

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-008.64-036.12:616.173]--056.5+616.71-018.4 DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-46-52

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-46-52

ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Майлян Д. Э.^{1,2}, Коломиец В. В.¹, Майлян Э. А.¹, Резниченко Н. А.³, Костецкая Н. И.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» Минздрава ДНР, 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецк Минздрава ДНР, 283017, ул. Овнатаняна, 16, Донецк

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Давид Эдуардович, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: majlyan@narod.ru

For correspondence: David E. Mailyan, Assistant, Department of Internal Diseases №1, M. Gorky Donetsk National Medical University, e-mail: majlyan@narod.ru

Information about authors:

Mailyan D. E., <https://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

Kolomiyets V. V., <https://orcid.org/0000-0003-1074-4479>

Mailyan E. A., <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было определение плотности костной ткани (МПК) и маркеров костного обмена остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНСФВ) в зависимости от состояния обмена магния (Mg). Материал и методы. Было обследовано 140 женщин в постменопаузе в возрасте от 52 до 76 лет с АГ и СНСФВ. На основании результатов Mg-толерантного теста пациенты были разделены на 2 группы: с дефицитом Mg (n=72) и без дефицита макронутриента (n=68). У всех пациентов определяли МПК в области шейки и проксимальной части бедра, L1-L4 позвонков. Также методом иммуноферментного анализа определяли уровень OPG, растворимого RANKL (sRANKL) и 25(OH)D. Результаты. В группе дефицита Mg были отмечены более низкие показатели МПК в области L1-L4 позвонков ($0,990 \pm 0,159$ г/см² против $1,046 \pm 0,193$ г/см²; p=0,041) и более высокая частота остеопении (RR=1,60; 95% CI: 1,08-2,38; p=0,019). В группе дефицита Mg отмечен более высокий уровень экспрессии OPG (85,2 [69,1; 103,1] пг/мл против 79,9 [63,4; 92,7] пг/мл; p=0,035), sRANKL (3,98 [2,70; 5,45] пг/мл против 2,85 [1,95; 3,82] пг/мл; p<0,0001) и более низкие показатели соотношения OPG/sRANKL (22,59 [15,34; 33,71] против 26,01 [19,42; 41,19], p=0,028). Также, при отсутствии различий (p=0,057) сывороточных концентраций 25(OH)D между группами, у пациентов с дефицитом Mg отмечалась более высокая частота выявления дефицита или недостаточности 25(OH)D (97% против 87%; p=0,028). Выводы. У женщин постменопаузального возраста с АГ, ХСНСФВ и дефицитом Mg выявлены более низкие показатели МПК позвонков L1-L4 и индекса OPG/sRANKL при более высоком уровне экспрессии OPG, sRANKL и более высокой частоте выявления нарушенного статуса 25(OH)D по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, магний, минеральная плотность кости, остеопротегерин, RANKL, витамин D.

BONE MINERAL DENSITY AND ITS REGULATION DEPENDING ON MAGNESIUM STATUS IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

Mailyan D. E.^{1,2}, Kolomiyets V. V.¹, Mailyan E. A.¹, Reznichenko N. A.³, Kostetskaya N. I.¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

²Donetsk central state hospital 3, Donetsk,

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of study was to identify markers of bone turnover such as osteoprotegerin (OPG), receptor

activator for nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), and bone density (BMD) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), depending on magnesium (Mg) status. Material and methods. 140 postmenopausal women aged 52 to 76 years with AH and HFpEF were examined. Based on the Mg-tolerance test, patients were divided into 2 groups: with Mg deficiency (n=72) and without one (n=68). BMD in the neck and proximal femoral area, as well as L1-L4 vertebrae, was measured in by dual-energy X-ray absorptiometry. OPG, soluble RANKL (sRANKL) and 25(OH)D level was also determined by enzyme immunoassay. Results. In Mg deficiency group were noted lower BMD indices in L1-L4 vertebrae area ($0,990 \pm 0,159 \text{ g/cm}^2$ vs $1,046 \pm 0,193 \text{ g/cm}^2$; $p=0,041$) and higher osteopenia incidence (RR=1,60; 95% CI: 1,08-2,38; $p=0,019$). Also, Mg deficient women had higher level of OPG ($85,2 [69,1; 103,1] \text{ pg/ml}$ vs $79,9 [63,4; 92,7] \text{ pg/ml}$, $p=0,035$) and sRANKL ($3,98 [2,70; 5,45] \text{ pg/ml}$ vs $2,85 [1,95; 3,82] \text{ pg/ml}$, $p < 0,0001$) expression, but lower OPG/sRANKL ratio ($22,59 [15,34; 33,71]$ vs $26,01 [19,42; 41,19]$, $p=0,028$) in opposite to control group parameters. At the same time, patients with Mg deficiency had higher 25(OH)D impaired status incidence (97% vs 87%; $p=0,028$). Conclusion. Lower BMD and OPG/sRANKL ratio, but higher OPG and sRANKL expression and higher frequency of 25(OH)D impaired status were revealed in postmenopausal women with AH, HFpEF and Mg deficiency compared to the control group.

Key words: arterial hypertension; chronic heart failure; magnesium; bone density; osteoprotegerin; RANKL; vitamin D.

Поиск новых маркеров прогрессирования и прогноза патологий сердечно-сосудистой системы, включая эссенциальную артериальную гипертензию (АГ) и ассоциированную с ней хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), остается одной из важнейших задач здравоохранения. Это обусловлено высокой распространенностью данных заболеваний, а также сохраняющимися чрезмерными показателями смертности от сердечно-сосудистой патологии, превышающими в РФ показатель 570 случаев на 100 тысяч человек [1] по данным 2005-2019 г.г.

Кальций, как основной структурный элемент костной ткани, оказывает решающее значение в регуляции тонуса гладкомышечных клеток, коагуляционного гомеостаза, агрегации тромбоцитов и моделировании воспаления. Это определяет его важную роль в формировании сердечно-сосудистого континуума [2]. В свою очередь, магний (Mg), как физиологический антагонист кальция, основным депо которого является также костная ткань, контролирует внутриклеточный метаболизм последнего [3].

Система цитокинов RANK-RANKL-остеопротегерин является ключевым регулирующим элементом костного ремоделирования и поддержания минеральной плотности кости. Вместе с тем цитокины вышеуказанной системы играют важную роль и в регуляции сердечно-сосудистой системы, а нарушения в ней способствуют развитию и прогрессированию кардиологической патологии [2]. В то же время, стоит отметить, что изменение костного обмена имеет выраженную ассоциацию с гормональным дисбалансом, в частности с дефицитом эстрогенов у женщин постменопаузального возраста.

У этих же женщин, безусловно, отмечается наряду с повышенной вероятностью развития остеопороза также и высокий риск развития ХСНсФВ на фоне АГ. В связи с вышеизложенным, для поиска дополнительных фармакологических стратегий влияния на сердечно-сосудистый континуум,

важным является исследование маркеров костного ремоделирования и их ассоциаций со статусом Mg у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ.

Цель работы – изучить плотность костной ткани, уровень остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) у женщин с АГ, осложненной ХСНсФВ, в зависимости от состояния обмена Mg.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО – Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецка. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. До

включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обследовано 140 женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ II функционального класса. Критериями невключения послужило наличие ишемической болезни сердца в анамнезе, пороков сердечных клапанов, анемии, хронической болезни почек 3а степени и выше, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета, приема системных глюкокортикостероидов.

Обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли женщины с дефицитом Mg (n=72), а во вторую – без дефицита этого макронутриента (n=68). Отсутствие различий ($p > 0,05$) между выделенными группами по основным клинико-anamnestическим характеристикам пациентов (возраст, длительность постменопаузы, АГ и симптомов ХСНсФВ и др.) представлено в таблице 1.

Основные клинико-anamnestические характеристики женщин постменопаузального возраста в группах с дефицитом и без дефицита Mg

Признаки	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Возраст, лет	63 [58; 68]	65 [59; 72]	0,102
Длительность менопаузы, лет	7 [5; 12]	10 [5; 13]	0,119
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4±4,5	28,3±4,4	0,225
Курильщики, n (%)	6 (8,3)	3 (4,4)	0,548
Длительность АГ, лет	13,5 [10; 18]	14 [11; 17]	0,685
Длительность симптомов ХСНсФВ, мес.	16 [12; 21]	17 [10; 20]	0,385

Для оценки дефицита Mg использовали Mg-толерантный тест (MgTT) с пероральной нагрузкой [4]. Нагрузка Mg представляла собой треть суточной нормы потребления Mg. Все пациенты получили 4,1144 ммоль Mg в виде его цитратной соли. Степень задержки Mg определяли по формуле:

Задержка Mg = $(Mg_2 - Mg_1) / 4,1144$, где

Mg₁ и Mg₂ – суточная экскреция Mg до и после нагрузки соответственно; 4,1144 – нагрузочная доза. При значении показателя менее 0,5 констатировали дефицит Mg.

Для определения плотности костной ткани (МПК) L1-L4 позвонков, проксимальной части бедра и шейки бедра у всех пациентов применяли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию на аппарате Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США). Уровни 25(OH)D, OPG и растворимого RANKL (sRANKL) в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа при помощи автоматического анализатора «ChemWell» (США). Значения 25(OH)D менее 20 нг/мл соответствовали дефициту витамина D, а при уровне 20-30 нг/мл устанавливалась его недостаточность.

Статистический анализ полученных данных проводили при использовании программного обеспечения MedCalc v19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Проверка соответствия показателей нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представляли в виде среднего арифметического (X) и среднеквадратичного отклонения (SD) в случае нормального распределения, а при распределении, отличном от нормального, указывали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3].

При нормальном распределении показателей для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающемся от нор-

мального, применялся U-тест Манна-Уитни с указанием разности для критерия Ходжеса-Лемана и 95% доверительный интервал (95% CI).

Для выявления связи между номинальными переменными использовали метод построения таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрата Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса. Также проводили расчёт относительного риска (RR) с учетом 95% CI. Статистически значимыми отличия считали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенными исследованиями установлено, что женщины с АГ, ХСНсФВ и дефицитом Mg имели более низкие, чем в группе сравнения, показатели МПК (на 0,056 г/см²; 95% CI: 0,024–0,109 г/см²; p=0,041) поясничных позвонков L1-L4 (табл. 2). В то же время различий между МПК в зоне шейки и проксимальной части левого бедра, выявлено не было (p=0,422 и p=0,088 соответственно).

Оценка результатов остеоденситометрии показала, что среди женщин с дефицитом Mg нормальное состояние костной ткани было зарегистрировано у 33 пациентов (45,8%), а остеопения – в 39 случаях (54,2%). В группе же сравнения (без дефицита Mg) состояние остеопении и нормальные показатели денситометрии были установлены у 23 (33,8%) и 45 (66,2%) женщин соответственно. Проведение сравнительного анализа позволило выявить более частую регистрацию остеопении у женщин постменопаузального возраста, имеющих дефицит Mg (RR=1,60; 95% CI: 1,08–2,38; p=0,019).

Межгрупповых различий (p>0,05) по уровню 25(OH)D выявлено не было (табл. 3). Хотя детальный анализ статуса 25(OH)D показал, что его нормальный уровень (>30 нг/мл) при дефиците Mg регистрировался реже, чем в группе контроля (p=0,028). Соответственно, риск выявления нарушенного статуса 25(OH)D (уровень менее 30 нг/мл) был на 12% выше в группе дефицита Mg (RR=1,12; 95% CI: 1,01–1,24; p=0,027).

Таблица 2

Показатели МПК у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатель	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
МПК позвонков L1-L4, г/см ²	0,990±0,159	1,046±0,193	0,041
МПК шейки левого бедра, г/см ²	0,781±0,108	0,795±0,101	0,422
МПК проксимальной части левого бедра, г/см ²	0,895±0,120	0,109±0,184	0,088

Таблица 3

Уровень OPG, sRANKL и 25(OH)D у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	p
OPG, пг/мл	85,2 [69,1; 103,1]	79,9 [63,4; 92,7]	0,035
sRANKL, пг/мл	3,98 [2,70; 5,45]	2,85 [1,95; 3,82]	<0,001
25(OH)D, нг/мл	18,7±5,49	20,7±6,94	0,057
Статус 25(OH)D Дефицит 25(OH)D, n (%)	51 (70,8%)	38 (55,9%)	0,079
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	19 (26,4%)	21 (30,9%)	0,579
Нормальный уровень 25(OH)D, n (%)	2 (2,8%)	9 (13,2%)	0,028

Уровень OPG в группе дефицита Mg был выше ($p=0,035$), чем в контрольной, с межмедианной разницей 8,34 пг/мл (95% CI: 0,55–15,61 пг/мл). Такой же вектор отличия ($p<0,0001$) показали значения сывороточной концентрации sRANKL, а различия между группами составили 1,26 пг/мл (95% CI: 0,71–1,75 пг/мл).

Необходимо отметить, что важным для оценки цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG является определение соотношения OPG/sRANKL (рис. 1). Не смотря на более высокие уровни обоих цитокинов в сыворотке крови, пациенты с дефицитом Mg демонстрировали соотношение OPG/sRANKL на уровне 22,59 [15,34; 33,71] против 26,01 [19,42; 41,19] в группе женщин, которые не имели дефицита Mg. При этом межмедианная разница составила 4,67 (95% CI: 0,51–8,96) при $p=0,028$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в общей популяции [5], изменение обмена Mg, в том числе его дефицит, у женщин постменопаузального возраста с ХСНсФВ и АГ, ассоциировано с изменением МПК, что было установлено в данном исследовании. Необходимо учитывать, что в большинстве работ оценивались ассоциации магнемии или величины суточного потребления Mg, а не результаты MgTT, с изменением свойств

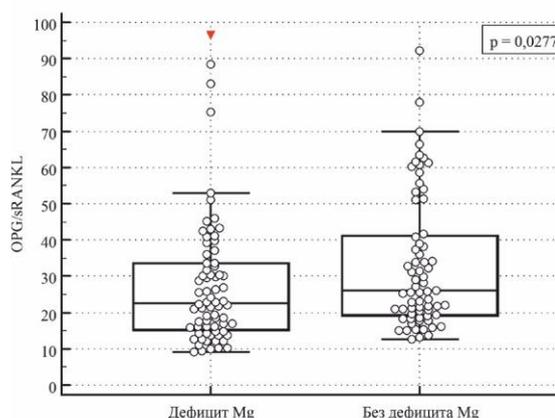


Рис. 1. Диаграмма сравнения значений OPG/sRANKL (Me [Q1; Q3]) у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

кости. Клиническая значимость полученных данных определяется накопленными ранее данными об увеличении риска возникновения сердечно-сосудистой патологии при снижении МПК и/или наличии в анамнезе низкотравматических переломов, что показано в мета-анализе 24 исследований (более 1 млн пациентов со средним сроком наблюдения 5 лет) [6].

Участие Mg в метаболизме костной ткани можно объяснить как его способностью к физиологическому антагонизму кальцию, влиянием на паратиреоидный статус, участием в синтезе активных форм витамина D, так и вмешательством в регуляторные системы, такие как RANK-RANKL-OPG [7]. Полученные нами данные подтверждают, в том числе, экспериментальные исследования Montes de Oca A. [8] и Wu L. [9], в которых было установлено изменение экспрессии OPG в культуре гладкомышечных клеток аорты под воздействием Mg. В свою очередь, повышение уровня OPG на данный момент рассматривается как фактор развития и усугубления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе за счет его влияния на эндотелий сосудов [10]. Данная взаимосвязь может быть обусловлена участием цитокина в функционировании системы TRAIL-OPG, в которой молекулы OPG блокируют связывание TRAIL с таргетными рецепторами R1-R4. В свою очередь сигналинг TRAIL/R1-4 обуславливает множество эффектов, включающих апоптоз поврежденных клеток, блокаду гипериммунной реакции, а также антиатеросклеротический эффект, подразумевающий под собой регуляцию миграции и апоптоза макрофагов, регуляцию апоптоза гладкомышечных клеток, блокирование кальцификации сосудистой стенки, что определяет отрицательную корреляционную связь активности экспрессии лиганда, а также отношения OPG/TRAIL с сердечно-сосудистой смертностью [11]. Таким образом, более высокие ($p < 0,05$) показатели OPG в группе дефицита Mg могут свидетельствовать о большем риске прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Увеличение ($p < 0,05$) экспрессии sRANKL и более низкие ($p < 0,05$) показатели отношения OPG/sRANKL, выявленные у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg, могут свидетельствовать о большей активности остеокластов, которые ответственны за резорбцию костной ткани. Следует отметить, что, кроме ассоциаций с метаболизмом костной ткани известны данные о наличии положительной взаимосвязи ($p < 0,05$) уровня RANKL с тяжестью хронической сердечной недостаточности [12], уровнем натрийуретического пептида, а также обратной корреляции со значениями фракции выброса левого желудочка [13], что определяет значимость результатов, полученных в нашем исследовании. Также высокая экспрессия RANKL может обуславливать кальцификацию сосудистой стенки, приводя к увеличению ее жесткости [14], которая остается одним из независимых факторов риска сердечно-сосудистых исходов.

В нашем исследовании большинство пациентов имели недостаток или дефицит 25(OH)D. Стоит отметить, что в организме человека витамин D обладает плеiotропными эффектами. Наряду с его

ключевой ролью в метаболизме костной ткани, он играет важную роль и в регуляции сердечно-сосудистой системы [15]. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий уровня витамина D, в нашем исследовании было показано увеличение риска ($RR=1,12$; 95% CI: 1,01–1,24; $p=0,027$) выявления недостаточности или дефицита витамина D при наличии дефицита Mg. Стоит отметить, что Mg участвует в процессах синтеза витамина D путем регуляции активности 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы [3], что может объяснить полученные результаты.

Таким образом, полученные данные позволяют допустить возможность влияния дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ как фактора дерегуляции костного обмена, который может быть ассоциирован с ухудшением прогноза течения сердечно-сосудистой патологии.

ВЫВОДЫ

У женщин постменопаузального возраста с ХСНсФВ и АГ на фоне дефицита Mg отмечаются более низкие показатели МПК поясничных позвонков L1-L4 и более высокая частота выявления остеопении ($p < 0,05$). Также женщины с АГ, ХСНсФВ и дефицитом Mg имеют повышенные уровни экспрессии OPG и sRANKL при сниженных показателях индекса OPG/sRANKL ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин с дефицитом Mg реже, чем в контроле, регистрируется нормальный уровень 25(OH)D ($p < 0,05$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2020.
2. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019;(9):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-78-85.
3. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):167-172. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172.
4. Кондаков А. В., Кобылянский А. Г., Тищенко В. Г. Функциональные тесты в клинико-диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;6:16-20.
5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal

Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

6. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089.

7. Mammoli F., Castiglioni S., Parenti S. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):385. Published 2019 Jan 17. doi:10.3390/ijms20020385.

8. Montes de Oca A., Guerrero F., Martinez-Moreno J. M. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e89525. doi:10.1371/journal.pone.0089525.

9. Wu L., Feyerabend F., Schilling A. F., Willumeit-Römer R., Luthringer B. J. C. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater.* 2015;27:294-304. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.042.

10. Pérez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N.. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi:10.1155/2015/564934.

11. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1752854. doi:10.1155/2016/1752854.

12. Leistner D. M., Seeger F. H., Fischer A. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):769-777. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966093.

13. Loncar G., Bozic B., Cvorovic V. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine.* 2010;37(1):148-156. doi:10.1007/s12020-009-9282-z.

14. Kawakami R., Nakagami H., Noma T., Ohmori K., Kohno M., Morishita R. RANKL system in vascular and valve calcification with aging. *Inflamm Regen.* 2016;36:10. Published 2016 Aug 1. doi:10.1186/s41232-016-0016-3.

15. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Экстраклеточные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2015;1:43-54.

REFERENCES

1. Russia in figures. 2020: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2020. p. 550. ISBN 978-5-89476-488-7. (In Russ.).

2. Mailian D. E., Kolomiets V. V. The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(9):78-85. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-78-85. (In Russ.).

3. Mailian D. E., Kolomiets V. V. Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases: recent developments. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):167-172. (In Russ.).

4. Kondakov A. V., Kobylansky A. G., Tischenkov V. G. The functional tests in clinical diagnostic laboratory: the detection of magnesium. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2012;6:16-20. (in Russ) doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172. (In Russ.).

5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43.

5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

6. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089.

7. Mammoli F., Castiglioni S., Parenti S. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):385. Published 2019 Jan 17. doi:10.3390/ijms20020385.

8. Montes de Oca A., Guerrero F., Martinez-Moreno J. M. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e89525. doi:10.1371/journal.pone.0089525.

9. Wu L., Feyerabend F., Schilling A. F., Willumeit-Römer R., Luthringer B. J. C. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater.* 2015;27:294-304. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.042.

10. Pérez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N.. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi:10.1155/2015/564934.

11. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1752854. doi:10.1155/2016/1752854.

12. Leistner D. M., Seeger F. H., Fischer A. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis.

Circ Heart Fail. 2012;5(6):769-777. doi:10.1161/
CIRCHEARTFAILURE.111.966093.

13. Loncar G., Bozic B., Cvorovic V. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine*. 2010;37(1):148-156. doi:10.1007/s12020-009-9282-z.

14. Kawakami R., Nakagami H., Noma T., Ohmori K., Kohno M., Morishita R. RANKL system in vascular

and valve calcification with aging. *Inflamm Regen*. 2016;36:10. Published 2016 Aug 1. doi:10.1186/s41232-016-0016-3.

15. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Mailyan E. A. Extraskeletal vitamin D effects: the role in cardiovascular diseases pathogenesis. *Pain. Joints. Spine*. 25;1:43-54. (In Russ.).

