

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Н.А. Маслацов, Ю.И. Рагино

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

В литературном обзоре освещены результаты зарубежных и российских исследований последних лет, посвященных изучению биохимических факторов и потенциальных биомаркеров кальцификации сосудистой стенки, а также атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий. Результаты проведенных исследований позволяют уточнять и дополнять известные механизмы кальцификации сосудистой стенки. На сегодняшний день наиболее изучены четыре основных биомаркера сосудистой кальцификации – остеопротегерин, остеопонтин, остеоонектин и остеокальцин. Таким образом, целью данного обзора явилось систематизирование современных знаний о вкладе вышеперечисленных биохимических маркеров в процессы кальцификации атеросклеротических бляшек, а также выявление потенциальных трендов в использовании данных биомаркеров в современной клинической практике.

Ключевые слова: кальцификация артерий, атеросклеротическая бляшка, потенциальные биомаркеры, остеопротегерин, остеопонтин, остеоонектин, остеокальцин.

Процесс кальцификации представляет собой накопление солей кальция в тканях организма человека. Биоминерализация внеклеточных матриц является нормальным физиологическим процессом, необходимым для правильного развития и функционирования костей скелета (в том числе эпифизарной пластинки), зубов. В свою очередь кальцификация мягких тканей может быть предиктором серьезной патологии. Наиболее часто очаги эктопической кальцификации локализируются в сосудистой стенке.

Кальцификация сосудистой стенки представляет собой процесс активной оссификации, регулируемый остеобластоподобными клетками, в роли которых выступают сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) с модифицированным фенотипом, а также остеокластоподобными клетками – гигантскими многоядерными клетками, которые экспрессируют на своей поверхности рецептор активации ядерного фактора каппа В (RANK), катепсин К и другие антигены, характерные для остеокластов [1, 2].

К общим факторам регуляции процесса кальцификации относятся [3–5]:

1) белок морфогенеза костей (BMP), коровый фактор связывания альфа 1 (CBF α 1), осте-

рикс – ключевые медиаторы остеобластной дифференцировки;

2) лиганд RANK (RANKL), остеопротегерин – ключевые медиаторы остеокластоподобной дифференцировки;

3) щелочная фосфатаза – функциональный фенотипический маркер остеобластов и молекулярный маркер сосудистой кальцификации;

4) остеопонтин – мощный ингибитор процесса минерализации, так как связывание остеопонтина с гидроксиапатитом подавляет рост его кристаллов;

5) витамин К;

6) витамин D3 – принимает участие в пролиферации ГМК сосудов, развитии воспаления и тромбоза, а также в регулировании дифференцировки моноцитов/макрофагов и секреции воспалительных цитокинов, препятствует кальцификации сосудов, блокируя высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, тем самым предотвращая патологические изменения ГМК в стенках сосудов;

7) матриксный Gla-протеин (MGP) – модулирует как клеточную дифференцировку, так и кальцификацию за счет механизмов, которые полностью не выяснены. Показано, что MGP

Маслацов Николай Анатольевич – клинический ординатор, e-mail: maslatsoff@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., врио руководителя, e-mail: ragino@mail.ru

может напрямую подавлять формирование кристаллов кальция;

8) остеоонектин;

9) некоторые цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α));

10) эстрогены;

11) паратгормон;

12) гомоцистеин;

13) фетуин А – подавляет образование кристаллов гидроксиапатита *de novo*, не оказывая влияния на уже сформированные кристаллы (функционирует в пределах сосудистой стенки).

Различают несколько гистологических вариантов сосудистой кальцификации, суть которых сводится к двум основным [6]: кальцификация интимы (атеросклеротическая кальцификация) и кальцификация меди (характерна при сахарном диабете, терминальной почечной недостаточности, ожирении, идиопатической инфантильной детской кальцификации, болезни Kawasaki, менопаузе, остеопорозе, у пожилых пациентов и др.).

Атерокальциноз является независимым фактором сердечно-сосудистого риска и смертности, в том числе сопряжен с поддержанием повреждения эндотелия сосудов и прогрессированием атеросклеротических поражений, помимо этого выраженность атерокальциноза оказывает существенное влияние на результаты эндоваскулярных вмешательств [7].

Некальцифицированные атеросклеротические бляшки формируются раньше кальцифицированных. Считается, что для первых характерна большая склонность к изъязвлению/разрыву с развитием острого коронарного синдрома, а вторые, в свою очередь, ассоциированы со стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки [8]. В исследовании М.А. Alison и соавторов у 4544 пациентов с диагностированной ИБС проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), с помощью которой у 32,2 % участников был выявлен атерокальциноз сонных артерий, у 55,8 % – атерокальциноз коронарных артерий, у 38,2 и 54,8 % – кальцификаты соответственно грудной и брюшной аорты, а у 50,2 % – кальцификаты подвздошных артерий. Среди всех участников исследования в трети случаев выявлены нарушения в липидограмме. За 7,8 года исследования зафиксировано 163 летальных исхода. Риск смерти при кальцификации грудной аорты составил 2,1 %, сонных артерий – 1,6 %, подвздошных артерий – 1,67 %, коронарных артерий – 3,4 % [9].

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН

В 1997 г. группой калифорнийских исследователей во главе с W. Simonet был открыт остеопротегерин – гликопротеин, являющийся представителем суперсемейства рецепторов ФНО α . Остеопротегерин экспрессируется остеобластами/стромальными клетками и функционирует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает и подавляет RANKL, секретируемый этими же клетками. Выявлены взаимосвязи между уровнем RANKL, MGP плазмы крови и степенью атерокальциноза [10, 11]. В другом исследовании установлено, что уровень остеопротегерина плазмы крови коррелирует со степенью кальцификации коронарных артерий (степень кальциноза оценивалась по шкале CACS) [12]. В нескольких работах показано, что высокий уровень триады остеопротегерин/RANKL/RANK плазмы крови связан с выявлением кальцификации бедренной артерии [13–16]. В норме остеопротегерин и RANKL обнаруживаются в артериях человека, но исключительно в гладкомышечных клетках меди артерий [17]. Установлено, что остеопротегерин экспрессируется в культуре сосудистых ГМК коронарных артерий, подавляет кальцификацию сосудистых ГМК, связывая RANKL [14]. Активация посредством RANKL рецептора RANK на клетках-предшественниках остеокластов необходима для их созревания [18].

Уровень остеопротегерина значительно повышен у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (как на диализной, так и на додиализной стадиях) и ассоциирован у них не только со степенью кальциноза артерий, но и с общей смертностью [19]. Обнаружено, что пациенты с метаболическим синдромом ($n = 60$) имели более высокий уровень остеопротегерина, чем пациенты без него ($n = 178$); содержание остеопротегерина коррелировало со значением индекса массы тела ($r = 0,200$, $p = 0,005$) [20]. У больных с выявленными атеросклеротическими поражениями сосудов (вне зависимости от локализации) и у имеющих кальцинаты в коронарных артериях концентрация остеопротегерина в крови была повышена ($p = 0,008$) [21]. Также установлено, что остеопротегерин экспрессируется в жировой ткани, при этом у пациентов с метаболическим синдромом – в значительно большей степени, чем без него [22].

Обнаружено различие генеза кальцификации атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий, для последних характерна большая степень отложения кальцинатов. Экспрессию остеопротегерина, RANK и RANKL анализировали с помощью иммунохимического исследования в 40 гистологических образцах сонных и

бедренных артерий. Остеопротегерин и RANKL в крови определяли количественно с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). Остеопротегерин окрашивался значительно чаще в сонных артериях, особенно в липидном ядре бляшек, чем в образцах бедренных атеросклеротических бляшек. Экспрессия остеопротегерина коррелировала со степенью инфильтрации ткани макрофагами, более обильной в образцах сонных артерий. Концентрация остеопротегерина плазмы крови была значительно ниже среди пациентов, у которых исследовали гистологический материал сонных артерий (по сравнению с исследуемым материалом бедренных артерий), тогда как RANK и RANKL экспрессировались в равной степени в образцах и сонных, и бедренных артерий. Каротидные атеросклеротические бляшки были менее богаты кальцием, чем образцы бедренных бляшек, чаще экспрессировали остеопротегерин, при этом уровень этой экспрессии коррелировал со степенью инфильтрации макрофагов в бляшках. Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль остеопротегерина в дифференцировании кальцификации в бляшках сонных и бедренных артерий [23].

ОСТЕОПОНТИН

Остеопонтин является одним из основных неколлагеновых белков костного матрикса, относится к семейству гликопротеинов, регулирующих минерализацию костей и зубов SIBLING (малый интегрин-связывающий лиганд, N-связанный гликопротеин), синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами. Остеопонтин – «кислый» белок, который несет интегринальную последовательность распознавания (так называемую RGD-последовательность) и кальций-связывающий сайт, который позволяет крепко связывать остеопонтин с гидроксипатитом [24]. Таким образом, при экспрессии в местах кальцификации (*in vivo* как в атеросклеротических бляшках, так и в медиі сосудов) остеопонтин образует белковый мостик, который связывает внеклеточный матрикс с кальцием [25].

Остеопонтин экспрессируется различными типами клеток, в том числе сосудистыми ГМК, макрофагами, где выступает в роли цитокина, участвуя в опсонизации и хемотаксисе посредством передачи сигналов интегрин в неминерализованные ткани. Остеопонтин вносит свой вклад в костный гомеостаз, подавляя минерализацию и стимулируя дифференцировку остеокластов, усиливая их активность. Его влияние на остеокластогенез усиливает экспрессию RANKL и снижает экспрессию остеопротегерина в стромальных клетках [26]. Связывание остеопонтина

с интегрином на остеокластах приводит к снижению содержания кальция в цитозоле и активации остеокластической резорбции, он также индуцирует экспрессию карбоангидразы II, которая создает кислую среду, необходимую для резорбции [27].

В эксперименте у мышей с дефицитом остеопонтина не развивалась спонтанная кальцификация, что соответствовало его более низкой экспрессии в сосудистых ГМК. Однако когда мышам с дефицитом остеопонтина скрестили с мышами с дефицитом MGP или в рацион вводили корм с высоким содержанием фосфатов, кальцификация усиливалась, это позволило предположить, что остеопонтин действует как индукционный ингибитор кальцификации [3].

Кроме ремоделирования миокарда остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности, обеспечивая кальцификацию атеросклеротических бляшек и влияя на стабильность их покрышек [28]. Остеопонтин и MGP экспрессируются в большом количестве в атеросклеротических бляшках эндотелиоцитами, макрофагами и ГМК. Значительное количество мРНК и белка остеопонтина ассоциируется с некротическими липидными ядрами и локусами кальцификации. На стадии фиброатеромы экспрессия остеопонтина выявляется в пенистых клетках липидного ядра, а в фиброкальцифицированных бляшках – в CD68-позитивных макрофагах, окружающих некротическое ядро, в отложениях минерального кальция и в ламеллярных костных структурах [29]. Кроме того, негативная роль остеопонтина в кальцификации медиі была описана и у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе.

Показано, что содержание остеопонтина в интима/медиі артерий увеличивается после воздействия альдостерона и ангиотензина II. Предполагается, что остеопонтин обуславливает пролиферацию ГМК и дегградацию эластической мембраны медиі артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий ремоделирования сосудов [30].

Концентрация остеопонтина в миокарде существенно возрастает при сахарном диабете 2 типа, кардиомиопатии, ожирении, атеросклерозе, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, инсульте, а также при образовании неоинтимы после сосудистых вмешательств [31, 32]. Установлена прямая зависимость между содержанием остеопонтина и выраженностью кальцификации атеросклеротической бляшки, жесткостью сосудистой стенки, а также риском тромбоза. Полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, тем са-

мым играет важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

ОСТЕОНЕКТИН

Остеонектин (культуральный белок шока) – неколлагеновый гликопротеин костной ткани, избирательно связывающий соли кальция и фосфора с коллагеном. Остеонектин усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки. По мнению некоторых исследователей, высокое содержание в периферическом кровотоке остеонектин-положительных клеток может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса в сосудистой стенке [30, 33].

Остеонектин обнаруживается как в минерализованных, так и в неминерализованных тканях. Его экспрессия тесно связана с экспрессией фибриллярных коллагенов, особенно коллагена типа I. Белковый компонент остеоида (костной ткани на стадии формирования, предшествующей минерализации ее межклеточного вещества) представлен в основном коллагеном типа I (94 %) и рядом неколлагеновых белков. Механические свойства кости в значительной степени связаны с минеральным составом остеоида. Остеонектин содержит как коллаген-связывающий домен, так и область связывания гидроксиапатита [34]. В остеоиде остеонектин связывает коллаген и кристаллы гидроксиапатита и усиливает минерализацию коллагенового матрикса в костях, выделяя ионы кальция. Таким образом, остеонектин необходим для инициации кристаллизации и является центром нуклеации костной ткани, поддерживая осаждение кальция и фосфатов в присутствии коллагена. Остеонектин способен связывать фибриллярные коллагены I, III и V типов, а также коллаген IV базальной мембраны [34–36].

Вероятные механизмы, с помощью которых остеонектин оказывает влияние на формирование кальциатов атеросклеротических бляшек, связаны с его участием в дифференцировке и активации остеобластов/остеокластов, а также в отложении и минерализации коллагенов [37].

Экспрессия остеонектина клетками сосудов повышается при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки. Значимые корреляции также отмечены между содержанием в крови остеонектина и наличием каротидного атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Выявлено, что концентрация остеонектина в сыворотке крови мужчин с коронарным атеросклерозом более чем в 2 раза выше, чем мужчин без ИБС. В кро-

ви пациентов с ИБС обнаружено значительное увеличение количества клеток, экспрессирующих остеонектин, в отличие от здоровых доноров. Согласно данным исследования гистологического материала интимы/меди коронарных артерий, у 69 % мужчин с коронарным атеросклерозом выявлен атеросклероз сонных артерий и кальциноз коронарных артерий, в том числе при гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек с кальцинозом обнаружены признаки оссификации и развития хрящевой ткани. Установлены корреляционные связи между содержанием в крови остеонектина и липидных и воспалительных биомолекул [38, 39].

Таким образом, повышенное количество остеонектин-положительных клеток можно рассматривать как новый показатель наличия и развития атеросклеротического поражения сосудов человека.

ОСТЕОКАЛЬЦИН

Остеокальцин (костный Gla-белок) – неколлагеновый протеин костного матрикса и дентина, наиболее специфичный белок костной ткани, витамин К-зависимый протеин. Он синтезируется остеобластами и содержится преимущественно в минерализованной костной ткани. Остеокальцин служит посредником в минерализации костного матрикса. Остеокальцин и его фрагменты обладают хемотаксическими свойствами в отношении клеток, являющихся потенциальными предшественниками остеокластов и остеобластов. Имеются предположения об участии остеокальцина в пополнении количества остеокластов и их активации. Показана корреляция между скоростью костного образования, измеренной гистоморфометрически, и уровнем циркулирующего в крови остеокальцина [40, 41].

Остеокальцин сыворотки крови служит биохимическим маркером ремоделирования костной ткани. Показано, что его содержание в крови повышено у женщин с атеросклерозом аорты. На стадии ранних атеросклеротических поражений (липидные полосы) экспрессия остеокальцина наблюдается также в наполненных липидами пенистых клетках макрофагального происхождения. На стадии фиброатеромы значительная экспрессия остеокальцина отмечается в пенистых клетках липидного ядра. В фиброкальцифицированных бляшках остеокальцин обнаружен в CD68-позитивных макрофагах, окружающих некротическое ядро, и в минеральных отложениях кальция. При прогрессировании атеросклеротических поражений остеокальцин локализуется в кальциевых отложениях, что может указывать на его роль в развитии сосудистой кальцификации [42, 43].

По данным S. Seidu и соавторов [44], выполнивших метаанализ 33 обсервационных исследований (проспективных и ретроспективных) с данными о 21021 обследованном, содержание общего остеокальцина в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно снижено (2,58 нг/мл, 95 % ДИ 3,85–1,32). Проспективные данные показали обратную зависимость между уровнем в крови остеокальцина и степенью кальцификации аорты и коронарных артерий, а также толщиной интимы/медии сонных артерий. Данные наблюдений подтверждают обратную зависимость между концентрацией общего циркулирующего остеокальцина сыворотки крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании Н. Zhang и соавторов установлено, что незрелые эндотелиальные клетки-предшественники, экспрессирующие остеокальцин, могут опосредовать кальцификацию сосудов при ИБС. У 76 из 224 участников исследования был острый инфаркт миокарда, у 102 – нестабильная стенокардия, у 46 – стабильная стенокардия напряжения. Количество циркулирующих остеокальцин-положительных незрелых эндотелиальных клеток-предшественников (ЕРС) анализировали с помощью проточной цитометрии. Степень кальцификации определяли с помощью МСКТ-ангиографии. Уровень остеокальцин-положительных ЕРС и депозитов кальция был значительно выше при остром коронарном синдроме, чем при стенокардии напряжения; выявлена положительная корреляция между количеством остеокальцин-положительных ЕРС и частотой «пятнистой» кальцификации, а также содержанием высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и сывороточной щелочной фосфатазы у пациентов с острым коронарным синдромом и нестабильной стенокардией. Таким образом, увеличение количества циркулирующих остеокальцин-положительных ЕРС связано с более высокой частотой «пятнистой» кальцификации у пациентов с острым коронарным синдромом, а увеличение содержания hs-CRP и щелочной фосфатазы в сыворотке крови способствует повышению количества остеокальцин-положительных ЕРС [45].

Исследовались гистологические образцы, полученные после каротидной эндартерэктомии, в том числе ко-локализация в препаратах агрегатов тромбоцитов, макрофагов, остеокальцина и кальцификатов. Показано, что тромбоциты экспрессируют остеокальцин, причем в зонах локализации CD63 в δ -гранулах клеток, а при активации высвобождают его во внеклеточную среду. Количество остеокальцина в циркулирующих тромбоцитах и высвобождаемое во внеклеточную среду было значительно выше у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, чем у пациен-

тов контрольной группы, несмотря на сходные уровни остеокальцина в сыворотке крови [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению факторов и маркеров кальцификации сосудистой стенки, а также атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий. Результаты выполненных исследований позволяют уточнять и дополнять известные механизмы кальцификации сосудистой стенки. На сегодняшний день наиболее изучены четыре основных маркера сосудистой кальцификации – остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин и остеокальцин. Однако несмотря на проводимые исследования, остается еще много нерешенных вопросов в проблеме кальцификации сосудистой стенки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № 0324-2018-0001 и по гранту РФФИ № 19-015-00055а «Роль сосудистого кальциноза в стабильности и нестабильности атеросклеротических бляшек».

ЛИТЕРАТУРА

1. Gross M.L., Meyer H.P., Ziebart H. et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and X-ray analysis in renal and nonrenal patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2, N 1. P. 121–134.
2. Kurabayashi M. Bone and calcium update; diagnosis and therapy of bone metabolism disease update. Calcification of atherosclerotic plaques: mechanism and clinical significance // Clin. Calcium. 2011. Vol. 21, N 12. P. 43–50. doi: CliCa111217931800
3. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L. et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: a consensus statement from the COST action EuroSoftCalcNet // Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 18, N 5. P. 196–201. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196
4. Di Bartolo B.A., Cartland S.P., Harith H.H. et al. TRAIL-deficiency accelerates vascular calcification in atherosclerosis via modulation of RANKL // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 9. P. e74211. doi: 10.1371/journal.pone.0074211
5. Ikeda K., Souma Y., Akakabe Y. et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 425, N 1. P. 39–44. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.045
6. Kurabayashi M. Vascular calcification - pathological mechanism and clinical application - role of vascular smooth muscle cells in vascular calcification // Clin. Calcium. 2015. Vol. 25, N 5. P. 661–669. doi: CliCa1505661669

7. Sugiyama T., Yamamoto E., Fracassi F. et al. Calcified plaques in patients with acute coronary syndromes // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2019. Vol. 12, N 6. P. 531–540. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.013
8. Davaine J.M., Quillard T., Brion R. Osteoprotegerin, pericytes and bone-like vascular calcification are associated with carotid plaque stability // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 9. ID e107642. doi: 10.1371/journal.pone.0107642
9. Allison M.A., Hsi S., Wassel C.L. et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 1. P. 140–146. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.235234
10. Pesaro A.E., Katz M., Liberman M. et al. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 8. ID e0202738. doi: 10.1371/journal.pone.0202738
11. Quercioli A., Luciano Viviani G., Dallegri F., Mach F., Montecucco F. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin pathway is a promising target to reduce atherosclerotic plaque calcification // *Crit. Pathw. Cardiol.* 2010. Vol. 9, N 4. P. 227–230. doi: 10.1097/HPC.0b013e318200ec27
12. Ostric M., Kukuljan M., Markić D. et al. Expression of bone-related proteins in vascular calcification and its serum correlations with coronary artery calcification score // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019. Vol. 33, N 1. P. 29–38.
13. Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевт. арх.* 2017. Т. 89, № 4. С. 91–94. doi: 10.17116/terarkh201789491-94
14. Rattazzi M., Faggini E., Bertacco E. et al. RANKL expression is increased in circulating mononuclear cells of patients with calcific aortic stenosis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2018. Vol. 11, N 4. P. 329–338. doi: 10.1007/s12265-018-9804-2
15. Mohammadpour A.H., Shamsara J., Nazemi S. et al. Evaluation of RANKL/OPG serum concentration ratio as a new biomarker for coronary artery calcification: A pilot study // *Thrombosis*. 2012. Vol. 12. ID 306263. doi: 10.1155/2012/306263
16. Quercioli A., Montecucco F., Bertolotto M. et al. Coronary artery calcification and cardiovascular risk: the role of RANKL/OPG signalling // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 40, N 7. P. 645–654. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02308.x
17. Rochette L., Meloux A., Rigal E. et al. The role of osteoprotegerin in vascular calcification and bone metabolism: The basis for developing new therapeutics // *Calcif. Tissue Int.* 2019. Vol. 105, N 3. P. 239–251. doi: 10.1007/s00223-019-00573-6
18. Panizo S., Cardus A., Encinas M. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANKL/BMP4-dependent pathway // *Circ. Res.* 2009. Vol. 104, N 9. P. 1041–1048. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189001
19. Krzanowski M., Krzanowska K., Dumnicka P. et al. Elevated circulating osteoprotegerin levels in the plasma of hemodialyzed patients with severe artery calcification // *Ther. Apher. Dial.* 2018. Vol. 22, N 5. P. 519–529. doi: 10.1111/1744-9987.12681
20. Ahmed S., Sobh R. Predictive value of osteoprotegerin for early detection coronary artery calcification in type 2 diabetes mellitus patients in correlation with extent of calcification detected by multidetector computed tomography // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2019. Vol. 11. P. 256–263. doi: 10.2174/1871530319666190211122858
21. Kwon A., Choi Y.S., Choi Y.W. et al. Serum osteoprotegerin is associated with calcified carotid plaque: a Strobe-Compliant Observational Study // *Medicine*. 2016. Vol. 95, N 15. ID e3381. doi: 10.1097/MD.0000000000003381
22. Perez de Ciriza C., Moreno M., Restituto P. et al. Circulating osteoprotegerin is increased in the metabolic syndrome and associates with subclinical atherosclerosis and coronary arterial calcification // *Clin. Biochem.* 2014. Vol. 47, N 18. P. 272–278. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.004
23. Heymann M.F., Herisson F., Davaine J.M. et al. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcifications of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds // *Cytokine*. 2012. Vol. 58, N 2. P. 300–306. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.004
24. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin // *Clin. Biochem.* 2018. Vol. 59. P. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003
25. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 39, N 4. P. 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577
26. Li X.Y., Chen R., Zhong W. et al. CD137 signaling promotes the formation of plaque calcification via inhibiting the fusion of autophagy and lysosomal in Apo E(-/-) mice // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi*. 2017. Vol. 45, N 12. P. 1078–1085. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.013
27. Higgins C.L., Isbilir S., Basto P. et al. Distribution of alkaline phosphatase, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma // *Protein J.* 2015. Vol. 34, N 5. P. 315–328. doi: 10.1007/s10930-015-9620-3
28. Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S. et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammation biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 162, N 6. P. 726–729. doi: 10.1007/s10517-017-3698-x
29. Ikeda T., Shirasawa T., Esaki Y. et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92, N 6. P. 2814–2820.
30. Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy // *Альм. клин. мед.* 2016. Т. 44, № 4. С. 513–534.
31. Zwakenberg S.R., van der Schouw Y.T., Schalkwijk C.G., Spijkerman A.M.W., Beulens J.W.J. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 45. doi: 10.1186/s12933-018-0691-2
32. Zhang M., Sara J.D., Wang F.L. et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. ID 64. doi: 10.1186/s12933-015-0214-3

33. Jeremias Z., Rat N., Benedek I. et al. High iliac calcium score is associated with increased severity and complexity of peripheral arterial disease and predicts global atherosclerotic burden // *Vasa*. 2018. Vol. 47, N 5. P. 377–386. doi: 10.1024/0301-1526/a000718
34. Rosset E.M., Bradshaw A.D. SPARC/osteonectin in mineralized tissue // *Matrix Biol.* 2016. Vol. 52-54. P. 78–87. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.001
35. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13, № 4. С. 8–14. doi: 10.14341/ОМЕТ201648-14
36. García-Gómez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019. Vol. 6. ID S0214. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008
37. Ciceri P., Elli F., Cappelletti L. Osteonectin (SPARC) expression in vascular calcification: in vitro and ex vivo studies // *Calcif. Tissue Int.* 2016. Vol. 99, N 5. P. 472–480.
38. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Полонская Я.В., Иванова М.В. Связь остеоонектина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий // *Рос. кардиол. журн.* 2010. № 4. С. 20–24.
39. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Воевода М.И. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях // *Атеросклероз и дислипидемии. Рос. кардиол. журн.* 2014. № 4. С. 20–25.
40. Дрыгина Л.Б., Корсакова Н.Е. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации // *Клин.-лаб. консилиум*. 2009. № 5. С. 14–20.
41. Evrard S., Delanaye P., Kamel S. et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers // *Clin. Chim. Acta.* 2015. 438. P. 401–414. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.034
42. Akers E.J., Nicholls S.J., Di Bartolo B. A plaque calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 29. P. 119–125. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311574
43. Emoto M., Mori K., Lee E. et al. Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2010. Vol. 59, N 6. P. 873–878. doi: 10.1016/j.metabol.2009.10.005
44. Seidu S., Kunutsor S.K., Khunti K. Association of circulating osteocalcin with cardiovascular disease and intermediate cardiovascular phenotypes: systematic review and meta-analysis // *Scand. Cardiovasc. J.* 2019. Vol. 22. P. 1–10. doi: 10.1080/14017431.2019.1655166
45. Zhang H., Wang L.J., Si D.L. et al. Correlation between osteocalcin-positive endothelial progenitor cells and spotty calcification in patients with coronary artery disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 42, N 7. P. 734–739. doi: 10.1111/1440-1681.12366
46. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L. et al. Platelets express and release osteocalcin and co-localize in human calcified atherosclerotic plaques // *J. Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11, N 2. P. 357–365. doi: 10.1111/jth.12088

BIOCHEMICAL MARKERS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE CALCIFICATION

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 foreign and Russian studies of recent years, devoted to the study of biochemical factors and potential biomarkers of calcification of the vascular wall, as well as atherosclerotic plaques of the coronary and carotid arteries. The results of the studies allow to clarify and to supplement the known mechanisms of calcification of the vascular wall. To date, the four most studied biomarkers of vascular calcification are most studied - osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin and osteocalcin.

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

*Статья поступила 23 сентября 2019 г.
Принята к печати 2 декабря 2019 г.*