментальная характеристика пациенток ($n=98$), $M \pm SD$

Параметры	Значения
СРПВ, м/с	$11,4 \pm 0,2$
ИА, %	$27,8 \pm 0,9$
Толщина КИМ, мм	$0,75 \pm 0,01$
МПК L_{1-IV} , г/см ²	$0,910 \pm 0,012$
МПК шейки бедра, г/см ²	$0,743 \pm 0,015$
МПК ПОВ, г/см ²	$0,893 \pm 0,013$
ИЛ6, пг/мл	$4,8 \pm 9,6$
СРБ, мг/л	$4,02 \pm 5,60$

Таблица 2 Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы, $M \pm SD$

Показатели	Норма (I; n=39)	Остеопения (II; n=35)	ОП (III; n=24)	p
СРБ, мг/л	2,4±1,3	2,8±0,3	4,0±1,2	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,01$
ИЛ6, пг/мл	4,8±1,5	6,1±2	6,9±1,3	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} - n/3$
ИА, %	23,5±10,5	30,3±8,6	31,5±7,9	$p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-III} < 0,01$
СРПВ, м/с	10,5±0,3	11,8±0,5	11,9±0,4	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$
Толщина КИМ, мм	0,72±0,15	0,78±0,17	0,83±0,17	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$
Количество АБ (доля пациентов с АБ, %)	0,82±1,12 (46)	1,76±1,50 (64)	2,26±1,40 (94)	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$; $(p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05)$

Примечание. $n/3$ – различия незначимы.

сти постменопаузы отмечались постепенное увеличение показателей жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, количества АБ и потеря костной массы независимо от возраста. Максимальные показатели сосудистой жесткости и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Полученные данные подтверждают развитие ССЗ и ОП у женщин в поздней менопаузе и связь с гипострогией. Уровни маркеров воспаления СРБ и ИЛ6 также были значимо выше у женщин с более чем 10-летним периодом постменопаузы, по сравнению с первым пятилетием. Эти наблюдения подтверждаются и другими исследованиями, в которых показана роль дефицита эстрогенов в модуляции активности провоспалительных цитокинов [9]. Обсуждается, что у женщин, имеющих генетические или средовые факторы риска, могут развиваться или прогрессировать ССЗ и ОП, стимулируемые системными изменениями в балансе провоспалительных цитокинов. Большинство влияний эстрогенов на не репродуктивные органы и ткани связаны с негеномным механизмом и включают антагонистические эффекты активированных эстрогенных рецепторов на факторы транскрипции провоспаления, усиление активности оксида азота, прямые антиокислительные эффекты и вторичное влияние на иммунную систему.

В настоящем исследовании обнаружена ассоциация между МПК позвоночника и СРБ, а связь между ИЛ6 и МПК оставалась на уровне тенденций. В проспективном исследовании, выполненном в Австралии у женщин более пожилого возраста (средний возраст – 63 года), была обнаружена значимая отрицательная корреляция СРБ и ИЛ6 с показателями МПК не только позвоночника и ПОБ, но и всего тела [10]. В другом исследовании показано, что при повышении уровня ИЛ6 потеря МПК через 1 год в позвоночнике, ПОБ и во всем теле была достоверно больше, чем при нормальных значениях этого показателя [11]. В более ранних исследованиях СРБ позиционировался как предиктор остеопоротических переломов у пожилых женщин [12], а высокий уровень ИЛ6 ассоциировался с повышением риска переломов у женщин и мужчин [13]. В то же время достоверная отрицательная ассоциация СРБ с МПК всего тела

была доказана в когорте молодых женщин, в отличие от мужчин [14]. А в одном исследовании были получены противоречивые данные о низком уровне СРБ у лиц с ОП по сравнению с остеопенией, в то время как высокий уровень ИЛ6 ассоциировался с низкой костной массой только в ПОБ [15].

Результаты современных научных исследований показывают, что медиаторы воспаления играют заметную роль в развитии атеросклероза [16, 17]. В нашей работе была отмечена прямая корреляционная связь СРБ со всеми исследованными показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза, что согласуется с данными других авторов, которые показали, что уровень СРБ не только коррелировал

с толщиной КИМ, но и являлся фактором риска ишемического инсульта, независимо от степени выраженности атеросклероза [18]. Связь ИЛ6 с МПК и показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза не была значимой, возможно, из-за небольшого числа наблюдений. В исследовании М. Cesari и соавт. [19], в котором оценивались показатели СРБ, ИЛ6 и ФНОα у 2225 пожилых людей (70–79 лет) без ССЗ с поправкой на разные факторы, уровень ИЛ6 был связан со всеми изучавшимися неблагоприятными исходами (новые эпизоды заболеваний сердца, цереброваскулярных событий и хронической сердечной недостаточности), ФНОα – с ИБС и внезапной остановкой сердца, а СРБ – только с остановкой сердца.

Заключение

Снижение костной массы и повышение сосудистой жесткости с наличием признаков субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузе сопровождалось повышенным уровнем СРБ, что позволяет обсуждать как общие механизмы развития ОП и атеросклероза, так и участие в них процессов хронического воспаления. Наличие повышенного уровня СРБ у женщин в постменопаузе в отсутствие острых и обострения хронических заболеваний может свидетельствовать о повышенном риске развития метаболических эффектов со стороны костной и сердечно-сосудистой систем. Понимание общих механизмов и сроков развития этих заболеваний может способствовать открытию новых путей профилактики и воздействия на модифицируемые факторы уже в ранней менопаузе.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laroche M, Pecourneau V, Blain H, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022
2. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;30:1819-28. doi: 10.2147/CIA.S138002
3. 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):1059-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034
4. 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. doi: 10.1093/aje/kwn303
5. Скрипникова ИА, Алиханова НА, Ткачева ОН и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):51-6. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56 [Skripnikova IA, Alikhanova NA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56 (In Russ.)].
6. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:929-79. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622
7. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, et al. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Mar;92(3):221-8. doi: 10.1590/s0066-782x2009000300012
8. Clowes JA, Rigs BL, Khosla S. The role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev*. 2005;208:207-27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00334.x
9. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Rev*. 2009;23:90-119. doi: 10.1210/edrv.23.1.0456
10. Ding C, Parameswaren V, Udayan R, et al. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older Adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1952-8. doi: 10.1210/jc.2007-2325
11. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS, et al. Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. *J Clin Densitom*. 2010 Jul-Sep;13(3):277-82. doi: 10.1016/j.jocd.2010.04.000
12. Pasco JA, Kotowich MA, Henry MJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women. *JAMA*. 2006;296:2495-501. doi: 10.1001/jama.296.11.1353
13. Cayley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the health aging and body composition study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1088-95. doi: 10.1359/jbmr.070409
14. Meneses AM, Oliveira PD, Goncalves H, et al. Are cytokines (IL6, CRP and adiponectin) associated with bone mineral density in a young adult cohort? *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19:427-39. doi: 10.1186/s12891-018-2357-3
15. Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlok B, et al. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: a cross-sectional overview. *Immun Ageing*. 2019;16:15. doi: 10.1186/s12979-019-0155
16. Hansen GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-90. doi: 10.1161/01.atv.9.5.567
17. Von der Thüsen JH, Kuiper J, van Berrel TJC, et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):133-66. doi: 10.1124/pr.55.1.5
18. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness and incidence of ischemic stroke in the elderly. *Circulation*. 2003;108:166-70. doi: 10.1161/01.CIR.0000079160.07364.6A
19. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317-22. doi: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC

Скрипникова ИА. <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>

Алиханова НА. <https://orcid.org/0000-0001-7426-7179>

Колчина МА. <https://orcid.org/0000-0002-8164-8946>

Косматова ОВ. <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>

Новиков ВЕ. <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>

Выгодин ВА. <https://orcid.org/0000-0003-0615-4548>

Драпкина ОМ. <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>