

**«НОВЫЙ» ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ: ГИПОГОНАДИЗМ,
ОСТЕОПОРОЗ И КАЛЬЦИНИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ.
ОБЩИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Кашталап В.В.^{1,2}, Хрячкова О.Н.¹, Барбараш О.Л.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

В обзоре освещены современные представления о связи андрогенного дефицита, остеопороза и эктопической кальцификации у пациентов с различными заболеваниями. Обсуждены биомаркеры метаболизма костной ткани, информативные в отношении оценки тяжести этих состояний и перспективные для улучшения подходов к оценке риска. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE/Pub Med database).

Ключевые слова: гипогонадизм, тестостерон, остеопороз, биомаркеры метаболизма костной ткани, кальцификация, оценка риска

В последнее время особую актуальность приобретают исследования, направленные на оценку клинического статуса коморбидных пациентов и изучение вклада каждого из заболеваний в формирование прогноза. Перспективным является выявление общих патогенетических факторов развития заболеваний с позиции диагностики, лечения и профилактики. Особенно актуален такой подход для пожилых пациентов, которые характеризуются высокой распространенностью коморбидности [1].

Существует представление о том, что атеросклероз и остеопороз — удел пациентов пожилого возраста и у этой категории пациентов две патологии являются синергичными заболеваниями [2]. При этом в качестве патологического состояния, объединяющего оба заболевания, часто рассматривают дефицит

полоспецифичных гормонов в пожилом возрасте, что подтверждается рядом исследований [3]. Хорошо изучен феномен первичного дефицита эстрогенов в постменопаузе как фактор, способствующий развитию и прогрессированию остеопороза и атеросклероза у женщин [4].

Однако в последнее время и у пациентов более молодого возраста, особенно у мужчин дефицит половых гормонов рассматривается в качестве важного звена патогенеза ряда неинфекционных заболеваний [5]. Вопрос о возможности объединения таких патологических феноменов как мужской гипогонадизм, остеопороз и атеросклероз в единую патофизиологическую цепь остается открытым. Данная проблема явилась предпосылкой для представления этого обзора.

Кашталап Василий Васильевич Д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: v_kash@mail.ru

Хрячкова Оксана Николаевна Младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна Д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, e-mail: olb61@mail.ru, тел: 8 (3842) 64-33-08, факс: 8 (3842) 34-19-02

© Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л., 2016

Тестостерон, его биологические функции. Андрогенный дефицит. Известно, что тестостерон – ведущий половой гормон мужского организма (андроген), вырабатывается клетками Лейдига яичек (95–98% синтеза) и надпочечниками (3–5% синтеза). Являясь гормоном с множеством биологических эффектов, он отвечает не только за сохранную репродуктивную функцию мужского организма, но и принимает участие в физиологических реакциях сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, эндокринной и опорно-двигательной систем [6].

До 60–70% тестостерона в крови обратимо связывается с белками-альбуминами или необратимо фиксируется с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Тестостерон, связанный с ГСПС в кровеносном русле не оказывает своих физиологических эффектов на клеточном уровне, поэтому получил название «бионедоступный тестостерон». Активным в отношении метаболических эффектов (андрогенный, анаболический, антигонадотропный, репродуктивный, гемопозитический и психофизиологический) является только свободный тестостерон. Он составляет около 2% от уровня общего тестостерона, циркулирующего в крови («биодоступный тестостерон») [7].

Тестостерон оказывает непосредственное влияние на большинство тканей, действуя через специфические рецепторы андрогенов. В клетках жировой ткани, для которых характерна более высокая концентрация фермента ароматазы, часть тестостерона превращается в эстроген. Эстроген играет важную роль во внутрибрюшном депонировании жиров, регуляции синтеза белков, минерализации костной ткани, а также в регуляции секреции гонадотропина. Эффекты тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы обусловлены его влиянием на активацию выработки эндогенного оксида азота, который обладает антигипертензивным и антиатерогенным эффектами [8].

Эффекты гормона в отношении костной ткани опосредованы активацией остеобластов, секрецией молекулярных медиаторов остеогенеза (остеопонтина), что вызывает рост и увеличение их минеральной плотности [9]. В целом, сохранная андрогенная функция у мужчин рассматривается как протективный фактор в отношении развития остеопенического синдрома и ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз. Дефицит мужских половых гормонов и их эффектов, проявляющийся даже в молодом возрасте, приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и деминерализации костной ткани.

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) – это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови

и характерными клиническими проявлениями [10]. Под гипогонадизмом следует понимать нарушения синтеза тестостерона в яичках независимо от их развития и размеров. Термин «андрогенный дефицит» чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только для снижения его синтеза в яичках [11].

В России наблюдается явная гиподиагностика андрогенного дефицита у мужчин, а частота назначения заместительной терапии при выявленном дефиците тестостерона у мужчин не превышает 5–10% [12].

Оценка андрогенного дефицита основывается на определении иммуноферментным методом концентрации в крови общего тестостерона и свободного тестостерона, именно последний является обязательным для точной верификации андрогенного дефицита при пограничных значениях общего тестостерона и наличии лабораторных возможностей для диагностики [13].

Вследствие низкой информированности пациентов и врачей, а также сложностей с диагностикой андрогенного дефицита, достаточно часто такая патология остается нераспознанной продолжительное время, что приводит к развернутой клинике сердечно-сосудистого заболевания и остеопенического синдрома в более молодом возрасте, чем у мужчин без андрогенного дефицита [14].

Известно, что нераспознанный дефицит тестостерона в силу универсальности физиологических эффектов андрогенов способен ухудшить прогноз любого соматического заболевания у мужчин, включая болезни системы кровообращения. Так, андрогенный дефицит у мужчин снижает эффективность утилизации глюкозы миоцитами и гепатоцитами, может привести к формированию дефицита мышечной массы и замене ее жировой тканью, которая активно секретирует лептин и факторы воспаления, при этом формируется гипергликемия и гиперинсулинемия [15], а в перспективе – к развитию инсулинорезистентности, как основного компонента метаболического синдрома [16].

Гипогонадизм тесно ассоциирован с развитием висцерального ожирения, метаболически неблагоприятного фактора в отношении сердечно-сосудистого риска. Есть и обратная зависимость – чем выше показатели окружности талии у мужчин, тем меньше у них концентрация в крови свободного и общего тестостерона [17]. Другое ключевое звено биологических эффектов мужского гипогонадизма – нарушение синтеза эндогенного вазодилатора оксида азота (NO) в эндотелии артериол, что сопровождается превалированием эффектов его антагониста – вазоконстриктора эндотелина-1, это приводит к формированию универсального для всего сердечно-сосудистого

континуума феномена – эндотелиальной дисфункции с развитием артериальной гипертензии и появлением атеросклеротических бляшек [18]. При этом вызванный низкой концентрацией тестостерона дефицит оксида азота, может усугублять еще одно из ведущих проявлений гипогонадизма – эректильную дисфункцию, которая является, в том числе, первым признаком субклинического атеросклероза пенильных артерий [12]. Таким образом, андрогенный дефицит может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития атеросклероза у мужчин в молодом возрасте [19].

Значимая роль андрогенного дефицита в атерогенезе подтверждается рядом исследований, где определено, что пациенты-мужчины с ишемической болезнью сердца характеризуются низким уровнем свободного тестостерона [20]. В исследовании MgOS Study in Sweden [15] определено, что у мужчин старше 65 лет с высоким уровнем тестостерона осложнения атеросклероза (инфаркты миокарда и ишемические инсульты) встречались значительно реже в течение 5 лет наблюдения, чем у таких же пациентов с андрогенным дефицитом. Аналогичные результаты были получены в исследовании Svartberg J. и соавторов [21], где была выявлена зависимость тяжести атеросклероза каротидных артерий от степени снижения уровня тестостерона у мужчин. Активация процессов системного воспаления, вероятно, является универсальной патологической реакцией, объединяющей атерогенез с проявлениями андрогенного дефицита. Так, в исследовании Помешкиной С.А. у пациентов ИБС с эректильной дисфункцией была выявлена более высокая активность системного воспаления (оцененная концентрацией интерлейкина-6, фибриногена, фактора некроза опухоли- α) и перекисного окисления липидов, а также угнетение противовоспалительного фактора (интерлейкина-10) по сравнению с пациентами с сохранной эректильной функцией [12]. Известно, что ряд интерлейкинов (интерлейкины-1, – 6, фактор некроза опухоли – α), принимающих участие в атерогенезе, также ингибируют стероидогенез в клетках Лейдига [22].

В ряде исследований показано, что активация системного воспалительного ответа при андрогенном дефиците может негативно влиять на концентрацию в крови кальция и фосфора [23], и быть ассоциировано с развитием остеопенического синдрома.

Остеопенический синдром и остеопороз: распространенность, клиническая значимость и методы выявления и биохимические факторы прогрессирования.

Считается, что остеопенический синдром – процесс деминерализации костной ткани с высоким риском развития патологических переломов – проблема женщин в постменопаузальном синдроме и мужчин сенильного возраста. Однако имеются дан-

ные о том, что признаки остеопенического синдрома могут встречаться у мужчин и в более молодом возрасте при наличии других соматических заболеваний или длительной терапии препаратами, влияющими на метаболизм костной ткани [24]. Остеопороз – тяжелое проявление остеопенического синдрома, возникающего вследствие прогрессирующей резорбции костной ткани. Сущность остеопороза – дисбаланс процессов костной резорбции и костеобразования или нарушение ремоделирования костной ткани, с развитием патологических переломов [25]. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз, который называют «безмолвной эпидемией», занимает четвертое место по распространенности после болезней системы кровообращения, онкологических заболеваний и сахарного диабета [26]. В настоящее время в мире около 75 миллионов человек страдают остеопорозом.

Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является общепринятым стандартом для диагностирования остеопороза. МПКТ ниже, чем 2,5 стандартных отклонения от среднего значения для женщин, указывает на остеопороз. Рентгенологические методы широко используются в диагностике остеопороза в клинической практике, однако этим методом можно обнаружить наличие остеопении при потере более 30% костной массы на поздних стадиях заболевания [27]. Денситометрия позволяет проводить количественное определение показателей костной плотности в различных участках скелета, выраженные в граммах на 1 см² площади исследованного участка костной ткани. В настоящее время двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), рассматривается в качестве «золотого стандарта» методов костной денситометрии [28,29]. Однако эта методика не позволяет оценить немедленные эффекты лечения, поскольку выявляет изменения в плотности костной ткани через год и более после начала терапии остеопороза [30, 31]. С этой позиции перспективной является динамическая оценка биохимических маркеров обмена костной ткани, которые позволяют выявить изменения уже через 3–4 месяца после начала антирезорбтивной терапии [32].

Проблема своевременности и информативности оценки нарушений метаболизма костной ткани не решена до сих пор. Известно, что основные показатели, характеризующие метаболизм кости – концентрация ионов кальция и фосфора – достаточно постоянные величины с очень сложной системой внутренней регуляции (гормоны, биологические медиаторы, факторы воспаления). Структура костной ткани является производным баланса остеобластов и остеокластов, которые также достаточно сложно регулируются эндогенными гормонами и биологически активными медиаторами. В этой связи в последнее время особое внимание уделяется оценке

клинической значимости и диагностической ценности различных биологических маркеров метаболизма костной ткани в отношении выявления тяжести остеопенического синдрома и остеопороза. Проблема биомаркеров остеопороза посвящено большое количество исследований и обзоров. Наиболее изучены эффекты в отношении костной ткани кальцитриола, кальцитонина, остеопонтина, остеокальцина, катепсина К и остеопротегерина.

Кальцитриол является производным метаболизма витамина D, он поддерживает уровень кальция в крови, увеличивая его абсорбцию в кишечнике, когда этот механизм поддержания гомеостаза исчерпывается, кальцитриол может активировать резорбцию костной ткани в ответ на длительную гипокальциемию. Гиповитаминоз витамина D вызывает уменьшение синтеза кальцитриола, повышение синтеза паратиреоидного гормона, снижая долговременную адаптацию организма к гипокальциемии, при этом концентрация кальция и фосфора поддерживается за счет только резорбции костной ткани, что сопровождается увеличением выработки биомаркеров резорбции и вызывает развитие остеопороза [33]. Кальцитонин выделяется клетками щитовидной железы, когда регистрируется избыток кальция в сыворотке крови, он ингибирует активность остеокластов и предотвращает резорбцию костной ткани, активируя систему остеобластов и местных анаболических медиаторов (остеопонтина, остеопротегерина) [34].

Остеопонтин – один из адгезивных белков костного матрикса, вовлеченный в процесс резорбции костной ткани посредством взаимодействия с рецепторами поверхности остеоцитов и остеокластами [35]. Другой биомаркер костной ткани, остеокальцин (костный глутаминовый белок (BGP)) – витамин К-зависимый неколлагеновый белок костной ткани, синтезируется остеобластами и включается во внеклеточное пространство кости, часть синтезированного остеокальцина попадает в кровоток и по уровню его концентрации можно определить интенсивность процессов остеосинтеза. Один из важных биохимических показателей состояния костной ткани, катепсин К, является основным протеолитическим ферментом остеокластов, в результате его действия из зоны резорбции костной ткани в кровоток выделяются массивные фрагменты коллагеновых волокон, что отражает тяжесть резорбтивной деструкции костной ткани [36]. Остеопротегерин (OPG) – секретируемый протеин семейства факторов некроза опухоли, участвует в регуляции остеогенеза путем ингибирования дифференциации остеобластов и их активации [37]. Благодаря обнаружению функции остеопротегерина была идентифицирована система RANK-RANKL-OPG, рассматриваемая в качестве одного из основных механизмов регуляции формирования, дифференцировки и активности остеокластов. RANK представ-

ляет собой рецептор-активатор ядерного фактора. Этот рецептор экспрессируется на клетках-предшественниках остеокластов. Функция RANKL может полностью подавляться остеопротегерином. Он конкурентно ингибирует связывание RANKL с RANK, блокирует образование остеокластов и способствует увеличению костной массы [38].

В настоящее время сформировалось мнение, что именно биологические маркеры метаболизма костной ткани являются мишенью влияния дефицита тестостерона на формирование остеопенического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

Взаимосвязь андрогенного дефицита и остеопенического синдрома: возможные механизмы развития.

В ряде исследований выявлено влияние мужского гипогонадизма на минеральную плотность костной ткани. Так, в исследовании StigiS. и соавторов определено, что наличие врожденного гипогонадизма (синдром Кляйнфельтера) ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани. У таких пациентов также значительно снижены, по сравнению с группой контроля, уровни витамина D, остеокальцина и костной фракции щелочной фосфатазы, при этом повышены значения паратиреоидного гормона [39]. Объяснением этому факту может быть отсутствие стимуляции тестостероном специализированных андрогенных рецепторов, биологическими эффектами активации которых в норме являются повышение мышечной массы и минеральной плотности костной ткани мужского организма за счет того, что андрогенные рецепторы располагаются на миоцитах и остеобластах [40].

Отмечается также, что у пациентов мужского пола с гипогонадизмом выявляется более низкие уровни витамина D и кальцитриола, что также может способствовать развитию остеопороза за счет снижения абсорбции кальция в кишечнике [41]. Еще одним связующим фактором гипогонадизма и остеопенического синдрома может быть выявленная при центральном андрогенном дефиците низкая концентрация лютеинизирующего гормона [42], рецепторы которого присутствуют на остеобластах. При низких значениях этого гормона остеобласты остаются неактивированными, что приводит к развитию остеопороза [43].

Таким образом, связь андрогенного дефицита любого генеза с развитием остеопенического синдрома многогранна. Одним из факторов реализации такой связи является активация резорбции костной ткани и ингибирование остеогенеза [44]. В ряде исследований у мужчин с различной патологией отмечен позитивный эффект заместительной гормональной терапии экзогенными андрогенами в отношении повышения минеральной плотности костной ткани [45, 46]. В исследовании Boyanov M.A. и соавторов

применение перорального тестостерона ундеcanoата в течение трех месяцев у мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа сопровождалась существенным снижением веса за счет уменьшения содержания жировой ткани, а также уменьшением риска развития остеопенического синдрома [47]. Благоприятные эффекты назначения экзогенного тестостерона в отношении снижения веса при ожирении у мужчин подтверждены и в более поздних исследованиях. При этом эффект препаратов тестостерона распространяется и на снижение риска развития остеопороза у мужчин [48, 49]. В исследовании Niskanen L. и соавторов было показано, что снижение веса у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом на фоне физических нагрузок в течение 12 месяцев наблюдения приводит к повышению уровня свободного тестостерона и уменьшению общего сердечно-сосудистого риска [50].

Имеются данные и о положительном эффекте рациональных физических нагрузок в отношении риска развития остеопенического синдрома у женщин. Так, в исследовании DeFina L. F. и соавторов [51] у женщин в постменопаузе высокие показатели физической активности ассоциировались с низким риском развития остеопенического синдрома и остеопороза, а также со снижением сердечно-сосудистого риска.

Тем не менее, в настоящее время нет убедительных данных в пользу целесообразности профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертонии, атеросклероза) назначением экзогенных аналогов тестостерона [52].

Взаимосвязь остеопороза и эктопической кальцификации: биологическое и клиническое значение, общие факторы развития, связь с соматической патологией

Установлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных особенностей [53]. Эктопический сосудистый кальцинат состоит из тех же компонентов, что и костная ткань: соли кальция, фосфаты, гидроксипатит, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген типа I, остеоонектин, остеокальцин, матриксный Gla-белок [54, 55]. В формировании эктопических кальциатов также принимают участие провоспалительные цитокины, окисленные липопротеины низкой плотности и гиперфосфатемия [56]. В исследованиях последних лет показано, что выявление признаков остеопороза связано с высокой частотой развития патологической кальцификации артерий в местах формирования атеросклеротических бляшек [57]. Известно, что с увеличением возраста повышается вероятность выявления выраженного кальциноза коронарных артерий, в то время как для молодых пациентов в большей степени характерно наличие так называемых «мягких, нестабильных» атероскле-

ротических бляшек [58]. Вероятно, у пожилых больных одним из компонентов атерогенеза являются нарушения метаболизма костной ткани, в частности, остеопенический синдром [27].

Так, в исследовании Новицкой А.А. было показано, что у пациентов мужского пола пожилого возраста (60–75 лет) со стабильной ишемической болезнью сердца снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза, оцененной с помощью шкалы SYNTAX и количественным показателем кальцификации коронарных артерий. В группе пациентов мужского пола с тяжелым коронарным атеросклерозом было выявлено повышение в крови остеопонтина и эстрадиола, что указывает на связь остеопенического синдрома, субклинического гипогонадизма с атерогенезом и коронарной кальцификацией. Примечательно, что у пациентов в возрасте до 60 лет не было найдено таких ассоциаций, что подтверждает синергичность инволютивного течения трех патологий: андрогенного дефицита, остеопенического синдрома и эктопической кальцификации [59].

Гемодинамическими последствиями эктопической артериальной кальцификации являются потеря эластичности сосудов («сосудистая жесткость»), увеличение пульсового давления, развитие гипертрофии левого желудочка, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности [60]. Эктопической кальцификацией с высокой клинической значимостью, требующей у пациентов ранней визуализации, является кальциноз коронарных артерий, выявляемый с помощью компьютерной томографии, электронно-лучевой томографии, рентгеноконтрастной ангиографии и внутрисосудистого ультразвука при проведении селективной коронарографии [61]. Одним из самых доступных для скринингового клинического использования способов количественной оценки кальцификации коронарных артерий является мультиспиральная компьютерная томография с неконтрастной оценкой индекса коронарного кальция (так называемый «кальций-скоринг» или, правильнее, «количественный анализ кальциевого индекса»). Для его подсчета используется методика Агатстона А. и соавторов [62].

Высказывается мнение о том, что механизмы, ответственные за регуляцию процессов патологической кальцификации, не отличаются от таковых при регуляции физиологической минерализации костной ткани и при остеопорозе [63]. Возможные патогенетические сходства развития остеопороза и коронарного кальциноза объясняются вовлечением в оба процесса моноцитарных клеток, которые в сосудистой стенке дифференцируются в макрофагоподобные «пенистые» клетки, участвующие в атерогенезе, а в костной ткани — в остеокласты, участвующие в остеопорозе [64].

В ряде других клинических исследований также продемонстрирована связь феномена кальцификации артерий и остеопенического синдрома. Так, в исследовании Simpson C. L.S. и соавторов выявлено, что дистрофическая кальцификация артерий при различных патологических состояниях является частью сосудистого ремоделирования и имеет те же механизмы, что и минерализация костной ткани [65]. Авторы этой работы определяют ключевыми факторами развития кальцификации артериальной стенки дисбаланс между остокластами (макрофагами) и остеобластами, а также факторы системного воспаления (интерлейкины), фрагментация волокон эластина артериальной стенки, а также ряд биомаркеров метаболизма костной ткани.

В работе Sugihara N. выявлена связь прогрессирующего остеопороза с развитием кальциноза аортального клапана, при этом определены общие факторы для этих патологических процессов – возраст и артериальная гипертензия [66]. В других исследованиях таких связей выявлено не было [67], что актуализирует проблему уточнения возможных патогенетических механизмов и требует дальнейшего проведения исследований. По данным других авторов, трансформирующий фактор роста (TGF- β) и витамин D, участвующие в формировании костной ткани, также обладают способностью стимулировать активность остеобластов и им подобных клеток в сосудистой стенке, формируя эктопические кальцинаты, что может быть связано с нарушением всасывания кальция и гиперпродукцией паратиреоидного гормона [68, 69].

Хроническая почечная недостаточность является характерным примером синергичного развития остеопороза и эктопической кальцификации, поскольку уремические токсины являются пусковым фактором развития эктопической кальцификации атеросклеротических бляшек и резорбции костной ткани [70]. У пациентов обоего пола с хронической болезнью почек в 86,4% случаев встречается снижение минеральной плотности костной ткани, в 6% случаев – обывествление артерий, у 36,9% больных обнаружен кальциноз клапанного аппарата сердца [71]. Именно для данной категории пациентов было показано, что в атеросклеротической бляшке и при кальцификации медики экспрессируются ряд белков, ассоциированных с метаболизмом костной ткани: остеокальцин, остеоопонтин, остеопротегерин, что приводит к оссификации атеросклеротических бляшек [72]. Примечательно, что по результатам крупного клинического исследования один из ключевых биомаркеров метаболизма костной ткани – фосфор – был ассоциирован с проспективным риском развития коронарного атеросклероза [73]. Известно, что именно при тяжелых формах хронической болезни почек часто встречается гиперфосфатемия и раннее развитие атеросклероза.

Еще один маркер остеопенического синдрома – гиповитаминоз D – может быть связан с ранним развитием атеросклероза и эктопической кальцификации. Так, в обзорной статье Lavie C.J. и соавторов указывается, что, по результатам многих эпидемиологических исследований, повышение в популяции частоты дефицита витамина D ассоциируется с развитием артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, гиперпаратиреоза и остеоопороза. Дефицит витамина D сопровождается активацией системного воспаления и посредством этого приводит к раннему развитию атеросклероза [74]. Так, в исследовании Kestenbaum V. и соавторов (CardiovascularHealthStudy) у пожилых пациентов с признаками остеопенического синдрома и без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний в течение 14-летнего проспективного наблюдения выявлена связь исходного дефицита витамина D с развитием инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертностью [75].

Следует отметить, что исследований, посвященных изучению патогенетических связей остеопороза и эктопического кальциноза недостаточно, а результаты их носят противоречивый характер. Вышесказанное постулирует необходимость продолжения клинических и экспериментальных исследований, посвященных выявлению механизмов синергичного формирования остеопенического синдрома и эктопической кальцификации при различных заболеваниях.

Перспективным являются исследования, направленные на выявление плейотропных эффектов медикаментозных препаратов, одновременно блокирующих развитие остеопороза и ингибирующих процессы эктопической кальцификации [76]. В этом отношении обсуждается роль бисфосфонатов, кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов, аминокислотной кислоты, экзогенного остеопротегерина и статинов [77]. В настоящее время обсуждаются эффекты статинов не только в отношении коррекции липидного профиля, но и для ингибирования системного воспаления и улучшения минеральной структуры костной ткани [78].

Имеются данные, что у мужчин андрогенный дефицит, остеопенический синдром и развитие сердечно-сосудистого континуума заболеваний являются однонаправленными процессами [79]. Так, в исследованиях с участием мужчин показано, что андрогенный дефицит выявляется у 30% больных с переломами позвоночника и у 50% пациентов с переломами шейки бедра [80]. При этом развитие остеопороза у мужчин даже моложе 75 лет практически всегда сопровождается клиническими и лабораторными проявлениями андрогенного дефицита [17, 81].

Вероятно, существует специфический «метаболический» портрет пациента с неблагоприятным сочетанием всех трех патологических состояний.

В частности, выявлено, что один из патогенетических факторов атерогенеза — окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), также стимулируют резорбцию костной ткани и эктопическую минерализацию сосудистой стенки. Повышенная концентрация этой фракции липидов является одним из метаболических проявлений гипогонадизма у мужчин [82]. Другая фракция липидограммы — липопротеины высокой плотности (ЛПВП), значительно снижены при гипогонадизме у мужчин. Именно эта фракция характеризуется протективной ролью в отношении развития остеопенического синдрома и эктопической кальцификации артериальной стенки [83]

Резюмируя, можно сказать, что у пациента мужского пола с ранним анамнезом тяжелой дислипидемии необходимо активно исключать или подтверждать наличие андрогенного дефицита, остеопенического синдрома и атеросклероза различной локализации, равно как и у больного с патологическими переломами необходимо исключать наличие гипогонадизма и атеросклероза.

Существует общая патологическая реакция, объединяющая все три перечисленных патологических процесса — активация субклинического воспаления и связанных с ним биологических маркеров резорбции костной ткани, патогенетическую роль и клинико-прогностическую значимость которых еще предстоит выяснить

Таким образом, недостаточная выработка тестостерона или снижение его биологической активности приводит к развитию клинической симптоматики андрогенного дефицита, которая достаточно разнообразна и включает в себя висцеральное ожирение, метаболический синдром, остеопенический синдром и прогрессирующее течение атеросклероза. С одной стороны, андрогенный дефицит сопровождается активацией факторов субклинического воспаления, что может приводить к раннему развитию атеросклероза, с другой стороны, повышенная активность воспаления приводит к дальнейшему угнетению синтеза тестостерона и индуцирует резорбцию костной ткани вплоть до развития остеопороза [84], что сопровождается разнонаправленной реакцией множества биологических маркеров метаболизма костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обсуждается наличие патогенетических связей между процессами резорбции костной ткани, гипогонадизмом у мужчин и эктопической кальцификацией артерий [85]. Есть основания полагать, что существуют общие медиаторы, отражающие тяжесть патологии костной, сердечно-сосудистой и половой систем у мужчин, однако вся совокупность их многочисленных биологических и патологических функций еще далека от понимания. К таковым могут

относиться ряд биологических маркеров метаболизма костной ткани (витамин D, паратиреоидный гормон, остеокальцин, остеопротегерин, катепсин К и другие). В настоящее время нет общепринятого представления о самом информативном из этих биологических маркеров в отношении всех трех патологических процессов. Возможно, одного такого не существует. Все указанные маркеры характеризуются множественной биологической активностью, проявляющей себя по-разному при развитии разных патологических состояний, большинство их функций еще не установлены. Поэтому говорить о «новом» континууме трех распространенных патологических состояний у мужчин в настоящее время не представляется возможным. По крайней мере, до изучения комплекса указанных выше биологических маркеров целенаправленно в отношении их клинической и прогностической значимости в группах пациентов высокого риска остеопороза, коронарного кальциноза и андрогенного дефицита, что может способствовать не только расширению теоретических представлений о патогенезе сердечно-сосудистого и «костного» континуума, но, в перспективе, позволит улучшить оценку клинической тяжести коморбидных больных и оптимизировать подходы к их лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ridker P. Is Statin Monotherapy the Perfect Polypill? *Circulation*. 2016;134:91–93.
2. Fruchart J.C., Nierman M.C., Stoes E.S. G., Kastelein J.J. P., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk factor assessment. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl): 15–19.
3. Ettinger B., Pressman A., Sklarin P., Bauer D.C., Cauley J.A., Cummings S.R. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83 (7):2239–2243.
4. Egleston B.L., Chandler D.W., Dorgan J.F. Validity of estimating non-sex hormone-binding globulin bound testosterone and oestradiol from total hormone measurements in boys and girls. *Ann Clin Biochem*. 2010;47 (Pt 3):233–241.
5. Тузиков И.А., Калинин С.Ю. Андрогенный дефицит в общей медицинской практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические маски. *Medical alphabet. Hospital – all for LPU*. 2012; 1:13–19. In Russian. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические маски. *Медицинский алфавит. Больница – вся для ЛПУ*. 2012; 1:13–19.
6. Daniel K.M., Jones T.H. Testosterone and Cardiovascular Risk in Men. Granata R, Isgaard J (eds): *Cardiovascular Issues in Endocrinology*. Front

- Horm Res. Basel, Karger, 2014, vol 43, pp 1–20 DOI: 10.1159/000360553.
7. Fahed A.C., Gholmieh J.M., Azar S.T. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. *International Journal of Endocrinology*. 2012, Article ID 793953, 12 pages doi:10.1155/2012/793953.
 8. Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21: 496–503.
 9. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A., Murad M.H., Guey L.T., Wittert G.A. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3007–3019.
 10. Jackenhovel F. *Male Hypogonadism*. Auflage-Bremen: Uni-Med, 2004. – 185 p.
 11. Yeap B.B. Androgens and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17:269–276.
 12. Erectile dysfunction in young and middle aged men with arterial hypertension and coronary heart disease. Barbarash O.L., Davidovich I.M., Pomeshkina S.A., Marenin S.N. Kemerovo. “Kuzbassvuzizdat”. 2015. – 142 p. In Russian. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца./О.Л. Барбараш, И.М. Давидович, С.А. Помешкина, С.Н. Маренин. – Кемерово: АИ «Кузбассвузиздат», 2015. – 142 с.
 13. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol*. 2010; 12 (4):157–180.
 14. Muraleedharan V., Jones T.H. Testosterone and mortality. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81, 477–487.
 15. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S., Orwoll E., Labrie F., Karlsson M.K., Ljunggren O., Vandenput L., Mellstrom D., Tivesten A. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1674–1681.
 16. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 725–733.
 17. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013; 217: R47 – R71.
 18. Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Bolona E.R., Sideras K., Uruga M.V., Erwin P.J., Montori V.M. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 29–39.
 19. Camici G.G., Savarese G., Akhmedov A., Luscher T.F. Molecular mechanism of endothelial and vascular ageing: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015; 36:3392–3403.
 20. Vigen R., O’Donnell C.I., Baron A.E., Grunwald G.K., Maddox T.M., Bradley S.M., Barqawi A., Woning G., Wierman M.E., Plomondon M.E., Rumsfeld J.S., Ho P.M. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013; 310: 1829–1836.
 21. Svartberg J., von Muhlen D., Mathiesen E., Joakimsen O., Bonna K.H., Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J. Intern. Med*. 2006; 259:576–582.
 22. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:596–602.
 23. Hamerman D. Bone health across the generations. A primer for health providers concerned with osteoporosis prevention. *Maturitas* 2004; 50:1–7.
 24. Sennerby U., Melhus H., Gedeberg R. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA*. 2009; 302: 1666–1673.
 25. Lopez A.D., Murray C.C. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4:1241–1243.
 26. Vertkin A.L., Naumov A.V., Ivanov V.S. Osteoporosis in patients with cardiovascular diseases. *Modern rheumatology* 2008; 1:52–59. In Russian. Верткин А.Л., Наумова В., Иванов В. С. Остеопороз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современная ревматология*. 2008; 1:52–59.
 27. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1059–1063.
 28. Qaseem A., Snow V., Shekelle P., Hopkins Jr, Forciea M.A., Owens D.K. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *AnnInternMed*. 2008;148 (9):680–684. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00008>
 29. Skripnikova I.A., Scheplyagina L.A., Novikov V.E., Kosmatova O.V., Abirova A.S. Possibilities of an osteal x-ray densitometry in clinical practice (methodical references). Moscow. 2015. –37 p. In Russian. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абилова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации). Москва. 2015. –37 с.
 30. Broussard D.L., Magnus J.H. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U. S. women and men. *J Women’s Health*. 2008; 17: 479–490.
 31. Lewiecki E., Gordon C., Baim S. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone*. 2008; 43 (6):1115–1121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.08.106>.

32. Waller A.H., Sanchez-Ross M., Kaluski E., Klapholz M. Osteopontin in cardiovascular disease. A potential therapeutic target. *Cardiol Rev.* 2010; 18: 125–131.
33. Hsu B., Cumming R.G., Naganathan V. Longitudinal relationships of circulating reproductive hormone with functional disability, muscle mass, and strength in community-dwelling older men: the Concord Health and Ageing in Men project. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (9):3310–3318.
34. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporoz. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-media; 2009. – 272 p. In Russian. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2009. – 272 с.
35. Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Brukhanov V.M., Lampatov V.V. Modulators of oxalate nephrolithiasis. Inhibitors' crystallization. *Nephrology.* 2010; 14 (1): 29–49. in Russian. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология.* 2010; 14 (1): 29–49.
36. Barascuk N., Skj t-Arki H., Register T.C., Larsen L., Byrjalsen I., Christiansen C., Karsdal M.A. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2010; 10:19.
37. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Luthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89:309–319.
38. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circres.* 2004; 95:1046–1057.
39. Stagi S., Di Tommaso M., Manoni C., Scalini P., Chiarelli F., Verrotti A., Lapi E., Giglio S., Dosa L., de Martino M. Bone Mineral Status in Children and Adolescents with Klinefelter Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:3032759. doi: 10.1155/2016/3032759.
40. Stagi S., Iurato C., Lapi E., Cavalli L., Brandi M.L., de Martino M. Bone status in genetic syndromes: a review, *Hormones.* 2015; 14 (1):19–31.
41. Ferlin A., Selice R., Di Mambro A. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporosis International,* 2015; 26 (8):2193–2202.
42. Yeh S.-S., Phanumas D., Hafner A., Schuster M.W. Risk factors for osteoporosis in a subgroup of elderly men in a Veterans Administration nursing home. *Journal of Investigative Medicine,* 2002; 50 (6): 452–457.
43. Yarram S.J., Perry M.J., Christopher T.J. Luteinizing hormone receptor knockout (LuRKO) mice and transgenic human chorionic gonadotropin (hCG) – overexpressing mice (hCG $\square\square+$) have bone phenotypes. *Endocrinology.* 2003; 144 (8):3555–3564.
44. Francis R.M., Peacock M., Aaron J.E. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation. *Bone.* 1986; 7 (4):261–268.
45. Permpongkosol S, Khupulsup K, Leelaphiwat S, Pavavattananusorn S, Thongpradit S, Petchthong T. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med.* 2016; 13 (8):1199–211. doi: 10.1016/j.jsxm. 2016.06.003.
46. Mshakaya G.J., Tishova Yu.A., Kalinchenko S.Yu. Influence of androgenic deficiency on the mineral density of a bone tissue at men. *Farmateka.* 2007; 139 (4): 75–78. In Russian. Мсхалая Г.Ж., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. Влияние андрогенного дефицита на минеральную плотность костной ткани у мужчин. *Фарматека.* 2007; 139 (4): 75–78.
47. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *AgingMale.* 2003;6:1–7.
48. Saad F, Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1975–1981.
49. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J., O'Connell M.D., Adams J.E., Oldham J.A., Wu F.C. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 639–650.
50. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2004; 6:208–215.
51. DeFina L. F., Leonard D., Willis B.L., Barlow C.E., Finley C.E., Jenkins M.R., Pence B.C., Zhang Y., Chyu M.-C., Lewiecki E.M., Shen C.-Li, High Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Reduced Risk of Low Bone Density in Postmenopausal Women. *Journal of women's health.* 2016. DOI: 10.1089/jwh. 2014.5170.
52. Hsu B., Seibel M.J., Cumming R.G., Blyth F.M., Naganathan V., Bleicher K., Le Couteur D.G., Waite L.M., Handelsman D.J. Progressive Temporal Change in Serum SHBG, but not in Serum Testosterone or Estradiol, Is Associated with Bone

- Loss and Incident Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res.* 2016 Jul 1. doi: 10.1002/jbmr.2904.
53. Stadler E.R. Identification of general factors' development of osteopenic syndrome and arterial hypertension in teenagers. *Postgraduate bulletin of the Volga region.* 2014; 1-2: 139–141. in Russian. Стадлер Е.Р. Выявление общих факторов развития остеопенического синдрома и артериальной гипертензии у подростков. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2014; 1-2: 139–141.
 54. McFarlane S. I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahitayar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries – is there a link? *Endocrine.* 2004; 23:1–10.
 55. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque. *J Clin Invest.* 2003;92:1686–1696.
 56. Raaz-Schrauder D., Klinghammer L., Baum C., Frank T., Lewczuk P., Achenbach S., Cicha I., Stumpf C., Wiltfang J., Kornhuber J., Daniel W.G., Garlich C.D. Association of systemic inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. *Cytokine.* 2012; 57: 251–257.
 57. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S., Tarpley J., Capparelli C., Scully S., Tan H.L., Xu W., Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes and Development.* 1998; 12:1260–1268.
 58. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC.* 2014; 5 (64): 485–494.
 59. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Voronkina A.V., Raskina T.A., Kashtalov V.V., Kutikhin A.G., Shibanova I.A. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopenia/osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. *Heart, Lung and Circulation.* 2016; xx:1–7. 1443-9506/04/\$36.00. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.002>.
 60. London G.M., Guerin A.P., Marchais S. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1731–1740.
 61. Shah R.V., Murthy V.L. Cardiac magnetic resonance detection of the human carotid: A new lens on neovascularization? *Atherosclerosis.* 2016;245: 60–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.003>
 62. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JAmCollCardiol.* 1990;15:827–32.
 63. Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Intl J Epidemiol.* 2002; 31:737–741.
 64. Mason J.C., Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *EurHeartJ.* 2015;36:482–489.
 65. Simpson C. L.S., Lindley S., Eisenberg C., Basalyga D.M., Starchet B.C., Simonescu D.T., Vyavahare N.R. Toward cell therapy for vascular calcification: osteoclast-mediated demineralization of calcified elastin. *CardiovascularPathology.* 2007; 16:29–37.
 66. Sugihara N., Matsuzaki M., Kato Y. The relation between bone calcium metabolism and senile aortic valve calcification. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1992; 29:403–410.
 67. Paita S., Pai A.M., Gill K.S. New insight into the progression of aortic stenosis: implication for secondary prevention. *Circulation.* 2000;101:2497–2502.
 68. Nishizawa Y., Morii H. Osteoporosis and atherosclerosis in chronic renal failure. *Osteoporosis Int.* 2004; 7: Suppl 3: S188–192.
 69. Stefanelli T., Mayer H., Berger-Klein J. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *AmJMed.* 2003;95:197–202.
 70. Herziger D. Organ transplantation and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatol.* 1996; 773:255–261.
 71. Ermolenko V.M., Mikhailova N.A., Bat-Yerdyene C. Physiology and pathophysiology of phosphates' transport. *Nephrology.* 2007; 11 (3):12–20. In Russian. Ермоленко В.М., Михайлова Н.А., Бат-Эрдэнэ С. Физиология и патофизиология транспорта фосфата. *Нефрология.* 2007; 11 (3):12–20.
 72. Zemchenkov A.Yu., Gerasimchiuk R.P. Vitamin D receptor activators and vascular calcification. *Nephrology and Dialysis.* 2009; 11 (4): 276–291. In Russian. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2009; 11 (4): 276–291.
 73. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *ArchInternMed.* 2007; 167:879–885.
 74. Lavie C.J., Lee J.H., Milani R.V. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Will it live up to its hype? *JACC.* 2011;58 (15): 1547–1556.
 75. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *JACC.* 2011; 58 (14): 1433–1441.

76. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1072–1080.
77. O'Brien K.D., Hippe D.S., Chen H., Neradilek M.B., Probstfield J.L., Peck S., Isquith D.A., Canton G., Yuan C., Polissar N.L., Zhao X.-Q., Kerwin W.S. Longer duration of statin therapy is associated with decreased carotid plaque vascularity by magnetic resonance imaging, *Atherosclerosis.* 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2015.11.032.
78. Lusher T.F. Ageing, inflammation, and oxidative stress: final common pathways of cardiovascular disease. *European Heart Journal.* 2015; 36: 3381–3383 doi:10.1093/eurheartj/ehv679.
79. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A., Gianfrilli D., Bonifacio V., Isidori A., Lenzi A., Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a metaanalysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280–293.
80. Ness J., Aronow W.S. Comparison of prevalence of atherosclerotic vascular disease in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia versus without osteoporosis or osteopenia. *AmJCardiol.* 2006; 97: 1427–1428.
81. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int.* 2001; 68:271–276.
82. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation of the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;17:680–687.
83. Parhami F., Basseri B., Hwang J., Tintut Y., Demer L.L. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res.* 2002;91:570–576.
84. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;25: 337–353.
85. Olson J.C., Edmundowicz D., Becker D.J. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes.* 2000; 49:1571–1578.

**"NEW" PATHOLOGICAL CONTINUUM: A HYPOGONADISM, AN
OSTEOPOROSIS AND THE CALCINATING ATHEROSCLEROSIS. GENERAL
FACTORS OF FORMATION AND PROGRESSION**

Kashtalap V.V.^{1,2}, Hryachkova O.N.¹, Barbarash O.L.^{1,2}

¹ *Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6.*

² *Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, 650029, Kemerovo, Voroshilova St., 22 A.*

Modern ideas of communication of androgenic deficiency, an osteoporosis and an ectopic calcareous infiltration at patients with various diseases are covered in the review. In this article the bone tissue metabolism biomarkers were discussed as informative for risk assessment in men with coronary artery disease. The review article summarizes available materials from foreign medical databases including MEDLINE and PubMed.

Keywords: hypogonadism, testosterone, osteoporosis, bone tissue metabolism biomarkers, calcification, risk assessment.

*Статья поступила 04 августа 2016 г.
Принята в печать 10 сентября 2016 г.*

Kashtalap Vasily Vasilievich M.D., Ph. D., D. of Med. Sc., the Head of the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel and Polyvascular Disease at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular diseases", Associate Professor at the Cardiology and Cardiovascular Surgery Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" the Ministry of Health of the Russian Federation, 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd. 6; e-mail: v_kash@mail.ru

Hryachkova Oksana Nikolaevna Research fellow at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd. 6, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Barbarash Olga Leonidovna M.D., D. of Med. Sc., Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd. 6; the Chairman of the Cardiology and Cardiovascular Surgery Department at the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" the Ministry of Health of the Russian Federation, 650029, Kemerovo, Voroshilova St., 22 A. e-mail: olb61@mail.ru, phone: 8 (3842) 64-33-08; fax: 8 (3842) 64-34-10