

# Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D<sub>3</sub>?

О.А. Громова<sup>1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, И.К. Томилова<sup>1</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО  
123557, Москва, Бол. Тишинский пер., д. 26, корп. 16

<sup>2</sup>Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

Кальций – структурообразующий макроэлемент, участвующий в разнообразных физиологических процессах. Нарушения обмена кальция у конкретного пациента увеличивают риск остеопороза, атеросклероза и последующей за атеросклерозом кальцификации артерий. В настоящей работе разбираются молекулярные механизмы действия кальция и его основного синергиста – холекальциферола (витамин D<sub>3</sub>), без которого невозможно осуществление биологических эффектов кальция. Анализируются молекулярные основы антиатеросклеротического действия физиологических доз витамина D<sub>3</sub> и кальция, приводятся данные доказательной медицины. Результаты как фундаментальных, так и клинических исследований указывают на важность совместного назначения кальция и витамина D для патогенетической терапии остеопороза и для профилактики кальцификации артерий.

**Ключевые слова:** кальцификация артерий, остеопороз, витамин D<sub>3</sub>, кальций.

Заголовок настоящей статьи может показаться абсурдным. «Все известно», что «кальций откладывается на стенках сосудов», и поэтому поверхностное мышление приводит к неверным выводам – «кальций опасен для артерий!», «кальций вызывает кальцификацию плаценты» и т. д. То же мышление предлагает и другой, не менее «логичский» вывод: «витамин D<sub>3</sub> – синергист кальция, а если кальций опасен, следовательно, витамин D<sub>3</sub> – не менее опасен!».

Уже более века назад врачи заметили, что у пациентов с остеопорозом чаще встречаются сосудистые заболевания, в том числе кальцификация артерий. Ежедневная клиническая практика показывает, что пациенты, госпитализированные с переломами вследствие остеопороза, гораздо чаще, чем пациенты без остеопороза, страдают от сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт [1]). Остеопороз связан с потерей кальция из костей и с гиподинамией, снижением уровней стероидных гормонов с возрастом, нарушениями всасывания кальция вследствие дисбиозов и процессов старения слизистой ЖКТ, состояния печени и т. д. Клинические исследования показывают, что профилактика и лечение остеопороза успешно осуществляется сочетанным приёмом кальция и витамина D<sub>3</sub>,

значительно уменьшающих риск переломов бедра [2]. При атеросклерозе также происходит накопление нерастворимого осадка кристаллического фосфата кальция на атеросклеротических бляшках даже на ранних стадиях атеросклеротических поражений [3–5].

Следует отметить, что у лиц пожилого возраста по мере развития остеопороза отмечается параллельное усиление проявлений кальцификации сосудов и другие виды патологической компартментализации кальция [6, 7]. Часто принято рассматривать остеопороз и кальцификацию артерий у одного и того же пациента как независимые друг от друга процессы. При этом упускается из виду, что на уровне тканей оба процесса не только стартуют практически одновременно, но и всегда включают значительные нарушения обмена и кальция, и витамина D<sub>3</sub>. Крупномасштабные клинические исследования [8–10], включая результаты 25-летних наблюдений за Фрамингемской когортой [10], указывают на тесную ассоциацию между кальцификацией артерий и остеопорозом как у женщин, так и мужчин. Например, крупномасштабное исследование толщины стенки интимы и плотности люмбарных костей у 2000 человек показало, что толщина стенки интимы (показатель прогрессии атеросклероза) обратно пропорциональна плотности

костей (отражающей состояние кальциевого депо организма,  $p < 0,02$ ) [9].

В настоящей работе вопрос о взаимосвязи кальция, витамина D<sub>3</sub>, остеопороза и кальцификации артерий рассматривается на основе фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и биохимии с использованием данных эпидемиологии, клинической и экспериментальной фармакологии и доказательной медицины.

### Кальций и кальцификация артерий

Как любой микронутриент, кальций необходим организму в строго определенном количестве в физиологических дозах. Выход за пределы физиологически необходимых количеств потребления кальция и его синергиста витамина D<sub>3</sub> как в сторону снижения, так и в сторону повышения приводит к патологии.

Показано, что повышенные уровни фосфата и кальция в плазме крови соответствуют повышенному риску развития ИБС, инсульта и смертности. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), проводившееся более 10 лет и включившее наблюдение за когортой из 15 700 человек, подтвердило, что повышенные уровни кальция (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,07–1,26,  $P = 0,0005$ ) и фосфата (ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,02–1,21,  $P = 0,02$ ) в плазме являются факторами риска вышеуказанных заболеваний [11]. Как правило, в эпидемиологических исследованиях степень коронарной кальцификации определяется с использованием многослойной томографии как сумма баллов по шкале САС (coronary artery calcium). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что более высокие значения этого параметра соответствуют повышенному риску ИБС [12, 13].

Избыток кальция – единственный фактор риска кальцификации изменённых атеросклерозом сосудов [14, 15]. Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [14] включило наблюдения за когортой из 5880 участников 45–84 лет, каждый из которых прошёл компьютерную томографию аорты. Факторами риска кальцификации аорты являлись индекс массы тела, курение, использование антилипидных и антигипертензивных препаратов. Действительно, степень накопления кальция на поверхности аорты коррелировала со степенью тяжести стеноза ( $p < 0,001$ ). Однако от 13 до 18 % пациентов имели тяжёлые формы стеноза (более 75 %) и характеризовались крайне низкой кальцификацией аорты [15]. Поэтому связь между тяжестью стеноза и накоплением кальция в стенках сосуда далеко не очевидна.

Здесь кажется уместным напомнить историю вопроса о применении антагонистов кальцевых каналов (АКА) при атеросклерозе. До 2003 г. в западной литературе было много публикаций о перспективах применения АКА как потенциально антиатеросклеротических препаратов. В самом деле, результаты больших исследований REGRESS (Regression Growth

Evaluation Statin Study), VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) и других указывали на возможность того, что антагонисты кальция могут иметь потенциальный антиатеросклеротический эффект [16]. Однако уже с 2004 г. дискуссии о роли АКА при атеросклерозе полностью прекратились. Возможным объяснением этого, по-видимому, было осознание давно известного в фармакологии факта, что АКА являются аналогами статинов. Статины ингибируют HMG-CoA редуктазу (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазу) – фермент синтеза эндогенного холестерина, необходимого для синтеза стероидных гормонов и для синтеза витамина D [17]. Так как взаимодействия АКА с HMG-CoA редуктазой неспецифичны, блокаторы кальциевых каналов заведомо являются гораздо более слабыми антиатеросклеротическими препаратами, чем статины. Поэтому антиатеросклеротическое действие АКА не имеет ничего общего с гомеостазом кальция.

Не следует также забывать о том, что кальций – эссенциальный элемент. Кальций не только участвует в метаболизме костей, сокращении мышц, свёртывании крови. Кальций также – обязательный компонент («вторичный мессенджер») внутриклеточных сигнальных каскадов, посредством которых эндотелиальные клетки реагируют на все внешние стимулы. Кальций является важным медиатором сигнальных путей как митогенеза, так и апоптоза [18]. Эти сигнальные пути достаточно сложны, вовлекают множество белков-посредников и действуют через систему Ca<sup>2+</sup>-зависимого белка кальмодулина. Исследования показали, что риск сосудистых заболеваний увеличивается как при повышенных, так и при низких уровнях эндотелиального кальция [19].

### Витамин D, атеросклероз и кальцификация артерий

Витамин D – один из главных посредников кальциевого метаболизма. Жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформаций, а затем взаимодействуют со специфическими рецепторами. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового облучения образуется витамин D<sub>3</sub>. В печени витамин D<sub>3</sub> гидроксилируется, превращается в 25-оксихолекальциферол (25-OH-D<sub>3</sub>) при посредстве 25-гидроксилазы. В почках, при их нормальном функционировании, 25-OH-D<sub>3</sub> трансформируется в 1,25-диоксихолекальциферол (1,25-(OH)D<sub>3</sub>), наиболее активную форму витамина, которая переносится в кровяном русле витамином D связывающим белком (VDBP). Биологическое воздействие активной формы витамина осуществляется через связывание с рецептором витамина D (VDR). Рецептор витамина D, подобно эстроген-рецепторам,

является фактором транскрипции, который регулирует синтез белков, вовлечённых в гомеостаз кальция и фосфора [20, 21]. Экспериментальные данные показывают, что физиологические эффекты витамина D включают торможение секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток – процессов, имеющих важное значение для атеросклероза и кальцификации артерий [22].

Эпидемиологические исследования когорт пациентов и здоровых доноров показывают, что дефицит витамина D ассоциируется с повышенным артериальным давлением, атеросклерозом, сахарным диабетом и активацией процессов воспаления [23]. Например, при исследовании 654 пациентов 55–96 лет (средний возраст 75,5 лет) без ИБС, реваскуляризации или инсульта было установлено, что толщина интимы сонной артерии уменьшалась с увеличением в плазме уровня 25-(ОН)-D<sub>3</sub> – одного из основных метаболитов витамина D ( $p = 0,02$ ) [24]. В крупномасштабном исследовании когорты из 16 600 людей старше 18 лет было установлено, что сниженные уровни 25-(ОН)-D<sub>3</sub> соответствовали повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,01–1,36,  $p = 0,03$ ) [25]. Данное исследование отличается от других исследований тщательным анализом данных и достоверным установлением эффектов витамина D вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, сезона, физической активности, индекса массы тела, курения, гипертензии, диабета, повышенных уровней триглицеридов и холестерина, липопротеидов низкой плотности, хронических заболеваний почек и др.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о достаточно узком физиологическом диапазоне потребления витамина D. Выход за рамки этого диапазона (дефицит либо гипервитаминоз D) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Следует различать физиологические (рекомендованные суточные) дозы витамина D<sub>3</sub> и терапевтическое применение витамина D<sub>3</sub>. Каждодневный и длительный приём витамина D<sub>3</sub> в физиологических дозах является нормой питания и абсолютно необходим для долговременной профилактики сосудистой патологии и остеопороза. В то же время при терапевтическом приёме кратковременными курсами дозировка может значительно превышать рекомендованные уровни в 200–600 МЕ/сут [27]. Например, после трёхмесячного приёма в дозе 3000 МЕ/сут с целью компенсации гиповитаминоза D, у пациентов наблюдалось уменьшение стеноза артерий и увеличение уровней лептина (гормона, регулирующего метаболизм жировой ткани) [28]. В целом, вопрос дозировки витамина D для профилактики и терапии сосудистых заболеваний остаётся открытым. Индивидуально некоторым пациентам, вероятно, могут назначаться несколько повышенные дозы витамина D<sub>3</sub>,

однако в физиологических дозах они необходимы практически каждому, особенно в период низкой инсоляции.

### Физиология атеросклероза и кальцификации артерий

К общим механизмам патогенеза остеопороза и сосудистых заболеваний относятся хроническое воспаление (например, при ревматоидном артрите), окисление липидов и активные формы кислорода, курение, сахарный диабет, дефицит эстрогенов, гиповитаминозы С, D, К и почечная недостаточность. Исследования с использованием комплексных неинвазивных методов, таких как электронно-лучевая, мультidetекторная компьютерная томография, показали, что кальцификация сосудов может возникнуть в результате двух патологических процессов: атеросклероза и васкулярной оссификации. Атеросклероз (происходящий, как правило, в интима сосуда) соответствует пассивной кальцификации и включает пассивные отложения кальция вследствие некротических и апоптотических поражений на поздних стадиях формирования атеросклеротических бляшек. Оссификация сосудов (как правило, медиальная область) рассматривается как активная кальцификация в результате процессов, имеющих некоторое сходство с остеогенезом [1].

Пассивная кальцификация предполагает, что кальций и неорганический фосфат-анион образуют нерастворимый осадок фосфатов кальция при дегенерации ткани, обусловленной воспалением с последующим некрозом. Этот процесс усиливается макрофагами. Существует несколько потенциальных ингибиторов кальцификации, которые могут действовать локально или системно. К ним относятся матриксный Gla-белок (ген MGP), витамин-К-зависимый ингибитор кальцификации, действующий в районе атеросклеротических бляшек, и фетуин-А, усиливающий фагоцитоз минеральных осадков [29].

Активная кальцификация (оссификация) подтверждается (1) гистологическими образованиями, напоминающими костную ткань, (2) наличием в зоне кальцификации остеобласт-подобных и остеокласт-подобных клеток и (3) повышенными уровнями секреции белков-маркёров кости в зоне артериальной кальцификации. Вероятно, васкулярная оссификация протекает по аналогии с процессом формирования костей и включает дифференциацию плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток в остеобласт-подобные клетки, которые минерализуют внеклеточный матрикс [30]. Активной кальцификации препятствуют факторы, подавляющие остеогенную дифференцировку стволовых клеток. Отметим, что активная кальцификация артерий является более тяжёлой стадией кальцификации, обусловленной как генетическим фоном пациента, так и степенью прогрессии атеросклероза.

Таблица 1. Гены, регулируемые рецептором витамина D

Ген	Название белка	Функция	VDR
COX1	Циклооксигеназа 1	Синтез простаглицлина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Абсорбция кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровяное русло	+
OC	Остеокальцин	Минерализация кости, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	+/-
REN	Ренин	Регуляция артериального давления	-
CYP7A1	Холестерин гидроксилаза	Синтез желчных кислот	-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Деградация 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	+
CYP27B1	25(OH) D <sub>3</sub> гидроксилаза	Синтез 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	-
HDAC	Гистон деацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок инсулин-подобного фактора роста	Усиливает действие инсулин-подобного фактора роста	+
PPARD	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

**Примечание:** (+) – увеличение экспрессии, (-) – уменьшение экспрессии, (+/-) – модуляция экспрессии в зависимости от дополнительных условий

Витамин D направляет кальций в ткани костей, поэтому в случае активной кальцификации у данного пациента следует с осторожностью относиться к дозировке препаратов кальция и витамина D.

### Витамин D и молекулярные механизмы кальцификации артерий

Управляя гомеостазом кальция, витамин D может способствовать остановке и пассивной, и активной кальцификации артерий. Особое внимание следует обратить на экспериментальные и биохимические исследования влияния витамина D на экспрессию генов и на результаты исследований трансгенных моделей животных с делециями определённых генов, вовлечённых в метаболизм костной ткани.

Как было отмечено выше, витамин D обладает гормоноподобным действием и через взаимодействие с одноимённым рецептором участвует в регуляции транскрипции сотен генов. Исследования влияния витамина D на экспрессию генов [31, 32] позволили установить список генов, на основе которых синтезируются белки, обеспечивающие характерные биологические эффекты витамина (табл. 1). Гены и соответствующие белки, имеющие наиболее вероятное отношение к липидному метаболизму, атеросклерозу и кальцификации артерий, рассмотрены ниже более подробно.

Основными витамин-D-зависимыми регуляторами гомеостаза кальция являются ионный канал TRPV6, кальбиндин, остеокальцин и остепонтин. TRPV6 отвечает за адсорбцию кальция в ворсинчатом эпителии кишечника [33]; кальбиндин транспортирует кальций через энтероциты к базолатеральной стороне энтероцита, где кальций секретируется в кровяное русло посредством кальциевых насосов. Остеокальцин и остепонтин способствуют закреплению остеоцитов на поверхности кости и необходимы для направления потоков кальция в кальциевое депо костной ткани. Уровни остеокальцина, как известно, отража-

ют минеральную плотность кости [34]. Кроме того, остепонтин вовлечён в синтез и секрецию  $\gamma$ -интерферона и интерлейкинов IL-10 и IL-12 [35].

Другие гены, активируемые рецептором витамина D (табл. 1), оказывают положительное воздействие на липидный метаболизм и вазодилатацию, тем самым способствуя уменьшению риска атеросклероза и связанной с ним кальцификации артерий. Витамин D<sub>3</sub> стимулирует синтез противовоспалительного простаглицлина в сосудистых гладкомышечных клетках через активацию транскрипции циклооксигеназы без изменения активности фосфолипазы A2 [36]. Активация рецептора витамина D тормозит избыточный синтез 7-альфа холестерин-гидроксилазы (ген CYP7A1), что приводит к нормализации синтеза желчных кислот в гепатоцитах человека [37]. Витамин D способствует снижению активности транскрипции ренина – основного медиатора ренин-ангиотензиновой системы регуляции артериального давления [38]. Нормальная обеспеченность витамином D – признанный фактор нормализации артериального давления.

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является одним из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканями. При дефиците IGF или снижении его активности жировая ткань начинает преобладать над мышечной. В результате ускоряются процессы атеросклероза и кальцификации. Витамин D стимулирует синтез IGF-связывающих белков (IGFBP), продлевающих период полураспада IGF, тем самым усиливая антиатеросклеротические эффекты этого фактора роста. Исследования показали, что витамин D усиливает транскрипцию генов IGFBP1, IGFBP3 и IGFBP5. Сывороточные уровни IGF-1 и IGFBP-3 были измерены у 96 пациентов с периферической болезнью артерий и у 89 добровольцев. У пациентов были найдены более низкие уровни белка IGFBP-3 ( $p < 0,01$ ), так что IGFBP-3 действительно связан с торможением процесса атеросклероза [39].

**Таблица 2. Экспериментальные исследования с делециями генов и соответствующие генетически обусловленные заболевания человека [1]**

Ген	Белок	Делеция гена у мышей	Заболевания человека
MGP	Матричный Gla-белок	Оссификация хряща, артериальная кальцификация	Синдром Кейтеля (OMIM 245150)
OPN	Остеопонтин	Усиление артериальной кальцификации у мышей с делецией гена MGP	Нарушения образования дентина (OMIM 125490)
AHSG	Фетуин-А	Почечная недостаточность, повсеместная кальцификация, в том числе артерий	Может регулировать набор жировой массы (OMIM 138680). Это не заболевание
Smad6	Сигнальный белок Smad6	Гиперплазия клапана сердца, оссификация артерий	–
KL	Клото	Остеопороз, атеросклероз, артериальная кальцификация	Риск ИБС, кальциноз (OMIM 604824)

**Примечание.** Приведены коды заболеваний по базе данных генетических заболеваний человека (OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

Не менее интересно отметить, что витамин D активирует синтез белка PPAR-дельта (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип  $\delta$ ), способствующего выведению избытка холестерина [40]. Белок PPAR- $\delta$  активирует процессы бета-окисления жирных кислот, т. е. активация синтеза PPAR- $\delta$  витамином D<sub>3</sub> приводит к снижению интенсивности атеросклеротических процессов. Исследования 2000 пациентов с ИБС и здоровых контролей [41] показали, что полиморфизмы гена PPAR $\delta$  определяют плазменные уровни липидов и тяжесть коронарного атеросклероза. Таким образом, витамин D<sub>3</sub> способствует активации нескольких важнейших факторов транскрипции антиатеросклеротических и вазодилаторных факторов.

Естественно, что рассмотренные в табл. 1 гены являются далеко не полным списком генов, транскрипция которых модулируется рецептором витамина D. Дополнительным источником информации являются исследования экспериментальных моделей кальцификации с делециями определённых генов.

Результаты исследований трансгенных животных с делециями генов, вовлечённых в регуляцию гомеостаза кальция в костях, предоставили важные детали молекулярных механизмов, посредством которых может осуществляться кальцификация артерий по активному и пассивному механизмам (см. ранее) [1]. Результаты суммированы в табл. 2, в которой также проводится сравнение с известными на сегодняшний день редкими моногенными заболеваниями человека, связанными с нарушениями кальциевого обмена. Далее приводится более подробное рассмотрение соответствующих белков, участвующих в защите от кальцификации артерий, и их взаимосвязь с витамином D.

Матричный Gla белок (ген MGP) содержит остатки гамма-карбокси-глутаминовой аминокислоты (GLA), благодаря которым обладает высоким сродством к гидроксипатиту костей [29]. Решающую роль MGP для костного и хрящевого метаболизма подчёркивают исследования мышей с делецией гена, у которых наблюдалась повсеместная оссификация хряща и артериальная кальцификация. Важно отметить, что экспрессия гена MGP регулируется ря-

дом факторов, в том числе производными витамина А, витамином D и внеклеточным кальцием [42].

Остеопонтин – неколлагеновый белок внеклеточной матрицы костей, который связывается с интегринами и имеет решающее значение для миграции остеокластов к сайтам резорбции костей [43]. Остеопонтин улучшает связывание остеокластов и тормозит апоптоз эндотелиальных клеток. Делеции гена в эксперименте связаны с усилением кальцификации артерий; полиморфизмы гена были ассоциированы с артериальной кальцификацией у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом [44]. Витамин D модулирует экспрессию гена остеопонтина [45].

Фетуин циркулирует в сыворотке крови и служит в качестве ингибитора осаждения кальция и неорганического фосфата на стенках сосудов [46]. Фетуин также стимулирует фагоцитоз, способствуя, таким образом, удалению уже образовавшихся нерастворимых остатков кальция. Экспериментальные модели с делецией гена фетуина А показали хроническую почечную недостаточность на фоне повсеместной сосудистой кальцификации [47]. Низкие уровни фетуина в сыворотке могут предрасполагать пациентов с хронической почечной недостаточностью к кальцификации артерий [48]. Низкие уровни фетуина также обуславливают прогрессирование атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы [49]. Пока не имеется данных о влиянии витамина D на экспрессию фетуина.

Клото – белковый гормон, общий биологический эффект которого может быть условно описан как «подавление старения» [50]. Известны две формы белка Клото – мембранная и секреторируемая. Мембранная форма образует комплекс с факторами роста фибробластов, что усиливает выделение фосфата в моче. Секреторируемая форма белка регулирует многочисленные гликопротеины на поверхности клеток, включая рецепторы факторов роста, в том числе факторов роста инсулина (IGF) [51].

Мыши с целевыми делециями гена Клото обладали более короткой продолжительностью жизни и, что характерно, демонстрировали многие особенности преждевременного старения, в том числе бесплодие,

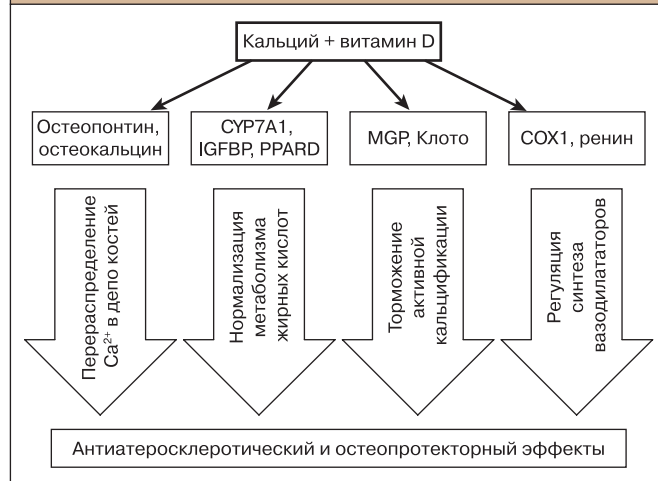
атрофию вилочковой железы, старение кожи, уменьшение количества клеток Пуркинье, физическую инертность, эмфизему лёгких, тяжёлый остеопороз и прогрессирующий атеросклероз с медиальной кальцификацией. Сосудистые нарушения у трансгенных животных полностью исчезали при генной терапии посредством внедрения в организм животного гена Клото [52]. Генетический полиморфизм в промоторной области гена Клото (G395A) ассоциирован с минеральной плотностью костей у женщин в постменопаузе и влияет на риск развития ИБС [53]. Рецептор витамина D связывает 1,25-дигидроксивитамин-D<sub>3</sub> и регулирует транскрипцию гена Клото [54], тем самым замедляя кальцификацию артерий.

Таким образом, результаты проведённого анализа указывают на конкретные механизмы, осуществляющие комплексное воздействие витамина D на замедление процессов кальцификации артерий (см. рисунок). Во-первых, витамин D направляет потоки кальция в депо костей (остеокальцин, остеопонтин), тем самым способствуя удалению избытка кальция из плазмы и одновременно – профилактике патологической кальцификации сосудов. Во-вторых, витамин D активирует гены, белки которых (7-альфа холестерин-гидроксилаза, связывающие белки инсулиноподобного фактора роста, активированный рецептор дельта пролифераторов пероксисом) способствуют нормализации метаболизма жирных кислот. В-третьих, витамин D модулирует транскрипцию генов, вовлечённых в активную кальцификацию (матричный Gla белок, остеопонтин, Клото), замедляя патологические процессы, ведущие к кальцификации артерий. В-четвертых, витамин D регулирует синтез вазодилаторов (увеличение простациклина, уменьшение ренина). Все эти эффекты способствуют профилактике кальцификации и сужению артерий, а следовательно, снижают риск тромбирования сосудов.

### Препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> – средства для терапии и профилактики кальцификации артерий?

Для профилактического назначения при опасности развития кальциевого дефицита хорошо подходят комплексные кальциевые препараты с невысокой дозировкой кальция и дополненные потенциаторами его обмена и усвоения. Установленная в РФ потребность в кальции и витамине D<sub>3</sub> у лиц старше 60 лет составляет 1200 Ca<sup>2+</sup> мг/сут и 600–800 МЕ/сут соответственно. В пожилом возрасте очень важно выбрать приемлемую форму препарата кальция. Дело в том, что многие таблетированные формы препаратов кальция отличаются довольно высокой твёрдостью, и это делает их употребление затруднительным у лиц пожилого возраста. Кроме того, при разжёвывании такие формы обладают абразивными свойствами и способствуют повреждению эмали зубов. Поэтому

**Рисунок. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на торможение кальцификации артерий: CYP7A1, 7-альфа холестерин-гидроксилазы; IGFBP, связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; PPARD, активированный рецептор пролифераторов пероксисом тип д; MGP, матричный Gla белок; Клото – ген клото; COX1 – циклооксигеназа 1**



для пожилых пациентов и пациентов со «слабой» эмалью зубов предпочтительно использовать препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> в форме таблеток для рассасывания (например, Натекаль D<sub>3</sub>). Натекаль D<sub>3</sub>, препарат кальция и витамина D в форме таблеток для рассасывания, не только не проявляет абразивные свойства, но и создаёт высокие концентрации кальция и его синергиста витамина D в слюне.

О том, что низкое содержание кальция в слюне является риском развития кариеса, известно по меньшей мере 80 лет [55]. Поддержание достаточной концентрации кальция в слюне является важным профилактическим мероприятием, защищающим от развития кариеса и пародонтоза, повышающим срок службы постоянных зубных протезов. Например, использование жевательных резинок с повышенным содержанием кальция способствует реминерализации повреждённых эмали [56].

Может показаться парадоксальным, но поддержание достаточных концентраций кальция в слюне также способствует терапии атеросклероза по физиологическому механизму, независимо от рассмотренных выше молекулярных механизмов кальция и витамина D. Дело в том, что кариес зубов неразрывно связан с минеральным обменом – обеспеченностью кальцием, магнием, пиридоксином, цинком, фтором. Этот патологический процесс проявляется деминерализацией и последующим разрушением твёрдых тканей зуба с образованием дефекта в виде полости. Эмаль зуба повреждается при действии на зубы молочной и пировиноградной кислот, образующихся вследствие ферментации моно- и дисахаридов микроорганизмами зубного налёта. По мере развития кариеса бактерии всё глубже и глубже проникают в ткани зуба, разрушают дентин и попадают в кровяное

русло. Адсорбируясь на эндотелии сосудов, эти бактерии способствуют росту атеросклеротических бляшек, поэтому поддержание достаточных уровней кальция в слюне способствует профилактике кариеса и уменьшению количества бактерий. Так как кариес связан с повышенным риском атеросклероза и ИБС [57], поддержание достаточных уровней кальция в слюне также способствует снижению риска склерозирования артерий.

### Заключение

При современном стиле жизни (гиподинамия, недостаточная инсоляция, нерациональное питание: гиперфосфорные продукты – сосиски, колбасы; недостаточное потребление свежей зелени, недостаток кальция, витамина D и т. д.) риск остеопороза и риск кальцификации артерий резко возрастает. Терапия и профилактика остеопороза препаратами кальция и его основного синергиста витамина D общепризнана. В то же время применение этих препаратов для терапии и профилактики кальцификации артерий всё ещё считается каким-то «табу» среди некоторых врачей. В настоящей работе была проанализирована взаимосвязь между кальцификацией артерий, остеопорозом и биологическими эффектами витамина D. Анализ позволил установить молекулярные механизмы, посредством которых осуществляется защитное влияние витамина D, тормозящее процессы атеросклероза и кальцификации артерий. В целом, результаты проведённого анализа указывают на то, что вовсе не кальций влияет на риск развития остеопороза и атеросклероза, а дисбаланс кальция в организме, особенно на фоне дефицита витамина D<sub>3</sub>. Следует ещё раз подчеркнуть, что антиатеросклеротический и остеопротективный эффекты относятся именно к сочетанному приёму и кальция, и витамина D. Препараты кальция без витамина D не будут способствовать физиологическому распределению кальция в организме и могут приводить к усилению кальцификации сосудов. Очевидно и другое: приём витамина D на фоне дефицита кальция также не будет эффективно восстанавливать кальциевый гомеостаз. Сочетанный приём кальция и витамина D будет способствовать как накоплению кальция в депо костей, так и уменьшению риска кальцификации артерий. Вместе с тем очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований для разработки индивидуальных профилактических и лечебных доз препаратов кальция и витамина D для предупреждения развития кальцификации сосудов.

#### Литература

- Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M. et al. Vascular calcification and osteoporosis from clinical observation towards molecular understanding // *Osteoporos Int.* 2007; 18(3): 251–9.
- Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women // *N Engl J Med.* 1992 Dec 3; 327(23): 1637–42.
- Detrano R., Molloy S. Radiographically detectable calcium and atherosclerosis: the connection and its exploitation // *Int J Card Imaging.* 1992; 8(3): 209–215.
- Naylor W.G. Calcium, calcium antagonism, atherosclerosis, and ischemia // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19 Suppl 2: S17–S21.
- Phair R.D. Cellular calcium and atherosclerosis: a brief review // *Cell Calcium.* 1988; 9(5–6): 275–284.
- Moon J., Bandy B., Davison A.J. Hypothesis: etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? // *J Am Coll Nutr.* 1992; 11(5): 567–583.
- Leli C., Pasqualini L., Vaudo G., Gaggioli S., Scarponi A.M., Mannarino E. Carotid intima-media thickness and bone turnover: the role of C-terminal telopeptide of type I collagen // *Intern Emerg Med.* 2010; 5(2): 127–34.
- Schulz E., Arfai K., Liu X. et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9): 4246–4253.
- Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study // *Atherosclerosis.* 2010; 209(1): 283–9.
- Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study // *Calcif Tissue Int.* 2001; 68(5): 271–276.
- Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am Heart J.* 2008; 156(3): 556–563.
- Pessana F., Armentano R., Chironi G. et al. Subclinical atherosclerosis modeling: Integration of coronary artery calcium score to Framingham equation / *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009: 5348–5351.
- Thompson G.R., Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor // *Lancet.* 2004; 363(9408): 557–559.
- Owens D.S., Katz R., Takasu J. et al. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am J Cardiol.* 2010; 105(5): 701–708.
- Rosen B.D., Fernandes V., McClelland R.L. et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(10): 1175–1183.
- Simon A., Levenson J. Effects of calcium channel blockers on atherosclerosis: new insights // *Acta Cardiol.* 2002; 57(4): 249–255.
- Block L.H., Buhler F.R. Atherosclerosis, cell motility, calcium, and calcium-channel blockers // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19 Suppl 2: S1–S3.
- Hajnóczky G., Csordás G., Das S. et al. Mitochondrial calcium signalling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake in apoptosis // *Cell Calcium.* 2006 Nov–Dec; 40(5–6): 553–60.
- Plank M.J., Wall D.J., David T. Atherosclerosis and calcium signalling in endothelial cells // *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 91(3): 287–313.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. Геотар-Мед, М., 2008. 936 с.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Физиологическая модель взаимосвязи витамина D<sub>3</sub> с онкологическими заболеваниями и данные доказательной медицины // *Трудный пациент.* 2008. № 11. С. 21–26.
- Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification // *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18(1): 41–46.
- Mertens P.R., Muller R. Vitamin D and cardiovascular risk // *Int Urol Nephrol.* 2010; 42(1): 165–71.
- Reis J.P., von Muhlen D., Michos E.D. et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2009; 207(2): 585–90.
- Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency

- is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Atherosclerosis*. 2009; 205(1): 255–60.
26. Hsu J.J., Tintut Y., Demer L.L. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5): 1542–7.
  27. Moats C., Rimm E.B. Vitamin intake and risk of coronary disease: observation versus intervention // *Curr Atheroscler Rep*. 2007; 9(6): 508–514.
  28. Tarcin O., Yavuz D.G., Ozben B. et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10): 4023–30.
  29. Shanahan C.M. Mechanisms of vascular calcification in renal disease // *Clin Nephrol*. 2005; 63(2): 146–157.
  30. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D. et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocr Rev*. 2004; 25(4): 629–672.
  31. Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D. et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> target genes // *Mol Endocrinol*. 2005; 19(11): 2685–95.
  32. Carlberg C., Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling // *Anti-cancer Res*. 2009; 29(9): 3485–3493.
  33. Peng J.B., Chen X.Z., Berger U.V. et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption // *J Biol Chem*. 1999; 274(32): 22739–22746.
  34. Owen T.A., Aronow M., Shalhoub V. et al. Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix // *J Cell Physiol*. 1990; 143(3): 420–430.
  35. Staal A., van Wijnen A.J., Birkenhager J.C. et al. Distinct conformations of vitamin D receptor/retinoid X receptor- $\alpha$  heterodimers are specified by dinucleotide differences in the vitamin D-responsive elements of the osteocalcin and osteopontin genes // *Mol Endocrinol*. 1996; 10(11): 1444–1456.
  36. Wakasugi M., Noguchi T., Inoue M. et al. Vitamin D<sub>3</sub> stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells // *Prostaglandins*. 1991; 42(2): 127–136.
  37. Han S., Chiang J.Y. Mechanism of vitamin D receptor inhibition of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene transcription in human hepatocytes // *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3): 469–78.
  38. Shi Q., Gross K.W., Sigmund C.D. Retinoic acid-mediated activation of the mouse renin enhancer // *J Biol Chem*. 2001; 276(5): 3597–603.
  39. Brevetti G., Colao A., Schiano V. et al. IGF system and peripheral arterial disease: relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(6): 894–900.
  40. Vratsis C.L., Van der Velde A.E., Van den Oever K. et al. PPAR $\delta$  activation leads to increased trans intestinal cholesterol efflux // *J Lipid Res*. 2009.
  41. Chen S., Tsybouleva N., Ballantyne C.M. et al. Effects of PPAR $\alpha$ , gamma and delta haplotypes on plasma levels of lipids, severity and progression of coronary atherosclerosis and response to statin therapy in the lipoprotein coronary atherosclerosis study // *Pharmacogenetics*. 2004; 14(1): 61–71.
  42. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11(5): 455–461.
  43. Gravalles E.M. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system // *J Clin Invest*. 2003; 112(2): 147–149.
  44. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D., Ingram R.T. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis // *J Clin Invest*. 1994; 94(4): 1597–1604.
  45. Christakos S., Dhawan P., Benn B. et al. Vitamin D: molecular mechanism of action // *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1116: 340–348.
  46. Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of calciprotein particles // *J Biol Chem*. 2003; 278(15): 13333–41.
  47. Jahnen-Dechent W., Schafer C., Ketteler M., McKee M.D. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification // *J Mol Med*. 2008; 86(4): 379–89.
  48. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *Lancet*. 2003; 361(9360): 827–833.
  49. Pertosa G., Simone S., Ciccone M. et al. Serum fetuin A in hemodialysis: a link between derangement of calcium-phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis? // *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(3): 467–74.
  50. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science*. 2005; 309(5742): 1829–33.
  51. Kuro-o M., Klotho // *Pflugers Arch*. 2010; 459(2): 333–343.
  52. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*. 1997; 390(6655): 45–51.
  53. Imamura A., Okumura K., Ogawa Y. et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese // *Clin Chim Acta*. 2006; 371(1–2): 66–70.
  54. Haussler M.R., Haussler C.A., Whitfield G.K. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes to mediate healthful aging // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 373(1–2): 1237.
  55. Horton K., Marrack J., Price I. The relation of calcium in the saliva to dental caries // *Biochem J*. 1929; 23(5): 1075–8.
  56. Cai F., Shen P., Walker G.D. et al. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium // *J Dent*. 2009 Oct; 37(10): 763–8.
  57. Mattila K.J. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. 1993 Dec; 14 Suppl K: 51–3.

### Is it possible to prevent vessel calcification using calcium and vitamin D<sub>3</sub>?

**O.A. Gromova<sup>1</sup>, I.Yu. Torshin<sup>1</sup>, I.K. Tomilova<sup>1</sup>, E.V. Oshchepkova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Russian Satellite Center of UNESCO Institute of microelements Bol. Tishinsky lane, 26, 16, Moscow, 123557

<sup>2</sup>Russian Cardiological Research and Production Center 3d Cherepkovskaya st. 15A, Moscow, 121552

Calcium is one of the main macroelements involved in various physiological processes. Calcium metabolism disorders are associated with increasing of osteoporosis, atherosclerosis and atherosclerotic artery calcification risks. This work analyses molecular mechanisms of calcium and its main synergist – cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) action. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium anti-atherosclerotic action is discussed. Authors conclude that it is important to use both calcium and cholecalciferol in osteoporosis pathogenetic treatment and in vessel calcification prevention as well.

**Keywords:** artery calcification, calcium, osteoporosis, vitamin D<sub>3</sub>.