

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ, ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.А. Маслацов, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Данный литературный обзор посвящен актуальным проблемам сосудистой кальцификации с акцентом на связи некоторых биохимических маркеров сосудистой кальцификации (в приоритете остеопротегерин и остеоопонтин) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими ассоциированными состояниями. Также многие аспекты нижеприведенных исследований имеют непосредственно прикладной, клинический характер, а некоторые положения помогают внести ясность в патофизиологию сосудистой кальцификации. Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация актуальных знаний о вкладе биохимических маркеров сосудистой кальцификации в патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке и приводящие в конечном итоге сосудистого континуума к сердечно-сосудистым событиям. В обзоре представлены самые современные данные отечественных и зарубежных исследований, посвященные сосудистой кальцификации. Для его подготовки использованы базы данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Hindawi, Oxford Academic.

Ключевые слова: сосудистая кальцификация, атеросклеротическая бляшка, потенциальные биомаркеры, остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин, остеокальцин.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия неоднократно подчеркивается связь сосудистой кальцификации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с общей смертностью, в особенности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, а также хронической болезнью почек (ХБП).

Кальцификация сосудов – это патологический процесс, связанный с отложением кальций-фосфатных комплексов в сосудистой стенке. Длительное время полагали, что сосудистая кальцификация является пассивным дегенеративным процессом, связанным со старением. Хотя, разумеется, скорость атерогенеза и прогрессирование процессов кальцификации увеличиваются с возрастом [1], но исследования последних десятилетий подтвердили, что со-

судистая кальцификация представляет собой сложный активный процесс, во многом схожий с остеогенезом. В отличие от большинства авторов, некоторые исследователи рассматривают кальцификацию артерий не как прогрессирующее патологическое состояние, а как иммунный ответ на повреждение эндотелия, являющийся частью естественной защиты организма [2].

Основными механизмами, способствующими сосудистой кальцификации, являются:

- 1) хроническое сосудистое воспаление (воспалительные стимулы опосредуют эндотелиально-мезенхимальный переход [3]);
- 2) нарушение процессов аутофагии, которая в свою очередь поддерживает нормальную функцию сосудистых клеток и напрямую препятствует процессам сосудистой кальцификации [4];
- 3) стресс эндоплазматического ретикулума;
- 4) митохондриальная дисфункция.

Маслацов Николай Анатольевич – аспирант, младший научный сотрудник, e-mail: maslatsoff@mail.ru
Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0002-4936-8362

Наследственная предрасположенность также вносит весомый вклад в развитие сосудистой кальцификации, анализ сцепления показал связь с ней множественных локусов и генов [5].

Артериальное ремоделирование представляет собой адаптацию сосудистой стенки в условиях длительного воздействия стрессорных факторов. Выявление признаков ремоделирования сосудов является ключевым аспектом профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая оценка артериального ремоделирования возможна с помощью следующих измерений скорости пульсовой волны, оценки толщины комплекса «интима-медиа», а также позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -NaF и компьютерной томографии, которые способствуют лучшему пониманию механизмов развития кальцификации сосудов [6].

В зависимости от того, где именно в сосудистой стенке локализуется кальцинат, выделяют две формы сосудистой кальцификации: кальцификацию интимы и кальцификацию меди. Первая напрямую связана с атерогенезом и процессом трансформации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные клетки. Естественное течение атерогенеза в отсутствие терапии статинами проявляется постепенным увеличением объема бляшки и степени ее кальцификации [7]. Образование микрокальцинатов, как правило, происходит в уязвимых атеросклеротических бляшках, характеризующихся значительным накоплением липидов, обильной инфильтрацией воспалительными клетками, в том числе макрофагами, пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток и дисфункцией белков внеклеточного матрикса в ответ на хроническое сосудистое воспаление.

Микрокальцификация инициируется некротической или апоптотической гибелью клеток в липидном ядре. В здоровых тканях внутриклеточные концентрации кальция и фосфора строго регулируются, что сводит к минимуму возможность образования кристаллов гидроксиапатита. С другой стороны, в атероматозном детрите эти механизмы уже не работают, что позволяет ионам превышать допустимые концентрации с образованием кристаллов фосфата кальция. Такие ферменты, как щелочная фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, а также активные формы кислорода, присутствующие в некротическом ядре, обеспечивают появление свободного фосфата в результате распада более крупных молекул.

Микровезикулы, образующиеся в процессе воспаления, апоптоза, некротической дезинтеграции клеток и отделения плазматической мембраны клетки, могут служить в качестве основы для образования кристаллов фосфата

кальция [8]. Изменения в экспрессии регуляторов кальцификации в стенке сосуда, а также в кости происходят на ранней стадии процесса кальцификации, даже до осаждения кальций-фосфатного осадка [9].

Воспаление играет центральную роль в образовании и разрыве атеросклеротических бляшек. Интенсивная провоспалительная активность макрофагов приводит к микрокальцификации, которая тесно связана с уязвимостью бляшек. Другими словами, воспаление предшествует кальцификации атеросклеротической бляшки [10]. Образование микрокальцинатов существенно влияет на прогрессирование сосудистых заболеваний. Так, наличие в фиброзной покрышке микрокальцификатов размером от 5 до 65 мкм создает локальное механическое напряжение на поверхности бляшки и может непосредственно способствовать ее разрыву. Следовательно, точная оценка размера бляшки, покрышки и микрокальцификатов имеет важнейшее клиническое значение. Пространственное разрешение современных методов инвазивной и неинвазивной визуализации бляшек лимитировано, что ограничивает точность определения микрокальцификатов в атеросклеротических бляшках [11].

Недавние исследования показали, что объем и плотность коронарной кальцификации имеют разные прогностические последствия. Так как кальцификация с более высокой плотностью может отражать более низкое содержание липидов или предшествующий субклинический разрыв бляшки с репарацией, то можно сделать вывод, что высококальцифицированные поражения являются более стабильными [12, 13]. Стабильный фенотип плотной кальцификации ассоциирован с применением статинов [14]. Напротив, множественные небольшие очаги кальцификации низкой плотности, особенно в области липидных пулов (т.е. очагов пятнистой или фрагментарной кальцификации), предполагают меньшую стабильность бляшки с более высокими рисками сердечно-сосудистых событий [8].

Стабильность атеромы также можно оценить с помощью анализа механического напряжения покрышки атеромы. Например, близость жесткого включения (микрокальцината) к податливому включению (атероматозному детриту) около покрышки атеромы увеличивает степень поверхностного напряжения покрышки по сравнению с отдаленными включениями. Для прогнозирования уязвимости атеросклеротической бляшки более ценным методом диагностики является измерение площади поверхности, разделяющей кальцинированный и некальцифицированный участок бляшки, так как значения жесткости на данных участках могут отличаться

ся в 4–5 раз [15], [16]. Другие факторы, влияющие на степень поверхностного напряжения покрышки атеросклеротической бляшки, включают расположение (в глубине или на поверхности), размер, количество (один или несколько очагов вблизи друг друга) кальцинатов и ориентацию очагов относительно направления кровотока. Большинство микрокальцификатов в атероме возникает вблизи мертвых или погибающих макрофагов глубоко в некротизированном липидном ядре, лишь изредка — с включениями в фиброзную капсулу [8].

Использование двумерного ультразвукового исследования совместно с ультразвуковым исследованием с контрастированием может предоставить исчерпывающую информацию для оценки стабильности каротидных атеросклеротических бляшек. Количественная оценка и паттерн кальцификации, а также наличие рядом с местом кальцификации неоваскуляризации оказывают влияние на стабильность бляшек. В исследовании Y. Kan et al. множественные кальцификаты, узловый характер кальцификации и неоваскуляризация рядом с местом кальцификации способствовали разрыву бляшки и, следовательно, были факторами риска развития инсульта [17]. Пациенты с паттерном сильной кальцификации или более сильной аттенуацией кальцификации бляшек имели более выраженную степень стеноза, более высокие показатели индекса коронарного кальция (CACs) и заведомо меньшие показатели нестабильности, а больные с паттерном пятнистой кальцификации и низкой степенью аттенуации — более высокие баллы нестабильности [18].

Кальцификация меди часто ассоциирована с ХБП, сахарным диабетом, остеопорозом и ригидностью сосудистой стенки, а также со старением [19]. Потеря эластина сосудистой стенкой связана с медиальной кальцификацией и оказывает значимое влияние на повышение пульсового давления, гипертрофию миокарда левого желудочка и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Жесткость артериальной стенки и кальциноз меди во многих клинических исследованиях коррелируют друг с другом и являются независимыми предикторами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Решающую роль в формировании жесткости сосудистой стенки имеет артериальная гипертензия за счет повышенного накопления коллагена 1-го типа, фибронектина и протеогликанов, а также образования и отложения эластина в сосудистой стенке. Вновь синтезированные волокна эластина в условиях патологического процесса имеют качественные отличия. Кроме того, разрушение внеклеточного матрикса способствует накопле-

нию пептидов — производных эластина. Этот каскад обеспечивает фенотипическую трансформацию гладкомышечных клеток, которые, имея пролиферативный и миграционный потенциал, играют важнейшую роль в остеогенной дифференцировке сосудистых клеток. Все это приводит к сосудистой кальцификации, которая еще больше увеличивает жесткость стенки сосудов и повышает пульсовое давление. Так, у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией отмечается повышенная кальцификация брюшной и нисходящей части грудной аорты по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением.

Нарушение минерального гомеостаза и высокий уровень фосфатов сыворотки считаются основными детерминантами сосудистой кальцификации при ХБП. Фосфатные комплексы активируют прокальцифицирующие внутриклеточные сигнальные пути. Даже при нормальной функции почек повышенный уровень фосфата в сыворотке крови ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью и кальцификацией коронарных артерий, что позволяет предположить, что фосфат играет важную роль в патофизиологии последней. Сосудистая кальцификация — это активно инициируемый и регулируемый процесс, который может продолжаться даже при восстановлении уровня кальция и фосфата [20].

В общей популяции атеросклероз и сердечно-сосудистая кальцификация связаны с низкой минеральной плотностью костной ткани. Клинические данные подтверждают влияние паратормона на атеросклероз сосудов. Так, в исследовании E. Passeri et al. его концентрация в крови положительно коррелировала с толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий у женщин с нормокальциемией в постменопаузе; у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с сопутствующей гиперкальциемией и повышенным уровнем паратормона в сыворотке отмечалось увеличение толщины комплекса «интима-медиа». С другой стороны, терапия золендронатом и терипаратидом не оказывали значимого влияния на содержание в сыворотке крови остеопонтина (ОПН) и остеопротегерина (ОПГ) сыворотки крови [21].

ОПГ относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и является гликопротеином, который экспрессируется преимущественно остеобластами. Остеокластогенез требует, чтобы RANKL связывался со своим рецептором RANK, за связывание с которым конкурирует ОПГ, тем самым предотвращая чрезмерную резорбцию остеокластами [22]. ОПГ постоянно высвобождается из эндотелиальных клеток сосудов в ответ на воспалительные сти-

мулы, что позволяет предположить его модулирующую роль в повреждении сосудов, воспалении и атеросклерозе [23]. Повышенный уровень ОПГ связан с маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Содержание ОПГ в сыворотке ассоциировалось с поражением органов-мишеней у пациентов, которым провели селективную коронароангиографию, что делает ОПГ полезным маркером при поражении органов-мишеней, в том числе для стратификации риска у пациентов с высоким риском ИБС [25].

ОПН представляет собой гликофосфопротеин, который синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами. Его основной физиологической ролью является контроль процессов биоминерализации и кальцификации. Экспрессия ОПН в сосудистой стенке на физиологическом уровне ингибирует сосудистую кальцификацию. В организме человека экспрессируются несколько изоформ ОПН, которые имеют разные биологические функции. В дальнейшем может быть важным провести исследования, чтобы определить, какие изоформы ОПН экспрессируются при сердечно-сосудистой патологии и какую роль каждая изоформа играет в прогрессировании этой патологии [26]. Установлена прямая зависимость между содержанием ОПН и выраженностью кальцификации атеросклеротической бляшки, жесткостью сосудистой стенки, а также риском тромбоза. Полагают, что ОПН является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, тем самым играя важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. ОПН определяет мощный макрофагально-хемотаксический стимул, а также способен регулировать макрофагальную инфильтрацию во время воспалительной реакции [27]. К тому же на некоторых этапах кальцификации ОПН может играть роль в растворении кальциатов, усиливая экспрессию карбоангидразы макрофагами, тем самым локально подкисляя среду [28].

В исследовании S.R. Zwakenberg et al. старший возраст, мужской пол, статинотерапия и ИБС в анамнезе были связаны с более высокой распространенностью кальцификации как интимы, так и меди бедренной артерии в сравнении с пациентами без кальцификации. Курение и низкий лодыжечно-плечевой индекс были связаны с более высокой распространенностью кальцификации интимы, а высокий — с меньшей степенью интимальной кальцификации. Пациенты с кальцификацией интимы чаще, чем больные с кальцификацией меди, имели

в анамнезе сахарный диабет, высокий лодыжечно-плечевой индекс и реже курили. Повышение содержания неактивного матричного Гла-протеина (МГП) было связано с увеличением распространенности кальцификации меди, а остеоонектина — со снижением риска медиальной кальцификации по сравнению с интимальной [29].

Остеонектин представляет собой связывающий кальций и фосфор с коллагеном гликопротеин неколлагенового происхождения, который экспрессируется в том числе и клетками сосудистой стенки при активном атерогенезе, а также при кальцификации атеросклеротических бляшек. Высокий уровень остеоонектин-положительных клеток в периферической крови является также признаком сосудистого воспаления.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СОСУДИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

ОПГ связан с увеличением скорости пульсовой волны, а также является маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании C.J. Lee et al. отмечалась сильная положительная корреляция между содержанием ОПГ и величиной сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ($r = 0,484$; $p < 0,001$) у пациентов с артериальной гипертензией [30].

Жесткость артериальной стенки и сосудистое воспаление были связаны с прогрессированием ИБС и ассоциировались с повышенным уровнем ОПГ и ОПН сыворотки в работе K. Maniatis et al. При обследовании 219 пациентов со стабильной ИБС и 112 пациентов контрольной группы авторы установили, что лица с ИБС имели значительные нарушения поток-опосредованной дилатации ($p < 0,001$), повышение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (как показателя жесткости аорты) ($p = 0,009$), концентрации ОПГ ($p < 0,001$), ОПН ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень ИЛ-6 коррелировал с содержанием ОПГ ($r = 0,17$; $p = 0,01$) и ОПН ($r = 0,30$; $p < 0,001$) [31]. Эти данные были подтверждены и в другом исследовании K. Maniatis et al., где у пациентов с ИБС также было выявлено увеличение содержания ОПГ, ОПН и ИЛ-6, наличие устойчивой связи между концентрацией ОПГ и ОПН в сыворотке, функцией сосудов и воспалением в сосудистой стенке. Эти результаты предполагают и другой возможный механизм, связывающий уровни ОПГ и ОПН в сыворотке с прогрессированием ИБС — посредством

сосудистого воспаления и увеличения артериальной жесткости [32]. При исследовании популяции женщин в постменопаузе лишь содержание циркулирующего ОПГ (но не ОПН и не общего МГП) было связано с жесткостью аорты и являлось маркером сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе [33]. Уровень ОПГ в значительной степени был ассоциирован с функцией эндотелия (концентрацией асимметричного диметиларгинина, эндогенного конкурентного ингибитора NO-синтазы) в исследовании T. Morisawa et al. и являлся значимым предиктором раннего атеросклероза (увеличение толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий) у пациентов с ИБС [34].

В работе C. Strobescu-Ciobanu et al. ОПН и ОПГ определяли в каротидных атеросклеротических бляшках, где данные биомаркеры оказывали модулирующий эффект при воспалении и кальцификации. ОПГ показал высокий уровень экспрессии в стабильных кальцифицированных бляшках, в то время как ОПН слабо экспрессировался в кальцинированных бляшках и в атеромах без кровоизлияний, изъязвлений, воспаления и некроза. Повышение содержания ОПГ способствовало дестабилизации бляшек у пациентов с ишемическим инсультом и было связано с усилением воспалительной реакции. Также показана взаимосвязь между концентрацией ОПГ и инфильтрацией бляшек воспалительными клетками, а также экспрессией ангиопоетина-2 и эндотелиальной дисфункцией [35].

Концентрация ОПГ в плазме крови пациентов с острым ишемическим инсультом была значительно больше, чем у лиц контрольной группы, в исследовании Y. Cao et al. Кроме того, уровень ОПГ в плазме при поступлении был связан с тяжестью инсульта. Таким образом, ОПГ может быть использован в качестве биомаркера для оценки тяжести инсульта [36]. Эти результаты полностью соответствуют данным исследования J. Wajda et al., в котором также было установлено, что содержание ОПГ можно рассматривать как прогностический фактор летальности у больных с инсультом. В исследовании приняли участие 240 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступивших в течение 24 ч после появления симптомов, в дальнейшем у них в образцах сыворотки крови, оставшихся после рутинных тестов в больничной лаборатории, определяли содержание ОПГ, фетуина-А, 25-гидроксикальциферола, интактного паратгормона. Данные о смертности были получены из местного ЗАГСа. За время наблюдения 92 (38,3 %) человека умерли или перенесли повторный инсульт [37].

У пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, в работе A. Huseini et al. наблюдались увеличение активации эндотелиальных клеток и эндотелиальная дисфункция, ассоциированные с повышенной отсроченной летальностью. Смертность зависела от концентрации ОПГ: при его уровне, определенном как высокий и как низкий, она составила 27,8 и 12,4 % соответственно ($p = 0,007$) [38].

Содержание ОПГ в плазме может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с гиперурикемией. В исследовании H.H. Wang et al. уровень ОПГ в плазме был значимо увеличен у пациентов с гиперурикемией, существенно снижался после гипоурикемической терапии и коррелировал с поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии. Абсолютные изменения концентрации ОПГ показали достоверную положительную корреляцию с изменениями содержания мочевой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,05$) и отрицательную корреляцию с изменениями поток-опосредованной дилатации плечевой артерии ($p < 0,01$) у пациентов с гиперурикемией во время курса гипоурикемической терапии [39].

Концентрация ОПГ независимо связана с активацией эндотелия и атеросклерозом сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом: ее уменьшение при введении инфликсимаба было ассоциировано со снижением активации эндотелия, таким образом, ОПГ может служить маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также помогать его стратификации у больных ревматоидным артритом РА [40]. У пациентов с заболеванием периферических артерий повышено сывороточное содержание ОПГ и нарушена поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при наличии ожирения и метаболического синдрома; между показателями выявлена отрицательная корреляция [41].

ОПН играет важную роль в регуляции воспалительного процесса при сосудистой кальцификации у пациентов с артериальной гипертензией. Так, в исследовании Q. Ge et al. показано, что у таких больных уровень ОПН в сыворотке связан с активацией моноцитов/макрофагов; исследователи считают, что ОПН предположительно противодействует процессу патологической минерализации, опосредованному макрофагами, посредством двух механизмов: препятствуя дальнейшей дифференцировке макрофагов в остеокласты и ослабляя продукцию макрофагами провоспалительных молекул [42].

Также уровень ОПН независимо связан с маркерами ранней эндотелиальной дисфункции у детей. M. Schreier et al. в своей работе отмеча-

ли снижение сывороточной концентрации ОПН у детей и подростков с ожирением и, следовательно, отрицательную связь ОПН с маркерами инсулинорезистентности. Независимо от индекса массы тела содержание ОПН в сыворотке было положительно связано с показателями сосудистой дисфункции, что может определять роль ОПН как маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее сама жировая ткань, вероятно, не вносит прямого вклада в эти ассоциации с сосудистой дисфункцией, о чем свидетельствует отсутствие связи между выраженностью жировой ткани и уровнем циркулирующего ОПН [43].

Таким образом, концентрация в сыворотке крови вышеуказанных биомаркеров связана с сосудистой дисфункцией, а для ОПГ также определена роль неблагоприятного прогностического фактора (летальности) для пациентов с острым коронарным синдромом и больных с острым ишемическим инсультом.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Диабетическая сосудистая дисфункция является серьезной клинической проблемой, которая способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с диабетом предрасположены к макроскопической и микроскопической васкулопатии и ускоренному атерогенезу. Нарушение высвобождения оксида азота на ранних этапах диабета — ключевой признак эндотелиальной дисфункции, которая всегда предшествует необратимым сосудистым изменениям. Уровень ОПГ в сыворотке отражает развитие или выраженность сосудистого заболевания. Терапевтические стратегии, направленные на снижение содержания ОПГ, могут быть важны для улучшения функции сосудов не только у пациентов с сахарным диабетом, но и при других патологиях, характеризующихся хроническим сосудистым воспалением. Р. Secchiero et al. предполагают, что дисбаланс между концентрацией ОПГ и RANKL в сыворотке крови как пациентов с диабетом, так и диабетических мышей с дефицитом апо Е может способствовать дисфункции эндотелиальных клеток, блокируя передачу сигналов RANKL, которые способны активировать защитные внутриклеточные пути в эндотелиальных клетках, такие как путь эндотелиальной синтазы оксида азота [44].

Повреждение эндотелия ведет к высвобождению ОПГ из эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что является ответом на длительно протекающее сосудистое воспаление. Данные изменения у пациентов с сахарным диабетом

проявляются раньше, чем в общей популяции. В работе N.D. Rajendran у пациентов с сахарным диабетом и здоровых участников содержание ОПГ составило $18,75 \pm 10,8$ и $9,07 \pm 2,47$ нг/мл соответственно, при наличии сахарного диабета и инфаркта миокарда — $25,24 \pm 12,9$ нг/мл. При этом ассоциаций концентрации ОПГ с полом и возрастом не выявлено. Автор заключил, что высокий уровень ОПГ в плазме связан с повышенным риском инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показатель можно использовать для оценки риска инфаркта миокарда и для прогнозирования возможных осложнений при сахарном диабете 2 типа [45]. Данные о том, что увеличение содержания ОПГ в плазме может рассматриваться как независимый предиктор тяжести поражения коронарного русла у пациентов с диабетом 2 типа, получены и в других исследованиях [46, 47], где результаты лабораторных исследований сопоставляли в том числе и со шкалой поражения коронарного русла по Gensini.

В исследовании E. Maddaloni et al. приняли участие 995 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у 15,7 % из которых диабет был ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 18,4 % — с диабетической ретинопатией; 12,0 % имели ХБП с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($45-59$ мл/мин), а у 7,5 % человек СКФ составляла 45 мл/мин. Уровень ОПГ был выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с ХБП, притом в большей степени — в группе с более низкими значениями СКФ (< 45 мл/мин), чем у пациентов с начальной стадией ХБП (СКФ более 45 мл/мин) или без ХБП. В отличие от ОПН ОПГ ингибировал индуцированную инсулином активацию эндотелиальной NO-синтазой дозозависимым образом [48]. К тому же в исследовании F. Schinzari снижение содержания глюкозы в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с ожирением с помощью различных антидиабетических средств сопровождалось достоверным уменьшением уровня ОПГ в кровотоке, но не влияло на концентрации других биомаркеров (ОПН, фетуин-А) [49].

Таким образом, увеличение концентрации ОПГ ассоциировано с сосудистыми заболеваниями при сахарном диабете 2 типа, что предположительно опосредовано эндотелиальной инсулинорезистентностью и снижением индуцируемой инсулином продукции NO. ОПГ служит независимым предиктором тяжести поражения коронарного русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также отражает риски развития у них инфаркта миокарда.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ХБП

Нарушения кальциево-фосфорного обмена в настоящее время считаются основной предпосылкой кальцификации меди у пациентов с ХБП [50].

Возрастание концентрации ОПГ было связано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП в исследовании Q.X. Huang et al.: каждое увеличение уровня ОПГ сыворотки на 1 пмоль/л было сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 4 % [51]. В работе M.A. Diaz et al. обследованы находящиеся на перитонеальном диализе 197 пациентов в возрасте 47–65 лет (64 % – мужчины; 53 % участников имели сахарный диабет). Исходно у 26 % пациентов содержание ОПГ превышало 17,14 пмоль/л, а у 42 % участников были выявлены признаки сердечно-сосудистой кальцификации. При многофакторном анализе всех причин смертности среди данных пациентов только ОПГ был значимым фактором риска, при этом высокие концентрации ОПГ имели большую прогностическую ценность, чем непосредственное выявление сосудистого кальциноза. ОПГ являлся более доступным и экономичным методом исследования, чем компьютерная томография, в том числе более точным для стратификации риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе [52].

Анализ комбинации ОПГ, ОПН и sTWEAK повысил предсказуемость сердечно-сосудистых исходов (в течение 41 ± 16 месяцев) у пациентов с ХБП в исследовании M. Bozic et al. Авторы оценили наличие кальцифицированных или некальцинированных атеросклеротических бляшек у 1043 пациентов с ХБП 3–5-й стадий из исследования NEFRONA. Когда больные ХБП были сгруппированы в соответствии с уровнем биомаркеров выше (ОПГ, ОПН) или ниже (sTWEAK) пороговых значений, то их комбинация была ассоциирована с самым высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 9,46, 95%-й доверительный интервал 3,80–23,5, $p < 0,001$). Совокупный балл этих трех биомаркеров повысил С-статистику и индекс реклассификации по сравнению с обычными факторами риска, в том числе с сосудистой кальцификацией [53].

Высокий уровень паратормона и фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), а также пожилой возраст и наличие сахарного диабета могут играть независимую роль в развитии кальцификации артерий голени при продвинутых стадиях ХБП (4–5D). Так, кальцификация артерий голе-

ни в исследовании S. Salam et al. была выражена в большей степени при ХБП, чем у лиц контрольной группы, а при сочетании ХБП и сахарного диабета – значительно больше, чем при ХБП без диабета. Масса кальцификации артерий голени при ХБП коррелировала с содержанием в сыворотке крови фосфата ($p = 0,29$; $p < 0,05$), интактного паратормона ($p = 0,38$; $p < 0,01$), интактного ФРФ 23 ($p = 0,40$; $p = 0,001$), остеокальцина ($p = 0,32$; $p < 0,05$), ОПГ ($p = 0,40$; $p = 0,001$) и дефосфорилированного-некарбоксилатированного МГП ($p = 0,31$; $p < 0,05$), активностью общей ($p = 0,41$; $p < 0,001$) и костной щелочной фосфатазы ($p = 0,29$; $p < 0,05$), а также со снижением минеральной плотности кости, толщиной и пористостью кортикального слоя дистального отдела большеберцовой кости. В многофакторном анализе только возраст, диабет, концентрация интактного паратормона и ФРФ23 были независимо связаны с кальцификацией артерий голени [54].

Содержание ОПН и рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2) тесно коррелировало с уровнем сывороточного тромбомодулина у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Эти данные могут связывать воедино эндотелиальное повреждение, ремоделирование сосудов и сосудистое воспаление. Развитие кальцификации лучевой артерии 1–3 степени коррелировало с содержанием сывороточного тромбомодулина ($R = 0,50$; $p = 0,017$) [55]. Такие циркулирующие биомаркеры кальцификации, как ФРФ23, дефосфо-некарбоксилатированный МГП, фетуин-А, ОПГ, были лишь незначительно связаны с субклиническими сердечно-сосудистыми состояниями в многоэтнической популяции пациентов, получавших гемодиализ, и не были ассоциированы со смертностью [56].

Группой исследователей во главе с S. Thanapkin была выполнена интересная работа, которая продемонстрировала, что тенденция к снижению почечной функции (по СКФ) отмечается у пациентов с каротидной кальцификацией и выпадением зубов, что, в свою очередь, было ассоциировано с более высоким уровнем ОПН и остеокальцина [57]. У больных, находящихся на программном гемодиализе, содержание остеокальцина сыворотки не было связано с сердечно-сосудистой кальцификацией [58].

Таким образом, у пациентов с ХБП некоторые биомаркеры кальцификации и их сочетания могут быть полезны для оценки сердечно-сосудистого прогноза, в том числе выявлена ассоциация концентрации ОПГ с общей смертностью, а также с рисками сердечно-сосудистой смерти у пациентов на перитонеальном диализе.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) состоит из нескольких типов клеток, включая адипоциты и стромальные клетки. Адипоциты являются наиболее вероятным источником экспрессии и секреции костного морфогенетического белка 2 (КМБ-2) и КМБ-4, но нельзя отрицать, что и другие минорные типы клеток, такие как макрофаги и эндотелиальные клетки, могут вносить вклад в экспрессию этих белков.

Атеросклеротические бляшки обычно локализованы в стенке коронарных артерий в местах, прилегающих к ЭЖТ, которая способна паракринным образом действовать на гладкомышечные клетки сосудов, тем самым способствуя дифференцировке остеобластов в коронарных артериях и кальцификации атеромы. Воспалительные адипокины ЭЖТ, по-видимому, являются важным источником основных прокальцифицирующих белков в атероме. ЭЖТ экспрессирует ОПН, остеоонектин и ОПГ. ЭЖТ также экспрессирует мРНК КМБ-2 и КМБ-4; экспрессия обоих генов КМБ в исследовании Luna-Luna М. была выше в ЭЖТ пациентов с ИБС, чем лиц контрольной группы, но для КМБ-4 разница была статистически незначимой. Исследования *in vitro* продемонстрировали способность обоих КМБ индуцировать трансдифференцировку гладкомышечных клеток сосудов в остеобластный клон. Остеонектин экспрессируется некоторыми тканями, включая ЭЖТ, но не вовлечен напрямую в процесс коронарной кальцификации.

Экспрессия гена ОПГ положительно коррелирует с объемом ЭЖТ. ЭЖТ может способствовать кальцификации атеромы через ОПН и КМБ; однако следует подчеркнуть, что в этот процесс могут быть вовлечены и другие ткани, поскольку другие типы клеток, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, экспрессируют те же гены [59]. Содержание ОПН и ОПГ, в отличие от остеоонектина, в ЭЖТ больных ИБС больше, чем в ЭЖТ лиц контрольной группы; логистический анализ показал, что экспрессия ОПН положительно связана с активностью атерогенеза [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистая кальцификация является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и изучение ее биомаркеров не только помогает дополнить и уточнить патофизиологические механизмы кальцификации сосудистой стенки, но и открывает новые воз-

можности для клинического применения данных маркеров в качестве значимых предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и событий у отдельных групп пациентов. В настоящем обзоре показано, что такую роль играют не все биомаркеры кальцификации, а лишь их небольшое число, в большей степени — ОПГ, который служит независимым предиктором тяжести поражения коронарного русла и отражает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также играет роль неблагоприятного прогностического фактора (летальности) для пациентов с острым коронарным синдромом и больных с острым ишемическим инсультом. Выявлены ассоциации ОПГ с общей смертностью и рисками сердечно-сосудистой смерти в зависимости от его концентрации у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim M., Lee S.P., Kwak S., Yang S., Kim Y.G., Andreini D., Al-Mallah M.H., Budoff M.J., Cademartiri F., Chinnaiyan K., Choi J.H., Conte E., Marques H., Gonçalves P.A., Gottlieb I., Hadamitzky M., Leipsic J.A., Maffei E., Pontone G., Raff G.L., Shin S., Lee B.K., Chun E.J., Sung J.M., Lee S.E., Berman D.S., Lin F.Y., Virmani R., Samady H., Stone P.H., Narula J., Bax J.J., Shaw L.J., Min J.K., Chang H.J. Impact of age on coronary artery plaque progression and clinical outcome: A PARADIGM substudy. *J. Cardiovasc. Computed Tomography*, 2020; 15 (3): 232–239. doi: 10.1016/j.jcct.2020.09.009
2. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *Inter. J. Cardiol.*, 2017; 228: 11–22. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.099
3. Sánchez-Duffhues G., García de Vinuesa A., van de Pol V., Geerts M.E., de Vries M.R., Janson S.G.T., van Dam H., Lindeman J.H., Goumans M.J., ten Dijke P. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMPR2. *J. Pathol.*, 2019; 247 (3): 333–346. doi: 10.1002/path.5193
4. Phadwal K., Feng D., Zhu D., MacRae V.E. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification. *Pharmacol. Ther.*, 2020; 206: 107430. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107430
5. Zaker B., Ardalan M. Vascular calcification; Stony bridge between kidney and heart. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2020; 12 (3): 165–171. doi: 10.34172/jcvtr.2020.29
6. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (22): 5694. doi: 10.3390/ijms20225694
7. van Rosendaal A.R., Cainzos-Achirica M., Al-Mallah M.H. Calcified plaque morphology, density, and risk. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 100–102. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.022

8. Strauss H.W., Nakahara T., Narula N., Narula J. Vascular Calcification: The Evolving Relationship of Vascular Calcification to Major Acute Coronary Events. *J. Nuclear Medicine*, 2019; 60 (9): 1207–1212. doi: 10.2967/jnumed.119.230276
9. Yang T., Guo L., Chen L., Li J., Li Q., Pi Y., Zhu J., Zhang L. A novel role of FKN/CX3CR1 in promoting osteogenic transformation of VSMCs and atherosclerotic calcification. *Cell Calcium*, 2020; 91: 102265. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102265
10. Hortells L., Sur S., St. Hilaire C. Cell Phenotype Transitions in Cardiovascular Calcification. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2018; 5 (27): 1–9. doi: 10.3389/fcvm.2018.00027
11. Danial J.S.H., Murad F., Saez A.J.G., Moawad M.R., Urrico G.S., Vancheri F., Henein M.Y. Computed Histological Quantification of Atherosclerotic Plaque Microcalcifications. *Angiology*, 2020; 71 (10): 916–919. doi: 10.1177/0003319720939466
12. Jinnouchi H., Sato Y., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M., Kawakami R., Gadhoke N.V., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 85–95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.017
13. Pugliese L., Spiritiglozzi L., di Tosto F., Ricci F., Cavallo A.U., di Donna C., de Stasio V., Presicce M., Benelli L., D'Errico F., Pasqualetto M., Floris R., Chiocchi M. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 150–157. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021
14. Healy A., Berus J.M., Christensen J.L., Lee C., Mantsounga C., Dong W., Watts Jr.J.P., Assali M., Ceneri N., Nilson R., Neverson J., Wu W.C., Choudhary G., Morrison A.R. Statins Disrupt Macrophage Rac1 Regulation Leading to Increased Atherosclerotic Plaque Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020; 40: 714–732. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313832
15. Huang X., D'Addabbo J., Nguyen P.K. Coronary artery calcification: More than meets the eye. *J. Nucl. Cardiol.*, 2020; 1071–3581. doi: 10.1007/s12350-020-02058-8
16. Gijzen F.J.H., Vis B., Barrett H.E., Zadpoor A., Verhagen H.J., Bos D., van der Steen A.F.W., Akyildiz A.C. Morphometric and Mechanical Analyses of Calcifications and Fibrous Plaque Tissue in Carotid Arteries for Plaque Rupture Risk Assessment. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 2020; 68 (4): 1429–1438. doi: 10.1109/TBME.2020.3038038
17. Kan Y., He W., Ning B., Li H., Wei S., Yu T. The correlation between calcification in carotid plaque and stroke: calcification may be a risk factor for stroke. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2019; 12 (3): 750–758.
18. Pugliese L., Spiritiglozzi L., di Tosto F., Ricci F., Cavallo A.U., di Donna C., de Stasio V., Presicce M., Benelli L., D'Errico F., Pasqualetto M., Floris R., Chiocchi C. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 150–157. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021
19. Lee S.J., Lee I.K., Jeon J.H. Vascular Calcification – New Insights into Its Mechanism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (8): 2685. doi: 10.3390/ijms21082685
20. Wang J., Zhou J.J., Robertson G.R., Lee V.W. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients*, 2018; 10 (5): 652. doi: 10.3390/nu10050652
21. Passeri E., Mazzaccaro D., Sansoni V., Perego S., Nano G., Verdelli C., Lombardi G., Corbetta S. Effects of 12-months treatment with zoledronate or teriparatide on intima-media thickness of carotid artery in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2019; 33: 1–7. doi: 10.1177/2058738418822439
22. Tong X., Chen M., Song R., Zhao H., Bian J., Gu J., Liu Z. Overexpression of c-Fos reverses osteoprotegerin-mediated suppression of osteoclastogenesis by increasing the Beclin1-induced autophagy. *J. Cell Mol. Med.*, 2021; 25 (2): 937–945. doi: 10.1111/jcmm.16152
23. Rochette L., Meloux A., Rigal E., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacol. Ther.*, 2018; 182: 115–132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.015
24. Rochette L., Meloux A., Rigal E., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (3): 1–19. doi: 10.3390/ijms20030705
25. Chung J., Kim H.L., Pyo Lee J., Lim W.H., Seo J.B., Kim S.H., Zo J.H., Kim M.A. Association of the Serum Osteoprotegerin Level With Target Organ Damage in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease. *Circ. J.*, 2020; 85 (1): 69–76. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0675
26. Yee Lok Z.S., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease: Friend or Foe? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (4): 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577
27. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27 (11): 2302–2309. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.144824
28. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L., Carracedo M., Conceição N., Leftheriotis G., Macrae V., Martin L., Nitschke Y., Pasch A., Quaglini D., Rutsch F., Shanahan C., Sorribas V., Szeri F., Valdivielso P., Vanacker O., Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019; doi: 10.3389/fcvm.2018.00196
29. Zwakenberg S.R., de Jong P.A., Hendriks E.J., Westerink J., Spiering W., de Borst G.J., Cramer M.J., Bartstra J.W., Doesburg T., Rutters F., van der Heijden A.A., Schalkwijk C., Schurgers L.J., van der Schouw Y.T., Beulens J.W.J. Intimal and medial calcification in relation to cardiovascular risk factors. *PLoS One*, 2020; 15 (7): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0235228
30. Lee C.J., Wang J.H., Chen M.L., Yang C.F., Chen Y.C., Hsu B.G. Serum osteoprotegerin is asso-

- ciated with arterial stiffness assessed according to the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (3): 304–12. doi: 10.5551/jat.25882
31. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E., Vavuranakis M., Zaromytidou M., Mourouzis K., Paraskevopoulos T., Charalambous G., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2020; 18 (5): 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246
32. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K., Oikonomou E., Kioufis S., Zaromytidou M., Paraskevopoulos T., Michalea S., Kollia C., Miliou A., Kokkou E., Papavassiliou A.G., Stefanadis C. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 167 (5): 1924–1928. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.001
33. Albu A., Fodor D., Bondor C., Crăciun A.M. Bone metabolism regulators and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas*, 2013; 76 (2): 146–150. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.001
34. Morisawa T., Nakagomi A., Kohashi K., Kosugi M., Kusama Y., Atarashi H., Shimizu W. Osteoprotegerin is Associated With Endothelial Function and Predicts Early Carotid Atherosclerosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Int. Heart. J.*, 2015; 56 (6): 605–612. doi: 10.1536/ihj.15-150
35. Strobescu-ciobanu C., Giuscă S.E., Căruntu I.D., Amălinei C., Rusu A., Cojocaru E., Popa R.F., Lupașcu C.D. Osteopontin and osteoprotegerin in atherosclerotic plaque— are they significant markers of plaque vulnerability? *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2020; 61 (3): 793–801. doi: 10.47162/RJME.61.3.y
36. Cao Y., Cui C., Zhao H., Pan X., Li W., Wang K., Ma A. Plasma Osteoprotegerin Correlates with Stroke Severity and the Occurrence of Microembolic Signals in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Hindawi Disease Markers*, 2019; 2019 (090364): 1–7. doi: 10.1155/2019/3090364
37. Wajda J., Świat M., Owczarek A.J., Holecki M., Dulawa J., Brzozowska A., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Osteoprotegerin Assessment Improves Prediction of Mortality in Stroke Patients. *J. Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019; 28 (5): 1160–1167. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.006
38. Hyseni A., Roest M., Braun S.L., Barendrecht A.D., de Groot P.G., Ndrepepa G., Kastrati A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thromb Res.*, 2013; 131 (3): 198–203. doi: 10.1016/j.thromres.2012.12.001
39. Wang H.H., Xiang G.D. Changes of plasma concentration of osteoprotegerin and its association with endothelial dysfunction before and after hypouricemic therapy in patients with hyperuricemia. *Mod. Rheumatol.*, 2015; 25 (1): 123–127. doi: 10.3109/14397595.2014.926852
40. Dessein P.H., Lypez-Mejias R., González-Juanatey C., Genre F., Miranda-Fillooy J.A., Llorca J., González-Gay M.A. Independent relationship of osteoprotegerin concentrations with endothelial activation and carotid atherosclerosis in patients with severe rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2014; 41 (3): 429–436. doi: 10.3899/jrheum.131037
41. Golledge J., Leicht A.S., Crowther R.G., Glanville S., Clancy P., Sangla K.S., Spinks W.L., Quigley F. Determinants of endothelial function in a cohort of patients with peripheral artery disease. *Cardiology*, 2008; 111 (1): 51–56. doi: 10.1159/000113428
42. Ge Q., Ruan C.C., Ma Y., Tang X.F., Wu Q.H., Wang J.G., Zhu D.L., Gao P.J. Osteopontin regulates macrophage activation and osteoclast formation in hypertensive patients with vascular calcification. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (40253): 1–9. doi: 10.1038/srep40253
43. Schreier M., Schwartz J.T., Landgraf K., Scheuermann K., Erbs S., Herberth G., Pospisilik J.A., Kratzsch J., Kiess W., Körner A. Osteopontin is BMI-independently Related to Early Endothelial Dysfunction in Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101 (11): 4161–4169. doi: 10.1210/jc.2016-2238
44. Secchiero P., Corallini F., Pandolfi A., Consoli A., Candido R., Fabris B., Celeghini C., Capitani S., Zauli G. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am. J. Pathol.*, 2006; 169 (6): 2236–2244. doi: 10.2353/ajpath.2006.060398
45. Rajendran N.D. A study of osteoprotegerin as a predictor of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus patients. The Tamilnadu Dr.M.G.R. Medical University Chennai, 2019.
46. Kremzer A.A. Plasma osteoprotegerin as a marker of documented coronary atherosclerosis in type two diabetes mellitus patients. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2019; 3 (1): 100–101. doi: 10.29256/v.03.01.2019.esbcm01-89
47. Firdouse M.S., Nanda N., Satheesh S., Jasmine M.R. Association of osteoprotegerin and lipid risk factors with severity of stenosis in coronary artery disease patients with diabetes mellitus. *Biomedicine*. 2020; 40 (1): 32–35. doi: 10.51248/v.40i1.96
48. Maddaloni E., Park K., di Guida M., Coraggio L., Luordi C., D'onofrio L., Baroni M.G., Cavallo M.G., D'angelo P., de Cosmo S., Leonetti F., Morano S., Morviducci L., Pozzilli P., Prudente S., Pugliese G., Trischitta V., Holman R.R., King G.L., Buzzetti R. Osteoprotegerin Induces Endothelial Dysfunction and Is Associated with Vascular Complications In Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69 (1): 570–583. doi: 10.2337/db20-570-P
49. Schinzari F., Tesaro M., Bertoli A., Valentini A., Veneziani A., Campia U., Cardillo C. Calcification biomarkers and vascular dysfunction in obesity and type 2 diabetes: influence of oral hypoglycemic agents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2019; 317: 658–666. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2019
50. Torres P.A. Origin of the mediocalcosis in kidney failure. *J. Mal. Vasc.*, 2009; 34 (3): 204–210. doi: 10.1016/j.jmv.2009.02.002
51. Huang Q.X., Li J.B., Huang N., Huang X., Li Y., Huang F. Elevated Osteoprotegerin Concentration Predicts Increased Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Kidney Blood Press Res.*, 2020; 45: 565–575. doi: 10.1159/000508978

52. Diaz M.A., Prado M.D.C., Mora C., Romero R., Cordova R., Qureshi A.R., Paniagua R. Osteoprotegerin is better predictor for cardiovascular and all-cause mortality than vascular calcification in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019; 34 (1): 618–626. doi: 10.1093/ndt/gfz106.FP618
53. Bozic M., Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Mucoz C., Betriu A., Egido J., Fernández E., Martín-Ventura J.L., Valdivielso J.M., Blanco-Colio L.M. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2018; 270: 13–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011
54. Salam S., Gallagher O., Gossiel F., Paggiosi M., Eastell R., Khwaja A. Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease. *Bone*, 2021; 143: 115699. doi: 10.1016/j.bone.2020.115699
55. Batko K., Krzanowski M., Gajda M., Dumnicka P., Fedak D., Woźniowska K., Sułowicz W., Kuźniewski M., Litwin J.A., Krzanowska K. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease. *Cytokine*, 2019; 121: 154729. doi: 10.1016/j.cyt.2019.05.016
56. Fitzpatrick J., Kim E.D., Sozio S.M., Jaar B.G., Estrella M.M., Monroy-Trujillo J.M., Parekh R.S. Calcification Biomarkers, Subclinical Vascular Disease, and Mortality Among Multiethnic Dialysis Patients. *Kidney Int. Rep.*, 2020; 5 (10): 1729–1737. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.033
57. Thanakun S., Na Mahasarakham C.P., Pornprasertsuk-Damrongsri S., Izumi Y. Correlation of plasma osteopontin and osteocalcin with lower renal function in dental patients with carotid artery calcification and tooth loss. *J. Oral Biosciences*, 2019; 61 (3): 183–189. doi: 10.1016/j.job.2019.06.004
58. Keryakos H.K.H., Okaily N.I., Boulis M.A.Y., Salama A.M.S. Osteocalcin and vascular calcification in hemodialysis patients: an observational cohort study. *Int. Urol. Nephrol.*, 2021; 53 (5): 1015–1023. doi: 10.1007/s11255-020-02753-y
59. Luna-Luna M., Ciales-Vera S., Medina-Leyte D., Diaz-Zamudio M., Flores-Zapata A., Cruz-Robles D., Lipez-Meneses M., Olvera-Cruz S., Ramirez-Marroquín S., Flores-Castillo C., Fragoso J.M., Carreyn-Torres E., Vargas-Barryn J., Vargas-Alarcyn G., Pérez-Méndez O. Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteopontin Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue from Patients with Coronary Artery Disease Is Associated with the Presence of Calcified Atherosclerotic Plaques. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 1943–1951. doi: 10.2147/DMSO.S253632
60. Luna-Luna M., Cruz-Robles D., Ávila-Vanzzini N., Herrera-Alarcyn V., Martínez-Reding J., Ciales-Vera S., Sandoval-Zárate J., Vargas-Barryn J., Martínez-Sánchez C., Tovar-Palacio A.R., Fragoso J.M., Carreyn-Torres E., Vargas-Alarcyn G., Pérez-Méndez O. Differential expression of osteopontin, and osteoprotegerin mRNA in epicardial adipose tissue between patients with severe coronary artery disease and aortic valvular stenosis: association with HDL subclasses. *Lipids. Health. Dis.*, 2017; 16 (1): 156. doi: 10.1186/s12944-017-0550-2

BIOMARKERS OF VASCULAR CALCIFICATION: THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND THEIR IMPORTANCE IN CLINICAL PRACTICE

N.A. Maslatsov, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The literature review highlights the results of the most recent foreign and Russian studies on topical problems of vascular calcification with an emphasis on the relationship between some biochemical markers of vascular calcification (in priority osteoprotegerin and osteopontin) with cardiovascular disease and other associated conditions. Including some provisions of the reviewed studies help to clarify the pathophysiology mechanisms of vascular calcification. And it should also be noted that many aspects of the reviewed studies are directly related to a clinical practice. The purpose of this review is to generalize and systematize current knowledge about the contribution of vascular calcification biochemical markers to vascular tunic pathology, which finally leads to cardiovascular events. To prepare it, the databases PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Hindawi, Oxford Academic were used.

Keywords: vascular calcification, atherosclerotic plaque, potential biomarkers, osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin, osteocalcin.

*Статья поступила 21 апреля 2021 г.
Принята к печати 5 июня 2021 г.*