

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-82-102>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КУТИХИН А.Г.*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме

Негативные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний определяют актуальность поиска патогенетических механизмов, воздействие на которые могло бы повысить эффективность профилактических мероприятий. Рост смертности от болезней системы кровообращения в значительной степени обусловлен увеличением доли пациентов с коморбидными патологиями, среди которых высокой распространенностью характеризуются нарушения минерального гомеостаза. Одним из центральных механизмов поддержания минерального гомеостаза крови являются кальций-фосфатные бионы (кальци-протеиновые частицы, КФБ) – минерало-органические частицы, формирующиеся в крови при связывании минерального шаперона фетуина-А с зарождающимися кристаллами фосфата кальция. Физиологический смысл формирования КФБ заключается в агрегации избыточных ионов кальция и фосфора, их своевременном выведении и защите организма от внескелетной кальцификации. В то же время в процессе своей циркуляции в кровотоке КФБ интернализуются артериальными эндотелиальными клетками и вызывают дисфункцию эндотелия вследствие его провоспалительной активации, эндотелиально-мезенхимального перехода и нарушения эндотелиальной механотрансдукции. Исследования на лабораторных живот-

ных показали, что регулярное внутривенное введение КФБ приводит к формированию не-оинтимы в отсутствие иных факторов сердечно-сосудистого риска, подтверждая патофизиологическую значимость вызываемой КФБ дисфункции эндотелия. Помимо формирования не-оинтимы, регулярное внутривенное введение КФБ также провоцирует развитие адвентициального и околососудистого воспаления. Таким образом, при циркуляции в крови КФБ оказывают выраженное патогенное действие как на артериальный эндотелий, так и на артерии в целом. Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют в пользу клинической значимости избыточного формирования КФБ в крови, поскольку оно ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга, ишемического инсульта и с сердечно-сосудистой смертью у субъектов с нормальной функцией почек, а также с развитием заболеваний периферических артерий, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертью у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, в том числе после трансплантации почки. Кроме того, ускоренное формирование КФБ в крови коррелирует с развитием острых сердечно-сосудистых событий и у пациентов с более ранними стадиями хронической болезни почек. В обзоре всестороннее обсуждаются как результаты изучения патологических послед-

Для цитирования:

Кутихин А.Г. Патологическая и клиническая значимость нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 82-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102>

*Корреспонденцию адресовать:

Кутихин Антон Геннадьевич, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: antonkutikhin@gmail.com
©Кутихин А.Г.

ствий формирования КФБ в крови и исследования молекулярных механизмов их патогенного действия, так и потенциальные возможности влиять на эти процессы при помощи активно разрабатываемых в настоящее время терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: минеральный гомеостаз, ионизированный кальций; кальций-фосфатные бионы, кальципротеиновые частицы, форменные элементы крови, внеклеточные везикулы, провоспалительная активация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

REVIEW ARTICLES

PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MINERAL HOMEOSTASIS DISORDERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

ANTON G. KUTIKHIN **

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

A growing incidence, prevalence, morbidity and mortality from cardiovascular disease dictate an urgent need in identification of its risk factors and their pathogenetic links with coronary artery disease and stroke. Aging of the population is inevitably associated with an increasing prevalence of comorbid conditions. Among them are disorders of mineral homeostasis which, often being neglected, are clearly associated with major adverse cardiovascular events and cardiovascular death. Maintenance of mineral homeostasis in the human body is largely dependent on the formation of calciprotein particles (CPPs) which arise in the blood upon the binding of a mineral chaperone fetuin-A to nascent calcium phosphate crystals, thereby aggregating excessive calcium (Ca^{2+}) and phosphate (PO_4^{3-}), removing them from the bloodstream and preventing extraskeletal calcification. During the circulation,

CPPs are internalised by arterial endothelial cells and provoke endothelial dysfunction through endothelial activation, endothelial-to-mesenchymal transition and impairment of endothelial mechanotransduction. Animal studies demonstrated that regular intravenous injections of CPPs lead to intimal hyperplasia and adventitial/perivascular inflammation in the absence of any other cardiovascular risk factors, indicating pathophysiological importance of CPPs for cardiovascular disease. Further, a number of clinical studies suggested an association of an augmented serum calcification propensity or elevated CPP count with arterial hypertension, myocardial infarction, chronic brain ischemia, ischemic stroke and cardiovascular death in patients with chronic kidney disease (including those with end-stage renal disease as well as kidney transplant recipients) and individuals with a preserved renal function. Here, we critically

◀ English

For citation:

Anton G. Kutikhin. Pathophysiological and clinical significance of mineral homeostasis disorders in the development of cardiovascular disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 82-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102>

**Corresponding author:

Dr. Anton G. Kutikhin, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. e-mail: antonkutikhin@gmail.com
©Dr. Anton G. Kutikhin.

discuss the pathophysiological consequences of CPP formation, mechanisms of their pathogenic effects, and potential therapeutic interventions.

Keywords: mineral homeostasis, ionized calcium, calcium phosphate bions, calcein particles, blood cells, extracellular vesicles, pro-inflammatory activation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

Введение

Несмотря на все предпринимаемые усилия по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютные показатели заболеваемости и смертности от них по-прежнему стабильно увеличиваются [1]. По данным глобального эпидемиологического исследования [2], в 2019 году в мире было зарегистрировано 523 миллиона пациентов с болезнями системы кровообращения и 18,6 миллиона сердечно-сосудистых смертей [1]. При этом доля смертей, связанных с атеросклерозом (от ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий), составила около 66% от общего числа сердечно-сосудистых смертей [2]. Растущая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени обусловлена увеличением доли пациентов с сопутствующими патологиями (так называемый феномен коморбидности), то есть с сочетанием заболеваний нескольких органов или их систем [3-6]. Высокая распространенность коморбидности, в свою очередь, связана с увеличением как общей продолжительности жизни, так и непосредственно продолжительности жизни пациентов с болезнями системы кровообращения вследствие успехов современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [3-6].

Одной из распространенных, но вместе с тем зачастую незаслуженно упускаемых сопутствующих патологий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются нарушения минерального гомеостаза. В частности, повышение уровней ионизированного кальция и фосфора до «высоких нормальных» значений и тем более превышение их физиологической нормы прочно ассоциированы с высоким риском острых сердечно-сосудистых событий, хронической сердечной недостаточности и смерти от болезней системы кровообращения [7-15]. Нарушениям минерального гомеостаза и посвящен данный обзор.

Нарушения минерального гомеостаза как фактор риска болезней системы кровообращения

Поддержание фосфорнокальциевого гомеостаза является необходимым условием для обеспечения функционирования ряда клеточно-тканевых процессов (возбуждение нейронов, мышечное сокращение и свертывание крови, за которые ответственен кальций) и внутриклеточных метаболических процессов (синтез фосфолипидных мембран и репликация ДНК, для которых требуется фосфор). Основные этапы метаболизма кальция и фосфора включают в себя абсорбцию данных химических элементов в кишечнике, их отложение в костной ткани параллельно с ее резорбцией, а также реабсорбцию и выведение почками, при этом каждый из этих процессов жестко регулируется кальцитропными (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, ионизированный кальций) и фосфотропными (паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D, FGF-23) факторами и их рецепторами (PTHrP, CALCR, VDR, CaSR, Klotho) [16-19]. Нарушения минерального гомеостаза в зависимости от своей тяжести могут привести к повышению уровней ионизированного кальция и фосфора до «высоких нормальных» значений или даже к превышению их физиологической нормы, что, в свою очередь, связано с развитием внескелетной кальцификации и ассоциировано с высоким риском острых сердечно-сосудистых событий, хронической сердечной недостаточности и смерти от болезней системы [7-15]. Особой важностью в этом отношении характеризуется ионизированный кальций, который не связан с белками крови и в силу этого является физиологически активной фракцией циркулирующего кальция, также будучи ассоциированным с высоким риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта [20]. Интерес-

но, что «высокий нормальный» уровень фосфора также ассоциирован с развитием не только инфаркта миокарда и ишемического инсульта, но и микрососудистой дисфункции [21], которая, в свою очередь, ассоциирована с указанными сердечно-сосудистыми событиями [22]. При этом «низкий нормальный» уровень ионов магния, являющегося физиологическим антагонистом кальция [23], также ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [24–34]. Назначение пациентам с хронической болезнью почек кальцимиметика цинакальцета (препарата, выступающего как альтернативный лиганд кальций-чувствительного рецептора CaSR и снижающего выработку паратиреоидного гормона, а вследствие этого и уровень кальция и фосфора в крови) приводило к снижению частоты острых сердечно-сосудистых событий [35]. Кроме того, последние мета-анализы показали, что системные фармакологические вмешательства, направленные на повышение уровня кальция и витамина D – одного из основных биоактивных факторов, увеличивающих поступление кальция из кишечника и его выделение из костной ткани в кровь – не снижают риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [36–38].

Помимо системы кальцитропных и фосфотропных гормонов и их рецепторов, а также ионов магния, уровень кальция и фосфора в крови регулируется при помощи целого спектра белков и неорганических молекул с различным механизмом действия [39,40]. Данные белки замедляют костную резорбцию, ингибируют кристаллизацию фосфата кальция и снижают реабсорбцию кальция и фосфора почками. Остеопротегерин является «манком» для растворимой и мембранной форм RANK-лиганда, предотвращая его связывание с соответствующим рецептором (RANK) и таким образом препятствуя дифференцировке преостеокластов в остеокласты, активацию самих остеокластов и костную резорбцию [41–43]. Остеопонтин физически ингибирует кристаллизацию фосфата кальция и способствует растворению его аморфных и кристаллических форм, повышая кислотность тканевого микроокружения путем стимуляции синтеза карбоангидразы 2 (фермента, способствующего конверсии углекислого газа в угольную кислоту, которая является источником выделяемых в микроокружение протонов) моноцита-

ми/макрофагами [44–46]. В дополнение к белку остеопонтину, неорганический пирофосфат (PPi), образующийся при гидролитическом расщеплении АТФ до АМФ, также замедляет нуклеацию и кристаллизацию фосфата кальция и препятствует росту уже сформировавшихся кристаллов гидроксиапатита [47].

Кроме указанных белков с различными и зачастую не связанными между собой механизмами действия и неорганического пирофосфата, уровень ионизированного кальция в крови также контролируется циркулирующими белками-скевенджерами кальция [40]. Видным представителем таких белков является альбумин, самый распространенный белок крови человека (физиологическая норма – 35–50 г/л из 65–85 г/л общего белка, то есть на долю альбумина приходится до 60% всех белков крови). Альбумин связывает циркулирующие в крови положительно заряженные ионы кальция посредством большого количества отрицательно заряженных аминокислот, распределенных по всей его третичной структуре [48]. Хотя связывание ионов кальция по такому механизму и осуществляется с низкой аффинностью [48], многократно более высокая концентрация альбумина в крови по сравнению с любым другим белком обуславливает его ведущую роль в поддержании минерального гомеостаза крови. Немного другим образом действует белок остеоонектин, который связывает ионы кальция с высокой аффинностью при помощи концентрации отрицательно заряженных аминокислот внутри специфических доменов, к примеру, EF-руки [48,49]. Связывание ионов кальция в тканях осуществляется в значительной роли за счет матриксного Gla-белка (MGP) и Gla-богатого белка (GRP), принадлежащих к семейству витаминов К-зависимых белков и содержащих 5 (MGP) и 15 (GRP) остатков γ-карбоксилированного глутамата (Gla) [50,51], за счет чего данные белки связывают как ионы кальция, так и фосфат кальция [52–56].

Наиболее интересным белком с точки зрения ингибирования внескелетной минерализации, вероятно, является фетуин-А, который связывает фосфат кальция посредством отрицательного заряженного β-слоя внутри N-концевого цистатиноподобного домена D1 и стабилизирует зарождающиеся кластеры фосфата кальция в мономерной форме, образуя так называемые кальципротеиновые мономеры [57,58].

Считается, что при перенасыщении крови ионами кальция и фосфат-анионами в кальципротеиновых мономерах содержится до 50% от всех данных ионов (выше порога перенасыщения) и до 95% всего фетуина-А крови [57,58]. Вторая половина превышающих порог перенасыщения ионов кальция и фосфат-анионов крови, а также остаточные 5% фетуина-А находится в составе кальципротеиновых частиц, которые с позиции патофизиологии также справедливо называть кальций-фосфатными бионами (КФБ) [39,47,57-59]. В отличие от субнаноразмерных кальципротеиновых мономеров, КФБ представляют собой частицы карбонат-гидроксипатита от 50 до 500 нм в диаметре, которые способны адсорбировать белки из окружающей среды (к примеру, крови) [39,48,57,58]. Стабильное состояние КФБ в виде наноразмерных частиц обеспечивается за счет покрывающего их слоя фетуина-А, хотя в их состав также входят альбумин и прочие «кислые» белки сыворотки, получившие название минеральных шаперонов [39,58,60].

Из всех рассмотренных факторов, определяющих развитие минерального гомеостаза, наибольшее внимание в качестве терапевтических мишеней с позиции сердечно-сосудистой медицины привлекают фетуин-А (в силу чрезвычайно высокой аффинности к фосфату кальция и плеiotропности механизмов действия) и альбумин (поскольку его концентрация в крови многократно превышает концентрацию любого другого белка). Последние крупные эпидемиологические исследования и мета-анализы достаточно убедительно продемонстрировали, что, по аналогии с «высоким нормальным» уровнем кальция и фосфора, «низкий нормальный» уровень фетуина-А и альбумина ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти [61–66].

В совокупности можно сделать вывод о том, что система регуляции минерального гомеостаза в организме человека достаточно сложна (и не вполне иерархична) в организации, а ее основными компонентами являются: 1) кальцитропные (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, ионизированный кальций) и фосфотропные (паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D, FGF-23) факторы и их рецепторы (PTHrP – рецептор к паратиреоидному гормону, CALCR – рецептор к кальцитонину, VDR – рецептор к

1,25-дигидроксивитамину D, CaSR – рецептор ионизированного кальция, Klotho – рецептор к FGF-23); 2) ионы магния, являющегося антагонистом кальция; 3) белки-регуляторы костной резорбции (RANK-лиганд, остеопротегерин); 4) ингибиторы кристаллизации фосфата кальция (остеопонтин, неорганический пирофосфат); 5) белки-скевенджеры ионизированного кальция (альбумин, остеоонектин и прочие кислые белки крови); 6) фетуин-А, который целесообразно вынести в отдельную группу, поскольку, хотя он и является по своей сути ингибитором кристаллизации фосфата кальция по аналогии с остеопонтином и неорганическим пирофосфатом, представляет собой уникальный минеральный шаперон с двойным механизмом действия: формированием кальципротеиновых мономеров и кальципротеиновых частиц (КФБ). Для клинической медицины важной является устойчивая и подтвержденная мета-анализами связь «высокого нормального» уровня кальция (в том числе ионизированного кальция) и фосфора, а также «низкого нормального» уровня магния, альбумина и фетуина-А с повышенным риском инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая значимость формирования кальций-фосфатных бионов в крови человека

В последнее десятилетие активно проводятся работы по исследованию физиологической и патофизиологической значимости КФБ, поскольку, с одной стороны, данные минерало-органические частицы являются важным звеном минерального гомеостаза, аккумулируя избыточные ионы кальция и фосфора и выводя их из организма, а с другой – ускоренное их формирование в крови ассоциировано с развитием артериальной гипертензии [67], инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга и ишемического инсульта [62–64] и сердечно-сосудистой смертью [70] у субъектов без хронической болезни почек, а также с развитием заболеваний периферических артерий, инфарктом миокарда и сердечно-сосудистой смертью у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, в том числе после трансплантации почки [71–74]. Кроме того, ускоренное формирование КФБ в крови коррелировало с тяжестью и прогрессированием кальцификации коронарных артерий, а также развитием острых сердечно-сосудистых со-

бытий у пациентов с 2-4 стадиями хронической болезни почек [75,76]. С позиции биологии атеросклероза интересно то, что увеличенная концентрация КФБ в крови ассоциирована не только с клиническим прогрессированием коронарного атеросклероза (от хронического коронарного синдрома до острого), но и с объемом бляшки, в том числе ее липидного компонента [68]. Таким образом, скорость формирования и концентрация КФБ в крови могут рассматриваться как суррогатный маркер прогрессирования атеросклероза.

На клиническую значимость циркуляции КФБ в крови также указывают результаты клинического испытания Trial to Assess Chelation Therapy (ТАСТ, NCT00044213), которое включило 1708 пациентов (50 лет и старше) с инфарктом миокарда в анамнезе, получавших (839 больных) или не получавших (869 больных) в течение 30 недель 40 внутривенных инфузий объемом 500 мл, включавших 3 г динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na2-ЭДТА, 1,5 г/л) как хелатирующего агента в сочетании с витаминной и электролитной смесью. У получавших указанную терапию пациентов в 1,22 раза реже регистрировалась первичная комбинированная конечная точка (в которую входили летальный исход независимо от причины, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация или госпитализация по поводу стенокардии) [77]. Данный эффект был особенно выражен на когорте пациентов с сахарным диабетом, первичная комбинированная конечная точка у которых отмечалась в 1,69 раза реже [78], и на субкогорте пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий, являющихся клиническим проявлением мультифокального атеросклероза, у которых снижение частоты первичной комбинированной конечной точки достигло 1,92 раза [79]. Эти результаты приобретают особый интерес в свете того, что пик формирования КФБ в крови приходится на первые 2 часа после приема пищи; таким образом, существует ассоциативная связь между постпрандиальной гликемией и образованием КФБ [80]. Положительным эффектом протестированного в исследовании ТАСТ режима терапии также является его безопасность [81]. В то же время низкая биодоступность динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты при пероральном употреблении (около 5%) существенно ограничивает

ее клиническое применение, а внутривенный путь введения лекарственных средств в регулярной терапевтической практике в настоящее время считается сопряженным с достаточно высоким риском осложнений. В настоящее время проводятся клинические испытания ТАСТ2 (NCT02733185) и ТАСТ3а (NCT03982693) которые сфокусированы на эффективности терапии Na2-ЭДТА у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сахарным диабетом (ТАСТ2) и у пациентов с данными патологиями и критической ишемией нижних конечностей (ТАСТ3а).

Помимо терапии Na2-ЭДТА, в клинических испытаниях (NCT03565913) показала положительные результаты пероральная форма (растворимый порошок) цитрата кальция и магния (7,5 ммоль Ca²⁺, 5 ммоль Mg²⁺, 20 моль-экв. H⁺ и 15 ммоль цитрата, прием 3 раза в сутки в течение 1 недели), которая замедляла формирование КФБ у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [82]. Вполне вероятно, что именно за такой формой препаратов с хелатирующим действием стоит будущее терапии, направленной на элиминацию КФБ из организма человека. Также относительно успешно в этом отношении прошли клинические испытания (NCT02216877) перорального приема ионов магния (360 мг гидроксида магния, эквивалентные 15 ммоль Mg²⁺, 1 или 2 раза в сутки в течение 8 недель), которые ингибировали формирование КФБ у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадий [83]. Клиническое испытание (NCT03010072) фосфат-биндера оксигидроксида железа (2000 мг/день перорально) позволило замедлить формирование КФБ у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, указывая на дополнительный положительный эффект фосфат-биндеров у этой категории больных [84]. Наконец, последнее клиническое испытание (ACTRN12617000881336) не содержащего кальций фосфат-биндера севеламера (пероральный прием гидрохлорида и карбоната севеламера в сравнении с карбонатом кальция в течение 24 недель) продемонстрировало уменьшение концентрации КФБ в крови у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью на 70% [85]. Таким образом, можно говорить об активно идущих в последние годы клинических испытаниях различных фармакологических подходов к элиминации КФБ из крови человека. При этом

принципиальным является не просто дезинтегрировать данные частицы, являющиеся природным механизмом поддержания минерального гомеостаза, а еще и связать содержащийся в них избыточный кальций и фосфор с последующим выведением его из организма. За исключением Na2-ЭДТА, все остальные препараты испытывались на когортах пациентов с хронической болезнью почек, однако испытание, по меньшей мере, части из них у условно здоровых субъектов с целью профилактики острых сердечно-сосудистых событий является лишь вопросом времени. Тем не менее, адекватное проведение клинических испытаний способов элиминации КФБ из кровотока после выполнения ими своей гомеостатической функции прежде всего требует методов объективной оценки содержания КФБ в крови.

В настоящее время формирование КФБ в крови оценивается при помощи двух подходов. Первый включает в себя искусственное перенасыщение сыворотки или плазмы крови пациента солями кальция (к примеру, хлоридом кальция) и фосфора (к примеру, гидрофосфатом натрия) с последующим измерением изменения оптической плотности в сравнении с контрольной сывороткой через 24 часа после инкубации в физиологических условиях (37°C, соотношение воздуха и углекислого газа 95% : 5% и высокая влажность атмосферы для предотвращения испарения жидкости в инкубаторе) [69]. Степень увеличения оптической плотности при данном подходе отражает склонность сыворотки к формированию КФБ, которая может быть обусловлена в том числе и «высоким нормальным» уровнем ионизированного кальция [69]. Альтернативным вариантом такого подхода является измерение времени перехода «первичных» сферических КФБ во «вторичные» игольчатые КФБ (T50), которые считаются более патогенными, причем именно такой вариант применяется в большинстве когортных исследований в качестве прогностического биомаркера [67,70-76,86]. Тем не менее, физиологическая релевантность перехода «первичных» СКФБ во «вторичные» ИКФБ остается неясной, поскольку его продолжительность составляет от 2 до 14 часов, в то время как интернализация СКФБ артериальными эндотелиальными клетками *in vitro* в физиологических условиях потока происходит в течение 1 часа [87]. Поэтому, с позиции нашей группы, все же более правильно оценивать общую склонность сыво-

ротки или плазмы крови к формированию КФБ по увеличению оптической плотности после ее перенасыщения ионами кальция и фосфора. В любом случае недостатком обоих вариантов данного подхода является измерение склонности крови к формированию КФБ, которое не дает представления об актуальной концентрации данных частиц в циркулирующей крови.

Второй подход (разработанный позднее) заключается в прямой детекции КФБ в сыворотке или плазме крови при помощи связывания КФБ флюоресцентно меченым бисфосфонатом (OsteoSense 680EX) в сочетании с окрашиванием имеющих сходную размерность внеклеточных везикул липофильным мембранным красителем RKN67 [85, 88–91]. Такое сочетание флюоресцентных зондов позволяет отличить КФБ (OsteoSense-положительные RKN-отрицательные события) от внеклеточных везикул (OsteoSense-отрицательные RKN-положительные события), при этом кальцифицирующиеся внеклеточные везикулы детектируются как OsteoSense- и RKN-положительные события) при проточной цитометрии и анализировать концентрацию КФБ в сыворотке/плазме крови. Тем не менее, и такой подход имеет свои недостатки, поскольку при проточной цитометрии точность измерения концентрации КФБ в крови напрямую зависит от скорости потока (flow rate), которая должна быть как можно ниже (не более 10 мкл/мин). Поэтому на данном этапе развития методологии количественного анализа КФБ в сыворотке/плазме крови оптимальным считается сочетание обоих указанных подходов.

Альтернативные подходы к количественному анализу КФБ в сыворотке/плазме крови могли бы включать в себя определение содержания кальция или количества частиц в осадке КФБ после обработки биологических жидкостей детергентами для разрушения внеклеточных везикул и дальнейшего ультрацентрифугирования. Однако оценка молярной концентрации кальция в осадке также является непрямым методом количественного анализа КФБ, а прямой подсчет количества частиц при помощи электронной микроскопии слишком длителен и поэтому будет малоприменим в клинической практике. Кроме того, оба указанных альтернативных подхода будут требовать наличия в клинико-диагностической лаборатории ультрацентрифуги, что также ограничивает их трансляцию в широкую клинико-лабораторную практику.

Успешная клиническая трансляция способов детекции КФБ в крови человека и терапевтических режимов их элиминации из системного кровотока едва ли возможна без надлежащего понимания механизмов их протективных и патогенных эффектов. Несмотря на значительное количество посвященных этому вопросу исследований в имеющейся литературе и активное изучение различных аспектов данной проблемы в последние годы, концепция КФБ как причины нарушений системного гомеостаза в целом (несмотря на поддержание ими конкретно минерального гомеостаза) все еще далека от окончательного формирования.

Кальций-фосфатные бионы: протективные и патогенные эффекты

С точки зрения природной организации поддержания гомеостаза в организме человека формирование КФБ является классическим примером «обоюдоострого меча», поскольку данные частицы одновременно являются и необходимым звеном минерального гомеостаза (по сути, выступая в роли вторичного депо ионов кальция и фосфора, в том числе агрегирующего избыточные ионы кальция и фосфора и выводящего их из кровотока), и патогенным циркулирующим в крови субстратом в силу своей химической природы (покрытый белками крови карбонат-гидроксиапатит). Иными словами, защищая организм человека от «большого зла» – массивной внескелетной кальцификации (к примеру, кальцификации средней оболочки сосудов, приводящей к критическому снижению их эластичности и провоцирующей формирование аневризм), КФБ в результате интернализации эндотелиальными клетками, тем не менее, приводят к дисфункции внутренней выстилки сосудов (эндотелия) [87,92–94], которая является одним из основных иницирующих факторов развития атеросклероза [95–97]. Данные литературы также указывают на способность КФБ оказывать цитотоксическое действие на сосудистые гладкомышечные клетки, вызывая в них остеохондрогенную дедифференцировку [98–100], однако вопрос физиологической релевантности этих исследований остается неясным. Объективно представляется маловероятным, что КФБ преодолевают и эндотелиальный барьер, и внутреннюю эластическую мембрану. Регулярное внутривенное введение КФБ (ежедневно в течение 5 дней с последующим выведением животных из экспе-

римента через 5 недель) также приводит к патологической неоваскуляризации и развитию воспаления во внешней оболочке сосудов (адвентиции) и околососудистой жировой ткани, что потенциально может быть опосредовано развитием дисфункции эндотелия в *vasa vasorum* после интернализации КФБ [101].

Несмотря на свою определенную токсичность для эндотелиальных клеток, КФБ, по-видимому, не способны нарушать целостность эндотелиального монослоя в условиях потока, вызывая дисфункцию, а не повреждение эндотелия [94]. Формирование неоинтимы при внутривенном введении КФБ (3 раза в неделю в течение 5 недель) у не имеющих иных факторов сердечно-сосудистого риска крыс Wistar свидетельствует в пользу патофизиологической значимости дисфункции эндотелия при воздействии КФБ [94]. Функциональными последствиями интернализации КФБ на молекулярном уровне являются патологическая активация эндотелия (сопровождающаяся выделением провоспалительных цитокинов в микроокружение и системный кровоток, а также адгезией лейкоцитов к эндотелию), развитие эндотелиально-мезенхимального перехода (постепенная потеря клетками эндотелиального фенотипа в сочетании с приобретением фенотипа мезенхимального) и нарушение эндотелиальной механотрансдукции (передачи индуцируемых воздействием потока биохимических сигналов) [87,94]. При этом важно отметить, что вызываемый циркулирующими в потоке КФБ патологический молекулярный ответ варьирует между эндотелием различных артериальных сегментов и различными линиями артериальных эндотелиальных клеток, однако в целом не зависит от формы и кристалличности данных минерало-органических частиц [87,94]. Все указанные эффекты были специфичны для КФБ и зависели именно от их химической природы, так как искусственно синтезированные в качестве группы сравнения магний-фосфатные бионы (МФБ), сходные с КФБ по всем характеристикам, кроме формулы основного составляющего химического соединения (магний фосфат гидрат у МФБ и карбонат-гидроксиапатит у КФБ), не обладали токсичностью для эндотелия [87,94].

Несмотря на то, что *in vitro* в физиологических условиях потока (напряжение сдвига 15 дин/см², что соответствует таковому в нисходящей аорте) массивная интернализация КФБ артериальными эндотелиальными клетками

происходит в течение 1 часа [87], эксперименты по внутривенному введению КФБ лабораторным крысам показали, что лишь незначительная их доля, в конечном счете, попадает в эндотелиальные клетки (неопубликованные данные). Не умаляя значимости полученных данных относительно патогенных эффектов КФБ для эндотелия (поскольку в ходе этих экспериментов в равном объеме использовались как система пульсирующего потока для моделирования циркуляции крови *in vitro*, так и нормолипидемические крысы для моделирования реально происходящего *in vivo* сценария), это указывает на вероятное взаимодействие форменных элементов крови с КФБ до их интернализации эндотелиальными клетками. Кроме того, логично предположить, что если КФБ после своего формирования обладают патогенным действием, то первым с этим феноменом в условиях организма столкнется вовсе не эндотелий, а форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты). Поэтому для формирования концепции патогенного действия КФБ в организме человека после выполнения ими своей физиологической функции (агрегации избыточных ионов кальция и фосфора) необходимым является изучение патогенного воздействия КФБ на лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Практическая значимость таких исследований заключается в разработке полноценного патогенетического обоснования для внедрения методов детекции КФБ в клинко-лабораторную диагностику, а также для разработки новых и апробации уже имеющихся способов элиминации КФБ из кровотока с параллельным выведением высвобождающихся при их дезинтеграции ионов кальция и фосфат-анионов.

Форменные элементы крови и возможные молекулярные механизмы их патологической активации под воздействием кальций-фосфатных бионов

В число форменных элементов крови входят лейкоциты (физиологическое содержание от 4 до 9 млрд/л), тромбоциты (физиологическое содержание от 150 до 400 млрд/л) и эритроциты (физиологическое содержание от 3,5 до 5,5 трлн/л). Каждая из этих популяций обладает уникальным спектром функций и находится в постоянном взаимодействии с остальными двумя, а также с эндотелиальными клетками сосудов.

В зависимости от локализации в организме различные популяции лейкоцитов (гранулоциты, моноциты/макрофаги и лимфоциты) обе-

спечивают удаление из организма патогенов, иных чужеродных или модифицированных нативных антигенов и клеточного дебриса, осуществляют врожденный и адаптивный иммунный ответ, принимают активное участие в remodelировании внеклеточного матрикса, в том числе костной резорбции, а также регулируют гемопоэз [102–110]. Поскольку КФБ взаимодействуют в большей степени с циркулирующими, а не резидентными иммунными клетками (хотя есть данные об их интернализации клетками Купфера в печени в силу их локализации в просвете синусоидных капилляров [111], наибольшее внимание в предлагаемом проекте привлекает именно провоспалительная функция лейкоцитов, а именно: 1) экспрессия на мембране лейкоцитов рецепторов адгезии к эндотелиальным клеткам (в результате чего происходит их проникновение в сосуды и развитие сосудистого воспаления, приводящего в том числе к атеросклерозу) и тромбоцитам (что способствует воспалительной активации тромбоцитов и стимуляции выделения ими микровезикул с выраженным провоспалительным профилем); 2) провоспалительный сдвиг цитокинов и хемокинов, выделяемых лейкоцитами в системный кровоток [106–108,110]. В качестве основных рецепторов, опосредующих адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тромбоцитам, стоит выделить PSGL-1/CD162 (связь с Е-селектином эндотелиальных клеток и Р-селектином тромбоцитов), Mac-1 (комплекс CD11b и CD18, связь с ICAM1 эндотелиальных клеток и GP-Ib/CD42b и GPIIb/IIIa/CD41 тромбоцитов), LFA-1/CD11a (связь с ICAM1 эндотелиальных клеток и ICAM2 тромбоцитов), VLA-4/CD49d (связь с VCAM1 эндотелиальных клеток) [112–115]. Применительно к нейтрофилам стоит также упомянуть феномен нейтрофильных внеклеточных ловушек, представляющих собой выделяемый нейтрофилами деконденсированный цитруллинированный хроматин [116–119], развернутый в сетчатой форме, адсорбирующий различные патогены, клеточный дебрис, провоспалительные и протромботические белки и, как следствие, стимулирующий развитие воспаления [120] и тромбоза [121,122]. Поскольку составляющий КФБ гидроксипатит, как и бактерии, является абсолютно чужеродной для нейтрофилов субстанцией, есть определенные основания предполагать, что взаимодействие нейтрофилов и КФБ также может провоцировать формирование

нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Вопреки распространенному заблуждению о том, что тромбоциты ответственны исключительно за регуляцию гемостаза, данная популяция форменных элементов крови обладает целым рядом чрезвычайно важных функций, включая активное участие в развитии воспаления в случае соответствующей активации, поддержание целостности эндотелиального барьера и регуляцию тонуса сосудов (в том числе путем синтеза монооксида азота NO) [123–125]. Одним из последствий провоспалительной активации тромбоцитов является их связывание с лейкоцитами через соответствующие рецепторы (P-селектин/CD62P, GP-Ib/CD42b, GPIIb/IIIa/αIIbβ3-интегрин/CD41 и GP-VI), в то время как протромботическая активация в значительной степени реализуется в результате взаимодействия тромбина с рецепторами PAR-1 и PAR-4 [123–128]. Кроме того, активация тромбоцитов также происходит при их контакте с компонентами базальной мембраны сосудов вследствие взаимодействия ее коллагена с тромбоцитарным рецептором GP-VI [123–127].

Другим ключевым последствием активации тромбоцитов является секреция ими внеклеточных везикул (микровезикул мембранного происхождения и экзосом эндосомального происхождения) – мембранных везикул от 30 до 1000 нм в диаметре, осуществляющих системную регуляцию различных процессов в зависимости от их содержимого [123,129]. Патологическая важность этого последствия активации тромбоцитов подчеркивается тем, что именно тромбоциты и их клетки-предшественники – мегакариоциты являются основными источниками циркулирующих в крови внеклеточных везикул (иными словами, внеклеточные везикулы тромбоцитарного и мегакариоцитарного происхождения преобладают над остальными фракциями внеклеточных везикул крови) [130–132]. При этом секреция внеклеточных везикул тромбоцитами происходит в основном в результате их активации, в то время как мегакариоциты характеризуются постоянной секрецией внеклеточных везикул из костного мозга в кровь [129]. Таким образом, в сыворотке/плазме крови условно здоровых доноров преобладают мегакариоцитарные внеклеточные везикулы, а при различных патологических состояниях – тромбоцитарные [129]. Хотя обе данных фракции внеклеточных везикул несут на своей поверхности GPIIb/IIIa/CD41, отличительным

признаком тромбоцитарных внеклеточных везикул является экспрессия на их поверхности P-селектина/CD62P и фосфатидилсерина, чего не наблюдается в мегакариоцитах [130,133]. Важно отметить, что содержимое таких тромбоцитарных внеклеточных везикул существенно зависит от активирующего стимула, поэтому тромбоцитарные везикулы сыворотки/плазмы крови характеризуются высокой степенью гетерогенности [133,134].

Количество тромбоцитарных внеклеточных везикул существенно повышается, а их содержимое значительно изменяется при заболеваниях, характеризующихся активацией тромбоцитов и хроническим воспалением (в том числе при болезнях системы кровообращения) [135,136]. При этом различия в содержимом тромбоцитарных внеклеточных везикул могут быть обусловлены как компонентами плазмы крови, интернализуемыми непосредственно самими тромбоцитами, так и изначальными изменениями в содержимом мегакариоцитов [129]. В силу специфической химической природы КФБ (гидроксиапатит, т.е. фосфат кальция) можно предположить, что интернализация КФБ может выступать в качестве стимула, непосредственно провоцирующего провоспалительную и протромботическую активацию тромбоцитов путем повышения уровня ионов кальция в их цитозоле [137,138], а также запускающего вследствие этого выделение тромбоцитами внеклеточных везикул с провоспалительными эффектами.

Кроме того, нельзя исключать и патологические изменения профиля выделяемых лейкоцитами и эритроцитами внеклеточных везикул под воздействием КФБ. Здесь стоит отметить, что патологические изменения профиля лейкоцитарных и эритроцитарных внеклеточных везикул, по аналогии с таковыми тромбоцитарных внеклеточных везикул, также являются характерными для сердечно-сосудистых заболеваний и в том числе запускаются при перенасыщении их цитозоля ионами кальция [139–142]. Поскольку повышение уровня ионов кальция в цитозоле в целом активирует форменные элементы крови и способствует увеличению выделения ими внеклеточных везикул, а также патологическому изменению их содержимого [140], интернализация КФБ вполне может быть важным триггером патологического сдвига профиля циркулирующих в крови внеклеточных везикул.

Основной функцией эритроцитов является транспорт углекислого газа от тканей к легким и кислорода от легких к тканям для поддержания нормальной клеточной жизнедеятельности, однако в последние годы также стала очевидна их важность в отношении поддержания pH крови и регуляции сосудистого тонуса за счет выделения NO и АТФ в системный кровоток, особенно во время гипоксических состояний [143]. В результате старения или нарушения целостности мембраны эритроциты подвергаются программируемой клеточной гибели, называемой эриптозом [144,145]. Интересным является тот факт, что чрезмерный эриптоз детектируется при уремии [146,147] – патологическом состоянии, характерном для хронической болезни почек и отличающемся повышенным формированием КФБ. Кроме того, вследствие системных патологий (к примеру, сахарного диабета) в эритроцитах происходит увеличение активности аргиназы-1, расщепляющей субстрат NO-синтазы L-аргинин [148,149] и в результате этого снижающей биодоступность NO [150]. Нарушенное функционирование эритроцитарной NO-синтазы в результате нехватки L-аргинина приводит к формированию активных форм кислорода, потенцирующих развитие окислительного стресса [148,149]. Напротив, нормальное функционирование NO-синтазы обеспечивает надлежащий биосинтез NO и таким образом предотвращает нарушения деформационной способности эритроцитов [151–153], способствуя надлежащему газообмену в силу изначальной пластичности эритроцитарной мембраны [154,155]. С нарушением деформационной способности эритроцитов ассоциирован ряд патологических состояний, таких, как ожирение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет [156]. Поскольку перенасыщение цитоплазмы эритроцитов ионами кальция вызывает их дегидратацию и, как следствие, нарушение деформационной способности [157–159], можно предположить возможное влияние интернализации КФБ на пластичность эритроцитарной мембраны. Кроме того, поскольку интернали-

зация ИКФБ вызывает окислительный стресс [160] и снижает биосинтез NO (неопубликованные данные авторов) в артериальных эндотелиальных клетках, можно также предположить, что интернализация КФБ эритроцитами приведет к снижению биодоступности эритроцитарной фракции NO и выраженному окислительному стрессу.

Заключение

В целом на основании анализа опубликованной литературы можно сделать предварительный вывод о патогенетической общности эффектов, происходящих в эндотелиальных клетках и форменных элементах крови при взаимодействии с КФБ. Поскольку избыточное поступление в цитозоль ионов кальция непосредственно после интернализации КФБ провоцирует выделение эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [92] и с высокой долей вероятности приводит к увеличению количества выделяемых внеклеточных везикул, а также патологическому изменению их содержимого (что в настоящее время изучается нашим коллективом), логично ожидать аналогичных эффектов и в результате интернализации КФБ лейкоцитами, эритроцитами или тромбоцитами, учитывая важность ионов кальция для активации всех без исключения указанных форменных элементов крови. Кроме того, интернализация КФБ приводит к повышению адгезии моноцитов и лимфоцитов к эндотелиальным клеткам за счет повышения экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии VCAM1 и ICAM1, что позволяет предположить повышение экспрессии и молекул, ответственных за адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тромбоцитам. Наконец, развивающиеся после интернализации эндотелиальными клетками КФБ окислительный стресс и снижение экспрессии NO-синтазы (на некоторых экспериментальных моделях) позволяют предполагать частичное повторение такого сценария при взаимодействии эритроцитов и КФБ.

Литература:

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovas-

- cular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
 3. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:382-388. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.106>
 4. Rahimi K, Lam CSP, Steinhilb S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002545. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545>
 5. Crowe F, Zemedikun DT, Okoth K, Adderley NJ, Rudge G, Sheldon M, Nirantharakumar K, Marshall T. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart*. 2020;106(11):810-816. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316091>
 6. Cruz-Ávila HA, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009>
 7. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967-73. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00104-2](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00104-2)
 8. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198>
 9. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556-63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016>
 10. Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):333-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675>
 11. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, Rafiq M, Jones S. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996>
 12. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, Folsom AR. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):756-64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.085167>
 13. Rohrmann S, Garmö H, Malmstrom H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Van Hemelrijck M. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study. *Atherosclerosis*. 2016;251:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.004>
 14. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J Intern Med*. 2016;279(6):524-40. <https://doi.org/10.1111/joim.12464>
 15. Campos-Obando N, Lahousse L, Brusselle G, Stricker BH, Hofman A, Franco OH, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Serum phosphate levels are related to all-cause, cardiovascular and COPD mortality in men. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):859-871. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0407-7>
 16. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5 Suppl 1:S23-30. <https://doi.org/10.2215/CJN.05910809>
 17. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-72. <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
 18. Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1781-1800. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150052>
 19. Peacock M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):3-15. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00686-3>
 20. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2021;67(1):265-275. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245>
 21. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, Kooman JP, Webers CA, Stehouwer CDA, Ix JH. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1626-1633. <https://doi.org/10.2215/CJN.02610319>
 22. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653>
 23. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
 24. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136(3):480-90. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70224-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70224-8)
 25. Reffelmann T, Ittermann T, Dorr M, Volzke H, Reinthaler M, Petersmann A, Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):280-4. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038>
 26. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJ, Navis G, Bakker SJ; PREVEND Study Group. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1299-306. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054114>
 27. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e57720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057720>
 28. Adebamowo SN, Jimenez MC, Chiuvé SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke*. 2014;45(10):2881-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005917>
 29. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):1035-1043. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0164-4>
 30. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002707. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002707>
 31. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):873-882. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0388-6>
 32. Rodriguez-Ortiz ME, Gomez-Delgado F, Arenas de Larriva AP, Canalejo A, Gomez-Luna P, Herencia C, Lopez-Moreno J, Rodriguez M, Lopez-Miranda J, Almaden Y. Serum Magnesium is associated with Carotid Atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk (CORDIOPREV Study). *Sci Rep*. 2019;9(1):8013. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44322-z>
 33. Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, Michos ED, Rebholz CM, Misialek JR, Chen LY, Dudley S, Lutsey PL. Serum magnesium and the incidence of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(1):52-60. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz256>
 34. Li Q, Chen Q, Zhang H, Xu Z, Wang X, Pang J, Ma J, Ling W, Li D. Associations of serum magnesium levels and calcium-magnesium

- ratios with mortality in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):384-391. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.003>
35. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015;132(1):27-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876>
36. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(12):856-866. <https://doi.org/10.7326/M16-1165>
37. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(15):1600-1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640>
38. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):765-776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>
39. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schafer C, Jahnhen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14815-25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M709938200>
40. Back M, Aranyi T, Cancela ML, Carracedo M, Conceicao N, Leftheriotis G, Macrae V, Martin L, Nitschke Y, Pasch A, Quagliaro D, Rutsch F, Shanahan C, Sorribas V, Szeri F, Valdivielso P, Vanakker O, Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5:196. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00196>
41. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95(11):1046-57. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000149165.99974.12>
42. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):2-11. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01175-1>
43. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
44. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-46. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64482-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64482-3)
45. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, Karsenty G, Giachelli CM. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med.* 2002;196(8):1047-55. <https://doi.org/10.1084/jem.20020911>
46. Paloian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney Int.* 2016;89(5):1027-1036. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.046>
47. Orriss IR, Arnett TR, Russell RG. Pyrophosphate: a key inhibitor of mineralisation. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;28:57-68. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.03.003>
48. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahnhen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333-41. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>
49. Busch E, Hohenester E, Timpl R, Paulsson M, Maurer P. Calcium affinity, cooperativity, and domain interactions of extracellular EF-hands present in BM-40. *J Biol Chem.* 2000;275(33):25508-15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001770200>
50. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386(6620):78-81. <https://doi.org/10.1038/386078a0>
51. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luis IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):399-408. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304823>
52. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med.* 2013;19(4):217-26. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008>
53. Rafael MS, Cavaco S, Viegas CS, Santos S, Ramos A, Willems BA, Herfs M, Theuvsen E, Vermeer C, Simes DC. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and gamma-carboxylation status. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1636-46. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300941>
54. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019;24(4):323-333. <https://doi.org/10.1177/1074248419838501>
55. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients.* 2020;12(2):583. <https://doi.org/10.3390/nu12020583>
56. Xiao H, Chen J, Duan L, Li S. Role of emerging vitamin K-dependent proteins: Growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(3):1. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4835>
57. Heiss A, Pipich V, Jahnhen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J.* 2010;99(12):3986-95. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.030>
58. Jahnhen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108(12):1494-509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>
59. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9):e75501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501>
60. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jahnhen-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *ChemBiochem.* 2009;10(4):735-40. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800719>
61. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(11):2213-2219. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309700>
62. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2019;24(7):631-637. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652686>
63. Xie WM, Ran LS, Jiang J, Chen YS, Ji HY, Quan XQ. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13091. <https://doi.org/10.1111/eci.13091>
64. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(2):473-482. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313681>
65. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237

- participants. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54(5):280-293. doi: 10.1080/14017431.2020.1762918
66. Pignatelli P, Farcomeni A, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Serum albumin and risk of cardiovascular events in primary and secondary prevention: a systematic review of observational studies and Bayesian meta-regression analysis. *Intern Emerg Med*. 2020;15(1):135-143. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02204-2>
 67. Pruijm M, Lu Y, Megdiche F, Piskunowicz M, Milani B, Stuber M, Bachtler M, Vogt B, Burnier M, Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2017;35(10):2044-2052. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001406>
 68. Nakazato J, Hoshida S, Wake M, Miura Y, Kuro-O M, Kario K. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol*. 2019;74(5):428-435. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.04.008>
 69. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Хрячкова О.Н., Фролов А.В., Шаббаев А.Р., Загородников Н.И., Маркова В.Е., Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Индукаева Е.В., Груздева О.В. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):39-48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3881>
 70. Eelderink C, Te Velde-Keyzer CA, Frenay AS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghagholzadeh P, van Dijk PR, Gansevoort RT, Vervloet MG, Hillebrands JL, Bakker SJL, van Goor H, Pasch A, de Borst MH; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1942-1951. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314187>
 71. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, Jahnhen-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, Bergmann IP, Floege J, Navis G, Bakker SJ, van Goor H, Eisenberger U, Pasch A. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):239-48. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070670>
 72. Dahle DO, Asberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(1):204-12. <https://doi.org/10.1111/ajt.13443>
 73. Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnhen-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. <https://doi.org/10.2215/CJN.04720416>
 74. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D, Garimella PS, Ix JH, Tuttle KR, Ivanova A, Shireman T, Gohh R, Merhi B, Jarolim P, Kusek JW, Pfeffer MA, Liu S, Eaton CB. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):21-31. <https://doi.org/10.1159/000491025>
 75. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-814. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.024>
 76. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1562-1571. <https://doi.org/10.2215/CJN.04710419>
 77. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, Lindblad L, Lewis EF, Drisko J, Lee KL; TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA*. 2013;309(12):1241-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107>
 78. Escolar E, Lamas GA, Mark DB, Boineau R, Goertz C, Rosenberg Y, Nahin RL, Ouyang P, Rozema T, Magaziner A, Nahas R, Lewis EF, Lindblad L, Lee KL. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(1):15-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663>
 79. Ujueta F, Arenas IA, Escolar E, Diaz D, Boineau R, Mark DB, Golden P, Lindblad L, Kim H, Lee KL, Lamas GA. The effect of EDTA-based chelation on patients with diabetes and peripheral artery disease in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *J Diabetes Complications*. 2019;33(7):490-494. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005>
 80. Yamada H, Kuro-O M, Ishikawa SE, Funazaki S, Kusaka I, Kakei M, Hara K. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: A cross-sectional pilot study. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):226-230. <https://doi.org/10.1111/nep.12994>
 81. Avila MD, Escolar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(5):481-8. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000096>
 82. Quinones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol*. 2019;32(1):93-100. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0559-2>
 83. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, Pedersen L, Rasmussen LM, Brandt L. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 2016;2(3):380-389. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.12.008>
 84. Thiem U, Soellradl I, Robl B, Watorek E, Blum S, Dumfarth A, Marculescu R, Pasch A, Haller MC, Cejka D. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin Kidney J*. 2020;14(2):631-638. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa154>
 85. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG. Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1432-1447. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.014>
 86. Pasch A, Farese S, Graber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahnhen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030240>
 87. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8802. <https://doi.org/10.3390/ijms21228802>
 88. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, Aghagholzadeh P, Bachtler M, Pasch A, Holt SG. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05474-y>
 89. Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, Hewitson TD, Holt SG. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0910-9>
 90. Cai MMX, Smith ER, Kent A, Huang L, Hewitson TD, McMahon LP, Holt SG. Calciprotein Particle Formation in Peritoneal Dialysis Effluent Is Dependent on Dialysate Calcium Concentration. *Perit Dial Int*. 2018;38(4):286-292. <https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00163>
 91. Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, Holt SG, Schou M, Brandt L, Smith ER. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial*

- Transplant.* 2019;gfh234. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh234>
92. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>
 93. Koppert S, Buscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnke-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. *Front Immunol.* 2018;9:1991. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01991>
 94. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O, Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5728. <https://doi.org/10.3390/ijms20225728>
 95. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
 96. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527>
 97. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>
 98. Aghagholzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, Radpour R, Pasch A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016;251:404-414. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044>
 99. Aghagholzadeh P, Radpour R, Bachtler M, van Goor H, Smith ER, Lister A, Odermatt A, Feelisch M, Pasch A. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation. *Atherosclerosis.* 2017;265:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012>
 100. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, Staes A, Gevaert K, Morais R, Vermeer C, Schurgers L, Simes DC. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(3):575-587. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310578>
 101. Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Кудрявцева Ю.А., Кутихин А.Г. Токсическое действие кальций-фосфатных бионов на адвентицию брюшной аорты крыс. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018;32(3):37-43.
 102. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(6):392-404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>
 103. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014;41(1):21-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
 104. Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):631-9. <https://doi.org/10.1038/nri3726>
 105. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:643-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220>
 106. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60(3):275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
 107. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):327-340. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>
 108. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):253-275. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>
 109. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk, Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circ Res.* 2020;126(9):1242-1259. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315936>
 110. Poller WC, Nahrendorf M, Swirski FK. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(8):1061-1085. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315895.
 111. Herrmann M, Schafer C, Heiss A, Graber S, Kinkeldey A, Buscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnke-Dechent W. Clearance of fetuin-A-containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res.* 2012;111(5):575-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261479>
 112. Hyun YM, Lefort CT, Kim M. Leukocyte integrins and their ligand interactions. *Immunol Res.* 2009;45(2-3):195-208. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8101-1>
 113. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154>
 114. Allen S, Moran N. Cell Adhesion Molecules: Therapeutic Targets for Inhibition of Inflammatory States. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):563-71. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556588>
 115. Dustin ML. Integrins and Their Role in Immune Cell Adhesion. *Cell.* 2019;177(3):499-501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.038>
 116. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
 117. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134-147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
 118. Thalini C, Hisada Y, Lundstrom S, Mackman N, Wallen H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724-1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>
 119. Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res.* 2020;126(9):1228-1241. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315931>
 120. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133(20):2178-2185. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>
 121. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilry R, Krenn V, Renne C, Renne T, Kluge S, Panzer U, Mizuta R, Mannherz HG, Kitamura D, Herrmann M, Napirei M, Fuchs TA. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science.* 2017;358(6367):1202-1206. <https://doi.org/10.1126/science.aam8897>
 122. Frack G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Michel JB, Nicoletti A, Lichtman A, Wagner D, Croce KJ, Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury: Implications for Superficial Erosion. *Circ Res.* 2018;123(1):33-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494>
 123. Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circ Res.* 2018;122(3):506-522. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310939>
 124. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>
 125. Aslan JE. Platelet Proteomes, Pathways, and Phenotypes as Informants of Vascular Wellness and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(3):999-1011. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314647>
 126. Duvernay MT, Temple KJ, Maeng JG, Blobaum AL, Stauffer SR, Lindsley CW, Hamm HE. Contributions of Protease-Activated Receptors PAR1 and PAR4 to Thrombin-Induced GPIIb/IIIa Activation in Human Platelets. *Mol Pharmacol.* 2017;91(1):39-47. <https://doi.org/10.1124/mol.116.106666>
 127. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712>

128. Lin YC, Ko YC, Hung SC, Lin YT, Lee JH, Tsai JY, Kung PH, Tsai MC, Chen YF, Wu CC. Selective Inhibition of PAR4 (Protease-Activated Receptor 4)-Mediated Platelet Activation by a Synthetic Nonanticoagulant Heparin Analog. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):694-703. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311758>
129. Puhm F, Boilard E, Machlus KR. Platelet Extracellular Vesicles: Beyond the Blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):87-96. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314644>
130. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, Klement GL, Sola-Visner M, Italiano JE Jr. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood.* 2009;113(5):1112-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-163832>
131. Arraud N, Linares R, Tan S, Gounou C, Pasquet JM, Mornet S, Brisson AR. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):614-27. <https://doi.org/10.1111/jth.12554>
132. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Gronholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2014;3:24692. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.24692>
133. French SL, Butov KR, Allaey S, Canas J, Morad G, Davenport P, Laroche A, Trubina NM, Italiano JE, Moses MA, Sola-Visner M, Boilard E, Panteleev MA, Machlus KR. Platelet-derived extracellular vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation. *Blood Adv.* 2020;4(13):3011-3023. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001758>
134. Milioli M, Ibanez-Vea M, Sidoli S, Palmisano G, Careri M, Larsen MR. Quantitative proteomics analysis of platelet-derived microparticles reveals distinct protein signatures when stimulated by different physiological agonists. *J Proteomics.* 2015;121:56-66. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.03.013>
135. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):506-12.
136. Chiva-Blanch G, Laake K, Myhre P, Bratseth V, Arnesen H, Solheim S, Badimon L, Seljeflot I. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172558>
137. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2009;7(7):1057-66. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x>
138. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2341-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207522>
139. Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(5):259-272. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.7>
140. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, Badimon L, Blanc-Brude O, Bochaton-Piallat ML, Boilard E, Buzas EI, Caporali A, Dignat-George F, Evans PC, Lacroix R, Lutgens E, Ketelhut DFJ, Nieuwland R, Toti F, Tunon J, Weber C, Hoefler IE. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1296-1316. <https://doi.org/10.1160/TH16-12-0943>
141. Kuo WP, Tigges JC, Toxavidis V, Ghiran I. Red Blood Cells: A Source of Extracellular Vesicles. *Methods Mol Biol.* 2017;1660:15-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7253-1_2
142. Thangaraju K, Neerukonda SN, Katneni U, Buehler PW. Extracellular Vesicles from Red Blood Cells and Their Evolving Roles in Health, Coagulopathy and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):153. <https://doi.org/10.3390/ijms22010153>
143. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2019;115(11):1596-1605. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz156>
144. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(5):1977-2000. <https://doi.org/10.1159/000447895>
145. Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenborg PA. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho) physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood Rev.* 2017;31(6):349-361. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.06.001>
146. Bonan NB, Steiner TM, Kuntsevich V, Virzi GM, Azevedo M, Nakao LS, Barreto FC, Ronco C, Thijssen S, Kotanko P, Pecoits-Filho R, Moreno-Amaral AN. Uremic Toxicity-Induced Eryptosis and Monocyte Modulation: The Erythrophagocytosis as a Novel Pathway to Renal Anemia. *Blood Purif.* 2016;41(4):317-23. <https://doi.org/10.1159/000443784>
147. Tozoni SS, Dias GF, Bohnen G, Grobe N, Pecoits-Filho R, Kotanko P, Moreno-Amaral AN. Uremia and Hypoxia Independently Induce Eryptosis and Erythrocyte Redox Imbalance. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53:794-804. <https://doi.org/10.33594/000000173>
148. Zhou Z, Mahdi A, Tratsiakovich Y, Zahoran S, Kovamees O, Nordin F, Uribe Gonzalez AE, Alvarsson M, Ostenson CG, Andersson DC, Hedin U, Hermesz E, Lundberg JO, Yang J, Pernow J. Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):769-780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.052>
149. Yang J, Zheng X, Mahdi A, Zhou Z, Tratsiakovich Y, Jiao T, Kiss A, Kovamees O, Alvarsson M, Catrina SB, Lundberg JO, Brismar K, Pernow J. Red Blood Cells in Type 2 Diabetes Impair Cardiac Post-Ischemic Recovery Through an Arginase-Dependent Modulation of Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(4):450-463. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.03.006>
150. Yang J, Gonon AT, Sjoquist PO, Lundberg JO, Pernow J. Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(37):15049-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307058110>
151. Bor-Kucukkatay M, Yalcin O, Gokalp O, Kipmen-Korgun D, Yesilkaya A, Baykal A, Ispir M, Senturk UK, Kaputlu I, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(4):267-75.
152. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, Rassaf T, Godecke A, Gladwin MT, Kelm M. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2014;109(1):398. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0398-1>
153. Diederich L, Suvorava T, Sansone R, Keller TCS 4th, Barbarino F, Sutton TR, Kramer CM, Luckstadt W, Isakson BE, Gohlke H, Feelisch M, Kelm M, Cortese-Krott MM. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol.* 2018;9:332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332>
154. Simmonds MJ, Deterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology.* 2014;51(2-3):121-34. <https://doi.org/10.1323/BIR-140653>
155. McMahon TJ. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion. *Front Physiol.* 2019;10:1417. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01417>
156. Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(5):523-31. <https://doi.org/10.1586/ehm.12.47>
157. Belanger AM, Keggi C, Kanas T, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Effects of nitric oxide and its congeners on sickle red blood cell deformability. *Transfusion.* 2015;55(10):2464-72. <https://doi.org/10.1111/trf.13134>
158. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood.* 2017;130(25):2699-2708. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-590810>
159. Caulier A, Rapetti-Mauss R, Guizouarn H, Picard V, Garcon L, Badens C. Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2018;40 Suppl 1:68-73. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12820>
160. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Мухамадияров Р.А., Великанова Е.А. Детекция окислительного стресса в артериальных эндотелиальных клетках человека при воздействии кальций-фосфатных бионов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(1): 70-78. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.70-78>

References:

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:382-388. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.106>
- Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002545. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545>
- Crowe F, Zemedikun DT, Okoth K, Adderley NJ, Rudge G, Sheldon M, Nirantharakumar K, Marshall T. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart*. 2020;106(11):810-816. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316091>
- Cruz-Ávila HA, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009>
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967-73. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00104-2](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00104-2)
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198>
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556-63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016>
- Larsson TE, Olausson H, Hagström E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundström J. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):333-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675>
- McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, Rafiq M, Jones S. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996>
- Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, Folsom AR. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):756-64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.085167>
- Rohrmann S, Garmö H, Malmström H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Van Hemelrijck M. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study. *Atherosclerosis*. 2016;251:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.004>
- Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J Intern Med*. 2016;279(6):524-40. <https://doi.org/10.1111/joim.12464>
- Campos-Obando N, Lahousse L, Brusselle G, Stricker BH, Hofman A, Franco OH, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Serum phosphate levels are related to all-cause, cardiovascular and COPD mortality in men. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):859-871. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0407-7>
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5 Suppl 1:S23-30. <https://doi.org/10.2215/CJN.05910809>
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-72. <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
- Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1781-1800. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150052>
- Peacock M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):3-15. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00686-3>
- Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2021;67(1):265-275. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245>
- Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, Kooman JP, Webers CA, Stehouwer CDA, Ix JH. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1626-1633. <https://doi.org/10.2215/CJN.02610319>
- Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653>
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
- Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136(3):480-90. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(98\)70224-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(98)70224-8)
- Reffellmann T, Itermann T, Dorr M, Volzke H, Reinthaler M, Petersmann A, Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):280-4. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038>
- Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJ, Navis G, Bakker SJ; PREVEND Study Group. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1299-306. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054114>
- Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e57720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057720>
- Adebamowo SN, Jimenez MC, Chiuve SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke*. 2014;45(10):2881-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005917>
- Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):1035-1043. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0164-4>
- Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoom EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002707. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002707>
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):873-882. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0388-6>
- Rodríguez-Ortiz ME, Gomez-Delgado F, Arenas de Larriva AP, Canalejo A, Gomez-Luna P, Herencia C, Lopez-Moreno J, Rodríguez M, Lopez-Miranda J, Almaden Y. Serum Magnesium is associated with Carotid Atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk (CORDIOPREV Study). *Sci Rep*. 2019;9(1):8013. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44322-z>
- Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, Michos ED, Rebholz CM, Misialek JR, Chen LY, Dudley S, Lutsey PL. Serum magnesium and the incidence

- of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(1):52-60. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz256>
34. Li Q, Chen Q, Zhang H, Xu Z, Wang X, Pang J, Ma J, Ling W, Li D. Associations of serum magnesium levels and calcium-magnesium ratios with mortality in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):384-391. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.003>
 35. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*. 2015;132(1):27-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876>
 36. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866. <https://doi.org/10.7326/M16-1165>
 37. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(15):1600-1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640>
 38. Barbarawi M, Khouri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765-776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>
 39. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schafer C, Jahn-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem*. 2008;283(21):14815-25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M709938200>
 40. Back M, Aranyi T, Cancela ML, Carracedo M, Conceicao N, Leftheriotis G, Macrae V, Martin L, Nitschke Y, Pasch A, Quagliano D, Rutsch F, Shanahan C, Sorribas V, Szeri F, Valdivielso P, Vanacker O, Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med*. 2019;5:196. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00196>
 41. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res*. 2004;95(11):1046-57. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000149165.99974.12>
 42. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01175-1>
 43. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
 44. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol*. 2002;161(6):2035-46. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64482-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64482-3)
 45. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, Karsenty G, Giachelli CM. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002;196(8):1047-55. <https://doi.org/10.1084/jem.20020911>
 46. Palaoian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney Int*. 2016;89(5):1027-1036. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.046>
 47. Orriss IR, Arnett TR, Russell RG. Pyrophosphate: a key inhibitor of mineralisation. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;28:57-68. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.03.003>
 48. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahn-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003;278(15):13333-41. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>
 49. Busch E, Hohenester E, Timml R, Paulsson M, Maurer P. Calcium affinity, cooperativity, and domain interactions of extracellular EF-hands present in BM-40. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25508-15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001770200>
 50. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81. <https://doi.org/10.1038/386078a0>
 51. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luis IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):399-408. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304823>
 52. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. 2013;19(4):217-26. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008>
 53. Rafael MS, Cavaco S, Viegas CS, Santos S, Ramos A, Willems BA, Herfs M, Theuvsen E, Vermeer C, Simes DC. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and γ -carboxylation status. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1636-46. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300941>
 54. Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(4):323-333. <https://doi.org/10.1177/1074248419838501>
 55. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients*. 2020;12(2):583. <https://doi.org/10.3390/nu12020583>
 56. Xiao H, Chen J, Duan L, Li S. Role of emerging vitamin K-dependent proteins: Growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):1. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4835>
 57. Heiss A, Pipich V, Jahn-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J*. 2010;99(12):3986-95. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.030>
 58. Jahn-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*. 2011;108(12):1494-509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>
 59. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One*. 2013;8(9):e75501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501>
 60. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jahn-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *ChemBiochem*. 2009;10(4):735-40. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800719>
 61. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):2213-2219. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309700>
 62. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2019;24(7):631-637. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652686>
 63. Xie WM, Ran LS, Jiang J, Chen YS, Ji HY, Quan XQ. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13091. <https://doi.org/10.1111/eci.13091>
 64. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):473-482. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313681>
 65. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54(5):280-293. doi: 10.1080/14017431.2020.1762918
 66. Pignatelli P, Farcomeni A, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Serum albumin and risk of cardiovascular events in primary and secondary prevention: a systematic review of observational studies and Bayesian meta-regression analysis. *Intern Emerg Med*. 2020;15(1):135-143. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02204-2>

67. Pruijm M, Lu Y, Megdiche F, Piskunowicz M, Milani B, Stuber M, Bachtler M, Vogt B, Burnier M, Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2017;35(10):2044-2052. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001406>
68. Nakazato J, Hoshida S, Wake M, Miura Y, Kuro-O M, Kario K. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol.* 2019;74(5):428-435. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.008>
69. Kutikhin A. G., Shishkova D. K., Khryachkova O. N., Frolov A. V., Shabaev A. R., Zagorodnikov N. I., Markova V. E., Bogdanov L. A., Osyayev N. Yu., Indukaeva E. V., Gruzdeva O. V. Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3881. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3881>
70. Eelderink C, Te Velde-Keyzer CA, Frenay AS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghagolzadeh P, van Dijk PR, Gansevoort RT, Vervloet MG, Hillebrands JL, Bakker SJL, van Goor H, Pasch A, de Borst MH; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVENT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1942-1951. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314187>
71. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, Bergmann IP, Floege J, Navis G, Bakker SJ, van Goor H, Eisenberger U, Pasch A. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):239-48. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070670>
72. Dahle DO, Asberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(1):204-12. <https://doi.org/10.1111/ajt.13443>
73. Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):315-322. <https://doi.org/10.2215/CJN.04720416>
74. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D, Garimella PS, Ix JH, Tuttle KR, Ivanova A, Shireman T, Gohh R, Merhi B, Jarolim P, Kusek JW, Pfeffer MA, Liu S, Eaton CB. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2018;48(1):21-31. <https://doi.org/10.1159/000491025>
75. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):806-814. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.024>
76. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1562-1571. <https://doi.org/10.2215/CJN.04710419>
77. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, Lindblad L, Lewis EF, Drisko J, Lee KL; TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA.* 2013;309(12):1241-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107>
78. Escobar E, Lamas GA, Mark DB, Boineau R, Goertz C, Rosenberg Y, Nahin RL, Ouyang P, Rozema T, Magaziner A, Nahas R, Lewis EF, Lindblad L, Lee KL. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(1):15-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663>
79. Ujueta F, Arenas IA, Escobar E, Diaz D, Boineau R, Mark DB, Golden P, Lindblad L, Kim H, Lee KL, Lamas GA. The effect of EDTA-based chelation on patients with diabetes and peripheral artery disease in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *J Diabetes Complications.* 2019;33(7):490-494. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005>
80. Yamada H, Kuro-O M, Ishikawa SE, Funazaki S, Kusaka I, Kakei M, Hara K. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: A cross-sectional pilot study. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(3):226-230. <https://doi.org/10.1111/nep.12994>
81. Avila MD, Escobar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(5):481-8. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000096>
82. Quinones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol.* 2019;32(1):93-100. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0559-2>
83. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, Pedersen L, Rasmussen LM, Brandi L. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep.* 2016;2(3):380-389. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.12.008>
84. Thiem U, Soellradl I, Robl B, Watorek E, Blum S, Dumfarth A, Marculescu R, Pasch A, Haller MC, Cejka D. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin Kidney J.* 2020;14(2):631-638. <https://doi.org/10.1093/cjk/sfaa154>
85. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG. Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1432-1447. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.014>
86. Pasch A, Farese S, Graber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1744-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030240>
87. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, Glushkova T, Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8802. <https://doi.org/10.3390/ijms21228802>
88. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, Aghagolzadeh P, Bachtler M, Pasch A, Holt SG. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep.* 2017;7(1):5686. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05474-y>
89. Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, Hewitson TD, Holt SG. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0910-9>
90. Cai MMX, Smith ER, Kent A, Huang L, Hewitson TD, McMahon LP, Holt SG. Calciprotein Particle Formation in Peritoneal Dialysis Effluent Is Dependent on Dialysate Calcium Concentration. *Perit Dial Int.* 2018;38(4):286-292. <https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00163>
91. Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, Holt SG, Schou M, Brandi L, Smith ER. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):234. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz234>
92. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AV, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhirovkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>
93. Koppert S, Buscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. *Front Immunol.* 2018;9:1991. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01991>
94. Shishkova D, Velikanova E, Sinitsky M, Tsepokina A, Gruzdeva O,

- Bogdanov L, Kutikhin A. Calcium Phosphate Bions Cause Intimal Hyperplasia in Intact Aortas of Normolipidemic Rats through Endothelial Injury. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5728. <https://doi.org/10.3390/ijms20225728>
95. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
 96. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527>
 97. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>
 98. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, Radpour R, Pasch A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016;251:404-414. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044>
 99. Aghagolzadeh P, Radpour R, Bachtler M, van Goor H, Smith ER, Lister A, Odermatt A, Feelisch M, Pasch A. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation. *Atherosclerosis.* 2017;265:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012>
 100. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, Staes A, Gevaert K, Morais R, Vermeer C, Schurgers L, Simes DC. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(3):575-587. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310578>
 101. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Yuzhalin A.E., Kudryavtseva Yu.A., Popova A.N., Russakov D.M., Kutikhin A.G. Lysosome-dependent cell death defines specific endothelial toxicity of calcium phosphate bions. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(4):12-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190402>
 102. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(6):392-404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>
 103. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014;41(1):21-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
 104. Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):631-9. <https://doi.org/10.1038/nri3726>
 105. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:643-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220>
 106. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60(3):275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
 107. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):327-340. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>
 108. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):253-275. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>
 109. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk, Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circ Res.* 2020;126(9):1242-1259. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315936>
 110. Poller WC, Nahrendorf M, Swirski FK. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(8):1061-1085. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315895.
 111. Herrmann M, Schafer C, Heiss A, Graber S, Kinkeldey A, Buscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnke-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res.* 2012;111(5):575-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261479>
 112. Hyun YM, Lefort CT, Kim M. Leukocyte integrins and their ligand interactions. *Immunol Res.* 2009;45(2-3):195-208. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8101-1>
 113. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154>
 114. Allen S, Moran N. Cell Adhesion Molecules: Therapeutic Targets for Inhibition of Inflammatory States. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):563-71. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556588>
 115. Dustin ML. Integrins and Their Role in Immune Cell Adhesion. *Cell.* 2019;177(3):499-501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.038>
 116. Jorch SK, Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
 117. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134-147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
 118. Thalini C, Hisada Y, Lundstrom S, Mackman N, Wallen H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724-1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>
 119. Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res.* 2020;126(9):1228-1241. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315931>
 120. Castanheira FVS, Kubers P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133(20):2178-2185. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>
 121. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilyy R, Krenn V, Renne C, Renne T, Kluge S, Panzer U, Mizuta R, Mannherz HG, Kitamura D, Herrmann M, Napirei M, Fuchs TA. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science.* 2017;358(6367):1202-1206. <https://doi.org/10.1126/science.aam8897>
 122. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Michel JB, Nicoletti A, Lichtman A, Wagner D, Croce KJ, Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury: Implications for Superficial Erosion. *Circ Res.* 2018;123(1):33-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494>
 123. Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. *Circ Res.* 2018;122(3):506-522. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310939>
 124. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>
 125. Aslan JE. Platelet Proteomes, Pathways, and Phenotypes as Informants of Vascular Wellness and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(3):999-1011. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314647>
 126. Duvernay MT, Temple KJ, Maeng JG, Blobaum AL, Stauffer SR, Lindsley CW, Hamm HE. Contributions of Protease-Activated Receptors PAR1 and PAR4 to Thrombin-Induced GPIIb/IIIa Activation in Human Platelets. *Mol Pharmacol.* 2017;91(1):39-47. <https://doi.org/10.1124/mol.116.106666>
 127. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712>
 128. Lin YC, Ko YC, Hung SC, Lin YT, Lee JH, Tsai JY, Kung PH, Tsai MC, Chen YF, Wu CC. Selective Inhibition of PAR4 (Protease-Activated Receptor 4)-Mediated Platelet Activation by a Synthetic Nonanticoagulant Heparin Analog. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):694-703. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311758>
 129. Puhm F, Boilard E, Machlus KR. Platelet Extracellular Vesicles: Beyond the Blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):87-96. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314644>
 130. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, Klement GL, Sola-Visner M, Italiano JE Jr. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood.* 2009;113(5):1112-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-163832>
 131. Arraud N, Linares R, Tan S, Gounou C, Pasquet JM, Mornet S, Brisson AR. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):614-27. <https://doi.org/10.1111/jth.12554>
 132. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Gronholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2014;3:24692. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.24692>
 133. French SL, Butov KR, Allaey I, Canas J, Morad G, Davenport P, Laroche A, Trubina NM, Italiano JE, Moses MA, Sola-Visner M, Boilard E, Pantelev MA, Machlus KR. Platelet-derived extracellular

- vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation. *Blood Adv.* 2020;4(13):3011-3023. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001758>
134. Milioli M, Ibanez-Vea M, Sidoli S, Palmisano G, Careri M, Larsen MR. Quantitative proteomics analysis of platelet-derived microparticles reveals distinct protein signatures when stimulated by different physiological agonists. *J Proteomics.* 2015;121:56-66. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.03.013>
 135. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):506-12.
 136. Chiva-Blanch G, Laake K, Myhre P, Bratseth V, Arnesen H, Solheim S, Badimon L, Seljeflot I. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172558>
 137. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2009;7(7):1057-66. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x>
 138. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2341-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207522>
 139. Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(5):259-272. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.7>
 140. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, Badimon L, Blanc-Brude O, Bochaton-Piallat ML, Boilard E, Buzas EI, Caporali A, Dignat-George F, Evans PC, Lacroix R, Lutgens E, Ketelhuys DFJ, Nieuwland R, Toti F, Tunon J, Weber C, Hoefer IE. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1296-1316. <https://doi.org/10.1160/TH16-12-0943>
 141. Kuo WP, Tigges JC, Toxavidis V, Ghiran I. Red Blood Cells: A Source of Extracellular Vesicles. *Methods Mol Biol.* 2017;1660:15-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7253-1_2
 142. Thangaraju K, Neerukonda SN, Katneni U, Buehler PW. Extracellular Vesicles from Red Blood Cells and Their Evolving Roles in Health, Coagulopathy and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):153. <https://doi.org/10.3390/ijms22010153>
 143. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2019;115(11):1596-1605. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz156>
 144. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(5):1977-2000. <https://doi.org/10.1159/000447895>
 145. Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenberg PA. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood Rev.* 2017;31(6):349-361. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.06.001>
 146. Bonan NB, Steiner TM, Kuntsevich V, Virzi GM, Azevedo M, Nakao LS, Barreto FC, Ronco C, Thijssen S, Kotanko P, Pecoits-Filho R, Moreno-Amaral AN. Uremic Toxicity-Induced Eryptosis and Monocyte Modulation: The Erythrophagocytosis as a Novel Pathway to Renal Anemia. *Blood Purif.* 2016;41(4):317-23. <https://doi.org/10.1159/000443784>
 147. Tozoni SS, Dias GF, Bohnen G, Grobe N, Pecoits-Filho R, Kotanko P, Moreno-Amaral AN. Uremia and Hypoxia Independently Induce Eryptosis and Erythrocyte Redox Imbalance. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53:794-804. <https://doi.org/10.33594/000000173>
 148. Zhou Z, Mahdi A, Tratsiakovich Y, Zahoran S, Kovamees O, Nordin F, Uribe Gonzalez AE, Alvarsson M, Ostenson CG, Andersson DC, Hedin U, Hermes E, Lundberg JO, Yang J, Pernow J. Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):769-780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.052>
 149. Yang J, Zheng X, Mahdi A, Zhou Z, Tratsiakovich Y, Jiao T, Kiss A, Kovamees O, Alvarsson M, Catrina SB, Lundberg JO, Brismar K, Pernow J. Red Blood Cells in Type 2 Diabetes Impair Cardiac Post-Ischemic Recovery Through an Arginase-Dependent Modulation of Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(4):450-463. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.03.006>
 150. Yang J, Gonon AT, Sjoquist PO, Lundberg JO, Pernow J. Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(37):15049-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307058110>
 151. Bor-Kucukatatay M, Yalcin O, Gokalp O, Kipmen-Korgun D, Yesilkaya A, Baykal A, Ispir M, Senturk UK, Kaputlu I, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(4):267-75.
 152. Merx MW, Gorresen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, Rassaf T, Godecke A, Gladwin MT, Kelm M. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2014;109(1):398. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0398-1>
 153. Diederich L, Suvorava T, Sansone R, Keller TCS 4th, Barbarino F, Sutton TR, Kramer CM, Luckstadt W, Isakson BE, Gohlke H, Feelisch M, Kelm M, Cortese-Krott MM. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol.* 2018;9:332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332>
 154. Simmonds MJ, Deterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology.* 2014;51(2-3):121-34. <https://doi.org/10.3233/BIR-140653>
 155. McMahon TJ. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion. *Front Physiol.* 2019;10:1417. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01417>
 156. Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(5):523-31. <https://doi.org/10.1586/ehm.12.47>
 157. Belanger AM, Keggi C, Kanas T, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Effects of nitric oxide and its congeners on sickle red blood cell deformability. *Transfusion.* 2015;55(10):2464-72. <https://doi.org/10.1111/trf.13134>
 158. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood.* 2017;130(25):2699-2708. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-590810>
 159. Caulier A, Rapetti-Maass R, Guizouan H, Picard V, Garcon L, Badens C. Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2018;40 Suppl 1:68-73. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12820>
 160. A.G. Kutikhin, D.K. Shishkova, R.A. Mukhamadiyarov, E.A. Velikanova. Detection of oxidative stress induced by calcium phosphate bions in human arterial endothelial cells. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* (In Russ.). 2021; 65(1): 70-78. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.70-78>

Сведения об авторе

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия).
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Author

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 11.05.2021г.

Принята в печать: 31.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.05.2021

Accepted: 31.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.