

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ВОРОНКИНА А.В.<sup>1,2</sup>, РАСКИНА Т.А.<sup>2</sup>, МАЛЮТА Е.Б.<sup>1</sup>, ЛЕТАЕВА М.В.<sup>2</sup>, ХРЯЧКОВА О.Н.<sup>3</sup>,  
КОКОВ А.Н.<sup>3</sup>, БАРБАРАШ О.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского»,  
г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
г. Кемерово, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

## BONE TURNOVER MARKERS IN MALE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

ANNA V. VORONKINA<sup>1</sup>, TATIANA A. RASKINA<sup>2</sup>, ELENA B. MALYUTA<sup>1</sup>, MARINA V. LETAEVA<sup>2</sup>, OKSANA N. HRYACHKOVA<sup>3</sup>,  
ALEXANDR N. KOKOV<sup>3</sup>, OLGA L. BARBARASH<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 3 (22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650099, Kemerovo,  
Russian Federation)

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056,  
Kemerovo, Russian Federation)

<sup>3</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy  
Boulevard, Kemerovo, 650002, Kemerovo, Russian Federation)

### Резюме

**Цель.** Изучить показатели биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Обследованы 102 мужчины с верифицированной стабильной ИБС в возрасте 60,8±6,9 лет. Всем включенным в исследование больным проводилось следующее обследование: полипроекционная коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и определение уровня биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследовались концентрации следующих аналитов: остеокальцина (ОКЦ), костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и катепсина К. На основании данных МСКТ по методу Agatston рассчитывали кальциевый индекс сосудов, по значению которого оценивали степень кальциноза коронарных артерий. Выделяли группу пациентов высокого риска развития фатальных коронарных событий на основании рекомендаций АНА (2006 г.).

**Результаты.** Установлено достоверное увеличение КЩФ и катепсина К у мужчин с ИБС по сравнению с контрольной группой без ИБС, что, вероятно, свидетельствует о высокой скорости костного обмена. У пациентов с выраженным кальцинозом коронарных артерий уровни КЩФ и ОКЦ были достоверно выше, чем у больных без кальциноза. Можно полагать, что повышение исследуемых показателей в большей степени связано с кальцификацией уже имеющихся сосудистых поражений. Обнаружено, что у пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений уровень катепсина К был достоверно ниже, чем у мужчин без высокого риска. Снижение концентрации данного показателя, вероятно, можно считать результатом повышенного потребления изучаемого маркера в процессе кальцификации сосудов.

**Заключение.** Увеличение показателей маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствует о высоких темпах потери костной

массы, что, вероятно, подтверждает общность патофизиологических механизмов резорбции костной ткани и сосудистого кальциноза.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, остеопороз, кальциноз, катепсин К, костная щелочная фосфатаза, остеокальцин.

## Abstract

**Aim:** To study the bone turnover markers (BTMs) in male patients with coronary artery disease (CAD).

**Materials and Methods:** We recruited 102 male patients with CAD (mean age 60.8±6.9 years) and performed coronary angiography along with a multislice computed tomography following the measurement of BTMs (osteocalcin, bone alkaline phosphatase (BAP), and cathepsin K). Coronary artery calcification was evaluated by Agatston score.

**Results:** We found a significant increase in serum levels of BAP and cathepsin K in patients with CAD compared to the healthy controls, indicating a high

rate of bone metabolism. Serum levels of BAP and osteocalcin were significantly higher in patients with severe coronary artery calcification in comparison with those without calcification. Serum level of cathepsin K was significantly lower in patients with a high risk of fatal coronary events compared to those with a low risk.

**Conclusions:** Increase in BTMs in male patients with CAD indicates a high rate of bone loss that may confirm the common mechanisms of bone resorption and vascular calcification.

**Keywords:** coronary heart disease, osteoporosis, calcification, cathepsin K, bone alkaline phosphatase, osteocalcin

◀ English

## Введение

Бессимптомное течение на ранних стадиях и развитие в дальнейшем осложнений с высокой степенью риска преждевременной смерти [1] определяет актуальность изучения общих закономерностей развития атеросклероза и остеопороза (ОП).

Данные гистохимических исследований показывают, что некоторые ключевые белки костного обмена могут принимать участие в патогенезе атеросклероза. Такие белки костной ткани, как остеокальцин (ОКЦ), костные морфогенные белки, сиалопротеин, остеоонектин, остеоонтин, матриксный Gla-белок, коллаген I типа и другие, могут выявляться в компонентах сосудистого матрикса, а при развитии атеросклеротических бляшек концентрация некоторых из них может существенно возрастать. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании могут выявляться признаки оксификации или развития хрящевой ткани. Таким образом, продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани характеризуются рядом общих морфологических и молекулярных свойств [2].

Метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: остеокластической резорбцией и остеобластическим формированием. Эти процессы тесно связаны между собой по времени и локализации, что определяет понятие единицы ремоделирования кости. Уровень формирования и резорбции

костного матрикса может быть оценен измерением ферментной активности остеокластов и/или остеобластов, а также определением компонентов клеточного матрикса, которые высвобождаются в циркуляцию в процессе ремоделирования костной ткани. Вещества, выделяемые костными клетками, или компоненты матрикса, определяются в сыворотке крови и рассматриваются в качестве биохимических маркеров костного метаболизма [3].

В настоящее время наиболее информативными маркерами костеобразования считаются костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и ОКЦ [4].

КЩФ – тетрамерный гликопротеин клеточной поверхности остеобластов, являющийся чувствительным маркером ускоренного метаболизма кости. Предполагают, что КЩФ участвует в формировании и минерализации остеоида костного матрикса и что ее действие осуществляется при участии кальцитриола. Специфичность и особенности метаболизма приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов [3].

ОКЦ – неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами и включающийся во внеклеточный матрикс костной ткани. ОКЦ рассматривается в качестве адекватного маркера скорости ремоделирования кости и маркера костеобразования [3].

Основным протеолитическим ферментом остеокластов и наиболее специфичным маркером резорбтивной активности является катепсин К.

Катепсин К относится к цистеиновым протеазам, играет крайне важную роль в функционировании остеокластов и в деградации белковых компонентов костного матрикса. Катепсин К вырабатывается макрофагами, резорбирующими костную ткань, и синовиальными фибробластами [5].

Предполагают, что кальцификацию сосудов потенцирует ряд биохимических факторов – маркеров формирования и резорбции кости, дисбаланс которых сопровождает развитие остеопенического синдрома и минерализацию артериальной стенки и аортального клапана [6]. Однако тонкие механизмы реципрокной регуляции атеросклероза, кальцификации артерий и костного остеогенеза по-прежнему остаются неизвестными [7, 8].

Исследования биохимических маркеров костного метаболизма при ишемической болезни сердца (ИБС) немногочисленны и проводились преимущественно в женской популяции с постменопаузальным синдромом. Результаты накопленных к настоящему времени работ, посвященных изучению взаимосвязи показателей костного обмена и атеросклероза, носят противоречивый характер, что и послужило основанием для выполнения данного исследования.

### Цель исследования

– изучить показатели биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС.

### Материалы и методы

Результаты работы основаны на данных обследования 102 мужчин с верифицированной стабильной ИБС в возрасте 51-75 лет (средний возраст составил  $60,8 \pm 6,9$  лет), находившихся на лечении в клинике ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН на этапе подготовки к коронарному шунтированию в период с 2010 по 2014 гг. Исследование проводилось одномоментно методом сплошной выборки. Все обследуемые подписали информированное согласие установленной формы, одобренное Этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (с поправками 2008 и 2013 гг.) и правилам клинической практики в Российской Федерации (2003 г.). Критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные но-

вообразования, ревматические болезни суставов и системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет (СД) 1 типа, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов более 3 месяцев, IV функциональный класс (ФК) стенокардии (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, Samraeu L, 1976), IV ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA, ранее перенесенная коронарная реваскуляризация, отказ больных от участия в исследовании.

Диагноз ИБС устанавливали по общепринятым критериям на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов исследования. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2012 г.) все обследуемые пациенты отнесены к категории очень высокого риска [9]. У всех больных уровень тестостерона был в пределах нормальных значений. Все включенные в исследование пациенты не принимали антиостеопоротических препаратов и получали терапию статинами. Клиническая характеристика больных представлена в **таблице 1**.

Всем включенным в исследование больным проводились следующие обследования: полипроекционная коронароангиография (КАГ, ангиографическая установка Innova, General Electric, США), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ, 64-срезовый компьютерный томограф Somatom Sensation 64, Siemens AG Medical Solution, ФРГ), изучение биохимических маркеров костного метаболизма.

МСКТ проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий (КА) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов рассчитывали по методу Agatston [2]. На основании значения кальциевого индекса оценивали степень кальциноза КА: 0 ед. – отсутствие кальциноза, 1-10 ед. – минимальный, 11-100 ед. – умеренный, 101-400 ед. – повышенный, более 400 ед. – выраженный кальциноз [10].

Помимо степени кальциноза КА оценивали риск развития фатальных коронарных событий.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ХАРАКТЕРИСТИКА	n	%
Стенокардия	нет	14	13,7
	1 ФК	5	4,9
	2 ФК	50	49
	3 ФК	33	32,4
ХСН, ФК	1	3	2,9
	2	79	77,5
	3	20	19,6
ХСН, стадия	1	62	60,8
	2	40	39,2
ПИКС		81	79,4
АГ		94	92
Инсульт		5	4,9
СД 2 типа		16	15,7

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical features of the patients

**Примечание:** n – абсолютное число больных, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, n – number of patients, ФК – functional class, ХСН – chronic heart failure, ПИКС – postinfarction cardiosclerosis, АГ – arterial hypertension, СД – diabetes mellitus

Согласно рекомендациям АНА (2006 г.) к группе высокого риска относили больных с показателями кальциевого индекса в абсолютных единицах выше 75-го перцентиля для соответствующего возраста и пола [2].

Биохимические маркеры костного метаболизма исследовались в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с протоколами производителей. Определяли концентрации следующих анализов: ОКЦ (N-MIDTM Osteocalcin ELISA, IDS, США), КЩФ (METRA VAR, Quidel, США), катепсина К (BIOMEDICA, США). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. При изучении биохимических показателей костного метаболизма контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту (средний возраст – 55,9±1,1 лет) без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica» версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для количественных признаков результаты представлены средней арифметической величиной (M) и стандартным отклонением (SD) в виде M±SD. Для по-

казателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число (n) и/или относительная величина в процентах (%). Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни; качественные признаки – с помощью критерия  $\chi^2$  или точного теста Фишера. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовалась поправка Бонферрони. Поскольку большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, для установления взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$  ( $p$  – достигнутый уровень значимости).

## Результаты

Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС и лиц контрольной группы без ИБС представлены в **таблице 2**.

Средние значения концентрации КЩФ и катепсина К у пациентов с ИБС оказались достоверно выше, чем у мужчин без ИБС ( $p < 0,01$ ). Отмечено более высокое среднее значение концентрации ОК у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, однако данное различие не достигало степени статистической достоверности ( $p = 0,12$ ).

Проанализированы уровни показателей костного метаболизма в зависимости от степени кальциноза КА (**таблица 3**).

**Таблица 2.** Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ИБС и здоровых лиц контрольной группы

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ	КОНЦЕНТРАЦИЯ	P 1 VS 2
КЩФ, Ед/л	1	23,0±12,7	<0,01
	2	5,7±2,2	
ОКЦ, нг/мл	1	22,1±14,2	0,12
	2	17,0±6,2	
Катепсин К, пмоль/л	1	18,3±23,2	<0,01
	2	2,9±4,6	

**Table 2.** Bone turnover markers of bone metabolism in male patients with coronary artery disease and healthy controls

**Примечание:** M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин, vs (versus) – против.  
M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

**Таблица 3.** Биохимические показатели костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий

СТЕПЕНЬ КАЛЬЦИНОЗА	ПОКАЗАТЕЛЬ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, n=102		
	КЩФ, ЕД/Л	ОКЦ, НГ/МЛ	КАТЕПСИН К, ПМОЛЬ/Л
1 – отсутствие, n=8	15,2±9,4	14,7±7,6	28,7±31,6
2 – минимальный, n=2*	16,5±3,1	16,0±0,4	25,9±29,5
3 – умеренный, n=7	26,0±8,3	30,0±21,6	35,6±49,4
4 – повышенный, n=26	22,2±14,0	21,0±12,6	19,0±26,3
5 – выраженный, n=59	24,2±13,0	23,0±14,6	14,3±13,3
p 1 vs 3	0,08	0,17	0,6
p 1 vs 4	0,14	0,21	0,61
p 1 vs 5	0,05	0,05	0,49
p 3 vs 4	0,25	0,86	0,26
p 3 vs 5	0,72	0,86	0,16
p 4 vs 5	0,33	0,46	0,94

\* показатели оказались несопоставимы с остальными из-за малого количества больных

**Table 3.** Bone turnover markers in male patients with coronary artery disease depending on the severity of coronary artery calcification

**Примечание:** M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин.  
M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

У пациентов с выраженным кальцинозом КА выявлено значимое повышение уровня КЩФ и ОКЦ (p=0,05). Отмечена некоторая тенденция к снижению среднего значения концентрации катепсина К по мере нарастания выраженности кальциноза КА, однако различия не достигали степени статистической достоверности (p>0,05).

Проведенный анализ показал достоверно более низкий уровень катепсина К у пациентов с высоким риском развития фатальных коронарных событий (p=0,01), в то время как концентрации маркеров формирования кости не различались (p>0,05) в группах пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений и его отсутствием (таблица 4).

## Обсуждение

Развитие остеопенического синдрома сопровождается биохимическими признаками нару-

шения процессов формирования и резорбции кости. Дисбаланс показателей костного метаболизма при ИБС нашел отображение в проведенной нами работе.

Определенное сходство патогенеза ОП и атеросклероза связано с вовлечением моноцитарных клеток, которые в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые клетки», в другом – в остеокласты. Более того, в атеросклеротических бляшках найдены предшественники остеобластов, которые обладают способностью синтезировать костные минеральные компоненты. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности, принимающие участие в развитии атеросклеротического поражения сосудов, стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными

Показатель костного метаболизма, n=102	Высокий риск фатальных событий		
	Есть (P1), n=65	Нет (P0), n=37	p P1 vs P0
КЩФ, Ед/л	24,2±14,5	20,8±8,6	0,19
ОКЦ, нг/мл	21,1±13,4	23,9±15,7	0,34
Катепсин К, пмоль/л	13,7±12,1	26,4±33,7	0,01

**Таблица 4.** Биохимические показатели костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от наличия высокого риска развития фатальных коронарных событий

**Table 4.** Bone turnover markers of bone metabolism in male patients with coronary artery disease depending on the risk of fatal coronary events

**Примечание:** M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин, vs (versus) – против. M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

из сосудистой стенки [5]. Таким образом, развитие атеросклероза тесно связано с кальцификацией интимы сосудов и особенно фиброзных бляшек, являясь комплексным и многофакторным процессом, в котором играют важную роль маркеры формирования и резорбции костной ткани [8].

В последнее время изучению роли цистеино-вых протеаз в патогенезе атеросклероза уделяется все большее внимание. Относящийся к семейству цистеиновых протеаз катепсин К, являясь наиболее специфичным маркером резорбтивной активности остеокластов, участвует в процессах ремоделирования архитектуры экстрацеллюлярного матрикса артериальной стенки [11]. В процессе атерогенеза выделяемые макрофагами протеиназы, такие как катепсины и металлопротеиназы (ММР2 и ММР9), стимулируют выход пептидов, которые могут запускать остеогенную дифференцировку миофибробластов или гладкомышечных клеток [8]. Известно, что «пенистые клетки» повреждают атеросклеротическую бляшку при участии катепсина К. Таким образом, макрофаги реализуют важный механизм, ведущий к ремоделированию стенки сосуда и повреждению атеросклеротической бляшки именно через актив-

ность этого протеолитического фермента [12].

В настоящем исследовании установлено достоверное увеличение КЩФ и катепсина К у мужчин с ИБС, что, вероятно, свидетельствует о высокой скорости костного обмена. Кроме того, выявлено, что у пациентов с выраженным кальцинозом КА уровни КЩФ и ОКЦ были достоверно выше, чем у больных без кальциноза. С определенной долей вероятности можно полагать, что повышение исследуемых показателей в большей степени связано с кальцификацией уже имеющихся сосудистых поражений.

Обнаружено, что у пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений уровень катепсина К был достоверно ниже, чем у мужчин без высокого риска. Снижение концентрации данного показателя у категории больных высокого риска, вероятно, можно считать результатом повышенного потребления изучаемого маркера в процессе кальцификации сосудов.

Таким образом, увеличение показателей маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствует о высоких темпах потери костной массы, что, вероятно, подтверждает общность патофизиологических механизмов резорбции костной ткани и сосудистого кальциноза.●

## Литература / References:

1. Ershova OB, Belova KY, Novikova IV, Baranov AA et al. The role of cytokines in the development of cardiovascular disease and osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2011; (3): 33-35. Russian (Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В., Баранов А.А. и др. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 3. С. 33-35).
2. Malyuta EB, Raskina TA, Barbarash OL, Kokov AN et al. Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; (1): 18-22. Russian (Малюта Е.Б., Раскина Т.А., Барбараш О.Л., Коков А.Н. и др. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца // Современная ревматология. 2014. № 1. С. 18-22).
3. Raskina TA, Letaeva MV. Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013; (4): 18-22. Russian (Раскина Т.А., Летаева М.В. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 18-22).
4. Lumachi F. Bone Alkaline Phosphatase and osteocalcin as markers of osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer and bone metastases. *Osteoporos. Int*. 2012; 23 Suppl 2: 141.

5. Vertkin AL, Naumov AV. Osteoporosis. Guidance for practitioners. Moscow: Eksmo Publ., 2015; 30, 51. Russian (Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз. Руководство для практикующих врачей. М.: Эксмо, 2015. С. 30, 51).
6. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, Riccio M et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1975-1984.
7. Sophie EP, Aikawa E. Molecular Imaging insights into EeInflammatory tasges of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011; 108: 1381-1391.
8. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2015; 11 (2): 5-13. Russian (Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // *Атеросклероз.* 2015. № 11(2). С. 5-13).
9. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. Moscow, 2012. Available at: [http://noatero.ru/sites/default/files/pocket\\_guidelines.pdf](http://noatero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf) (accessed 10.05.2016) Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации РКО. V пересмотр. М.: 2012. Доступ: [http://noatero.ru/sites/default/files/pocket\\_guidelines.pdf](http://noatero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf) (дата обращения 10.05.2016).
10. National guidelines on cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (6); Appendix 2: 49. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. № 10 (6). Приложение 2. С. 49).
11. Golovkin AS, Grigoriev EV, Matveeva VG, Velikanova EA et al. Serum level of cathepsins in perioperative period of coronary bypass grafting. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2011; (3): 4-6. Russian (Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А. и др. Уровень катепсинов сыворотки крови в периоперационном периоде коронарного шунтирования // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2011. № 3. С 4-6).
12. Barascuk N, Skjøt-Arkil H, Register TC. Heseuamarch artnicl macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *Cardiovascular. Disorders.* 2010; 10: 19-24.

**Authors:**

**Dr. Anna V. Voronkina**, MD, Cardiologist-Rheumatologist, City Clinical Hospital № 3; PhD Student, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: collected and processed the data.

**Prof. Tatiana A. Raskina**, MD, PhD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and wrote the manuscript.

**Dr. Elena B. Malyuta**, MD, PhD, Head of Cardiology Unit, City Clinical Hospital № 3, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: collected and processed the data.

**Dr. Marina V. Letaeva**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: data collection and processing.

**Oksana N. Hryachkova**, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: collected and processed the data.

**Dr. Alexandr N. Kokov**, MD, PhD, Head of Laboratory for X-ray and Computed Tomography Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: collected and processed the data.

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, PhD, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: collected and processed the data.

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

**Корреспонденцию адресовать:**

Воронкина Анна Владимировна,  
22, ул. Н. Островского, г. Кемерово, 650000,  
Тел.: раб. +7(384-2) 46-51-69;  
моб. +7-923-489-56-48,  
E-mail: dr-voronkina@yandex.ru

**Corresponding author:**

Dr. Anna V. Voronkina,  
22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650099,  
Russian Federation  
E-mail: dr-voronkina@yandex.ru