

# Связь концентрации остеоопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца

О. Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, В. В. Кашталап<sup>1,2</sup>, М. В. Зыков<sup>1</sup>, А. А. Новицкая<sup>1</sup>, О. Н. Хрячкова<sup>1</sup>, А. Н. Коков<sup>1</sup>, А. В. Воронкина<sup>3</sup>, И. А. Шибанова<sup>1</sup>, Т. А. Раскина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Кемерово

<sup>3</sup> МБУЗ «ГКБ №3 имени Подгорбунского», г. Кемерово

## Абстракт

**Цель:** оценка концентрации в плазме крови остеоопонтина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий.

**Материал и методы:** включены 111 пациентов-мужчин с верифицированной стабильной ИБС. Оценивали: коронарографию, мультиспиральную компьютерную томографию, денситометрию, эхокардиографию, концентрацию в крови остеоопонтина.

**Результаты:** у пациентов с поражением коронарных артерий по Syntax выше 22 концентрация остеоопонтина на 50% превышала таковую с поражением менее 22 баллов [7,75 (5,14–8,97) vs 5,14 (4,30–7,96) г/мл,  $p=0,01$ ]. При фракции выброса левого желудочка менее 40% концентрация остеоопонтина была в 2 раза выше по сравнению с больными с большими значениями фракции выброса [8,5 (7,65–10,32) и 4,6 (4,48–7,12),  $p<0,001$ ]. Выявлена прямая корреляционная связь остеоопонтина с конечным систолическим и диастолическим объемами левого желудочка ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ) и толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка ( $r=0,24$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ). Не выявлено связи концентрации остеоопонтина со степенью кальциноза коронарных артерий и остеопении.

**Выводы:** концентрация остеоопонтина у больных ИБС коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза, а также с показателями ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** остеоопонтин, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальциноз, остеопенический синдром, ремоделирование миокарда.

## Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease

O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, Zykov M.V.<sup>1</sup>, A.A. Novitskaya<sup>1</sup>, O.N. Hryachkova<sup>1</sup>, A.N. Kokov<sup>1</sup>, A.V. Voronkina<sup>3</sup>, I.A. Shibanova<sup>1</sup>, T.A. Raskina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> «Kemerovo State Medical Academy», Kemerovo, Russia

<sup>3</sup> «Clinical hospital # 3 named by M. A. Podgorbunsky», Kemerovo, Russia

## Abstract

**Objective:** to measure plasma levels of osteopontin in patients with stable coronary artery disease depending on the severity of osteoporosis, coronary atherosclerosis and coronary artery calcification.

**Material and Methods.** 111 male patients with verified stable coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting were included in the study. The mean age of the patients was 59.8 (55; 70) years. The inclusion criteria were as follows: age <75 years; stable angina I–III functional class. The exclusion criteria were as follows: severe comorbidities, angina IV functional class, severe heart failure, prior coronary revascularization. All patients underwent coronary angiography, multislice computed tomography, densitometry, echocardiography, blood sampling to measure osteopontin levels.

**Results:** 14.4% of patients had single-vessel coronary artery disease (CAD), 24.3%—two-vessel CAD, 61.3%—three-vessel CAD. Mild coronary artery (CA) lesions quantified by the Syntax score were found in 44.2% of patients, moderate— in 30.6% of patients, and severe— in 25.2% of patients. Minor coronary artery calcification (CAC) was detected in 9.9% of patients, mild CAC— in 7.2% of patients, moderate— in 25.2% of patients, severe— in 57.7% of patients. 52.2% of patients had osteopenia, 27.9% of patients— osteoporosis, and 19.8% of patients had normal bone mineral density. Plasma osteopontin levels were 50% higher in patients with the Syntax score above 22 compared to those patients who had the Syntax score below 22 [7.75 (5.14–8.97) vs 5.14 (4.30–7.96) ng/ml,  $p=0.01$ ]. Osteopontin levels were two times higher in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) <40% compared to patients with higher LVEF [8.5 (7.65–10.32) vs. 4.6 (4.48–7.12),  $p<0.001$ ]. Osteopontin levels were 48% higher in patients >60 years with the Syntax score of >22, than in those with less severe lesions. A direct correlation between osteopontin levels and left ventricular end systolic and diastolic volumes ( $r=0.22$ ;  $p=0.02$ ;  $r=0.21$ ;  $p=0.03$ ) and interventricular septum and left ventricular posterior wall ( $r=0.24$ ;  $p=0.02$ ;  $r=0.31$ ;  $p<0.001$ ) thickness has been identified.

**Conclusion:** osteopontin levels in patients with coronary artery disease correlate with the severity of coronary atherosclerosis, particularly in patients over 60 years, as well as with the parameters of left ventricular remodeling.

**Keywords:** osteopontin, coronary atherosclerosis, coronary artery disease, calcification, osteopenic syndrome, myocardial remodeling.

Атеросклероз и остеопороз являются важной социальной и медицинской проблемой. У лиц в возрасте старше 50 лет эти состояния определяют основные причины снижения продолжительности и качества жизни [1].

Исследования последних лет показали общность их факторов риска, основных механизмов развития, подходов к профилактике и лечению [2]. Кроме того, продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани характеризуются рядом общих морфологических и молекулярных свойств [3]. Основные закономерности этих «кальций-дефицитных болезней» рассматриваются в популяции женщин в период постменопаузы [4]. У мужчин подобные закономерности по-прежнему являются менее изученными.

Известно, что кальцификацию сосудов потенцирует ряд биохимических факторов – маркеров формирования и резорбции кости, дисбаланс которых сопровождается развитием остеопении и остеопороза и может стимулировать минерализацию артериальной стенки и аортального клапана [5]. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании нередко выявляются признаки оссификации или развития хрящевой ткани [6]. В последние годы активно обсуждается роль биологических маркеров, отражающих различные звенья нарушения гомеостаза костной тка-

ни и сосудистой стенки, в том числе остеопонтина, остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и многих других [7]. Однако, по мнению большинства исследователей, именно остеопонтин может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для лабораторного мониторинга с целью оценки сердечно-сосудистого ремоделирования [8]. Остеопонтин впервые описан в 1979 году: это цитокин костного матрикса, кислый фосфорилированный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами. Остеопонтин широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный же период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях. Его основная физиологическая функция – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (название «osteopontin» – «мостик» между клетками и минералами). Остеопонтин является многофункциональным протеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляющим про- и противовоспалительные качества [9].

Исследования последних лет продемонстрировали связь концентрации остеопонтинина с процессами не только остеопороза, но и сердечно-сосудистого ремоделирования. Однако большинство исследований по оценке роли остеопонтинина в сердечно-сосудистом ремоделировании проведено на экспериментальных моделях, клинических исследований этого маркера крайне мало [8].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка концентрации в плазме крови остеопонтинина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий.

## Материал и методы

В исследование было включено последовательно 111 мужчин, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с верифицированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в период подготовки к коронарному шунтированию. Средний возраст пациентов составил 59,8 (55; 70) года. Критериями включения являлись: возраст до 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации

Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие остеопенического синдрома: с онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикостероидов более 3 месяцев; пациенты с IV функциональным классом стенокардии и сердечной недостаточности; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполнялись: коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), денситометрия, эхокардиография, забор крови для определения

**Таблица 1.** Клинические характеристики обследованных пациентов

Параметры	Значения
Возраст в годах, Ме [LQ–UQ]	61 (55–65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
АГ, n (%)	101 (91,0)
ПИКС, n (%)	88 (79,3)
ОНМК, n (%)	6 (5,4)
СД, n (%)	20 (18,0)
ФВ ЛЖ в %, Ме [LQ–UQ]	57 (48–63)
Стенозы БЦА более 50%, n %	20 (18,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [LQ–UQ]	24,8 (27,5–29,4)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Ме [LQ–UQ]	103 (85–123)
Наличие остеопении (бедро), n (%)	58 (52,3)
Наличие остеопороза (бедро), n (%)	31 (27,9)
Наличие остеопении (ПОП), n (%)	45 (40,5)
Наличие остеопороза (ПОП), n (%)	4 (3,6)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОП – поясничный отдел позвоночника, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме – (медиана), [LQ – UQ] – верхний и нижний квартили, n – количество обследованных.

уровня маркеров минерального обмена. В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Полипоекционная коронароангиография проводилась с использованием ангиографической установки Innova (GE, США). Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Кроме того, использовалась шкала Syntax как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, при этом умеренное поражение определяли при наличии <22 баллов, тяжелое – от 22 до 32, крайне тяжелое – более 32 баллов.

МСКТ проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens, ФРГ) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов оценивали по методу Agatston, при выявлении кальциноза его степень классифицировали по 4 степеням: 1–10 – минимальный, 11–100 – средний, 101–400 – умеренный, >401 – выраженный.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 (Norland, США) по минеральной плотности кости ( $\text{г/см}^3$ ) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L1–LIV). Интерпретацию результатов денситометрии по Т-критерию проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Показатели Т-критерия менее  $-2,5$  стандартных отклонений расценивались как остеопороз, от  $-1,0$  до  $-2,5$  стандартных отклонений – как остеопения, от  $+2,5$  до  $-1$  стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

Уровень остеопонтина (нг/мл) в плазме крови пациентов оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (OPN Enzo, США) и в соответствии с протоколами производителей. Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета Statistica 6.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом (Q25%; Q75%) с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для срав-

нения частот использовался критерий соответствия Пирсона –  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или менее 0,05.

## Результаты

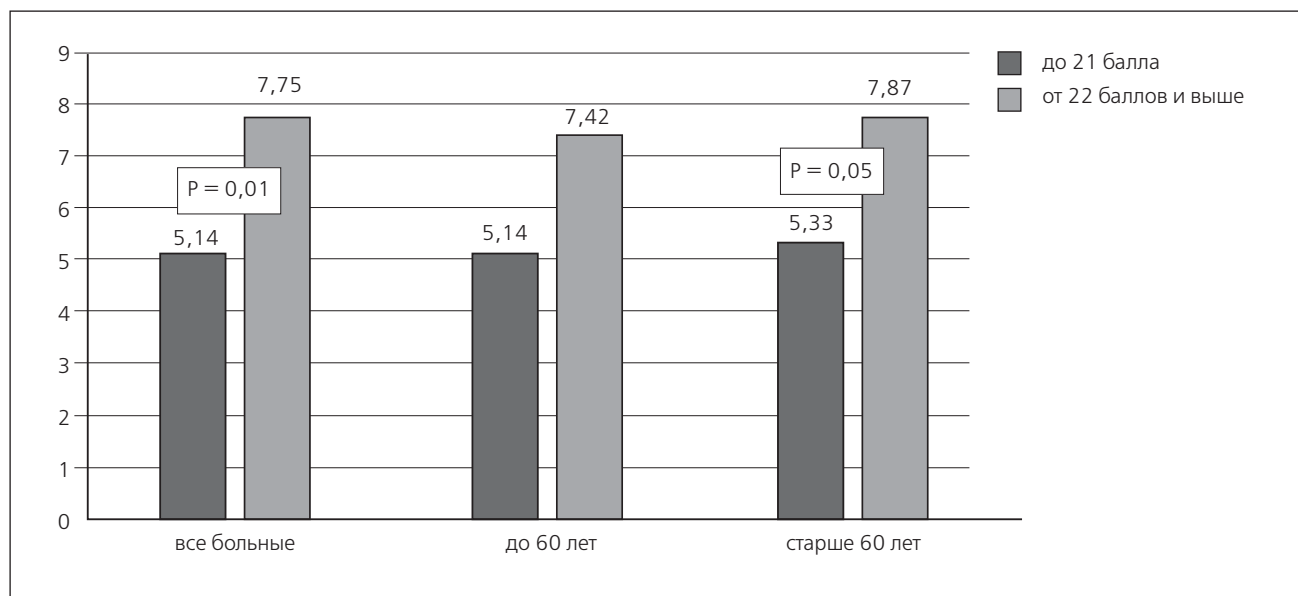
При анализе тяжести и характера поражения коронарного русла выяснилось, что у 16 (14,4%) больных выявлено однососудистое поражение КА, у 27 (24,3%) – двухсосудистое, у 68 (61,3%) – трехсосудистое. Умеренное поражение КА по данным шкалы Syntax выявлено у 49 больных (44,2%), тяжелое – у 34 (30,6%), крайне тяжелое – у 28 (25,2%). Минимальный кальциноз КА, рассчитанный по методу Agatston, регистрировался только у 11 (9,9%), средний – у 8 (7,2%), умеренный – у 28 (25,2%), выраженный – у 64 (57,7%) пациентов. Представленное распределение пациентов по тяжести коронарного поражения является закономерным отражением категории пациентов данного исследования, готовящихся к проведению открытой реваскуляризации миокарда.

По данным денситометрии бедренной кости у 58 больных (52,2%) выявлены критерии остеопении, у 31 (27,9%) – остеопороза. И только 22 пациента (19,8%) имели нормальные значения плотности костной ткани.

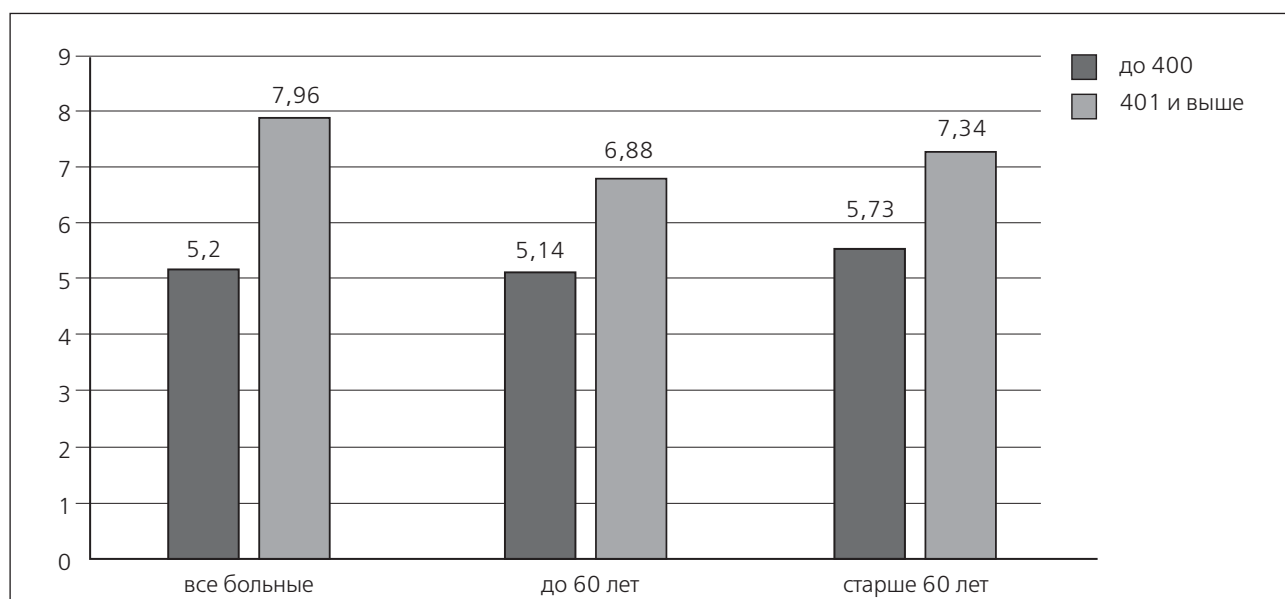
Анализ различий в уровне изучаемого биологического маркера в плазме крови у пациентов с различной степенью поражения коронарного русла показал, что у пациентов со степенью поражения коронарных артерий по Syntax от 22 и выше баллов концентрация остеопонтина на 50% превышала соответствующие значения пациентов с поражением коронарных артерий менее 22 баллов (7,75 (5,14–8,97) против 5,14 (4,30–7,96) нг/мл,  $p=0,01$ ) (рис. 1). Не выявлено достоверных различий в концентрации остеопонтина в зависимости от значений CaScore коронарных артерий, однако пациенты с более высокими значениями CaScore имели тенденцию к более высоким его значениям [7,09 (4,51–8,70) против 5,20 (4,36–7,96) нг/мл,  $p=0,33$ ] (рис. 2). Кроме того, отсутствовали различия в концентрациях остеопонтина в плазме крови пациентов с различным количеством пораженных коронарных артерий (рис. 3).

Принимая во внимание факт, что нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма в большей степени характерны для пациентов пожилого возраста, в последующем проведен подобный анализ в подгруппе пожилых пациентов. Выявлено, что у пациентов в возрасте от 60 лет и старше ( $n=58$ ) имеют место достоверные различия в уровне остеопонтина в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза. Так, у пациентов с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале Syntax концентрация остеопонтина была на 48% выше, по сравнению с группой более низкой балльной оценки [7,87 (6,50–8,97) про-

**Рис. 1.** Медиана концентрации остеопонтинина (нг/мл) в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий, оцененной по данным шкалы Syntax у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



**Рис. 2.** Медианы концентрации остеопонтинина в плазме крови (нг/мл) в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



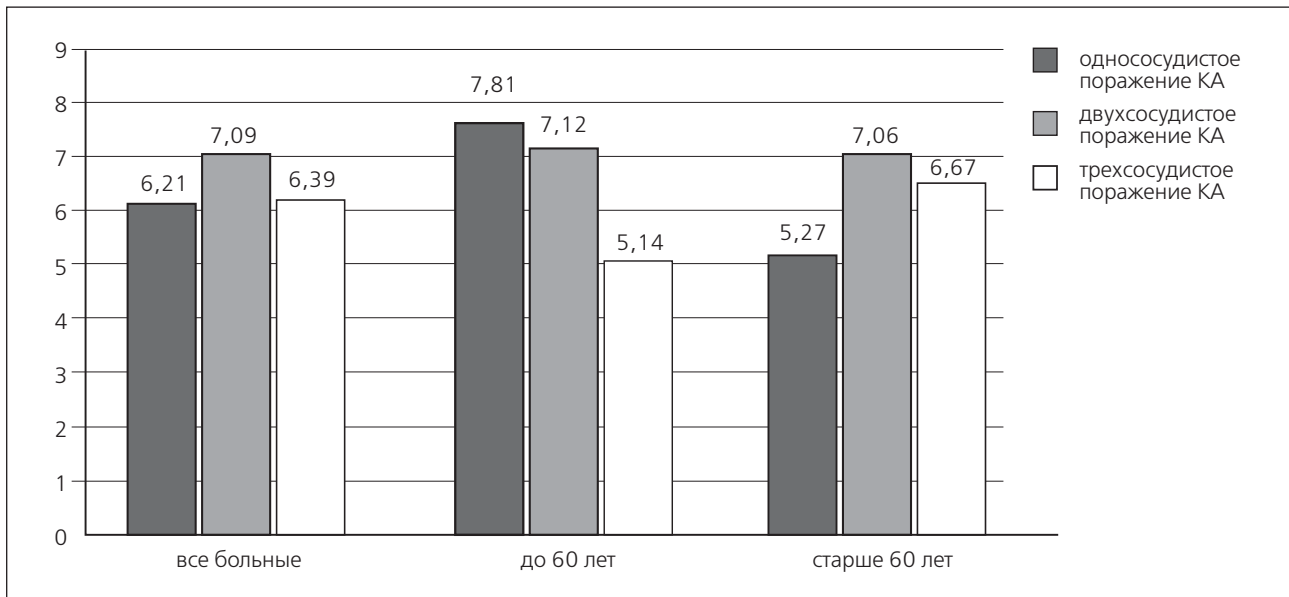
тив 5,33 (4,30–8,25) нг/мл,  $p=0,05$ ]. В то же время не выявлено достоверных различий в сравниваемых показателях у пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий, определяемых по CaScore, и различным количеством пораженных артерий. У пациентов в возрасте до 60 лет подобные закономерности отсутствовали.

Анализ различий концентрации изучаемого биомаркера с позиции наличия и выраженности остеопенического синдрома показал отсутствие каких-либо различий как в группе в целом, так и в зависимости от возраста пациентов (табл. 2).

Анализ различий в концентрации остеопонтинина

в зависимости от факта перенесенного инфаркта миокарда показал отсутствие различий: у пациентов с отсутствием в анамнезе ИМ – 6,60 (4,48–8,58), с наличием ИМ – 6,65 (4,48–8,48) нг/мл;  $p=0,96$ . Вместе с тем выявлено, что у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 40% концентрация остеопонтинина была практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами с показателем фракции выброса от 40% и выше [8,5 (7,65–10,32) и 4,6 (4,48–7,12),  $p < 0,001$ ]. Анализ корреляционных связей концентрации исследуемого биомаркера с основными показателями, характеризующими ремоделирование миокарда, показал наличие

**Рис. 3.** Медианы концентрации остеопонтин в плазме крови (нг/мл) в зависимости от количества пораженных коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



**Таблица 2.** Значения концентрации остеопонтин (нг/мл) в зависимости от тяжести нарушения минеральной плотности кости

	Нет нарушения	Остеопения	Остеопороз	P
Все пациенты	7,0 (4,84–8,50)	5,17 (4,36–8,70)	6,50 (4,36–8,67)	0,54
До 60 лет	7,96 (5,36–8,48)	4,93 (4,36–7,83)	4,90 (4,13–7,97)	0,29
Старше 60 лет	5,70 (4,78–8,50)	7,04 (4,39–9,22)	6,92 (4,54–8,75)	0,98

прямой зависимости между концентрацией остеопонтин, с одной стороны, и конечным систолическим и диастолическим объемами левого желудочка ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ), а также толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка ( $r=0,24$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали отсутствие различий в концентрации остеопонтин у пациентов с наличием и различной степенью выраженности остеопенического синдрома. Кроме того, не выявлено различий в концентрации данного биомаркера и в зависимости от степени кальцификации коронарных артерий, хотя пациенты с более высоким CaScore имели тенденцию и к более высоким значениям остеопонтин в плазме крови.

Представленные данные об отсутствии закономерностей, характерных для изменений концентрации биомаркера в зависимости от показателя минеральной плотности костной ткани, могут быть связаны прежде всего с категорией обследованных

пациентов. В исследование включали больных, планируемых на коронарное шунтирование, с отсутствием выраженной, декомпенсированной коморбидной патологии, а также принимающих все рекомендованные группы препаратов для лечения ИБС. Кроме того, в исследование были включены мужчины в возрасте от 55 до 70 лет с отсутствием клинических проявлений остеопороза. Возможно, проведение подобного исследования у женщин имело бы более яркие проявления обсуждаемых закономерностей.

Вместе с тем пациенты с более тяжелым поражением коронарных артерий, оцененным объективным показателем – шкалой Syntax, характеризовались достоверным 1,5-кратным превышением соответствующих значений пациентов с менее тяжелым коронарным атеросклерозом. Эта закономерность была характерна для пожилых, но не для молодых пациентов. Эти результаты соответствуют ранее приведенным данным о том, что остеопонтин может рассматриваться как маркер тяжести коронарного атеросклероза и выступать как предиктор неблагоприятного течения ИБС [10]. В исследовании O. Uz с соавт. впервые показали, что уровень остеопонтин в плазме крови положитель-

но коррелировал с уровнем коронарного кальция, измеренного при проведении МСКТ [11]. Авторы приводят доказательства того, что концентрация остеопонтина коррелирует с возрастом пациентов [10]. Кроме того, более яркие различия обсуждаемого биомаркера кальцификации, проявляемые у лиц пожилого возраста, закономерны, поскольку атеросклероз и остеопороз – «болезни возраста».

Обсуждая представленные данные, следует обратить внимание и на ряд экспериментальных и клинических исследований, доказавших важную роль остеопонтина в процессах регуляции кальцификации артериальной стенки. Так, установлена ассоциация между содержанием остеопонтина, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки, выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки – с другой [12, 13]. Концентрация остеопонтина позитивно коррелирует с риском развития артериальной окклюзии и тромбоза [13, 14].

В ходе экспериментальных исследований доказано отсутствие остеопонтина в «здоровых» сосудах (и мРНК, и самого белка), однако он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии. По данным аутопсии также показано отсутствие остеопонтина в участках артерий, не пораженных атеросклерозом. Однако он присутствовал в местах кальцификации атеросклеротических бляшек коронарных артерий пациентов с ИБС [15]. В ряде клинических исследований доказано, что концентрация остеопонтина прямо коррелирует с возрастом, уровнем С-реактивного белка и триглицеридов, существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, сердечной недостаточности, гипоксии, сахарном диабете, курении, ожирении, а также при восстановлении интимы после ангиопластики [14]. Кроме того, может выступать в качестве предиктора развития рестеноза после проведения стентированных процедур [10].

Следует обратить внимание и на выявленный в данном исследовании факт, связанный с корреляцией уровня остеопонтина с показателями ремоделирования левого желудочка. Продемонстрированы результаты, позволяющие считать остеопонтин маркером миокардиального ремоделирования. Так, пациенты, имеющие фракцию выброса (ФВ) левого желудочка ниже 40%, имели практически в 2 раза более высокие значения данного биомаркера. Кроме того, выявлено, что концентрации остеопонтина коррелируют с показателями ремоделирования – толщиной задней стенки и левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также рядом объемных показателей.

Только в последние годы появились исследования, демонстрирующие важную роль остеопонтина в ремоделировании миокарда. Уникальным является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [9]. В экспериментальных

условиях было показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [16]. На модели инфаркта миокарда было установлено, что остеопонтин накапливается в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3-м суткам постинфарктного периода [17]. Кроме того, остеопонтин экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [18]. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией остеопонтина, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [19]. S. Sakurabayashi-Kitade и соавт. [20] полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. В эксперименте на животных F. Kramer и соавт. [21] показали, что содержание в плазме остеопонтина тесно коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Подтверждением явились результаты исследования S. Del Ry и соавт. [22], доказавших, что остеопонтин в плазме крови больных с сердечной недостаточностью тесно ассоциирован с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. Более того, оказалось, что содержание в плазме крови CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, экспрессирующих остеопонтин, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с концентрацией мозгового натрийуретического пептида в плазме – известного маркера неблагоприятного прогноза [23].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, отражением какого процесса является повышение концентрации остеопонтина в крови? С одной стороны, существующие данные о том, что остеопонтин способен стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, миграцию макрофагов и эндотелиальных клеток [24], активировать оксидативный стресс [25], являться активным модулятором воспалительного процесса, позволяет расценивать его как непосредственного участника патологического процесса – атеросклероза. Вместе с тем данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что остеопонтин – естественный регулятор эктопической кальцификации, в том числе сосудистой. На моделях мышей было показано, что остеопонтин – мощный ингибитор эктопической кальцификации. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* остеопонтин не только угнетает отложение минералов, но способствует их растворению за счет блокирования роста кристаллов гидроксиапатита [26]. Учитывая приведенные данные экспериментальных исследований, можно расценивать повышение концентрации остеопон-

тина у пациентов с высокой степенью поражения коронарного русла и выраженной кальцификацией коронарных артерий как проявление защитной реакции, направленной на торможение процесса кальцификации.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что концентрация остеопоптин в плазме крови коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза.

Эта закономерность особенно справедлива для пациентов пожилого возраста. Кроме того, уровень этого маркера коррелирует со степенью ремоделирования левого желудочка.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q J Med* 2005;98: 467-84.
2. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, Kurguzov AV, Volkov AM, Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Ragino YI. The interrelation of the basic parameters of calcium and lipid metabolism with atherosclerosis of the coronary arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;1(18):24-9. Russian (Полонская ЯВ, Каушанова ЕВ, Мурашев ИС, Кургузов АВ, Волков АМ, Каменская ОВ, Чернявский АМ, Рагино ЮИ. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;1(18):24-9).
3. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. *J. Clin. Invest.* 1994;93:2393-402.
4. Cooper C, Melton LJ. III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992;3:224-9.
5. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, Orszulak T, Fullerton DA, Tajik AJ, Bonow RO, Spelsberg T. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-4.
6. Mobler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-30.
7. Lutai MI, Golikova IP. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 1. Pathogenesis and markers of calcium deposition in the vascular wall. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2014;6:92-100. Ukraine (Лутай МИ, Голикова ИП. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда. *Украинский кардиологический журнал*. 2014;6:92-100).
8. Berezin AE, Panasenko TA, Koretskaya EYu. Osteopontin as novel biological marker of cardiovascular remodeling. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2010;4:98-102. Ukraine (Березин АЕ, Панасенко ТА, Корецкая ЕЮ. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования. *Украинский кардиологический журнал*. 2010;4:98-102).
9. Cho HJ, Kim HS. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009;11(3):206-13.
10. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Kolokathis F, Varounis C, Gizas V, Mavroidis M, Capetanaki Y, Boudoulas H, Kremastinos DT. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(4):288-93.
11. Uz O, Kardeşoğlu E, Yiğiner O, Özmen N, Aparci M, Cingözbay BY, Işılak Z, Cebeci BS. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37:397-402.
12. Kerr PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *CEPP*. 2007;34(7):683-7.
13. Takahashi F, Kumasaka T, Nagaoka T. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Patol. Int.* 2009;59(10):752-6.
14. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets. *Eur Heart J.* 2006;27(7):766-7.
15. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1597-604.
16. Graf K, Do YS, Asbizawa N, Meehan WP, Giachelli CM, Marboe CC, Fleck E, Hsueh WA. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997;96:3063-71.



17. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMabon EG, Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;283:1802-10.
  18. Singh K, Sirokman G, Communal C, Robinson KG, Conrad CH, Brooks WW, Bing OH, Colucci WS. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension.* 1999;33:663-70.
  19. Krishnamurthy P, Peterson JT, Subramanian V, Singh M, Singh K. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.* 2009;322(1-2):53-62.
  20. Sakurabayashi-Kitade S, Aoka Y, Nagashima H, Kasanuki H, Hagiwara N, Kawana M. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):54-60.
  21. Kramer F, Sandner P, Klein M, Krabn T. Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat. *Biomarkers.* 2008;13(3):270-81.
  22. Del Ry S, Maltini M, Poletti R. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression. *Eur. J. Heart Failure (Suppl.1).* 2004;3:23.
  23. Soejima H, Irie A, Fukunaga T, Fukunaga T, Oe Y, Kojima S, Kaikita K, Kawano H, Sugiyama S, Yoshimura M, Kishikawa H, Nishimura Y, Ogawa H. Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure. *Circ. J.* 2007;71(12):1879-84.
  24. Scatena M, Liaw L, Giacobelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2302-9.
  25. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Varounis C, Mavroidis M, Kolokathis F, Andreadou I, Psarras S, Capetanaki Y, Boudoulas H, Kremastinos DT. Relationship between plasma osteopontin and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12:917-20.
  26. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giacobelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-46.
-