

УДК 616.1-003.84:576.385.362
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-138-148>

Роль биомолекул в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях

Демина Е.Д., Шрамко В.С.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой в системе здравоохранения. В патогенез ССЗ вовлечены сложные взаимодействия между изменениями интима-медиа артерий и компонентами крови (накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, кальцификация и др.). В развитии и прогрессировании кальцификации коронарных артерий огромную роль играют различные биомолекулы, где в качестве ингибиторов кальцификации чаще всего выступают остеоопонтин, остеопротегерин, склеростин, фетуин-А, неорганический пирофосфат, матриксный Gla-протеин, фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), Клото, белки морфогенеза костей (BMP), в частности BMP-7; а активаторов – лептин, BMP-2, BMP-4, паратиреоидный гормон, кальцитриол и др. В настоящее время наиболее изученными биомолекулами, ассоциированными с кальциевым обменом, считаются остеопротегерин, остеоопонтин, остео-нектин, остеокальцин и белок Клото.

В работе описаны малоизученные эффекты ингибиторов кальцификации (склеростин, фетуин А, матриксный Gla-протеин, FGF-23, неорганический пирофосфат, BMP-7), а также некоторых активаторов кальцификации (лептин, BMP-2 и BMP-4, паратиреоидный гормон и кальцитриол).

Цель данного исследования заключается в анализе и систематизации данных о роли биомолекул в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов при ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, биомолекулы, кальцификация сосудов, кровь

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы по государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Для цитирования: Демина Е.Д., Шрамко В.С. Роль биомолекул в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины.* 2025;24(3):138–148. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-138-148>.

The role of biomolecules in the development and progression of vascular calcification in cardiovascular diseases

Demina E.D., Shramko V.S.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1 B. Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) remain the most pressing problem in the healthcare system. Complex interactions between changes in the intima – media thickness of arteries and blood components (accumulation of lipids, complex carbohydrates, fibrous tissue, calcification, etc.) are involved in the pathogenesis of CVD. Various biomolecules play a crucial role in the development and progression of coronary artery calcification, the most common calcification inhibitors being osteopontin, osteoprotegerin, sclerostin, fetuin-A, inorganic pyrophosphate, matrix Gla protein, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), Klotho, bone morphogenetic proteins (BMP), in particular BMP-7, and the most common activators being leptin, BMP-2, BMP-4, parathyroid hormone, calcitriol, etc. Currently, the most studied biomolecules associated with calcium metabolism are osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin, osteocalcin, and Klotho protein.

The paper describes in detail the poorly studied effects of calcification inhibitors (sclerostin, fetuin-A, matrix Gla protein, FGF-23, inorganic pyrophosphate, BMP-7) and some calcification activators (leptin, BMP-2 and BMP-4, parathyroid hormone, and calcitriol).

The aim of this study was to analyze and systematize data on the role of biomolecules in the development and progression of vascular calcification in cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, biomolecules, vascular calcification, blood

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The article was written within the budgetary topic in the state assignment No. FWNR-2024-0004.

For citation: Demina E.D., Shramko V.S. The role of biomolecules in the development and progression of vascular calcification in cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):138–148. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-138-148>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой в системе здравоохранения, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии [1, 2]. В патогенез ССЗ атеросклеротического генеза вовлечены сложные взаимодействия между изменениями интима-медиа артерий и компонентами крови (накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, кальцификация и др.) [3]. В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, что связано с наличием скрытой стадии заболевания, при которой уже имеются морфологические изменения в коронарных артериях. Однако в результате роста атеросклеротической бляшки (АБ) происходит постепенное стенозирование коронарных и других

артерий, приводя к появлению таких осложнений, как стенокардия, цереброваскулярная недостаточность, инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть и т.д. [4].

В настоящее время выделяют не менее трех гистологических типов нестабильных АБ, а именно:

- липидный – фиброатерома с тонкой фиброзной крышкой;
- воспалительно-эрозивный – с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящем к эрозии или тромбозу;
- дистрофически-некротический – с некрозом и (или) кальцинозом [3].

Кальцификация сосудов является частью атеросклеротического процесса, в то же время степень минерализации может отражать тяжесть АБ [5]. При отложении кальция в коронарных артериях снижаются вазодилататорные эффекты и изменяется стабиль-

ность АБ [6]. Некоторые авторы продемонстрировали, что довольно распространенным механизмом нестабильности АБ является образование «кальцифицированного узелка», состоящего из кальцифицированных пластинок, похожих на костные спикулы, которые окружают область фиброза [7]. Тем не менее связь между кальцификацией артерий и риском разрыва бляшки до сих пор остается спорной.

В развитии и прогрессировании кальцификации коронарных артерий огромную роль играют различные биомолекулы, где в качестве ингибиторов кальцификации чаще всего выступают остеоопонтин [8], остеопротегерин [9], склеростин [9], фетуин-А [10], неорганический пирофосфат [11, 12], матриксный Gla-протеин [13], фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) [14, 15], Клото [16], белки морфогенеза костей (BMP), в частности BMP-7 [17]; а активаторов – лептин [18], BMP-2 и BMP-4 [19, 20], паратиреоидный гормон [21], кальцитриол [22] и др.

В настоящее время наиболее изученными молекулами, ассоциированными с сосудистой кальцификацией, считаются остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин, остеокальцин и белок Клото. Поэтому в данном обзоре мы рассмотрим менее изученные.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников для данной статьи осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием следующей поисковой строки: «склеростин и ССЗ», «фетуин А и ССЗ», «матриксный Gla-протеин и ССЗ», «фактор роста фибробластов 23 и ССЗ», «неорганический пирофосфат и ССЗ», «костный морфогенетический белок- 2 и ССЗ», «костный морфогенетический белок-4 и ССЗ», «костный морфогенетический белок -7 и ССЗ», «лептин и ССЗ», «паратиреоидный гормон и ССЗ», «кальцитриол и ССЗ» на русском и английском языках. Всего было найдено 563 полнотекстовые статьи за период 2013–2025 гг. Для обзора была отобрана 81 статья, содержащая сведения о связи вышеназванных биомолекул с ССЗ, в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронарным атеросклерозом.

ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Склеростин

Представляет собой секретируемый гликопротеин, который экспрессируется преимущественно в остеоцитах, а также в других тканях и органах, таких как гладкомышечные клетки сосудистой сети (СГМК) [23], и содержит три отдельных домена. Было обнаружено, что склеростин ингибирует ко-

стеобразование путем передачи сигналов через путь Wnt/ β -катенина [24, 25].

Ряд исследований показал связь между уровнями склеростина в сыворотке крови и возникновением ССЗ и (или) сердечно-сосудистой смертности. В частности, W. He и соавт. [26] установили, что более высокие уровни склеростина в сыворотке связаны с лучшими 3-летними прогнозами после чрескожного коронарного вмешательства у пожилых пациентов со стабильной ИБС. Более того, сывороточный склеростин является независимым прогностическим параметром для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, ИМ и смертности от всех причин. В проспективной работе С.У. Yang и соавт. [27] обнаружили обратную связь между уровнем склеростина в сыворотке и кальцификацией аорты у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе. Авторы предположили, что более высокий уровень склеростина приводит к меньшему количеству сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 0,982 на каждый 1 пмоль/л увеличения склеростина). В исследовании на мышах [28] было показано, что склеростин может играть защитную роль, способствуя сохранению структурной и функциональной целостности аорты за счет подавления воспаления и дегградации внеклеточного матрикса, что препятствует развитию аневризмы аорты и атеросклероза. В то же время в проспективном популяционном исследовании G. Klingenschmid и соавт. [29] не было обнаружено связи между уровнями склеростина в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми событиями, такими как инсульт. Ровно, как и в метаанализе M. Kanbay и соавт. [30], где уровни склеростина в сыворотке не были связаны сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин.

Фетуин-А

Фетуин-А представляет собой сывороточный белок молекулярной массой 48 кДа, синтезируемый клетками печени. Считается, что фетуин-А участвует в регуляции костной и сосудистой кальцификации посредством образования стабильных коллоидных минерально-белковых комплексов, называемых кальципротеиновыми частицами. Выведение этих частиц и, следовательно, избытка минералов из кровообращения предотвращает локальное накопление минералов и кальцификацию мягких тканей [31, 32].

В исследовании L.E. Laugsand и соавт. [33] повышение концентрации фетуина-А в сыворотке было связано с более низким риском ССЗ среди участников без диабета 2-го типа, тогда как тенденция в противоположном направлении наблюдалась среди участников с диабетом 2-го типа. В проспективном

когортном исследовании N. Kubota и соавт. пришли к выводу, что, несмотря на способность фетуина А ингибировать эктопическое отложение кальция, его низкий уровень в сыворотке крови, вероятно, не оказывает значительного влияния на прогрессирование аортального стеноза [34].

В другом проспективном исследовании, проведенном M. Krajnc и соавт., было установлено, что сывороточный фетуин-А может быть обратно связан с прогрессированием кальцификации коронарных артерий у пациентов с диабетом 2-го типа [10]. В одномоментном когортном исследовании А.Т. Махиевой и соавт. на 84 пациентах с хронической болезнью почек 5-й стадии снижение уровня фетуина А в крови способствовало повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня белка Клото [35].

Кроме того, в работе Л.Б. Дрыгиной и соавт. были представлены данные о взаимосвязи содержания фетуина-А с маркерами эндотелиальной дисфункции и наличием атеросклероза с кальцинозом сосудов [32]. Более того установлено, что у лиц с очень высоким кальциевым индексом (более 400 баллов по Агатстону) уровень фетуина-А в сыворотке достоверно меньше, чем у пациентов с высоким кальциевым индексом (100–400 баллов) [36].

Матриксный Gla-протеин

Матриксный белок гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-протеин, MGP) является витамин К-зависимым минералсвязывающим белком с молекулярной массой 15 кДа, присутствующий в костях, хрящах и гладких мышцах сосудов [37]. Биологическая активность MGP зависит от витамина К, кофактора фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, который превращает неактивный некарбоксилированный MGP в активный карбоксилированный MGP [38]. Матриксный белок гамма-карбоксиглутаминовой кислоты также служит ингибитором для костных морфогенетических белков (bone morphogenetic proteins, BMP), в частности BMP-2. Предполагается, что снижение активности MGP ведет к беспрепятственной экспрессии BMP-2. Это приводит к остеондрогенной дифференцировке сосудистых гладкомышечных клеток, и как следствие, к сосудистой кальцификации [39].

Существуют противоречивые данные о роли MGP у пациентов с атеросклерозом. Предполагается, что лишь функциональная форма MGP (прошедшая посттрансляционную модификацию, включающую карбоксилирование остатков Gla и фосфорилирование серина по гидроксильным группам) обладает

способностью ингибировать сосудистую кальцификацию; при этом низкие уровни этого функционального MGP ассоциируются с повышенной сосудистой кальцификацией в определенных группах пациентов. В то же время различные нефункциональные фракции MGP могут служить потенциальными маркерами риска ССЗ, коррелируя со смертностью от сердечно-сосудистых причин и степенью выраженности сосудистой кальцификации.

Биологически неактивный дефосфо-некарбоксилированный MGP (dp-ucMGP) в исследовании O. Mayer Jr. и соавт. описывается как потенциальный биомаркер, служащий для прогнозирования смертности у пациентов с сердечной недостаточностью и аортальным стенозом. За средний период наблюдения 2 050 дней (5,6 года) пациенты с dp-ucMGP ≥ 977 пмоль/л в плазме имели более высокий риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в течение 5 лет [40]. В исследовании R. Carouade и соавт. было показано, что общий уровень dpMGP был связан с более быстрой скоростью прогрессирования аортального стеноза ($r = 0,24$; $p = 0,008$) у пациентов младше 57 лет [41].

В многоцентровом исследовании A.A. Berlot и соавт. была обнаружена положительная ассоциация неактивной формы матриксного Gla протеина, dp-ucMGP, и прогрессирования кальцификации коронарных артерий (ККА), восходящей (КВГА) и нисходящей грудной аорты (КНГА). Для каждого стандартного отклонения (SD, 178 пмоль/л) увеличения dp-ucMGP в плазме ККА возрастал на 3,44 единицы Агатстона в год (AU/год) (95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,68–5,21), $p < 0,001$, КВГА увеличивалась на 0,63 AU/год (95% ДИ: 0,27–0,98), $p = 0,001$, а КНГА увеличивалась на 8,61 AU/год (95% ДИ: 4,55–12,67), $p < 0,001$ [42].

Кроме того, появляется больше доказательств, свидетельствующих о том, что несколько однонуклеотидных полиморфизмов гена *MGP* могут существенно влиять на предрасположенность к сосудистой кальцификации и атеросклерозу. В метаанализе, проведенном K. Sheng и соавт. и охватывающем 23 исследования типа «случай-контроль», была продемонстрирована значительная связь между полиморфизмом rs1800801 гена *MGP* и кальцификацией сосудов, особенно среди популяции европеоидной расы [43].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF23)

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) представляет собой гормон с молекулярной массой 30 кДа, секретируемый остеоцитами и остеобластами. Действует на рецепторы фактора роста фибробластов 1–4-го типа (FGFR1–4) и с белком Клото

в качестве ко-рецептора в почках, сердце, кишечнике и парацитовидной железе [14, 15]. Роль FGF-23 в развитии ССЗ и кальцификации атеросклеротических бляшек до конца неясна.

В проспективном исследовании P.L. Lutsey и соавт. с участием 15 792 мужчин и женщин (в возрасте 45–64 лет) высокие уровни сывороточного FGF-23 были связаны с повышенным риском возникновения ИБС, сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистой смертности. Однако показано, что при уровнях FGF-23 < 40 пг/мл не было никакой связи между FGF-23 и сердечно-сосудистым риском, а при >40 пг/мл наблюдается положительная связь. После демографических корректировок люди в самой высокой категории FGF-23 ($\geq 58,8$ пг/мл) имели более высокий риск возникновения ИБС (скорректированный коэффициент риска, 95% ДИ: 1,40–1,94; $p = 0,02$) по сравнению с теми, у кого FGF-23 был <40 пг/мл [44].

В рамках многонационального исследования по изучению атеросклероза (MESA), включавшего 6 546 лиц в возрасте 45–85 лет, была изучена связь FGF-23 в сыворотке крови с основными субклиническими и клиническими проявлениями ССЗ. Критерии исключения в данном исследовании были следующие: ИМ, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, прием нитроглицерина, ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, замена клапана, установка кардиостимулятора или дефибриллятора, а также любые операции на сердце или артериях. Было установлено, что у участников с концентрацией сывороточного FGF-23 в верхнем квартиле (46,4–223 пг/мл) чаще обнаруживалась ККА (по данным компьютерной томографии) по сравнению с теми, у кого уровень FGF-23 находился в нижнем квартиле (<30,5 пг/мл) (95% ДИ: 1,09–1,46) [45].

В перекрестном исследовании M.N. Tigan и соавт. высокий уровень интактного FGF-23 в плазме был независимым предиктором тяжелой ККА, при наличии стандартизации по возрасту, полу, наличию диабета, времени на диализе и толщине комплекса интима-медиа [46]. В проспективном когортном исследовании, охватывающем 204 амбулаторных пациента, была обнаружена положительная связь между уровнем FGF-23 в плазме крови и кальцификацией бляшек. У мужчин FGF-23 ассоциировался с увеличением доли жира в бляшках, тогда как у женщин – с повышенным содержанием кальция в этих образованиях [47]. Однако не во всех работах уровень FGF-23 достоверно связан с кальцификацией артерий. Так, в исследовании Y. Takashi и соавт. простой регрессионный анализ показал, что уровень FGF23 в сыворотке не был связан с показателем кальцинирования аорты [48].

Пирофосфаты

Неорганический пирофосфат (PPi) является одним из сильнейших ингибиторов образования гидроксипатита, что ведет к эктопическому отложению его в сосудистой стенке, и, следовательно, развитию сосудистой кальцификации мягких тканей. В норме PPi экспрессируется в стенках сосудов. Сосудистая кальцификация связана с уменьшением концентрации PPi и увеличением фосфата (Pi). Мутации в гене *ABCC6(ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY C, MEMBER 6)*, кодирующем белок-транспортер ABCC6, регулирующий высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ) из печени в кровь, приводят к снижению уровня PPi. Помимо белков ABC, уровни PPi регулируются в основном двумя ферментами: тканенеспецифической щелочной фосфатазой (TNAP), которая превращает PPi в две молекулы неорганического фосфата (Pi), и эктонуклеотидной пирофосфатазой/фосфодиэстеразой (ENPP1), которая расщепляет циркулирующий АТФ в аденозинмонофосфат и PPi [49–51].

Дефицит PPi может приводить к кальцификации сосудов и мягких тканей, тогда как чрезмерное повышение PPi может вызывать такие состояния, как ранняя потеря молочных зубов, остеопороз, стрессовые переломы и др. [52]. В исследовании D. Dedinszki и соавт. было показано, что перорально вводимый PPi может подавлять кальцификацию соединительной ткани у мышей, моделирующих эластическую псевдоксантому и генерализованную артериальную кальцификацию [11].

Исследование W. Gu и соавт. было направлено на изучение эффектов аденозиндинатрийтрифосфата (ADTP) и алендроната натрия (AL) как экзогенных источников PPi на атероматозную кальцификацию у мышей. Результаты показали, что ADTP и AL при ежедневном внутривнутрибрюшинном введении в дозе 0,6 и 1,2 мг/кг/сут в течение 2 мес снизили атероматозную кальцификацию у мышей, увеличивая уровень PPi в сыворотке крови [53]. В исследовании K.A. Lomashvili и соавт. показано, что у мышей, лишенных фермента ENPP1 (*Enpp1^{-/-}*) снижается уровень PPi в плазме, что впоследствии могло вызывать спонтанную кальцификацию аорты [12]. В ряде исследований на моделях кальцификации аортального клапана было показано, что PPi значительно снижает накопление кальция в створках и кольцах аорты [54–56].

Костные морфогенетические белки

Костные морфогенетические белки принадлежат к суперсемейству трансформирующего фактора роста β (TGF- β), они регулируют процессы клеточной дифференцировки и минерализации тканей [17].

В настоящее время в семействе белков TGF- β идентифицировано как минимум 33 лиганда, из которых более 20 относятся к суперсемейству BMP [57].

BMP-7 экспрессируется в собирательных трубочках почек, легких и сердце. BMP-7 является плеiotропным фактором роста и играет важнейшую роль в развитии различных тканей и органов. Он поддерживает множество физиологических процессов, таких как развитие костей, заживление переломов и дифференцировка бурой жировой ткани в организме. Снижение экспрессии BMP-7 связано с различными заболеваниями, включая остеопороз, ССЗ и диабет [58].

В контексте ССЗ BMP-7 привлекает внимание исследователей благодаря своей способности участвовать в процессах, связанных с атеросклерозом. Он может модулировать воспалительные реакции и способствовать ремоделированию сосудистой стенки, что потенциально снижает прогрессирование атеросклероза [59]. В исследовании D. Merino и соавт. было показано, что существовала обратная корреляция между уровнем BMP-7 в крови и гипертрофией сердца, а также диастолической дисфункцией [60]. В работе X. Yu и соавт. обнаружили, что концентрации BMP-7 в сыворотке были значительно снижены у пациентов с ИБС [61]. В исследовании на мышах было показано, что внутривенное введение BMP-7 в дозе 200 мкг/кг ингибирует образование атеросклеротических бляшек [62]. В исследовании P. Urbina и соавт. показано, что у лабораторных мышей с преддиабетической кардиомиопатией введение BMP-7 в дозе 200 мкг/кг в течение 3 сут значительно улучшает работу сердца. Это подтверждается увеличением фракции укорочения и фракции выброса по сравнению с контрольной группой, не получавшей BMP-7 ($p < 0,05$) [63].

АКТИВАТОРЫ Кальцификации

Лептин

Лептин – гормон, секретируемый в основном жировой тканью. Он регулирует энергетический баланс и массу тела посредством механизма отрицательной обратной связи [64, 65]. Лептин влияет на сосудистую кальцификацию через активацию пролиферации гладкомышечных клеток и выработку провоспалительных цитокинов [18].

Многие исследования показали, что гиперлептинемия тесно связана с ССЗ. Так, метаанализ V.A. Myasoedova и соавт. с включением 10 исследований с участием 2 360 пациентов указывает на потенциальную связь между повышенным уровнем лептина в крови и тяжелым аортальным стенозом [66].

В исследовании P. Szulc и соавт. с участием 548 мужчин в возрасте 50–85 лет высокие уровни лептина в сыворотке (более 8,93 нг/мл) были связаны с большей тяжестью и быстрым прогрессированием кальцификации брюшной аорты, что приводило к более высокому сердечно-сосудистому риску [18], а также увеличивало риск развития ИБС [67].

В исследовании Y. Liu и соавт. медиана уровня лептина в сыворотке была выше у 200 пациентов с кальцификацией аортального клапана, чем у 197 контрольных лиц (20,07 против 9,03 нг/мл; $p < 0,01$). В этом же исследовании пациенты с кальцификацией аортального клапана имели более высокую долю выраженной ишемической болезни сердца (88,50% против 68,00%) ($p < 0,01$), чем пациенты без кальцификации [68].

N. Roy и соавт. установили, что более высокий уровень лептина связан с прогрессированием коронарного атеросклероза у пациентов на гемодиализе. Однако более низкие уровни лептина были связаны со смертностью по любой причине [69].

В метаанализе, включающем 13 эпидемиологических исследований с участием 4 257 пациентов с ССЗ, было показано, что высокий уровень лептина в крови не был независимо связан с ИБС [70].

BMP-2 и BMP-4

BMP-2 и -4 воздействуют на СГМК посредством белков транскрипции (Msx2, Cbfa1), в результате чего мышечные клетки теряют функцию сократимости и подобно остеобластам синтезируют щелочную фосфатазу, костный сиалопротеин, коллаген I типа и остеокальцин [71]. Таким образом, BMP-2 и BMP-4 стимулируют остеогенную дифференцировку СГМК, способствуя тем самым кальцификации и развитию атеросклероза [19].

В исследовании M. Scimesa и соавт. многофакторный анализ показал значимые ассоциации между повышенной экспрессией BMP-2 и наличием нестабильных бляшек, а также значительную положительную связь между гипертриглицеридемией и экспрессией BMP-4 [20].

В исследовании M. Zhang и соавт. с участием 124 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было установлено, что индекс объема бляшки и плотность кальция в бляшке положительно коррелировали с BMP-2 в плазме крови ($p = 0,035$ и $0,0025$ соответственно) [72].

N. Wang и соавт., исследуя 204 пациентов с гипертензией, выявили, что уровни BMP-4 в плазме были существенно выше в группе с высоким сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ), чем в группе с низким СЛСИ [38,51 (31,79–50,83)]

пг/мл против 31,15 (29,38–32,37) пг/мл; $p < 0,001$]. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс был использован для определения состояния артериальной жесткости [73].

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон (ПТГ) представляет собой гормон, синтезируемый паращитовидными железами, который способствует увеличению концентрации кальция в крови за счет его высвобождения из костной ткани. Кроме того, ПТГ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к повышению уровня ренина и, в конечном итоге, к увеличению артериального давления [74].

Существуют исследования о связи ПТГ с сосудистой кальцификацией [21]. Группой авторов [75] было показано, что повышение уровня ПТГ в плазме крови связано с увеличением распространенности атеросклероза, оцененного с помощью магнитно-резонансной ангиографии, и смертностью от атеросклеротических поражений периферических и крупных сосудов в двух независимых когортах общей численностью 1 304 пациента.

Также установлено, что ПТГ оказывает синергетическое воздействие на кальцификацию в сочетании с фосфатом. В исследовании, проведенном S. Fernández-Villabrille и соавт. на крысах, было обнаружено, что наивысшее содержание кальция в аорте наблюдалось у животных с повышенным уровнем сывороточного фосфата, что сопровождалось значительным увеличением концентрации ПТГ [76].

Кальцитриол

Кальцитриол [1,25(OH)₂D] представляет собой активную форму витамина D₃ (холекальциферола), которая играет важную роль в регуляции обмена кальция и фосфора. К предшественникам кальцитриола относится кальцидиол (25-гидроксиохолекальциферол [25(OH)D]), низкие циркулирующие концентрации которого обычно используются для определения «недостаточности витамина D» [77].

Существуют противоречивые данные о роли кальцидиола (25-гидроксиохолекальциферол [25(OH)D]) в сосудистой кальцификации и связи с возникновением ССЗ, а также с уровнем смертности. В исследовании C. Robinson-Cohen и соавт. более низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке была связана с повышенным риском возникновения ИБС среди участников, которые были европеоидами или китайцами, но не афроамериканцами или латиноамериканцами [78].

В исследовании с участием 11 022 пациентов (средний возраст 54,3 ± 17,2 года) у лиц европеоид-

ной расы со значениями 25(OH)D < 20 нг/мл наблюдалась более высокая смертность от всех причин, чем у пациентов со значениями 20–50 нг/мл [79].

В других работах предполагается, что существует обратная J-образная связь между сывороточным 25(OH)D и смертностью от всех причин [80]. В исследовании C.T. Sempos и соавт. с участием 15 099 человек в возрасте ≥ 20 лет, у женщин был выявлен повышенный риск смерти, когда концентрации 25(OH)D в крови составляли от 100 до 119 нмоль/л, тогда как для мужчин повышенный риск возникал при значениях ≥ 120 нмоль/л [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание и более детальное изучение биомолекул в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов у пациентов с ССЗ является перспективной развивающейся областью исследований. Данные о связях разных молекул, ассоциированных с кальциевым обменом, с липидно-липопротеиновыми показателями и (или) воспалительными биомаркерами ССЗ могут представлять интерес для получения новых данных, уточняющих и дополняющих механизмы развития ССЗ и их осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
2. Бегун Д.Н., Морозова Т.А., Сурикова А.В. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема. *Молодой ученый*. 2019;8(246):25–28.
3. Рагино Ю.И. Нестабильная атеросклеротическая бляшка и ее лабораторные биохимические маркеры. Новосибирск: Наука, 2019:120.
4. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164.
5. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Кальцификация коронарных артерий и ее роль в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):84–86. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200598.
6. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):40–49. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4005.
7. Torii S., Sato Y., Otsuka F., Kolodgie F.D., Jinnouchi H., Sakamoto A. et al. Eruptive calcified nodules as a potential mechanism of acute coronary thrombosis and sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(13):1599–1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.016.

8. Abdalrhim A.D., Marroush T.S., Austin E.E., Gersh B.J., Solak N., Rizvi S.A. et al. Plasma Osteopontin Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in the PEACE Trial. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156965. DOI: 10.1371/journal.pone.0156965.
9. Morena M., Jaussent I., Dupuy A.M., Bargnoux A.S., Kuster N., Chenine L. et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol. Dial Transplant*. 2015;30(8):1345–1356. DOI: 10.1093/ndt/gfv081.
10. Krajnc M., Pečovnik Balon B., Krajnc I. Non-traditional risk factors for coronary calcification and its progression in patients with type 2 diabetes: The impact of postprandial glycaemia and fetuin-A. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(2):846–858. DOI: 10.1177/0300060518814080.
11. Dedinszki D., Szeri F., Kozák E., Pomozi V., Tókési N., Mezei T.R. et al. Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification. *EMBO Mol. Med.* 2017;9(11):1463–1470. DOI: 10.15252/emmm.201707532.
12. Lomashvili K.A., Narisawa S., Millán J.L., O’Neill W.C. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int.* 2014;85(6):1351–1356. DOI: 10.1038/ki.2013.521.
13. Marulanda J., Eimar H., McKee M.D., Berkvens M., Nelea V., Roman H. et al. Matrix Gla protein deficiency impairs nasal septum growth, causing midface hypoplasia. *J. Biol. Chem.* 2017;292(27):11400–11412. DOI: 10.1074/jbc.M116.76980224.
14. Alehagen U., Aaseth J., Larsson A., Alexander J. Decreased Concentration of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) as a Result of Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 in an Elderly Swedish Population: A Sub-Analysis. *Cells*. 2022;11(3):509. DOI: 10.3390/cells11030509.
15. Xiao Y., Peng C., Huang W., Zhang J., Xia M., Zhang Y. et al. Circulating fibroblast growth factor 23 is associated with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8(8):e72545. DOI: 10.1371/journal.pone.0072545.
16. Bergmark B.A., Udell J.A., Morrow D.A., Jarolim P., Kuder J.F., Solomon S.D. et al. Klotho, fibroblast growth factor-23, and the renin-angiotensin system - an analysis from the PEACE trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(4):462–470. DOI: 10.1002/ejhf.1424.
17. Morrell N.W., Bloch D.B., ten Dijke P., Goumans M.J., Hata A., Smith J. et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(2):106–120. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.156.
18. Szulc P., Amri E.Z., Varennes A., Panaia-Ferrari P., Fontas E., Goudable J. et al. Positive Association of High Leptin Level and Abdominal Aortic Calcification in Men – The Prospective MINOS Study. *Circ. J.* 2018; 82(12):2954–2961. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0517.
19. Yang P., Troncone L., Augur Z.M., Kim S.S.J., McNeil M.E., Yu P.B. The role of bone morphogenetic protein signaling in vascular calcification. *Bone*. 2020; 141:115542. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115542.
20. Scimeca M., Anemona L., Granaglia A., Bonfiglio R., Urbano N., Toschi N. et al. Plaque calcification is driven by different mechanisms of mineralization associated with specific cardiovascular risk factors. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019; 29(12):1330–1336. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.08.009.
21. Carrillo-López N., Panizo S., Alonso-Montes C., Martínez-Arias L., Avello N., Sosa P. et al. High-serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol. Dial Transplant*. 2019;34(6):934–941. DOI: 10.1093/ndt/gfy287.
22. Hahn D., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(11):CD008327. DOI: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
23. He F., Li L., Li P., Deng Y., Yang Y., Deng Y. et al. Cyclooxygenase-2/sclerostin mediates TGF- β 1-induced calcification in vascular smooth muscle cells and rats undergoing renal failure. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:21220–21235. DOI: 10.18632/aging.103827.
24. Yu S., Huang W., Zhang H., Guo Y., Zhang B., Zhang G. et al. Discovery of the small molecular inhibitors against sclerostin loop3 as potential anti-osteoporosis agents by structural based virtual screening and molecular design. *Eur. J. Med. Chem.* 2024;271:116414. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116414.
25. Galea G.L., Lanyon L.E., Price J.S. Sclerostin’s role in bone’s adaptive response to mechanical loading. *Bone*. 2017;96:38–44. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.008.
26. He W., Li C., Chen Q., Xiang T., Wang P., Pang J. Serum sclerostin and adverse outcomes in elderly patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020;32(10):2065–2072. DOI: 10.1007/s40520-019-01393-2.
27. Yang C.Y., Chang Z.F., Chau Y.P., Chen A., Yang W.C., Yang A.H. et al. Circulating Wnt/ β -catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol. Dial Transplant*. 2015;30(8):1356–1363. DOI: 10.1093/ndt/gfv043.
28. Krishna S.M., Seto S.W., Jose R.J., Li J., Morton S.K., Biros E. et al. Wnt signaling pathway inhibitor sclerostin inhibits angiotensin ii-induced aortic aneurysm and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(3):553–566. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308723.
29. Klingenschmid G., Tschiederer L., Himmler G., Rungger G., Brugger S., Santer P. et al. Associations of Serum Dickkopf-1 and Sclerostin With Cardiovascular Events: Results From the Prospective Bruneck Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(6):e014816. DOI: 10.1161/JAHA.119.014816.
30. Kanbay M., Solak Y., Siritopol D., Aslan G., Afsar B., Yazici D. et al. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(12):2029–2042. DOI: 10.1007/s11255-016-1387-8.
31. Brylka L., Jahnke-Dechent W. The role of fetuin-A in physiological and pathological mineralization. *Calcif. Tissue Int.* 2013;93(4):355–364. DOI: 10.1007/s00223-012-9690-6.
32. Дрыгина Л.Б., Хирманов В.Н. Клиниколабораторные маркеры кальцифицирующего атеросклероза. *Медицинский алфавит*. 2021;1(30):43–47. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-43-47.
33. Laugsand L.E., Ix J.H., Bartz T.M., Djousse L., Kizer J.R., Tracy R.P. et al. Fetuin-A and risk of coronary heart disease:

- A Mendelian randomization analysis and a pooled analysis of AHSG genetic variants in 7 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):44–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.031.
34. Kubota N., Testuz A., Boutten A., Robert T., Codogno I., Duval X. et al. Impact of fetuin-A on progression of calcific aortic valve stenosis - The COFRASA - GENERAC study. *Int. J. Cardiol.* 2018;265:5257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.070.
 35. Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Фетунин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5Д стадии. *Нефрология*. 2022;26(4):105–109. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109.
 36. Дрыгина Л.Б., Хирманов В.Н. Кальциноз коронарных артерий и метаболические нарушения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2021;(2):11–17. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-2-11-17.
 37. Björklund G., Svanberg E., Dadar M., Card D.J., Chirumbolo S., Harrington D.J. et al. The role of matrix gla protein (MGP) in vascular calcification. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(10):1647–1660. DOI: 10.2174/0929867325666180716104159.
 38. Chin K.Y. The Relationship between Vitamin K and Osteoarthritis: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2020;12(5):1208. DOI: 10.3390/nu12051208.
 39. Durham A.L., Speer M.Y., Scatena M., Giachelli C.M., Shanahan C.M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(4):590–600. DOI: 10.1093/cvr/cvy010.
 40. Mayer O. Jr., Seidlerová J., Bruthans J., Filipovský J., Timoracká K., Vaněk J. et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):162–168. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.027.
 41. Capoulade R., Côté N., Mathieu P., Chan K.L., Clavel M.A., Dumesnil J.G. et al. Circulating levels of matrix gla protein and progression of aortic stenosis: a substudy of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(9):1088–1095. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.025.
 42. Berlot A.A., Fu X., Shea M.K., Tracy R., Budoff M., Kim R.S. et al. Matrix Gla protein and the long-term incidence and progression of coronary artery and aortic calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2024;392:117505. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117505.
 43. Sheng K., Zhang P., Lin W., Cheng J., Li J., Chen J. Association of Matrix Gla protein gene (rs1800801, rs1800802, rs4236) polymorphism with vascular calcification and atherosclerotic disease: a meta-analysis. *SciRep*. 2017;7(1):8713. DOI: 10.1038/s41598-017-09328-5.
 44. Lutsey P.L., Alonso A., Selvin E., Pankow J.S., Michos E.D., Agarwal S.K. et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(3):e000936. DOI: 10.1161/JAHA.114.000936.
 45. Kestenbaum B., Sachs M.C., Hoofnagle A.N., Siscovick D.S., Ix J.H., Robinson-Cohen C. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.* 2014;7(3):409–417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000952.
 46. Turan M.N., Kircelli F., Yaprak M., Sisman A.R., Gungor O., Bayraktaroglu S. et al. FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(4):609–617. DOI: 10.1007/s11255-016-1231-1.
 47. Holden R.M., Héту M.F., Li T.Y., Ward E., Couture L.E., Herr J.E. et al. The heart and kidney: abnormal phosphate homeostasis is associated with atherosclerosis. *J. Endocr. Soc.* 2018;3(1):159–170. DOI: 10.1210/js.2018-00311.
 48. Takashi Y., Wakino S., Minakuchi H., Ishizu M., Kuroda A., Shima H. et al. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J. Bone Miner. Metab.* 2020;38(1):70–77. DOI: 10.1007/s00774-019-01027-7.
 49. Murcia Casas B., Carrillo Linares J.L., Baquero Aranda I., Rioja Villodres J., Merino Bohórquez V., González Jiménez A. et al. Lansoprazole Increases Inorganic Pyrophosphate in Patients with Pseudoxanthoma Elasticum: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4899. DOI: 10.3390/ijms24054899.
 50. Bartstra J.W., de Jong P.A., Kranenburg G., Wolterink J.M., Isgum I., Wijsman A. et al. Etidronate halts systemic arterial calcification in pseudoxanthoma elasticum. *Atherosclerosis*. 2020;292:37–41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.004.
 51. Jansen R.S., Duijst S., Mahakena S., Sommer D., Szeri F., Váradí A. et al. ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation—brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(9):1985–1989. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304017.
 52. Maruyama S., Visser H., Ito T., Limsakun T., Zahir H., Ford D. et al. Phase I studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of DS-1211, a tissue-nonspecific alkaline phosphatase inhibitor. *Clin. Transl. Sci.* 2022;15(4):967–980. DOI: 10.1111/cts.13214.
 53. Gu W., Wei Y., Tang Y., Zhang S., Li S., Shi Y. et al. Supplement of exogenous inorganic pyrophosphate inhibits atheromatous calcification in Apolipoprotein E knockout mice. *Heliyon*. 2023;9(8):e19214. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19214.
 54. Rathan S., Yoganathan A.P., O'Neill C.W. The role of inorganic pyrophosphate in aortic valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2014;23(4):387–394.
 55. Villa-Bellosta R. Synthesis of extracellular pyrophosphate increases in vascular smooth muscle cells during phosphate-induced calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(9):2137–2147. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311444. PMID: 30002059.
 56. Rattazzi M., Bertacco E., Iop L., D'Andrea S., Puato M., Buso G. et al. Extracellular pyrophosphate is reduced in aortic interstitial valve cells acquiring a calcifying profile: implications

- for aortic valve calcification. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):568–576. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.027.
57. Tang H., Zhang X., Xue G., Xu F., Wang Q., Yang P. et al. The biology of bone morphogenetic protein signaling pathway in cerebrovascular system. *Chin. Neurosurg. J.* 2021;7(1):36. DOI: 10.1186/s41016-021-00254-0.
 58. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. The role of bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) in inflammation in heart diseases. *Cells*. 2020;9(2):280. DOI: 10.3390/cells9020280.
 59. Elmadbouh I., Singla D.K. BMP-7 Attenuates inflammation-induced pyroptosis and improves cardiac repair in diabetic cardiomyopathy. *Cells*. 2021;10(10):2640. DOI: 10.3390/cells10102640.
 60. Merino D., Villar A.V., García R., Tramullas M., Ruiz L., Ribas C. et al. BMP-7 attenuates left ventricular remodelling under pressure overload and facilitates reverse remodelling and functional recovery. *Cardiovasc. Res.* 2016;110(3):331–345. DOI: 10.1093/cvr/cvw076.
 61. Yu X., Guan W., Zhang Y., Deng Q., Li J., Ye H. et al. Large-scale gene analysis of rabbit atherosclerosis to discover new biomarkers for coronary artery disease. *Open Biol.* 2019;9(1):180238. DOI: 10.1098/rsob.180238.
 62. Singla D.K., Singla R., Wang J. BMP-7 Treatment increases m2 macrophage differentiation and reduces inflammation and plaque formation in Apo E^{-/-} mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147897. DOI: 10.1371/journal.pone.0147897.
 63. Urbina P., Singla D.K. BMP-7 attenuates adverse cardiac remodeling mediated through M2 macrophages in prediabetic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;307(5):H762–772. DOI: 10.1152/ajpheart.00367.2014.
 64. Wang C., Chang L., Wang J., Xia L., Cao L., Wang W. et al. Leptin and risk factors for atherosclerosis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(46):e36076. DOI: 10.1097/MD.00000000000036076.
 65. Sweeney T., Ogunmoroti O., Ndumele C.E., Zhao D., Varma B., Allison M.A. et al. Associations of adipokine levels with the prevalence and extent of valvular and thoracic aortic calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2021;338:15–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.002.
 66. Myasoedova V.A., Bertolini F., Valerio V., Moschetta D., Massaiu I., Rusconi V. et al. The Role of Adiponectin and Leptin in Fibro-Calcific Aortic Valve Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2024;12(9):1977. DOI: 10.3390/biomedicines12091977.
 67. Criqui M.H., Denenberg J.O., McClelland R.L., Allison M.A., Ix J.H., Guerci A. et al. Abdominal aortic calcium, coronary artery calcium, and cardiovascular morbidity and mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(7):1574–1579.
 68. Liu Y., Gu Y., Shen Y., Lin B., Li Y., He X. et al. association between serum leptin level and calcific aortic valve disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(19):e012495. DOI: 10.1161/JAHA.119.012495.
 69. Roy N., Haddad D., Yang W., Rosas S.E. Adipokines and coronary artery calcification in incident dialysis participants. *Endocrine*. 2022;77(2):272–280. DOI: 10.1007/s12020-022-03111-x.
 70. Yang H., Guo W., Li J., Cao S., Zhang J., Pan J. et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0166360. DOI: 10.1371/journal.pone.0166360.
 71. Patidar A., Singh D.K., Winocour P., Farrington K., Baydoun A.R. Human uraemic serum displays calcific potential in vitro that increases with advancing chronic kidney disease. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2013;125:237–245. DOI: 10.1042/CS20120638.
 72. Zhang M., Sara J.D., Wang F.L., Liu L.P., Su L.X., Zhe J. et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:64. DOI: 10.1186/s12933-015-0214-3.
 73. Wang N., Guo Y., Dong Y., Li X., Liu Q., Liu Q. et al. Association of plasma bone morphogenetic protein-4 levels with arterial stiffness in hypertensive patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(11):e24746. DOI: 10.1002/jcla.24746.
 74. Feng M., Xu M., Wang Q., Xia S., Yu C., Li M. et al. Association of parathyroid hormone with risk of hypertension and type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2024;24(1):13. DOI: 10.1186/s12872-023-03682-1.
 75. Hagström E., Michaëlsson K., Melhus H., Hansen T., Ahlström H., Johansson L. et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(7):1567–1573. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303062.
 76. Fernández-Villabrille S., Martín-Virgala J., Martín-Carro B., Baena-Huerta F., González-García N., Gil-Peña H. et al. RANKL, but Not R-spondins, is involved in vascular smooth muscle cell calcification through LGR4 interaction. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(11):5735. DOI: 10.3390/ijms25115735.
 77. Hsu S., Prince D.K., Williams K., Allen N.B., Burke G.L., Hoofnagle A.N. et al. Clinical and biomarker modifiers of vitamin D treatment response: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;115(3):914–924. DOI: 10.1093/ajcn/nqab390.
 78. Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Sachs M.C., Tracy R.P., Siscovick D.S. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. *JAMA*. 2013;310(2):179–188. DOI: 10.1001/jama.2013.7228.
 79. Dudenkov D.V., Mara K.C., Petterson T.M., Maxson J.A., Thacher T.D. Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93(6):721–730. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.006.
 80. Amrein K., Quraishi S.A., Litonjua A.A., Gibbons F.K., Pieber T.R., Camargo C.A. et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1461–1469. DOI: 10.1210/jc.2013-3481.
 81. Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Dawson-Hughes B., Yetley E.A., Looker A.C., Schleicher R.L. et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(7):3001–3009. DOI: 10.1210/jc.2013-1333.

Вклад авторов

Демина Е.Д. – написание статьи. Шрамко В.С. – разработка концепции и дизайна. Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация об авторах

Демина Елизавета Дмитриевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, chaussova.liza@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0611-1486>

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; руководитель отдела клинико-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

(✉) Демина Елизавета Дмитриевна, chaussova.liza@gmail.com

Поступила в редакцию 27.03.2025;
одобрена после рецензирования 19.05.2025;
принята к публикации 22.05.2025