

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.357.03:616.71-007.234

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.06

## Статины и остеопороз

*В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией, e-mail: v\_kash@mail.ru;

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

В обзоре представлены данные о связи остеопенического синдрома с дислипидемией и коронарным атеросклерозом. Обсуждены возможные молекулярные механизмы реализации эффектов статинов в отношении влияния на минеральную плотность костной ткани. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database).

*Ключевые слова:* остеопороз; атеросклероз; статины; минеральная плотность костной ткани; переломы.

## Statins and osteoporosis

*V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, O.N. Khryachkova<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

<sup>2</sup> Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Kashtalap Vasily Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory, e-mail: v\_kash@mail.ru;

Khryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Research Associate;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

The review presents the data on the relationships of osteopenic syndrome with dyslipidemia and coronary atherosclerosis. The possible molecular mechanisms of realization of the effects of statins in regard to the bone mineral density were discussed. For a compilation of the review article we used the available materials from foreign library databases (Library's MEDLINE/PubMed database).

*Keywords:* osteoporosis; atherosclerosis; statins; bone mineral density; fractures.

---

Настоящий обзор посвящен связи остеопенического синдрома с сердечно-сосудистыми заболеваниями (дислипидемией и атеросклерозом) и существующим представлениям о влиянии статинов на риск развития остеопороза и его осложнений, а также о возможных механизмах реализации таких эффектов.

В связи с общим постарением населения в развитых странах увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и остеопороза [1, 2].

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения, поскольку приводит к развитию патологических переломов костей, ранней инвалидизации и смерти [3].

Считается, что остеопенический синдром — процесс деминерализации костной ткани с высоким риском развития патологических переломов — проблема женщин с постменопаузальным синдромом и мужчин сенильного возраста. Однако имеются данные 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 [4]. 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 [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз, который называют «безмолвной эпидемией», занимает четвертое место по распространенности после болезней системы кровообращения, онкологических заболеваний и сахарного диабета [6].

В настоящее время в мире около 200 млн человек страдают остеопорозом [7]. Считается, что к 2025 г. остеопороз приведет к развитию более 3 млн патологических переломов, и затраты на их лечение составят более 25,3 млрд долларов [8]. Пандемия остеопороза сравнима по охвату только с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

Дискутируется наличие связи между снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и дислипидемией (высокими концентрациями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови), что, однако, признают не все авторы [9–12]. Доказательством в пользу такой связи могут быть наблюдения о том, что снижение МПКТ у пожилых может быть вызвано в том числе диетой, богатой животными жирами, что приводит и к развитию дислипидемии [13].

Существует так называемая липидная гипотеза остеопороза, позиционирующая

ведущую роль окисленных липопротеинов низкой плотности в формировании остеопороза [14], не подтвержденная, однако, данными крупных рандомизированных исследований. Результаты клинических исследований по оценке ассоциации параметров липидограммы с клиническими осложнениями остеопороза — переломами весьма противоречивы.

В перекрестном исследовании Т. Yamaguchi et al. оценивалась связь параметров липидограммы крови с наличием переломов позвоночника у 214 женщин в постменопаузе. Выявлено, что уровень триглицеридов был значительно ниже у пациенток с наличием переломов, чем у больных без таковых [15].

Таким образом, можно сделать вывод, что не все параметры липидограммы одинаково связаны с риском переломов у пациентов с остеопорозом. Есть исследования, позволяющие считать триглицериды протективным фактором в отношении этого осложнения.

По поводу других показателей липидограммы (общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности) все не так однозначно: два исследования показывают разные результаты в отношении липопротеинов высокой плотности — протективный и негативный эффект в отношении переломов [10, 16].

В проспективном популяционном 6-летнем наблюдательном исследовании 27 159 пациентов в возрасте 25–98 лет в муниципалитете Tromsø выявлено, что высокий уровень липопротеинов высокой плотности связан с повышенным риском переломов у женщин (относительный риск 1,12; 95% доверительный интервал 1,05–1,21), в то время как высокие значения триглицеридов снижали такой риск (относительный риск 0,83; 95% доверительный интервал 0,70–0,99) [16]. Высокий уровень общего холестерина по результатам двух исследований может рассматриваться как протективный [17, 18] либо негативный фактор, связанный с ри-

ском развития переломов, как было показано в одном из исследований [19].

С другой стороны, некоторые нерандомизированные эпидемиологические исследования показали наличие положительной корреляции между сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе которых лежит дислипидемия, и риском развития остеопороза и патологических переломов, особенно у пожилых пациентов [4, 20, 21].

Связь мультифокального атеросклероза с проявлениями остеопенического синдрома и остеопороза вызывает меньше дискуссий и доказана на примере пациенток в постменопаузальном периоде и у мужчин старше 80 лет [22]. Недавние исследования убедительно показали связь остеопенического синдрома с тяжестью коронарного атерокальциноза и некоторыми показателями, характеризующими дислипидемию (низкими значениями липопротеинов высокой плотности) у пациентов мужского пола до 75 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [23].

В исследовании J.A. Cauley et al., где также участвовали только мужчины, показана связь патологических переломов и параметров, характеризующих системное воспаление (концентрации интерлейкинов-6, 10, фактора некроза опухолей  $\alpha$  и С-реактивного белка) только у пациентов старческого возраста [24].

Не случайно в рекомендациях Американской ассоциации сердца в качестве дополнительных факторов в пользу назначения статинов у пациентов низкого и среднего риска имеются показатели высокочувствительного С-реактивного белка 2 мг/л и более и шкалы коронарного кальциноза (САС – coronary artery calcium) 300 единиц Агатстона и более (или 75-я перцентиль для возраста, пола и этнической принадлежности) [25]. Эти факторы не учитываются в традиционных шкалах оценки риска, но значимо ассоциируются с отдаленным неблагоприятным риском.

В настоящее время статины признаны в качестве основных медикаментозных

препаратов для коррекции дислипидемий и снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов старше 18 лет [26, 27].

Следует отметить, что мнения по поводу возможных благоприятных эффектов статинов в отношении метаболизма костной ткани в литературе весьма противоречивы. Достаточно большое количество клинических и экспериментальных исследований показали, что назначение холестеринснижающей терапии статинами может также позитивно влиять на риск переломов, ассоциированных с остеопорозом, другие авторы относятся скептически к возможности такой связи [28–30].

В экспериментальном исследовании L. Dai et al. показано, что применение симвастина на животной модели остеопороза показало значительное улучшение механических параметров и микроархитектуры костной ткани [31]. Авторы рассматривают такие результаты как доказанный антиостеопоротический эффект изучаемого статина за счет, как предполагается, усиления пролиферации и дифференциации остеобластов.

Еще в одном исследовании показаны содружественные благоприятные эффекты статинов и бисфосфонатов в отношении архитектоники костной ткани, опосредованные влиянием на метаболизм мевалоновой кислоты [32].

В метаанализе четырех крупных исследований, выполненном D.C. Bauer et al., отмечено, что у женщин в постменопаузе, принимающих статины, менее выражен риск переломов, связанных с остеопорозом, по сравнению с таковыми, не принимающими эту группу препаратов [33], однако последующих рандомизированных исследований по этому поводу не проводилось.

Другие авторы в своем метаанализе определили, что прием статинов связан со снижением риска патологических переломов только в исследованиях случай-контроль, но не в проспективных и рандомизированных исследованиях [34].

В исследовании В. Uzzan et al. отмечено значимое влияние приема статинов на параметры МПКТ, однако в этом исследовании не оценивалась частота переломов у пациентов обеих групп [35].

В обзоре рандомизированных исследований, выполненном J. Yue et al., не выявлена ассоциация между приемом статинов и снижением частоты переломов и улучшением показателей МПКТ [36]. Однако в метаанализе работ, относящихся к более позднему времени (5 исследований случай-контроль, 6 когортных исследований, 4 рандомизированных протокола), было выявлено, что прием статинов значимо повышает МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости [37].

Имеются и противоположные результаты исследований. Так, в крупном проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании, в котором 626 женщин в постменопаузе из США принимали различные дозы аторвастатина или плацебо, через 52 нед наблюдения не было выявлено различий между группами по параметрам МПКТ, что не позволило авторам позиционировать статины в качестве средства профилактики остеопороза и его осложнений [38].

В отношении возможных механизмов реализации благоприятного эффекта статинов на костную ткань все достаточно дискуссионно. Например, хорошо известно, что в экспериментальных исследованиях статины показали возможность стимулирования остеогенеза посредством повышения экспрессии и синтеза костного морфогенетического протеина-2 (BMP-2) и остеокальцина [28, 39].

В других исследованиях показано, что статины могут иметь значительный антирезорбционный эффект в отношении костной ткани, вмешиваясь в процесс дифференцировки остеокластов [40].

Ряд исследователей отмечают у пациентов пожилого возраста связь приема статинов на фоне нормальной концентрации витамина D со снижением риска развития ос-

теопороза [41, 42]. Так, в исследовании J.L. Hernández et al. показано, что у женщин в постменопаузе, принимавших статины и характеризующихся нормальной концентрацией витамина D в крови (более 20 нг/мл), МПКТ была выше, а также были менее выраженными биохимические проявления остеопороза (оценивались по концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа) по сравнению с пациентками, не принимавшими статины и с низкой концентрацией витамина D в крови [43]. Это позволило авторам сделать вывод об однонаправленном действии статинов и витамина D в отношении костной ткани.

Результаты других исследований не подтвердили такой связи приема статинов и концентрации витамина D, но определили ассоциацию низких концентраций этого биомаркера с риском выявления дислипидемии [44].

Ранее в некоторых работах уже отмечалось, что назначение статинов у пожилых пациентов может оптимизировать проявления дефицита витамина D, что рассматривалось в качестве дополнительного эффекта этой группы препаратов [45].

В исследованиях С.С. Mandal et al. показано, что статины могут активизировать дифференцировку остеобластов и ингибировать остеолит, вызванный метастазами рака груди у пожилых женщин, что может объяснять их антирезорбтивный механизм в отношении костной ткани у пациентов без онкопатологии [46, 47].

В обзоре F. Ruan et al., в котором рассматриваются вероятные молекулярные механизмы действия статинов на костную ткань, указывается, что статины могут стимулировать остеогенез путем ингибирования синтеза молекул фарнезил-пирофосфата (FPP) и геранил-геранил-пирофосфата (GGPP), которые участвуют в дифференцировке остеобластов [48].

Другой возможный механизм остеогенного действия статинов – ингибирование остеокластогенеза путем воздействия на рецепторы эстрогена и систему остеопро-

тегерин/RANKL/RANK. Так, в исследовании S.P. Luckman et al. обнаружено, что мевастатин (compactin) индуцирует апоптоз остеокластов, имея при этом дозозависимый эффект [49]. В исследовании J.T. Woo et al. было отмечено, что мевастатин ингибирует слияние преостеокластов и разрушает актиновое кольцо остеокластов [40].

Известно, что рецепторы эстрогена играют определяющую роль в ингибировании остеокластогенеза путем снижения экспрессии RANKL [50]. В свою очередь известно, что экспрессия рецепторов эстрогенов может регулироваться статинами. Более того, система остеопротегерин/RANKL/RANK, вовлеченная в ингибирование остеокластогенеза, также индуцируется статинами [51].

В заключение необходимо сказать, что убедительных результатов крупных рандомизированных исследований благоприятных эффектов статинов в отношении риска остеопороза нет, что не позволяет их позиционировать в качестве средства профилактики этого распространенного заболевания. Возможно, это объясняется сложными механизмами регуляции метаболизма костной ткани. В свою очередь, потенциальные эффекты статинов в отношении костной ткани на молекулярном уровне также продолжают обсуждаться. Не исключается влияние статинов на дифференцировку остеобластов (остеогенное действие), на подавление апоптоза остеобластов и ингибирование остеокластогенеза. Однако конкретные медиаторные пути реализации этих эффектов еще далеки от понимания.

Помимо вышеописанных молекулярных механизмов, вероятно, существуют еще неизученные связи и мультисистемные эффекты медиаторов метаболизма кости. Это требует проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований, что ограничивается достаточно низкой биодоступностью статинов для костной ткани.

Данный факт отмечен в большинстве экспериментальных и клинических исследований, посвященных оценке эффектов

статинов в отношении костной ткани [52–54].

Для улучшения ситуации в изучении вопросов остеогенных эффектов статинов необходима разработка более чувствительных технологий детекции молекул статинов в костной ткани и, возможно, их направленного транспорта (остеотропный вариант действия), а также проведение крупных многоцентровых рандомизированных проспективных клинических исследований.

#### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

#### **Литература/References**

1. Dawson-Hughes B.D., Lindsay R., Khosla S., Melton L.J. III, Favus M., Baim S. Clinicians's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Mandal C.C. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms. *Front. Endocrinol.* 2015; 6: 165. DOI: 10.3389/fendo.2015.00165.
3. Hernández J.L., Olmos J.M., Romaña G. Bone mineral density in statin users: a population-based analysis from a Spanish cohort. *J. Bone Miner. Metab.* 2014; 32: 184–91.
4. Sennerby U., Melhus H., Gedeberg R. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009; 302: 1666–73.
5. Lopez A.D., Murray C.C. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat. Med.* 1998; 4: 1241–3.
6. Верткин А.Л., Наумов А.В., Иванов В.С. Остеопороз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современная ревматология.* 2008; 1: 52–9 / Vertkin A.L., Naumov A.V., Ivanov V.S. Osteoporosis in patients with cardiovascular diseases. *Sovremennaya revmatologiya.* 2008; 1: 52–9 (in Russ.).
7. Reginster J.Y., Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 2006; 38: S4–S9.
8. Siris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E., Faulkner K.G., Wehren L.E., Abbott T.A. et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001; 286 (22): 2815–22.
9. Makovey J., Chen J.S., Hayward C., Williams F.M., Sambrook P.N. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone.* 2009; 44: 208–13. DOI: 10.1016/j.bone.2008.09.020.
10. Kim K.-C., Shin D.-H., Lee S.-Y., Im J.-A., Lee D.-C. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean

- postmenopausal women. *Yonsei Med. J.* 2010; 51: 857–63. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
11. Kim Y.-H., Nam G.-E., Cho K.-H., Choi Y.S., Kim S.-M., Han B.-D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Endocr. J.* 2013; 60: 1179–89. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
  12. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Biomed. Res. Int.* 2014; 398397. DOI: 10.1155/2014/398397.
  13. Parhami F., Tintut Y., Beamer W.G., Gharavi N., Goodman W., Demer L.L. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 182–8. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.1.182 10.
  14. Esposito K., Capuano A., Sportiello L., Giustina A., Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? *Endocrine.* 2013. DOI: 10.1007/s12020-013-9924-z.
  15. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S., Yamauchi M., Sowa H., Chen Q., Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. J.* 2002; 49 (2): 211–7.
  16. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fonnebø V., Joakimsen R.M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos. Int.* 2006; 17 (3): 426–32.
  17. Sivas F., Alemdaroglu E., Elverici E., Kuluğ T., Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol. Int.* 2009; 29 (8): 885–90.
  18. Szulc P., Varennes A., Delmas P.D., Goudable J., Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk – the MINOS study. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (6): 1446–54.
  19. Trimpou P., Odén A., Simonsson T., Wilhelms L., Landin-Wilhelmsen K. High serum total cholesterol is a long-term cause of osteoporotic fracture. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (5): 1615–20.
  20. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C., D'Erasmus E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 28: 69–72.
  21. Tankó L.B., Christiansen C., Cox D.A., Geiger M.J., McNabb M.A., Cummings S.R. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20: 1912–20. DOI: 10.1359/JBMR.050711.
  22. 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: 479–90.
  23. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Voronkina A.V. et al. 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 Circ.* 2016; 25 (7): 691–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.002.
  24. Cauley J.A., Barbour K.E., Harrison S.L., Cloonan Y.K., Danelson M.E., Ensrud K.E. et al. Inflammatory markers and the risk of hip and vertebral fractures in men: the osteoporotic fractures in men (MrOS). *J. Bone Miner. Res.* 2016. DOI: 10.1002/jbmr.2905.
  25. Pender A., Lloyd-Jones D.M., Stone N.J., Greenland P. Refining statin prescribing in lower-risk individuals informing risk/benefit decisions. *JACC.* 2016; 68 (15): 1690–7.
  26. Ridker P. Is statin monotherapy the perfect polypill? *Circulation.* 2016; 134: 91–3.
  27. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316 (12): 1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
  28. Mundy G., Garrett R., Harris S., Chan J., Chen D., Rossini G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999; 286: 1946–9. DOI: 10.1126/science.286.5446.1946.
  29. Edwards C., Hart D., Spector T. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000; 355: 2218–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02408-9.
  30. Meier C.R., Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Schlegel B., Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA.* 2000; 283: 3205–10. DOI: 10.1001/jama.283.24.3205.
  31. Dai L., Xu M., Wu H., Xue L., Yuan D., Wang Y. et al. The functional mechanism of simvastatin in experimental osteoporosis. *J. Bone Miner. Metab.* 2014. DOI: 10.1007/s00774-014-0638-y.
  32. Rosen C.J., Bilezikian J.P. Clinical review 123: anabolic therapy for osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 957–64.
  33. Bauer D.C., Mundy G.R., Jamal S.A. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 146–52.
  34. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 990–6.
  35. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007; 40: 1581–7.
  36. Yue J., Zhang X., Dong B., Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Meno-pause.* 2010; 17: 1071–9.
  37. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L., Huang H.L., Ye D.Q. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 54:

- 151–6.
38. Bone H.G., Kiel D.P., Lindsay R.S., Lewiecki E.M., Bolognese M.A., Leary E.T. et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (12): 4671–7.
  39. Ohnaka K., Shimoda S., Nawata H. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 287: 337–42.
  40. Woo J.T., Kasai S., Stern P.H., Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of perfusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 650–62.
  41. Sathyapalan T., Shepherd J., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. The effect of atorvastatin and simvastatin on vitamin D, oxidative stress and inflammatory marker concentrations in patients with type 2 diabetes: a crossover study. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 767–9.
  42. Makariou S.E., Liberopoulos E.N., Agouridis A.P., Challa A., Elisaf M. Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or  $\Omega$ -3 fatty acids on serum vitamin D levels. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012; 17: 382–6.
  43. Hernández J.L., Olmos J.M., Romáña G., Llorca J., Martínez J., Castillo J. et al. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3304–9. DOI: 10.1210/jc.2014-1102.
  44. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L., Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. *Int. J. Endocrinol.* 2010; article locator 957174.
  45. Yavuz B., Ertugrul D.T., Cil H. Increased levels of 25 hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009; 23: 295–9.
  46. Mandal C.C., Ghosh-Choudhury N., Yoneda T., Choudhury G.G., Ghosh-Choudhury N. Simvastatin prevents skeletal metastasis of breast cancer by an antagonistic interplay between p53 and CD44. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 11314–27. DOI: 10.1074/jbc.M110.193714.
  47. Ghosh-Choudhury N., Mandal C.C., Choudhury G.G. Statin-induced Ras activation integrates the phosphatidylinositol 3-kinase signal to Akt and MAPK for bone morphogenetic protein-2 expression in osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 4983–93. DOI: 10.1074/jbc.M606706200.
  48. Ruan F., Zheng Q., Wang, J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci. Rep.* 2012; 32: 511–9.
  49. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P., Graham R., Russell G., Rogers M.J. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 581–9.
  50. Syed F., Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 328: 688–96.
  51. Kaji H., Kanatani M., Sugimoto T., Chihara K. Statins modulate the levels of osteoprotegerin/receptor activator of NF kappa B ligand mRNA in mouse bone-cell cultures. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 589–92.
  52. Reid I.R., Hague W., Emberson J., Baker J., Tonkin A., Hunt D. et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease. *Lancet.* 2001; 357: 509–12.
  53. Reid I.R., Tonkin A., Cannon C.P. Comparison of the effects of pravastatin and atorvastatin on fracture incidence in the PROVE IT-TIMI 22 trial – secondary analysis of a randomized controlled trial. *Bone.* 2005; 37: 190–1.
  54. Tikiz C., Tikiz H., Taneli F., Gumuser G., Tuzun C. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 447–52.

Поступила 06.12.2016