



## Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования

Стахнёва Е. М.<sup>1</sup>, Каштанова Е. В.<sup>1</sup>, Кургузов А. В.<sup>2</sup>, Маслацов Н. А.<sup>1</sup>, Полонская Я. В.<sup>1</sup>, Мурашов И. С.<sup>2</sup>, Чернявский А. М.<sup>2</sup>, Рагино Ю. И.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после операции коронарного шунтирования (КШ) и их ассоциации с биомаркерами кальцификации.

**Материал и методы.** В исследование были включены 129 мужчин (средний возраст 61,5±7,5 лет) с коронарным атеросклерозом, поступивших на операцию КШ. По результатам наблюдения пациенты разделены на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, операция) 5-летним прогнозом после операции. До оперативного лечения у всех пациентов были определены в крови концентрации биомаркеров кальцификации (остеопротегерина, остеопопонтин, остеоонектина и остеокальцина).

**Результаты.** Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда изучены у 92 пациентов (71%). У 28 мужчин (30,4%) определен неблагоприятный отдаленный 5-летний период. У мужчин с неблагоприятным 5-летним прогнозом уровень в крови остеокальцина до операции КШ был в 1,2 раза выше, чем у мужчин с благоприятным отдаленным периодом. Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что риск 5-летнего неблагоприятного прогноза развития коронарного атеросклероза после операции реваскуляризации миокарда ассоциирован с концентрацией в крови остеокальцина, определенной до операции КШ ( $B=0,018$ ,  $R^2=0,285$ ,  $p=0,008$ ).

**Заключение.** Полученные нами данные в отношении остеокальцина указывают на актуальность продолжения исследований этой биомолекулы, в т.ч. в отношении ее влияния на прогноз коронарного атеросклероза и кальциноза.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда, отдаленные результаты, остеокальцин, остеопротегерин.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-015-00055 и бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский

исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Стахнёва Е. М.\* — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований тер. заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-6540, Каштанова Е. В. — в.н.с., д.б.н., зав. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований тер. заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Кургузов А. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Маслацов Н. А. — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований тер. заболеваний, ORCID: 0000-0002-3650-621X, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований тер. заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Мурашов И. С. — к.м.н., м.н.с. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Рагино Ю. И. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stahneva@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИФА — иммуноферментный анализ, КАс — коронарный атеросклероз, КШ — коронарное шунтирование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, sVCAM — молекулы межклеточной адгезии.

Рукопись получена 07.04.2021

Рецензия получена 19.05.2021

Принята к публикации 13.06.2021



**Для цитирования:** Стахнёва Е. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Маслацов Н. А., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4450. doi:10.15829/1560-4071-2021-4450

## Calcification markers and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting

Stakhneva E. M.<sup>1</sup>, Kashtanova E. V.<sup>1</sup>, Kurguzov A. V.<sup>2</sup>, Maslatsov N. A.<sup>1</sup>, Polonskaya Ya. V.<sup>1</sup>, Murashov I. S.<sup>2</sup>, Chernyavsky A. M.<sup>2</sup>, Ragino Yu. I.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the long-term outcomes of coronary artery bypass grafting (CABG) and their association with calcification biomarkers.

**Material and methods.** The study included 129 men (mean age, 61,5±7,5 years) with coronary atherosclerosis who were admitted for CABG surgery. Patients were divided into 2 groups: with favorable and unfavorable (death, myocardial infarction, stroke, surgery) 5-year prognosis after surgery. Before the surgery, the blood concentrations of calcification biomarkers (osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin and osteocalcin) in all patients.

**Results.** Long-term outcomes of myocardial revascularization were studied in 92 patients (71%). An unfavorable long-term 5-year period was identified in 28 men (30,4%). In men with an unfavorable 5-year prognosis, the blood osteocalcin level before CABG was 1,2 times higher than in men with a favorable one. Multivariate linear regression showed that the risk of a 5-year unfavorable prognosis for coronary atherosclerosis after myocardial revascularization was associated with the blood osteocalcin concentration, determined before CABG ( $B=0,018$ ,  $R^2=0,285$ ,  $p=0,008$ ).

**Conclusion.** The data obtained indicate the relevance of continuing studies on osteocalcin, including with respect to its contribution to coronary atherosclerosis and calcification.

**Keywords:** coronary atherosclerosis, myocardial infarction, long-term outcomes, osteocalcin, osteoprotegerin.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the RFBR grant № 19-015-00055 and the State Assignment № АААА-А17-117112850280-2.

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; <sup>2</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Stakhneva E. M.\* ORCID: 0000-0003-0484-6540, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Kurguzov A. V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Maslatsov N. A. ORCID: 0000-0002-3650-621X, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280,

Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

\*Corresponding author: stahneva@yandex.ru

**For citation:** Stakhneva E. M., Kashtanova E. V., Kurguzov A. V., Maslatov N. A., Polonskaya Ya. V., Murashov I. S., Chernyavsky A. M., Ragino Yu. I. Calcification markers and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4450. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4450

**Received:** 07.04.2021 **Revision Received:** 19.05.2021 **Accepted:** 13.06.2021

Атеросклеротический процесс — патоморфологическая основа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. коронарного атеросклероза (КАс) и ишемической болезни сердца (ИБС). Именно ССЗ, в частности, ИБС, являются ведущей причиной смертности в современном мире. А операция коронарного шунтирования (КШ) остается важнейшим способом реваскуляризации миокарда. Оценке отдаленных результатов после КШ посвящено большое количество исследований. Значимыми факторами, влияющими на неблагоприятный прогноз, называют сахарный диабет (СД) [1], курение [2, 3], семейную гиперхолестеринемия [4]. Анализируют также влияние пола и возраста на краткосрочную и долгосрочную выживаемость пациентов после КШ [5].

Не вызывает сомнений ассоциация кальцификации коронарных артерий с ССЗ [6, 7]. В Многоэтническом проспективном когортном исследовании измеренный с помощью мультиспиральной компьютерной томографии кальций в коронарных артериях (САС >0) ассоциируется с почти двукратным повышением риска эпизодов сердечно-сосудистых событий независимо от статинотерапии [8].

На сегодняшний день активно изучаются биомолекулы кальцификации: остеопротегерин, остеоопонтин, остеокальцин и остеоонектин. Определено, что остеопротегерин и остеоопонтин являются важными факторами ремоделирования сосудов и прогрессирования атеросклероза.

Концентрация остеоопонтина у больных ИБС коррелирует со степенью тяжести КАс [9]. Выявлены ассоциации между концентрацией в крови остеоопонтина и наличием ИБС [10], а также между концентрацией в крови остеопротегерина и тяжестью ИБС [11]. Показано, что остеокальцин является предиктором тяжести КАс [12]. Снижение концентрации остеокальцина в крови связано с высоким риском развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с СД 2 типа [13]. Весьма актуальным представляется изучение биомолекул кальцификации в аспекте риск-метрии и прогнозирования осложнений атеросклероза.

Целью нашего исследования была оценка отдаленных результатов при КАс после операции КШ, а также поиск ассоциаций неблагоприятного 5-летнего прогноза заболевания с содержанием биомаркеров кальцификации в крови до оперативного вмешательства.

### Материал и методы

Исследование проведено в рамках совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ — фили-

ал ИЦиГ СО РАН и ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России и было одобрено этическими комитетами учреждений. В исследование были включены 129 мужчин 42-77 лет (средний возраст  $61,5 \pm 7,5$  лет) с коронароангиографически верифицированным КАс, со стабильной стенокардией напряжения, поступивших на оперативное лечение в Клинику ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС до и после операции КШ, включающую статины, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторы. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда (ИМ) давностью <6 мес., острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания, гиперпаратиреоз. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании. Всем 129 пациентам была выполнена операция КШ. КШ выполнялось в условиях использования искусственного кровообращения во всех случаях, среднее время КШ (среднее время искусственного кровообращения) составляло 50 мин, количество шунтов в среднем — 3, кардиopleгия при КШ осуществлялась раствором “Кустодиол”. КШ выполнялось по стандартной методике.

До операции КШ всем пациентам была взята кровь из вены для проведения фундаментальных биохимических исследований, в т.ч. для определения концентрации биомолекул кальцификации. В крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации остеопротегерина, остеоопонтина (тест-системы ELISAs Bender MedSystems), остеокальцина, остеоонектина (тест-системы ELISAs Immunodiagnostic Systems Ltd) на ИФА анализаторе Multiscan EX (Thermo, Финляндия). Также методом ИФА в крови были определены некоторые биомаркеры эндотелиальной дисфункции — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии (sVCAM), E-селектин (тест-системы ELISAs Bender MedSystems).

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда изучены нами через 5 лет после операции КШ. Оценивались следующие конечные точки неблагоприятного отдаленного периода: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, дополнительные оперативные вмешательства (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, каротидная эндартерэктомия и другие). Для анализа отдаленных результатов ис-

Таблица 1

**Сравнение концентрации в крови биомолекул кальцификации между группами мужчин с разным отдаленным прогнозом КАС (Ме [25;75])**

Показатели	Неблагоприятный прогноз, n=28	Благоприятный прогноз, n=64
Остеопротегерин, пг/мл	51,4 [33,5; 79,3]	52,3 [34,2; 77,3]
Остеокальцин, нг/мл	14,0 [9,0; 21,8]*	11,8 [7,7; 15,1]
Остеопонтин, нг/мл	20,2 [17,8; 49,8]	28,9 [16,0; 38,0]
Остеонектин, мкг/мл	7,4 [9,2; 10,2]	8,8 [7,9; 10,9]
sVCAM, нг/мл	788,7 [627,4; 1058,6]	841,2 [697,0; 1038,1]
Е-селектин, нг/мл	49,9 [33,6; 62,1]	47,6 [33,2; 60,0]
MCP-1, пг/мл	443,5 [249,5; 537,3]	456,6 [322,1; 588,8]

**Примечание:** \* — различие между группами при  $p=0,035$

**Сокращения:** MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, sVCAM — молекулы межклеточной адгезии.

Таблица 2

**Результаты многофакторного регрессионного анализа ассоциации концентрации в крови биомолекул кальцификации с риском неблагоприятного прогноза развития КАС после операции реваскуляризации миокарда**

Показатели	Коэффициент В	R <sup>2</sup>	p
Остеопротегерин, пг/мл	0,013	0,296	0,053
Остеокальцин, нг/мл	0,018	0,285	0,008
Остеопонтин, нг/мл	0,249	0,084	0,114
Остеонектин, мкг/мл	0,213	0,116	0,095

пользовали выписки из историй болезни пациентов, находившихся на повторном обследовании и лечении в Клинике или Поликлинике ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. Также использовался метод направленного интервью пациентов по телефону.

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS (17.0). Нормальность распределения биомаркеров определялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. С целью поиска ассоциаций был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда изучены нами через 5 лет после операции КШ у 92 пациентов, что составляет 71% от числа всех пациентов, включенных в исследование. В течение 5 лет у 5 мужчин (5,4%) была зафиксирована сердечно-сосудистая смерть (включая 1 случай фатального ИМ), у 6 мужчин (6,5%) был не фатальный ИМ, у 5 мужчин (5,4%) был инсульт, у 12 мужчин (13,0%) была проведена дополнительная операция.

После анализа данных были сформированы 2 группы пациентов: 1 группа — 64 мужчины (69,6%) с благоприятным отдаленным 5-летним периодом заболевания, 2 группа — 28 мужчин (30,4%) с неблагоприятным отдаленным 5-летним периодом заболевания.

Кальцификация коронарных артерий ассоциирована с ССЗ [6, 7], поэтому мы провели поиск ассоциаций неблагоприятного отдаленного 5-летнего прогноза КАС после операции КШ с биомолекулами кальцификации, измерение которых в крови было проведено до операции КШ. Результаты сравнительного межгруппового анализа представлены в таблице 1. Нами обнаружено, что у мужчин с неблагоприятным 5-летним прогнозом развития КАС уровень в крови остеокальцина до операции КШ был в 1,2 раза выше, чем у мужчин с благоприятным 5-летним прогнозом развития заболевания.

Проведенный далее многофакторный линейный регрессионный анализ, где в качестве зависимой была переменная “благоприятный/неблагоприятный прогноз”, а в качестве независимых переменных были включены биомаркеры кальцификации и эндотелиальной дисфункции, также показал значимый результат по остеокальцину (табл. 2).

Нами выявлено, что риск 5-летнего неблагоприятного прогноза развития КАС после операции реваскуляризации миокарда ассоциирован с концентрацией в крови остеокальцина, определенной до операции КШ ( $B=0,018$ ,  $R^2=0,285$ ,  $p=0,008$ ).

### Обсуждение

Связь между прогрессированием КАС и долгосрочным прогнозом заболевания остается еще плохо изученной. Мы оценили связь неблагоприятного прогноза КАС с некоторыми биохимическими мар-

керами. Часто фактором риска (ФР) прогрессирования КАС и неблагоприятного прогноза указывают СД [1], курение [2], семейную гиперхолестеринемию [4].

Известно, что с возрастом риск наличия отложенного кальция в коронарных артериях увеличивается. Прогрессирование кальциноза коронарных артерий, проанализированное в течение 10 лет наблюдения с использованием компьютерной томографии, продемонстрировало связь с ФР сердечно-сосудистых событий. Было предложено использовать продольное прогрессирование кальция коронарных артерий для оценки ФР ССЗ [6]. Ограничением нашего исследования является отсутствие данных по мультиспиральной компьютерной томографии, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике и количественной оценке коронарной кальцификации.

Мы проанализировали связь биохимических маркеров кальциноза, весьма активно изучаемых в последние годы, с неблагоприятным прогнозом развития КАС после операции реваскуляризации миокарда в отдаленном 5-летнем периоде.

Остеопонтин и остеоонектин являются гликопротеидами класса матриксно-клеточных белков, известными как регуляторы активности металлопротеиназы. Остеопонтин представляет собой многофункциональный протеин, участвующий в процессах продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в т.ч. макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов [10]. Остеопротегерин и остеоопонтин — одни из ключевых факторов как ремоделирования сосудов, так и прогрессирования атеросклероза. Показано, что у пациентов с ИБС повышен уровень как остеопротегерина, так и остеоопонтина [14]. Концентрация остеоопонтина у больных ИБС коррелирует со степенью тяжести КАС и с показателями ремоделирования левого желудочка [9]. Остеопротегерин — гликопротеин, принадлежащий к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, ингибирует остеокластогенез, действуя как рецептор-ловушка для активатора рецептора лиганда ядерного фактора- $\kappa$ B. Показана прямая связь между остеопротегерином и тяжестью ИБС [11]. Взаимосвязь между уровнем остеопротегерина в крови и кальцием коронарных артерий была продемонстрирована у пациентов с СД 2 типа [15].

В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимой связи концентрации в крови остеоопонтина, остеоонектина и остеопротегерина с прогнозом развития КАС после операции реваскуляризации миокарда в отдаленном 5-летнем периоде. Возможно, это связано с недостаточной численностью сравниваемых групп мужчин.

Остеокальцин — это гидроксиапатит-связывающий белок, синтезируемый остеобластами и содержащий 3 остатка гамма-карбоксиглутаминовой кислоты, которые отвечают за кальций-связывающие свойства белка. Остеокальцин, известный как маркер обновления костной ткани, используется в клинической практике для оценки эффективности и лечения остеопороза [16]. Кроме того, остеокальцин действует как гормон, контролирующей метаболизм глюкозы и энергии в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, жировой и мышечной тканях [17]. По некоторым данным, остеокальцин действует и как постоянный ингибитор кальцификации в стенках сосудов [15].

Однако выводы о взаимосвязи между уровнями остеокальцина в крови и сердечной функцией противоречивы. Данные клинического исследования показали, что уровни остеокальцина в крови коррелируют с функцией сердца. Авторы сообщили о взаимосвязи между уровнем остеокальцина в крови и фракцией выброса левого желудочка, обнаружив, что более низкие уровни остеокальцина в крови коррелировали с более высоким риском систолической дисфункции левого желудочка [18]. Опубликованы результаты, свидетельствующие о том, что кальций (кальциноз) коронарных артерий независимо ассоциирован с уровнем в крови остеокальцина [11].

В нашем исследовании мы показали, что у мужчин с неблагоприятным 5-летним прогнозом развития КАС после операции реваскуляризации миокарда уровень в крови остеокальцина до операции КШ был в 1,2 раза выше, чем у мужчин с благоприятным 5-летним прогнозом развития заболевания. Кроме того, мы выявили, что риск 5-летнего неблагоприятного прогноза развития КАС после операции реваскуляризации миокарда ассоциирован с концентрацией в крови остеокальцина, определенной до операции КШ ( $B=0,018$ ,  $R^2=0,285$ ,  $p=0,008$ ).

### Заключение

Полученные нами данные в отношении остеокальцина соответствуют результатам одних исследований и не соответствуют результатам других. Это отражает реально противоречивые данные, накопленные к настоящему моменту в мировой литературе, об этой биомолекуле кальцификации. Поскольку биомолекулы кальцификации сегодня в мире продолжают активно изучаться, то, несомненно, актуально и продолжение исследований в отношении влияния этих биомолекул на прогноз ССЗ и их осложнений.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-015-00055 и бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

## Литература/References

- Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, et al. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J.* 2016;177:9-16. doi:10.1016/j.ahj.2016.03.016.
- Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, et al. Risk factor burden and long-term prognosis of patients with premature coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24):e017712. doi:10.1161/JAHA.120.017712.
- Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *J Am CollCardiol.* 2019;74(15):1868-78. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1002.
- Wang X, Cai G, Wang Y, et al. Comparison of long-term outcomes of young patients after a coronary event associated with familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):131. doi:10.1186/s12944-019-1074-8.
- Nuru A, Weltzien JAH, Sandvik L, et al. Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(6):342-7. doi:10.1080/14017431.2019.1646430.
- Gassett AJ, Sheppard L, McClelland RL, et al. Risk factors for long-term coronary artery calcium progression in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e001726. doi:10.1161/JAHA.114.001726.
- Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3S):4005. (In Russ.) 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):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005.
- Rifai MA, Blaha MJ, Patel J, et al. Coronary artery calcification, statin use and long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease events (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2020;125(6):835-9. doi:10.1016/j.amjcard.2019.12.031.
- Barbarash OL, Kashtalap VV, Zykov MV, et al. The relationship of the concentration of osteopontin with the severity of coronary atherosclerosis and osteopenic syndrome in men with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016;4(25):40-8. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Связь концентрации остеопонтин с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016;4(25):40-8.
- Mohamadpour AH, Abdolrahmani L, Mirzaei H, et al. Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease. *Arch Med Res.* 2015;46(2):112-7. doi:10.1016/j.arcmed.2015.02.005.
- Salari P, Keshtkar A, Shirani S, et al. Coronary artery calcium score and bone metabolism: a pilot study in postmenopausal women. *J Bone Metab.* 2017;24:15-21. doi:10.11005/jbm.2017.24.1.15.
- Bao Y, Zhou M, Lu Z, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *ClinEndocrinol (Oxf).* 2011;75(2):196-201. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04065.x.
- Sheng L, Cao W, Cha B, et al. Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *CardiovascDiabetol.* 2013;12:22. doi:10.1186/1475-2840-12-22.
- Maniatis K, Siasos G, Oikonomou E, et al. Osteoprotegerin and osteopontin serum levels are associated with vascular function and inflammation in coronary artery disease patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):523-30. doi:10.2174/1570161117666191022095246.
- Maser RE, Lenhard MJ, Sneider MB, et al. Osteoprotegerin is a better serum biomarker of coronary artery calcification than osteocalcin in type 2 diabetes. *EndocrPract.* 2015;21(1):14-22. doi:10.4158/EP14229.OR.
- Kang J-H. Association of serum osteocalcin with insulin resistance and coronary atherosclerosis. *J Bone Metab.* 2016;23:183-90. doi:10.11005/jbm.2016.23.4.183.
- Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2015;6(18):1345-54. doi:10.4239/wjd.v6.i18.1345.
- Zhang X, Shen Y, Ma X, et al. Low serum osteocalcin levels are correlated with left ventricular systolic dysfunction and cardiac death in Chinese men. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2019;40:486-91. doi:10.1038/s41401-018-0080-0.