

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_208

УДК: 616-002.2, 616-005.8.

<sup>1</sup>Тымкив Б.Б., <sup>1</sup>Царенок С.Ю., <sup>1</sup>Горбунов В.В., <sup>2</sup>Ничипорук К.А., <sup>2</sup>Ильямакова Н.А.**МЕХАНИЗМЫ ЭКТОПИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы»,

672039, Россия, г. Чита, ул. Ленина, 4

**Резюме.** Вопросы эктопической кальцификации коронарных артерий (ККА) привлекают внимание исследователей. Отложение кальция в атеросклеротических бляшках ставит перед сердечно-сосудистыми хирургами задачу о выборе способа реваскуляризации, а именно – выбор точки фиксации анастомозов при выполнении аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Пациентов с эктопическим отложением кальция в коронарных сосудах чаще всего определяют как группу очень высокого кардиоваскулярного риска, в связи с чем активно обсуждают применение лекарственных препаратов, способных оказывать влияние на образование кальцинатов в коронарных артериях. В большинстве публикаций авторы обсуждают механизмы формирования и поиск маркеров коронарной кальцификации. Мнения о том, что ККА является финалом атеросклеротического процесса, разделены. В настоящее время ряд исследователей рассматривает процесс формирования ККА как активный с вовлечением механизмов воспаления. Доказательством этого является увеличение содержания провоспалительных цитокинов и с-реактивного белка. Активное системное воспаление на фоне атеросклеротического поражения стенок артерий ведет к развитию фиброзирования и кальцификации межклеточного вещества артериальной стенки. Имеющиеся на сегодняшний день публикации показывают, что развитие ККА может быть обусловлено генетической предрасположенностью, но генетические маркеры до сих пор четко не определены, поэтому их поиск может способствовать раскрытию механизмов эктопической кальцификации. В обзоре представлены данные литературы по изучению механизмов ККА.

**Ключевые слова:** кальцификация коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, системная воспалительная реакция, ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз

<sup>1</sup>Tymkiv B.B., <sup>1</sup>Tsarenok S.Yu., <sup>1</sup>Gorbunov V.V., <sup>2</sup>Nichiporuk K.A., <sup>2</sup>Ilyamakova N.A.**MECHANISMS OF ECTOPIC CALCIFICATION OF THE CORONARY ARTERIES: ROLE OF GENETIC FACTORS, INFLAMMATION AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup>CHUZ "Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Chita", 4 Lenin st, Chita, Russia, 672039**Resume.**

The issues of ectopic coronary artery calcification (ECC) attract the attention of researchers. Calcium deposition in atherosclerotic plaques poses the problem of choosing a revascularization method for cardiovascular surgeons, namely, choosing an anastomosis fixation point when performing aortocoronary bypass grafting (ACB). Patients with ectopic calcium deposits in the coronary vessels are most often defined as a group of very high cardiovascular risk, in this regard, the use of drugs capable of influencing the formation of calcinates in the coronary arteries is actively discussed. In most publications, the authors discuss the mechanisms of formation and the search for markers of coronary calcification. Opinions that CAC is the final stage of the atherosclerotic process are divided. Currently, a number of researchers consider the process of CAC formation as active with the involvement of inflammatory mechanisms. Evidence of this is

*an increase in the content of proinflammatory cytokines and C-reactive protein. Active systemic inflammation against the background of atherosclerotic lesions of the arterial walls leads to the development of fibrosis and calcification of the intercellular substance of the arterial wall. Publications available to date show that the development of CAC may be due to genetic predisposition, but genetic markers have not yet been clearly defined, so their search can help to uncover the mechanisms of ectopic calcification. The review presents literature data on the study of the mechanisms of CAC.*

**Keywords:** *calcification of the coronary arteries, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, systemic inflammatory reaction, coronary heart disease, coronary atherosclerosis*

**Проблема эктопической кальцификации коронарных артерий.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается значимой проблемой современной кардиологии, что связано с высокой распространенностью и неизменными высокими показателями смертности от данного заболевания. Атеросклероз коронарных артерий начинает формироваться с 30 лет в мужской популяции и не имеет на этом этапе клинических проявлений. Вскоре начинают развиваться начальные участки ККА, у мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет можно установить их значительное распространение в области атеросклеротических бляшек. [1]. У женщин риск выявления кальцификатов в коронарных артериях утраивается после наступления менопаузы [2]. Врачи многих специальностей интересуются проблемой коронарного кальциноза. Это связано с тем, что перед сердечно-сосудистыми хирургами встает вопрос выбора метода реваскуляризации и точки фиксации анастомозов в условиях индивидуальных особенностей анатомии коронарных артерий, которые могут представлять определенные сложности при принятии решения. Данная категория пациентов зачастую имеет коморбидные заболевания – остеопороз, сахарный диабет и другие метаболические нарушения, что относит их к группе очень высокого кардиоваскулярного риска и определяет важность медикаментозной коррекции процесса формирования ККА [3].

В настоящее время основным методом для диагностики и количественной оценки ККА является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), начало практического использования МСКТ предложил Артур Агатстон, который в 1990 году разработал алгоритм количественной оценки ККА на электронно-лучевом томографе [4]. Оценка степени кальцификации коронарных артерий относится к ключевым инструментам определения риска кардиоваскулярных событий у пациентов с предполагаемой ИБС и промежуточной предтестовой вероятностью данного заболевания. Данный диагностический метод позволяет установить объем участка кальцификации и определить так называемый индекс Агатстона, или кальциевый индекс (КИ), в каждой коронарной артерии без контрастирования и инвазивных манипуляций. Математическая производная площадей кальцинатов на срезах томограммы и их рентген-плотность и составляет КИ. Общий балл КИ в единицах Агатстона (AU) определяется путем сложения баллов всех кальцифицированных очагов по всем коронарным артериям. Выделяют 4 степени кальциноза в зависимости от значения КИ: минимальная (1–10 AU), средняя (11–100 AU), умеренная (101–400 AU) и выраженная (>400 AU). В проведенных исследованиях продемонстрирована тесная связь тяжести коронарного атеросклероза, риска кардиоваскулярных событий и КИ [5].

Выраженная ККА является частой находкой при выполнении ангиографии коронарных артерий и представляет рентгенконтрастные тени, располагающиеся за контуром коронарных сосудов, совершающие синхронные движения в фазы сердечного цикла [6]. Отложения кальция в стенке артерии при проведении ангиографии визуализируются как неоднородные внутрисосудистые дефекты контрастирования. Данная рентгенологическая картина требует дифференциальной диагностики с тромбозом коронарной артерии, что может представлять определенные трудности при выполнении обычной коронарографии. Отсюда следует, что информативность коронароангиографии для анализа коронарного кальциноза ниже, чем при выполнении МСКТ, особенно у пациентов, имеющих рестеноз стента. Коронарная ангиография выявляет кальций только в 38% случаев [7].

Более точными методами оценки ККА считают внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Эти методы позволяют провести оценку

депозитов кальция, глубину и особенности их расположения в атеросклеротической бляшке. Кальциевые депозиты, отражая ультразвуковые волны, визуализируются на ВСУЗИ как гиперэхогенная дуга с глубокой акустической тенью. Более высокая диагностическая значимость ВСУЗИ в плане выявления ККА, по сравнению с КАГ, продемонстрирована при аутопсийных исследованиях и последующих клинических испытаниях (73% и 38% случаев, соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако чувствительность ВСУЗИ снижается до 65% при выявлении кальцинатов небольшой площади ( $<0,05 \text{ мм}^2$ ) [8]. Кроме того, при использовании ВСУЗИ для выявления ККА существует ограничение, связанное с тем, что данный метод позволяет визуализировать только передний край кальцинированной дуги и не оценивает толщину кальцината. При ОКТ кальциноз коронарных артерий выглядит как зона просветления с четко определяемой границей, при этом имеется возможность оценить площадь, толщину, длину и объем кальцината в трехмерном пространстве [9].

Таким образом, в настоящее время существуют различные методы диагностики ККА. При стратификации кардиоваскулярного риска большую диагностическую ценность имеет МСКТ, а у пациентов с диагностированной ИБС предпочтение следует отдать ВСУЗИ и ОКТ, которые дают возможность более детально определить протяженность и толщину кальцификатов и поражение дистальных ветвей коронарных артерий. Однако на сегодняшний день МСКТ остается более доступным методом для оценки ККА, в том числе за счет своей неинвазивности и может быть использован у пациентов с диагностированной ИБС.

Наличие кальцификации коронарных артерий ассоциировано с более высоким риском кардиоваскулярных осложнений – инсультом, инфарктом и худшими результатами хирургических интервенций на крупных артериях. Ряд авторов доказывают, что полная реваскуляризация достигается реже у пациентов с коронарным кальцинозом (48% vs 55,6%) при проведении чрескожных вмешательств на коронарных артериях и более высока вероятность неблагоприятного исхода при последующем наблюдении (10,8% vs 4,4%) [10]. Неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ККА связаны с техническими сложностями при выполнении интервенций, а также с высокой коморбидностью [1]. При выраженной кальцинации коронарных артерий недостаточная подготовка участка сосуда, куда планируется установка стента, приводит к повышению риска деструкции и недостаточной дилатации стента. Высока вероятность при выполнении ЧКВ развития реперфузионного синдрома, диссекции и перфорации коронарной артерии [11].

Кальцификация коронарных артерий может стать причиной неблагоприятного послеоперационного периода после коронарного шунтирования (КШ). В одном из исследований авторы показали, что пациенты с выраженной кальцификацией в 1,5 раза чаще развивают периоперационные инфаркты, чем больные без кальцифицированных артерий [12]. Такие исходы при наличии кальцификации исследователи объясняют эндотелиальной дисфункцией, эмболиями и в целом худшим состоянием дистальных отрезков коронарных артерий. Кроме того, при кальцифицированных артериях усложняется анастомозирование сосудов и увеличивается время проведения искусственного кровообращения, снижается вероятность полной реваскуляризации коронарных артерий. Кальцификаты атеросклеротических бляшек аорты могут приводить к увеличению риска кровотечений и объемов кровезамещения при выполнении КШ. В работе других авторов в качестве причины неблагоприятных исходов после реваскуляризации миокарда у пациентов с ККА указывается более частое развитие кальцификации аутовенозных шунтов в группе пациентов с исходным кальцинозом коронарных артерий [13].

Развитие эктопической кальцификации является сложным патофизиологическим процессом, который включает атерогенез, системное воспаление и костно-минеральные нарушения. Определенный вклад в процесс формирования кальцификации вносят и генетические факторы. В одном из исследований было показано, что варианты аллели сайтов IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 выступали в качестве факторов утяжеления аортального стеноза, осложненного кальцификацией [14]. Во франко-канадской популяции исследователи обнаружили противоположный эффект вариантного аллеля сайта rs1800896, который выступал защитным фактором, также не было

установлено зависимости между носительством данного вариантного аллеля и тяжести кальцификации аортального клапана [15]. Разнонаправленность полученных данных может быть объяснена особенностями популяций, в которых проведены исследования, поэтому вопрос о геномных маркерах эктопической кальцификации остается открытым. Поэтому установление таких маркеров в будущем позволит разработать методы эффективного фармакологического контроля и персонализированных подходов к профилактике с целью повышения качества жизни у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

### **Связь воспаления и кальцификации коронарных артерий.**

Формирующаяся в последнее время концепция характеризует процесс коронарной кальцификации как активный с лежащей в основе системной воспалительной реакцией, которая характерна для метаболического синдрома и хронической болезни почек.

Процесс кальцификации сосудистой стенки характеризуется депонированием минералов кальция в межклеточном веществе меди и эндотелии коронарного сосуда. В качестве матрицы могут выступать гликозаминогликаны межклеточного вещества, структурные компоненты клетки, волокна коллагена и эластина, входящие в состав соединительной ткани [16]. В состав кальцификата входят компоненты, встречающиеся в костной ткани – коллаген 1 типа, кальций, фосфаты, остеопонтин, остеокальцин, костный морфогенный белок, матриксный GLA-белок [17]. Процесс кальцификации стимулируется рядом факторов: дислипидемией, повышением уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, матриксных металлопротеиназ, дисфункцией эндотелия, активацией системы RANK/RANKL/остеопротегерин и снижением активности противовоспалительных систем, в последующем формируются участки коллагеновых волокон как центров будущей кальцификации в проекции атеросклеротической бляшки [18].

На ранних этапах формирования кальцификации минерализация сосудистой стенки и дифференцировка костных клеток развиваются при воздействии провоспалительных цитокинов. В дальнейшем прогрессирование минерализации ассоциируется с уменьшением количества макрофагов и дальнейшей деструкцией костной ткани. Многие авторы считают эти процессы основой патогенеза кальцификации аорты и коронарных артерий и нарушения костного метаболизма. Установлены и другие патогенетические звенья кальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС. Так, развитие данных нарушений ассоциировалось с гиперфосфатемией, снижением уровня витамина D и ионизированного кальция, увеличением уровня щелочной фосфатазы и остеокальцина [1, 16].

Процессы образования атеросклеротической бляшки и эктопической кальцификации сосудистой стенки – это параллельно развивающиеся и во многом взаимосвязанные патологии. При этом коронарный кальциноз может сопровождать и формирование нестабильной бляшки, и стабилизацию ее при делипидации на фоне терапии статинами. Формирование микрокальцификатов коронарных артерий на начальных стадиях происходит при активации воспалительной реакции и ассоциирован с риском разрыва бляшки и атеротромбозом. При лечении высокими дозами статинов через 18–24 месяца отмечается уменьшение объема атеросклеротической бляшки, однако одновременно с этим увеличивается содержание кальция в коронарных артериях. Плотный очаг кальцификата ассоциирован со стабилизацией бляшки и высокими функциональными классами стенокардии. У пациентов, не получающих статины, отмечался прогрессивный рост бляшки, при этом дополнительных отложений кристаллов кальция не происходило [17].

**Сахарный диабет и кальцификация коронарных артерий.** Глобальной проблемой в настоящее время остается сахарный диабет, приобретший масштабы неинфекционной пандемии. Диабетическая макроангиопатия, имеющая клинические проявления, развивается у половины больных к моменту постановки диагноза. При сахарном диабете на первый план вышли именно сосудистые осложнения, ассоциированные с прогрессирующим и ранним развитием коронарного атеросклероза и определяющие прогноз пациента [19].

Ключевым фактором изменений стенки артерий при сахарном диабете выступает хроническая гипергликемия, приводящая к повреждению эндотелия, выделению вазоактивных веществ, нарушающих его целостность, гликозилированию и окислению белков, участвующих в липидном

обмене, свертывающей системе и сосудистом гомеостазе [20].

В проводимых в последнее время исследованиях показана роль воспаления в повреждении стенки сосудов при сахарном диабете. Одним из ключевых маркеров воспаления при атеросклерозе, в том числе и коронарных артерий, является С-реактивный белок, который выступает в роли прогностического фактора и отражает тяжесть сосудистого повреждения. Доказана роль провоспалительных цитокинов в местной и системной воспалительной реакции при сахарном диабете [21]. Синтезируемый многими клетками интерлейкин-1 (ИЛ-1) способен приводить к активации специфических иммунных реакций, что относят к его основным биологическим эффектам. У пациентов с сахарным диабетом уровень ИЛ-1 прямо коррелирует с выраженностью гликемии. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), продуцируемый клетками мононуклеарного ряда, обладает выраженным провоспалительным действием, участвует в процессах регуляции апоптоза, синтеза белков острой фазы воспаления, простагландинов. Синтезируемый в больших количествах жировой тканью больных сахарным диабетом, ФНО-α поддерживает воспаление, что способствует прогрессированию атеросклероза. Продуцируемый моноцитами, фибробластами, макрофагами, лимфоцитами и эндотелиоцитами, под влиянием ИЛ-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6) оказывает провоспалительный и гепатоцит-активирующий эффект. ИЛ-6 оказывает большее влияние на образование белков острой фазы воспаления, чем ИЛ-1 и ФНО-α. Основным биологическим эффектом ИЛ-6 – иммунорегуляция. Он завершает процесс воспаления, ингибируя образование ИЛ-1 и ФНО-α. Показано, что уровень ИЛ-6 увеличивается при сахарном диабете и ожирении, участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции у данной категории больных [21].

В исследовании Burke A.P. и соавт. 2004 года при морфологическом исследовании лиц с внезапной смертью показано, что у пациентов с сахарным диабетом встречался более высокий процент бляшек с кальцификатами и высокая степень выраженности кальциноза [22]. В этой же группе пациентов более значимой была инфильтрация бляшек Т-лимфоцитами и макрофагами, что указывает на хроническое воспаление, протекающее на фоне сахарного диабета и усиливающее развитие кальциноза как механизма заживления. Пациенты с ИБС и сахарным диабетом характеризуются более ранним развитием мультифокального и кальцинирующего атеросклероза, что связано с перестистирующей гипергликемией, инсулинорезистентностью, системными воспалительными реакциями [21].

**Заключение.** В настоящее время изучение механизмов эктопической кальцификации коронарных артерий является одной из актуальных научно-практических проблем. В патогенез образования кальциевых депозитов в атеросклеротических бляшках вносят свой вклад многие факторы. Доказана роль системного и местного воспаления с участием цитокинов и С-реактивного белка, нарушения углеводного обмена, что ведет к гликозилированию белков, в том числе входящих в стенку артерий, и поддерживает воспалительную внутрисосудистую реакцию. Выполнен поиск генетических маркеров кальцификации, однако результаты противоречивы и могут быть применены для отдельных популяций. Не до конца понятна роль нарушений костно-минерального обмена в процессах эктопической кальцификации. Изучение молекулярных механизмов воспаления при диабетической ангиопатии в дальнейшем должно сыграть свою роль в выявлении новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предотвращения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД.

***Сведения о вкладе каждого автора в работу.***

Тымкив Б.Б. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Царенок С.Ю. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ничипорук К.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ильямакова Н.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование,

утверждение окончательного текста статьи).

***Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.***

Написание обзора литературы не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Сведения о соответствии научной специальности:***

Статья соответствует научной специальности 3.1.18. – Внутренние болезни.

**Список литературы:**

1. Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е. и соавт. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. Кардиологический вестник. 2018. 4. 4–10.
2. Качурина Е.Н., Коков А.Н., Кареева А.И., Барбараш О.Л. Оценка распространенности коронарного кальциноза у лиц, проживающих на территории Западной Сибири (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. 4. 33–40. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-33-40.
3. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Хрячкова О.Н. и соавт. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ИБС: атерокальциноз, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения. Наука, 2019. 228 с. ISBN 978-5-02-038842-0.
4. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. A. Agatston, W. Janowitz., F. Hildner F. et al. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. J Am Coll Cardiol. 1990. № 15. P. 827–33.
5. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. А.Н. Коков, Е.Б. Малюта, В.Л. Масенко и соавт. Терапевтический архив. 2014. Том 86, № 3. С. 65–70.
6. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. P.Généreux, M.V. Madhavan, G.S. Mintz et al. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.034. J Am Coll Cardiol. 2014. V.6. P. 1845-5184.
7. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard et al. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1959. Circulation. 1995. V. 91. P. 1959-1965.
8. Detection of intraluminal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. GJ Friedrich, NY Moes, VA Mühlberger et al. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90614-9. Am Heart J. 1994. V. 128, № 3. P. 435–441.
9. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. A. Fujino, GS Mintz, M. Matsumura et al. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00962. Euro Intervention. 2018. V. 13. P. 2182-2189.
10. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. CV Bourantas, YJ Zhang, S. Garg et al. – DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305180. Heart. 2014. V.100. P. 1158–1164.
11. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. N. Kuriyama, Y. Kobayashi, M. Yamaguchi. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.11.017. J Am Coll Cardiol Interv. 2011. № 4. P. 588–589.
12. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). K. Ertelk, P. Généreux, GS Mintz et al. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038. Am. J. Cardiol. 2013.V.112. P. 1730–1737.
13. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an

- intravascular ultrasound and angiographic study. M.T. Castagna, G.S. Mintz, P. Ohlmann et al DOI: 10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55. *Circulation*. 2005. V. 111, № 9. P. 1148–1152.
14. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL-6 и IL-10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. К.Б. Тимижева, А.В. Агаджанян. Л.В. Цхолребова и соавт. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-21-1-48-54. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2021. Том 25. С. 48–54.
  15. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. N. Gaudreault, V. Ducharme, M. Lamontagne et al. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.050. *Am. J. Cardiol*. 2011. V. 108, №9. P. 1305–1310.
  16. Rajamannan NM. *Osteocardiology. Cardiac bone formation*. Springer. 2018. V. 110 p ISBN 978-3-319-64994-8.
  17. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant?. PE Cailleaux, D. Biau, L. Philippe et al. DOI: 86 (6): 777–781.doi: 10.1016/j.jbspin.2019.03.009. *Joint Bone Spine*. 2019.
  18. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease Nutrients. Tacey A., Qaradakhi T., Brennan-Speranza T. et al. DOI: 10.3390/nu10101426. *Nutrients*. 2018. V.10, № 10. P. 1426.
  19. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроангиопатия. – DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000109. *Терапевтический архив*. 2019. № 10. с. 138–143.
  20. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. DOI: 10.2337/dc14-0360. *Diabetes Care*. 2015. V. 38. P. 66–71.
  21. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors E. Hasheminasabgorji, JC Jha. DOI: 10.3390/biomedicines9111602. *Biomedicines*. 2021.V. 9, № 11. P. 1602.
  22. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. AP Burke, FD Kolodgie, A. Zieske et al.DOI: 10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004. V. 24. P. 1266–1271.

## References:

1. G.B. Mayorov, S.K. Kurbanov, E.E. Vlasova et al. The problem of calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis, and treatment choice. *Cardiological Bulletin*. 2018. 4. 4-10.
2. E.N. Kachurina, A.N. Kokov, A.I. Kareeva, et al. Assessment of the prevalence of coronary calcification in people living in Western Siberia (according to the ESSE-RF study). *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2018. 4. 33-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-33-40
3. O.L. Barbarash, M.V. Zykov, O.N. Khryachkova et al. Pathogenetic mechanisms of comorbidity formation in coronary heart disease: atherocalcinosis, renal dysfunction, and bone mineral disorders. *Nauka*, 2019. 228 p. ISBN 978-5-02-038842-0.
4. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. A. Agatston, W. Janowitz., F. Hildner F. et al. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. *J Am Coll Cardiol*. 1990. №15. P. 827-33.
5. Assessment of coronary artery lesions in men with osteopenic syndrome and coronary heart disease. A.N. Kokov, E.B. Malyuta, V.L. Masenko et al. *Therapeutic archive*. 2014. Volume 86, No. 3. P. 65-70.
6. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. P.Généreux, M.V. Madhavan, G.S. Mintz et al. - DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.034 *J Am Coll Cardiol*. 2014. V.6. P. 1845-5184.
7. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard et al. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1959. *Circulation*. 1995. V. 91. P. 1959-1965.
8. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. GJ Friedrich, NY Moes, VA Mühlberger et al. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90614-9. *Am Heart J*. 1994. V.

128, № 3. P. 435-441.

9. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. A. Fujino, GS Mintz, M. Matsumura et al. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00962. Euro Intervention. 2018. V. 13. P. 2182-2189.
10. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. CV Bourantas, YJ Zhang, S. Garg et al. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305180 Heart. 2014. V.100. P. 1158-1164.
11. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. N. Kuriyama, Y. Kobayashi, M. Yamaguchi. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.11.017. J Am Coll Cardiol Interv. 2011. №4. P. 588-589.
12. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). K. Ertelk, P. Génereux, GS Mintz et al. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038. Am. J. Cardiol. 2013.V. 112. P. 1730-1737.
13. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. M.T. Castagna, G.S. Mintz, P. Ohlmann et al DOI: 10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55. Circulation. 2005. V. 111, №9. P. 1148-1152.
14. Assessment of the role of polymorphic variants of the IL-6 and IL-10 genes as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents. K.B. Timizheva, A.V. Aghajanyan. L.V. Tskholrebova and [others]. - DOI: 10.22363/2313-0245-2021-21-1-48-54. Bulletin of RUDN University. Series: Medicine. 2021. Volume 25. P. 48-54.
15. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. N. Gaudreault, V. Ducharme, M. Lamontagne et al DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.050. Am. J. Cardiol. 2011. V. 108, №9. P. 1305-1310.
16. Rajamannan NM. Osteocardiology. Cardiac bone formation. Springer. 2018. V. 110 p ISBN 978-3-319-64994-8.
17. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant? PE Cailleaux, D. Biau, L. Philippe et al. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.03.009. Joint Bone Spine. – 2019.
18. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease Nutrients. Tacey A., Qaradakh T., Brennan-Speranza T. et al. DOI: 10.3390/nu10101426. Nutrients. 2018. V.10, №10. P. 1426.
19. Diabetic macroangiopathy. A.F. Verbovoy, A.V. Pashentseva, N.I. Verbovaya. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000109. Therapeutic archive. 2019. No. 10. With. 138-143.
20. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. DOI: 10.2337/dc14-0360. Diabetes Care. 2015. V. 38. P. 66-71.
21. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. E. Hasheminasabgorji, JC Jha. DOI: 10.3390/biomedicines9111602. Biomedicines. 2021.V. 9, № 11. P. 1602.
22. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. AP Burke, FD Kolodgie, A. Zieske et al DOI: 10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004. V. 24. P. 1266-1271.

### *Информация об авторах:*

1. **Тымкив Богдан Богданович**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ассистент кафедры анатомии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, врач-кардиолог, e-mail: [myhalev@yandex.ru](mailto:myhalev@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0008-4268-3336.
2. **Царенок Светлана Юрьевна**, д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID

РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS ААН-3323-2019.

3. **Горбунов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS ААН-1272-2019.
4. **Ничипорук Ксения Александровна**, врач-кардиолог, e-mail: [ksenya.nichiporuk@mail.ru](mailto:ksenya.nichiporuk@mail.ru), ORCID ID: 0009-0006-5638-9416.
5. **Ильямакова Наталья Александровна**, к.м.н., главный врач, e-mail: [iljamakovy@yandex.ru](mailto:iljamakovy@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0003-1169-6480.

*Author information:*

1. **Tymkiv B.B.**, Postgraduate student of the Department of propaedeutics of Internal Medicine , Assistant of the Department of Anatomy with a course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, cardiologist, e-mail: [myhalev@yandex.ru](mailto:myhalev@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0008-4268-3336;
2. **Tsarenok S.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Vinternal Medicine, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS ААН-3323-2019;
3. **Gorbunov V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS ААН-1272-2019;
4. **Nichiporuk K.A.**, Cardiologist, e-mail: [ksenya.nichiporuk@mail.ru](mailto:ksenya.nichiporuk@mail.ru), ORCID ID: 0009-0006-5638-9416;
5. **Iljamakova N.A.**, Candidate of Medical Sciences, Head doctor, e-mail: [iljamakovy@yandex.ru](mailto:iljamakovy@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0003-1169-6480.

*Информация.*

Дата опубликования – 30.04.2025