

МЕДИАКАЛЬЦИНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© О.Н. Бондаренко*, М.В. Ярославцева, Г.Р. Галстян, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В обзоре обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных механизмам развития и патогенезу кальцификации сосудов (КС). Рассматриваются этиопатогенетические, патофизиологические и гистоморфологические особенности медиакальциноза, определяющие изменения сосудистого русла у больных сахарным диабетом (СД). Обозначена роль таких факторов риска заболевания, как повышенный уровень гликемии, изменение уровня инсулина, нарушение обмена липидов, ожирение, артериальная гипертензия, ХБП и старение. Обсуждается роль прокальцифицирующих и антикальцифицирующих факторов ремоделирования сосудистой стенки. Выявление информативных молекулярных маркеров и факторов КС позволит в перспективе разработать эффективные стратегии медикаментозного управления риском их прогрессирования и индивидуальные программы профилактики для повышения качества и продолжительности жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медиакальциноз; сахарный диабет; этиопатогенез; гистопатология медиакальциноза; гладкомышечные клетки сосудов.

ARTERIAL MEDIACALCINOSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: ETIOPATHOGENETIC AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS

© Olga N. Bondarenko*, Marianne V. Yaroslavceva, Gagik R. Galstyan, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In a review of the generalized results of foreign and domestic studies on the development mechanism and pathogenesis of vascular calcification. The etiopathogenetic, pathophysiological and histomorphological features of mediocalcinos, which reveal changes in the vascular bed in patients with DM, are considered. The role of risk factors for diseases, such as increased glycemia, changes in insulin levels, impaired lipid metabolism, obesity, arterial hypertension, CKD and aging, is indicated. The role of procalcifying and anticalcifying factors in colonic vascular remodeling is discussed. Identification of informative molecular markers and factors of CS will allow in the future to develop effective strategies for drug management of the risk of their progression and individual prevention programs to improve the quality and life expectancy in patients with cardiovascular diseases.

KEYWORDS: medial artery calcification; diabetes mellitus; etiopathogenesis; histopathology of mediocalcinos; vascular smooth muscle cells.

ВВЕДЕНИЕ

Медиакальциноз, или склероз Менкеберга, является распространенным осложнением сахарного диабета (СД) и одной из важнейших причин неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, ампутаций и смерти. Медиакальциноз определяется как хроническое системное сосудистое заболевание, отличное от атеросклероза, ассоциированное с СД, старением и хронической болезнью почек (ХБП). Механизмы, лежащие в основе развития медиакальциноза у больных СД, не до конца изучены. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные научные и клинические данные об особенностях кальцификации сосудов (КС) позволяют дифференцировать поражение артерий у пациентов с СД и у больных с классическим атеросклерозом, развивающимся в общей популяции. Отличительные признаки заболевания включают диссеминированное и прогрессирующее отложение фосфата кальция в медиальном слое артерий,

длительное бессимптомное течение, а также нарушение гемодинамики, тесно связанное с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности. Данное патологическое состояние включает накопление кристаллов гидроксиапатита в среднем слое артериальной стенки, что приводит к ее прогрессирующему обызвествлению. При определенных условиях возможна трансформация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки артерий из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный. Обнаружение костного морфогенетического белка в образцах кальцинированных атеросклеротических бляшек (АСБ) человека положило начало биологической теории сосудистой кальцификации. Были сформулированы основные про- и антикальцифицирующие факторы ремоделирования сосудистой стенки, определен ряд клинических состояний, влияющих на развитие КС. Целью данного обзора является обобщение имеющихся данных в литературе эпидемиологических, этиопатогенетических, патофизиологических

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

и гистопатологических аспектов медиакальциноза у пациентов с СД. Понимание механизмов развития и знание ключевых факторов риска медиакальциноза позволит в будущем создать эффективные меры профилактики и патогенетически обоснованные подходы к лечению данной патологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

Истинная распространенность медиакальциноза неизвестна. Зачастую данное морфологическое поражение сосудов представляет собой случайную находку или ошибочно трактуется как атеросклероз, поэтому может вовремя не распознаваться. Диагностика медиакальциноза артерий нижних конечностей пациентов с подозрением на заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), оцениваемая с помощью лодыжечно-плечевого индекса $>1,3$, составляет около 0,5% среди взрослых, при соотношении мужчин и женщин 3:2 [1]. Тем не менее значение лодыжечно-плечевого индекса $>1,3$ является недостаточно точным параметром для постановки диагноза [2]. По данным исследований, распространенность медиакальциноза была выявлена у 17–42% пациентов с СД 2 типа (СД2) [3], у 27–40% пациентов с прогрессирующей ХБП [4] и у 72% пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности [5].

Известно, что около одной трети пациентов, направленных на инвазивное лечение ишемической болезни сердца (ИБС), имеют выраженный кальциноз коронарных артерий [6]. Установлено, что кальцификация артерий сердца чаще выявляется при распространенном многососудистом поражении в старшей возрастной группе, в особенности при сочетанных поражениях в других сосудах бассейна, то есть рассматривается как маркер более тяжелого, генерализованного атеросклеротического процесса. Анализ доступной литературы показывает, что минерализация аорты и артерий — достаточно частое явление, причем во всех исследованиях главная роль в распространении данного процесса отводится возрасту больных, по мере увеличения которого на-

растают как распространенность, так и выраженность кальцификации артериальной стенки. У пациентов старше 50 лет кальциноз встречается в 16% случаев у женщин и в 20% случаев у мужчин. Между тем в возрасте старше 70 лет частота его увеличивается до 93 и 98% у женщин и мужчин соответственно [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

В настоящее время установлено, что медиакальциноз ассоциирован с СД, старением и повышенным риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН), заболеванием коронарных артерий, ампутациями, высокой смертностью у больных СД [8]. Кальцификация средней оболочки артерий происходит независимо от атеросклеротического процесса, хотя и может сочетаться с ним [9]. В практической деятельности рассматриваются четыре основных вида кальцификации сосудистой стенки: кальциноз интимы, медиакальциноз, кальцификация клапанов сердца, кальцийфилаксия [10]. Наиболее важное с клинической точки зрения значение на сегодняшний день имеют два варианта кальциноза — медиакальциноз и кальциноз интимы [11]. В публикации Менкеберга указывалось, что структурные изменения были наиболее выражены в дистальных отделах сосудистого русла — артериях голени и стоп. Считается, что выраженная степень склероза Менкеберга наблюдается при тяжелых метаболических и электролитных нарушениях, сопровождающих некоторые заболевания (СД, ХПН, гипервитаминоз D, остеопороз, прием варфарина, дефицит витамина K, ревматоидный артрит и некоторые другие), менопаузу и старение организма [7] (рис. 1, 2).

Пусковые механизмы развития медиакальциноза преобладают в зависимости от патологических изменений при том или ином виде заболевания. Так, например, при ХПН, особенно у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, триггером является нарушение фосфорно-кальциевого обмена [7]. У пациентов с СД ключевая роль в патогенезе кальцификации меди



Рисунок 1. Эхограмма. В-режим. Кальциноз стенки задней большеберцовой артерии у пациента 73 лет с СД2 более 20 лет и хронической почечной недостаточностью.

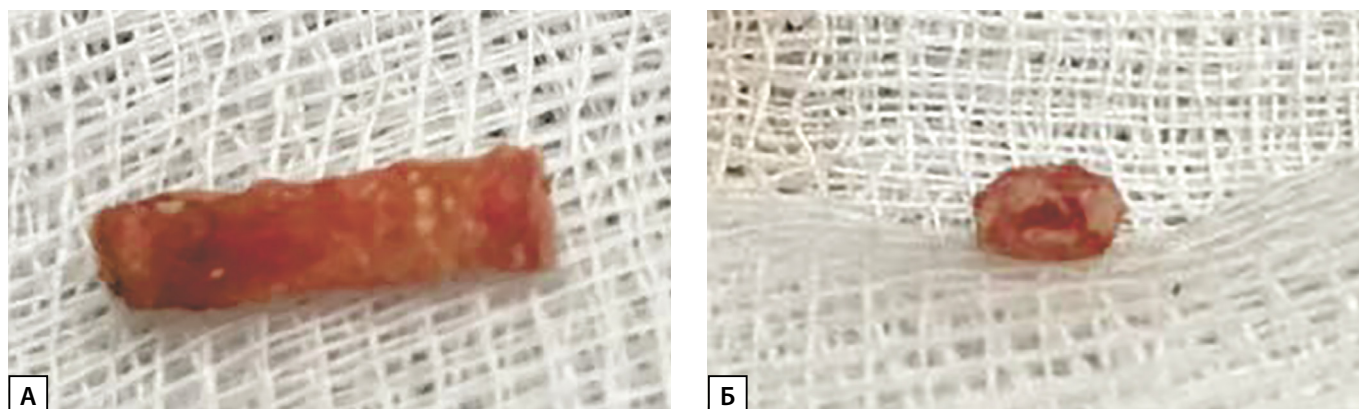


Рисунок 2. Фотографии. Кальцинированная тыльная плюсневая артерия стопы в 1 межфаланговом промежутке (операционный материал). А — продольный срез, Б — поперечный срез.

отводится декомпенсации углеводного обмена, для которой характерна активация полиолового пути, приводящего к окислительному стрессу, индукция воспалительного ответа конечными продуктами гликирования, что способствует трансформации ГМК.

В исследовании Edmonds M. [12] и соавт. [13, 14] у пациентов с СД была отмечена сильная корреляция между КС, вибрационной чувствительностью и уровнем креатинина сыворотки крови [15], что впервые продемонстрировало взаимосвязь развития склероза Менкеберга с такими осложнениями СД, как диабетическая полинейропатия и ХПН. Впервые медиакальциноз артерий по данным рентгенологического исследования был верифицирован у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией в 90% [16] и 78% случаев [17] соответственно. В дальнейшем аналогичные рентгенологические признаки КС, характеризующиеся обызвествлением стенок артерий,

были выявлены у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы [14], (рис. 3).

Forst с соавт. [17] обнаружили достоверную связь между медиакальцинозом и автономной нейропатией, выявляемой с помощью кардиоваскулярных тестов и оценки функции потоотделения. Однако следует учитывать, у пациентов с медиакальцинозом необходимо с большой осторожностью интерпретировать результаты тестов на выявление автономной нейропатии, поскольку нарушение вазоконстрикции может быть следствием структурных изменений сосудистой стенки, а не признаком симпатической деиннервации. Кроме того, клинические признаки кальциноза артерий затрудняют диагностику автономной дисфункции. В работе Gentile и соавт. [18] медиакальциноз периферических артерий отмечен у 37 из 41 пациента с автономной нейропатией, которая отсутствовала в контрольной группе без вегетативной нейропатии ($p < 0,001$).



Рисунок 3. Рентгенограмма стопы. Кальциноз артерий стопы (указано стрелками).

Медиальная артериальная кальцификация была описана после поясничной симпатэктомии у пациента с редким наследственным заболеванием — транстретиновой семейной амилоидной полинейропатией, в основе которой лежит отложение **амилоида** в периферических нервах, что ведет к аксональной дегенерации [18]. В исследовании Goebel FD и соавт. также было показано, что односторонняя симпатэктомия значительно чаще приводит к КС нижних конечностей в сравнении с другой нижней конечностью — 89 против 18% ($p < 0,01$) [19]. В экспериментальных исследованиях на животных односторонняя симпатэктомия приводила к прогрессированию атеросклероза на оперированной стороне [20]. Таким образом, важная роль в патогенезе медиакальциноза у больных с диабетической макроангиопатией отводится автономной нейропатии. Вовлеченность нервной системы в развитие и прогрессирование медиакальциноза может являться объяснением дистального характера поражения артерий, как при СД, так и при других патологиях, осложненных дистальной нейропатией.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

В последние годы КС была идентифицирована как сложно регулируемый патофизиологический процесс, опосредованный различными клетками, который характеризуется трансформацией гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный фенотип после стимуляции различными факторами. ГМКС являются первичными клетками, ответственными за КС. Продукты деградации ГМКС после апоптоза или некроза (апоптотные тела и матричные везикулы соответственно) участвуют в инициации кальцификации [21]. Гипергликемия и окислительный стресс ускоряют формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), способствуя дифференцировке ГМКС в остеобластоподобные клетки. Ключевым моментом в инициации процессов КС

признается формирование остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Последние экспрессируют широкий спектр регуляторных протеинов и сигнальных молекул (костный морфогенетический белок-2 (BMP-2 — bone morphogenetic protein 2), щелочную фосфатазу (ALP — alkaline phosphatase), белок-транскрипционного фактора Cbfa1 (core-binding factor $\alpha 1$), известного также как внутриклеточный фактор транскрипции (RUNX2 — runt related transcription factor 2), остеокальцин или костный Gla белок (OCN-Osteocalcin или BGP — Bone Gla protein), коллаген I типа (Col I — Collagen-1). Остеогенно трансформированные клетки-мишени продуцируют гидроксипатит. Депозиты кальция откладываются в средней оболочке артерий в случае развития склероза Менкеберга [22].

Кроме того, кальцификации способствует снижение экспрессии ингибиторов КС-матриксного Gla белка (MGP — matrix gla protein), неорганического пирофосфата, остеопротегерина (OPG — osteoprotegerin), остеопонтина (OPN — osteopontin), фетуина А (FA — fetuin A) — с одной стороны.

С другой стороны, хроническая гипергликемия и окислительный стресс с образованием активных форм кислорода, повышение активности воспалительных цитокинов, повышение КПГ (AGEs) и рецепторов (RAGE), которые синтезируются остеобластами и остеокластами и составляют сигнальный путь AGE/RAGE, и других факторов, стимулируют процесс кальцификации [23].

Таким образом, на сегодняшний день выделены наиболее чувствительные и специфические биологические маркеры, играющие важную роль в ремоделировании сосудистой, а также костной ткани [24]. Основными из них являются липиды, неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi), сигнальные пути Wnt, специфические транскрипционные факторы (Cbfa1/Runx2, Msx2, Sox9), система RANK/RANKL/OPG, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)/белок Klotho, неколлагиновые белки (морфогенетические белки BMP-2,4,7), остеопонтин (OPN), матриксный Gla протеин (MGP), остеокальцин (OCN), остеоонектин (ON), Fetuin-A) и т.д. (таблица 1). В результате системного

Таблица 1. Прокальцифицирующие и антикальцифицирующие факторы ремоделирования сосудистой стенки

Прокальцифицирующие факторы	Антикальцифицирующие факторы
Фосфат	Пирофосфат
Щелочная фосфатаза	BMP — 7
BMP — 2, 4	Fetuin A
Cbfa1/Runx2	FGF-23/Klotho
OCN	OPN
RANKL	MGP
Msx2	Магний
Sox9	Витамин К
Провоспалительные факторы	ЛПВП
Варфарин	Эстрогены
ЛПНП	Адипонектин
Кальций	Инсулиноподобный фактор роста 1
Уремические токсины	
Дефицит витамина D	
Лептин	

и локального дисбаланса между ингибиторами и активаторами кальцификации происходит фенотипическая трансформация ГМКС в клетки с остеогенным потенциалом.

ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Повышенный уровень гликемии

Достаточное количество исследований посвящено механизмам патогенеза КС вследствие хронической гипергликемии. Установлено, что *in vitro* ГМКС, культивируемые в условиях повышенного уровня глюкозы, экспрессируют RANX2, BMP-2 и остеокальцин. В работе, проведенной на мышинных ГМК, высокий уровень глюкозы способствовал их превращению в остеобласты с высокой экспрессией декорина [25].

Основная функция декорина включает регуляцию во время клеточного цикла. Экзогенный декорин ингибирует активность ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс и деградацию коллагена, одновременно активируя отложение матрикса и усиливая кальцификацию. Аналогично в исследованиях *in vitro* было показано, что высокий уровень глюкозы вызывает кальцификацию ГМКС [26].

При воздействии окислительного стресса на ГМКС в условиях повышенного уровня глюкозы и других стимулирующих факторов они дифференцируются в остеобластоподобные клетки и секретируют большое количество белков костной ткани. R. Kawakami и соавт. [27] обнаружили, что семейство белков S100 у больных СД тесно связано с КС.

Гипергликемия способствует увеличению секреции S100A9 и повышению экспрессии белковых рецепторов RAGE. В среде с высоким содержанием глюкозы провоспалительные макрофаги высвобождают кальцинированные внеклеточные везикулы, которые формируют атеросклеротические микрокальцификаты через ось S100A9-RAGE [26].

Глюкозозависимая продукция митохондриального супероксида становится чрезмерной, что приводит к активации NF-κB [26]. Ядерный фактор NF-κB представляет значимый транскрипционный фактор, активирующий многие провоспалительные механизмы в развитии атеросклероза и медиакальциноза. RAGE, рецептор к конечным продуктам гликирования, при взаимодействии с белками группы S100A запускает каскад реакций, который способствует увеличению транскрипции ядерного фактора NF-κB и повышению уровня активных форм кислорода, что ведет к развитию локального оксидативного стресса. Связывание RAGE с лигандом стимулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-1β, TNF-α. Эти маркеры также стимулируют локальное воспаление в нескольких типах клеток: эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, лейкоцитах. S100A9 повышает секрецию провоспалительных цитокинов с помощью таких механизмов, как образование активных форм кислорода и активация чувствительных к ним транскрипционных факторов (NF-κB). Гипергликемия способствует также повышенной экспрессии белков BMP -2/4. У больных СД повышена экспрессия BMP -2/4 в аорте. Этот белок способствует остеогенной дифференцировке ГМКС, что приводит к их кальцификации.

Нарушение обмена липидов

Питание с повышенным содержанием жиров, особенно животного происхождения, способствует развитию ожирения, артериальной гипертензии и СД. У пациентов с СД окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) вносят вклад в прогрессирование атеросклероза и кальцификацию средней оболочки артерии (медии). Крупное обсервационное исследование пациентов с СД1 в шведской клинической практике показало, что каждое повышение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 9% у лиц, не получавших терапию статинами. В исследовании был сделан вывод о том, что холестерин ЛПНП, по-видимому, не является достаточно точным маркером сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике у пациентов с СД1 [28]. Европейское исследование осложнений инсулинозависимого СД (EURODIAB IDDM Complications Study) также показало, что холестерин ЛПНП не является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Тем не менее стандарты медицинской помощи Американской ассоциации диабета (ADA — American Diabetes Association) предполагают, что уровень холестерина ЛПНП составляет 2,6 ммоль/л и более является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска [30]. Исследования *in vitro* показали, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП) не подвергаются окислению и оказывают протективное действие на артериальную стенку благодаря ингибирующему действию на КС [26]. Гипергликемия, по-видимому, оказывает более существенное влияние на сердечно-сосудистые риски при СД1, чем при СД2. В моделях прогнозирования рисков для пациентов с СД1 общий холестерин и холестерин ЛПВП более важны, чем холестерин ЛПНП в оценке прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [31]. Важно отметить, что кажущиеся нормальными концентрации холестерина в сыворотке крови, часто наблюдаемые при СД1, скрывают атерогенный липидный профиль с повышенным содержанием липопротеинов промежуточной (средней) плотности ЛППП и ЛПНП, а также дисфункциональных ЛПВП [32]. Повышенный уровень аполипопротеина А-1 (апо А1), содержащегося в ЛПВП, является независимым генетически детерминированным причинным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Влияние СД1 на уровень апо А1 неясно, но проспективное обсервационное исследование показало, что его уровень, превышающий 30 мг/дл, может иметь значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД1 [34]. Интересно, что интенсивное лечение в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было связано со снижением апо А1, а также апо В [35]. Снижение уровня ЛПВП часто сопровождается повышением уровня лептина в кровообращении. Высокий уровень лептина, в свою очередь, активирует остеогенный сигнальный путь BMP, стимулируя дифференцировку ГМКС в остеобласты и опосредует КС [36]. Размер частиц ЛПНП, их гликирование и окисление связаны с высоким риском ССЗ. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) легче проникают в стенку артерии, чем ЛПНП, более восприимчивы к окислительному стрессу, имеют длительный период полувыведения из плазмы

и обладают сниженным сродством к связыванию с рецепторами ЛПНП [26]. Proudfoot D. и соавт. [37] отметили, что при развитии дислипидемии ацетилированные ЛПНП увеличивают остеогенный фенотип ГМКС в 3 раза. Таким образом, ЛПНП индуцируют их дифференцировку и повышают активность щелочной фосфатазы. Напротив, ЛПВП ингибируют путь остеогенной дифференцировки ГМКС [28]. Кроме того, гиперхолестеринемия усиливает окислительный стресс и ускоряет КС, индуцированную витамином Д [38]. Bjornstad P. и соавт. [39] установили, что гипертриглицеридемия представляет независимый прогностический фактор прогрессирования кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД. Некоторые исследования показали, что гиперлипидемия связана с нарушением проведения сигналов на одном из его этапов по пути Wnt/ β -катенин, который играет важную роль в КС [40].

Изменение уровня инсулина

В физиологических условиях инсулин оказывает ангиопротективное действие при развитии кальциноза. Многочисленные исследования показали, что оксид азота (NO) ингибирует активацию тромбоцитов и ограничивает миграцию и пролиферацию ГМКС [41]. Инсулин стимулирует эндотелий сосудов к высвобождению NO, который впоследствии окисляет липопротеины, тем самым снижая скорость кальцификации интимы и препятствуя остеогенной дифференцировке ГМКС [42].

Повышенная секреция инсулина ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР). Инсулинорезистентность, по-видимому, предсказывает степень развития КС и может быть связана с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с СД. В случае инсулинорезистентности в печень поступает большое количество свободных жирных кислот. При этом организм компенсирует это состояние избыточным поглощением триглицеридов печенью, а также образованием и секрецией ЛПОНП, что сопровождается повышением риска КС. Как показано в исследовании T. Iguchi и соавт., пациенты с более высоким уровнем ИР склонны к массивным фиброзным атеросклеротическим наслоениям в сосудах тонкой кишки [43]. ИР способствует развитию атеросклероза, индуцируя воспалительную активность кровеносных сосудов и иммунных клеток. Как было показано Queralt Martín-Saladich и соавт., чем выше индекс ИР, тем выше кальцификация коронарных артерий [44]. В другом исследовании, проведенном с участием 1632 пациентов без СД, было показано, что ИР связана только с кальцинозом коронарных артерий, но не аорты [45].

Клетки Купфера являются резидентными макрофагами печени и играют важную роль в поддержании функции печени [41]. В случае гиперинсулинемии клиренс клеток Купфера в печени уменьшается [46]. Это изменение приводит к снижению клиренса липополисахаридов, абсорбирующихся из ЖКТ, и соответствующему увеличению циркулирующих уровней липополисахаридов и инсулина. Кроме того, в исследовании на крысах ингибирование клеток Купфера вызывало повышение уровня глюкозы в организме и стимулировало чрезмерную секрецию инсулина, приводя к ИР [47]. Stefan N. и соавт. [48] выявили, что плазменный глобулин А инги-

бирует передачу сигнала инсулина и индуцирует ИР, что приводит к атеросклерозу.

Ожирение

Ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто избыточный вес встречается среди пациентов с СД2, в то время как распространенность ожирения у пациентов с СД1 не выше, чем у населения в целом. У пациентов с СД1 ожирение ассоциировано с наличием и прогрессированием кальциноза коронарных артерий, между тем связь между ожирением и СД2 в настоящее время не до конца изучена. В Британском исследовании было показано, что у пациентов с СД2 смертность от всех причин была выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 35–54 кг/м² и 20–24 кг/м² [53]. В недавнем отечественном исследовании была продемонстрирована высокая распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с висцеральным ожирением и кальцификацией коронарных артерий [49]. Вместе с этим, по данным ряда исследований, выявлена взаимосвязь между объемом эпикардиальной жировой ткани, являющейся гормонально-активным образованием и кальцинозом коронарных артерий. Взаимодействие между эпикардиальной жировой тканью и коронарными артериями происходит через паракринную активность, включающую маркеры воспаления, которые могут опосредовать и индуцировать кальцификацию [50]. В исследовании, в котором приняли участие 1414 афроамериканцев, кальциноз коронарных артерий и кальциноз абдоминальной аорты были ассоциированы с эпикардиальным жиром [51].

Артериальная гипертензия

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является основным патогенетическим фактором, способствующим апоптозу, росту и дифференцировке ГМКС, что позволяет предположить возможное участие этой системы в КС. Ангиотензин II способствует дифференцировке ГМКС в остеобласты путем активации RANKL [52]. Аналогичным путем повышение активности альдостерона сопровождается повышением артериального давления и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. При повышении уровня альдостерона в крови активируются факторы воспаления и пролиферации, негативно влияя на состояние артерий.

Исследования также показали, что промоторная последовательность гена pit-1, который является гипофизарно-специфическим фактором транскрипции, может содержать элементы распознавания микроРНК на своих целевых мессенджерных РНК. МикроРНК, которые представляют собой очень короткие некодирующие РНК, играют важную роль в регуляции экспрессии генов и прогрессировании заболевания. В данном случае речь идет о влиянии повышенного уровня альдостерона на остеоиндукцию через pit-1. Pit-1 регулирует поглощение фосфата и необходим для фенотипической трансформации и кальцификации ГМКС [25]. X. Li и соавт. [53] установили, что подавление pit-1 малых интерферирующих РНК снижало уровни матричной РНК Cbfa1 (семейство транскрипционных факторов, известных также под названиями Runx2 или Osf-2, osteoblast specific

transcription factor 2, остеобласт-специфический фактор транскрипции 2) и ЩФ и ингибировало кальцификацию сосудов.

Таким образом, дисрегуляция РААС тесно связана с КС. Это делает РААС привлекательной терапевтической мишенью для разработки эффективных методов фармакотерапии медиакальциноза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Заболевания почек

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с СД вероятность развития ХБП примерно в два раза выше, чем у людей без нарушения углеводного обмена. Исследование М. Wang и соавт. пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих терапию программным гемодиализом, показало, что распространенность КС у них составила 77,4%. Частота кальциноза коронарных артерий у недиализных пациентов с СД2 с поражением почек была выше, чем у пациентов с СД2 без повреждения почек (95 и 59%), а медиана оценки коронарного кальция была значительно выше [54]. По мере прогрессирования ХПН возрастает вероятность нарушения метаболизма кальция и фосфора, представляя дополнительный риск кальциноза. Внескелетная кальцификация часто встречается у пациентов с ХБП; ее распространенность увеличивается по мере нарастания ХПН и увеличения продолжительности диализа.

Ключевую роль в развитии КС играет провоспалительное окружение в системном кровообращении, характеризующееся непрерывным повышением содержания воспалительных белков и цитокинов, часто встречающееся у пациентов с хроническим заболеванием почек. Небольшое увеличение этих показателей положительно коррелирует с активаторами кальцификации.

Процесс старения

Согласно данным литературы, старение способствует КС путем активации ряда процессов: остеогенной трансформации гладкомышечных клеток, высвобождению везикул эндотелиальными клетками, ремоделированию внеклеточного матрикса, дисбалансу метаболизма фосфора, повреждению ДНК, воспалительной реакции и снижению экспрессии антивозрастных факторов [55].

В то же время у пожилых людей усиливается сочетанное воздействие на артериальную стенку других негативных факторов. Так, например, количество КПП, содержащихся в тканях у пациентов с СД2, по мере старения больше, чем у пациентов без СД [56]. При гипергликемии сигналы AGE/RAGE передаются через PKC (протеинкиназа C, PKC — protein kinase C), p38 MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы, p38 — mitogen-activated protein kinases), TGF- β (трансформирующий фактор роста бета, TGF β 1 — transforming growth factor β 1) и внутриклеточный сигнальный путь NF- κ B (ядерный фактор каппа в, NF- κ B — nuclear factor κ B), а также другие сигнальные пути, которые увеличивают количество белков костного матрикса [57].

Более того, было показано, что передача сигналов AGE/RAGE увеличивает окислительный стресс и способствует КС, опосредованной СД, путем активации Nox-1 (NADPH-оксидаза (NOX)) и снижения экспрессии гена SOD-1 [58].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

Медиакальциноз распространяется преимущественно на артерии мышечного типа, к которым относятся сосуды среднего и мелкого калибров. В стенках этих артерий имеется относительно большое количество ГМК. Ранняя стадия обызвествления средней оболочки артерий характеризуется появлением кристаллов фосфата кальция в промежуточном веществе около эластических волокон. На поздних стадиях развития медиакальциноза наблюдается формирование массивных прогрессирующих очагов отложения солей кальция в средней оболочке вдоль эластических волокон, что сопровождается фрагментацией внутренней эластической мембраны [59].

Исследования последних лет указывают на сочетанные патологические изменения интимы и меди у пациентов с диабетической макроангиопатией с преимущественным поражением средней оболочки артерий [60]. Оценка образцов гистологических срезов материалов ампутированных конечностей у больных с диабетической нефропатией показала, что неатероматозное интимальное утолщение стенок артерий (отсутствие липидов и макрофагов) само по себе может привести к значительному стенозу, а иногда — к окклюзии или тромбозу [60].

В другом исследовании гистологический анализ операционного материала конечностей у пациентов с СД2 (80%), терминальной стадией ХБП (48,3%) и ЗАНК выявил признаки выраженного (более 50%) циркулярного и полисегментарного кальциноза средней оболочки артерий, а также атеросклеротическое поражение с формированием значимых стенозов [59].

Результаты патоморфологических исследований операционного материала конечностей больных СД и ЗАНК установили тесную связь между выраженной гиперплазией интимы, прогрессирующим медиакальцинозом, распространяющимся на артерии голени и стопы, и развитием тромботических окклюзий [60].

Таким образом, основным элементом диабетической макроангиопатии является поражение средней оболочки артерии — меди мышечных артерий, которое может сопровождаться также патологией интимы.

В целом, полученные на сегодняшний день данные о гистопатологии медиакальциноза свидетельствуют о его значительном вкладе в развитие и прогрессирование ЗАНК у пациентов с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медиакальциноз артерий является распространенным осложнением у пациентов с СД и одной из важнейших причин сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Процессы и механизмы КС являются сложно регулируемым патофизиологическим феноменом, опосредованным различными клетками, который характеризуется трансформацией ГМКС из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный фенотип после стимуляции различными про- и антикальцифицирующими факторами. Важнейшую роль среди факторов риска при СД играют хроническая гипергликемия и оксидативный стресс, а в случае сопутствующей ХПН, особенно у пациентов, находящихся на диализе, пусковым механизмом является нарушение фосфорно-кальциевого

обмена. Дополнительными факторами риска развития медиакальциноза являются такие патологические состояния, как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, нарушение обмена липидов, ожирение, дисрегуляция РААС при артериальной гипертензии и старение. В настоящее время формируется понимание многогранности взаимодействия этих патологических процессов, а также их клинико-прогностической роли. Глубокое знание аспектов патогенеза медиакальциноза может лечь в основу разработки мероприятий по его профилактике у пациентов с СД и наметить цели фармакологической терапии у больных с уже развившимся заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алесян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва: 2019. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf [Bokeriya LA, Pokrovskij AV, Akchurin RS, Alekseyan BG, Aphanova TV, Arakelyan VS. i dr. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zaboolevanij arterij nizhnih konechnostej. Moskva: 2019. Dostupno na: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (In Russ.)]
2. Hoek AG, Sabine R Zwakenberg SR, Petra J M Elders PJM. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis*. 2021;323:13–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.010>
3. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145–1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.049>
4. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5(4):398–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.002>
5. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2152–2163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.002>
6. Carlotta Onnis, Renu Virmani, Kenji Kawai, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Current Status. *AHA Journals*. 2024;149:Issue 3. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657>
7. Мельников М.В., Барсуков А.Е., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Кальциноз аорты и магистральных артерий: патобиологические механизмы и клиническая значимость // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2012. — Т. 11 — №2. — С.4–10 [Melnikov MV, Barsukov AE, Zelinskiy VA, Apresyan AU. Aorta and major arteries calcinosis: pathobiological mechanisms and clinical significance. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(2):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-2-4-10>
8. Joshua D. Hutcheson and Claudia Goettsch. Cardiovascular Calcification Heterogeneity in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2023;132(8):993–1012. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321760>
9. Ricardo Villa-Bellosta. Vascular Calcification: A Passive Process That Requires Active Inhibition. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):111. doi: <https://doi.org/10.3390/biology13020111>
10. Мальков О.А., Говорухина А.А., Бурякин Ю.Г. Роль кальцификации в патогенезе воспалительной реакции артериальной стенки (на примере сосудов шеи и головы взрослого населения) // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2021. — Т. 9. — № 4. — С. 435–443. [Mal'kov O.A., Govoruhina A.A., Burykin Yu.G. Rol' kal'cifkacii v patogeneze vospalitel'noj reakcii arterial'noj stenki (na primere sosudov shei i golovy vzroslogo naseleniya). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2021;9(4):435–443 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z081>
11. Li M, Wang Z-W, Fang L-J, Cheng S-Q, Wang X, Liu N-F. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification. *Cell Death Dis*. 2022;13(5):467. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04923-5>
12. Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000;89(14):S101–S104. doi: <https://doi.org/10.1007/s003920070107>
13. Joon Myeong So, Ji Ho Park, Jin Gyeong Kim, et al. Medial Arterial Calcification and the Risk of Amputation of Diabetic Foot Ulcer in Patients With Diabetic Kidney Disease. *J Korean Med Sci*. 2023;38(21):e160. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e160>
14. Angela Beros, John Sluyter, Robert Keith Rhodes Scragg. Association of arterial stiffness and neuropathy in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care*. 2023;11:e003140. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003140>
15. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993; 36:615–621. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00404070>
16. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972;51:191–210. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-197205000-00006>
17. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flood T. Diabetic osteoarthropathy. Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;121:22–34
18. Forst T, Pfitzner A, Kann P, Lobmann RR, Schafer H, Beyer J. Association between diabetic-autonomic-C-fibre-neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103:94–98. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211335>
19. Gentile S, Bizzarro A, Marmo R, de Bellis A, Orlando C. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Acta Diabetol Lat*. 1990;27:243–253. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02581336>
20. Goebel FD, Fuessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1983;24:347–350
21. Harrison CV. The effect of sympathectomy on the development of experimental arterial disease. *J Pathol*. 1938;616:353–360. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1700480211>
22. Wei Pan, Wei Jie, Hui Huang. Vascular calcification: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*. 2023;4:e200. doi: <https://doi.org/10.1002/mco.2200>
23. Jeong-Hun Kang, Takahito Kawano, Masaharu Murata, Riki Toita. Vascular calcification and cellular signaling pathways as potential therapeutic targets. *Life Sciences*. 2024;336:1–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122309>
24. Yao H, Sun Z, Zang G, et al. Epidemiological Research Advances in Vascular Calcification in Diabetes. *J Diabetes Res*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/4461311>
25. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек Часть 1. Классификация и патогенез // *Нефрология*. — 2017. — Т. 21. — №4. — С. 30–39. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39>
26. Lanzhong W, Zhong C. High glucose environment promotes the expression of cell core proteoglycan in mouse vascular calcification. *Prescription Drugs in China*. 2019;17(5):13–15.
27. Lin X, Li S, Wang Y-J, et al. Exosomal Notch3 from high glucose-stimulated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cells calcification/aging. *Life Sci*. 2019;232:116582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116582>

28. Kawakami R, Katsuki S, Travers R, et al. S100A9-RAGE Axis Accelerates Formation of Macrophage-Mediated Extracellular Vesicle Microcalcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1838-1853. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.314087>
29. Hero C, Svensson AM, Gidlund P, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(3):316-323. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13007>
30. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.530>
31. Rita R, Kalyani, MD, MHS, FACP (Chair), Christopher P. Cannon, MD, Andrea L. Cherrington, MD, MPH and another Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA). Professional Practice Committee Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1): S3. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sppc01>
32. Nathan DM, DCCT EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
33. Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. Lipoproteins, glycoxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(5):349-68. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.491>
34. Кадомцева Л.В., Зуфаров А.А., Поликарпова Н.В. Аполипопротеины В и А1 как маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Бюллетень экстренной медицины. — 2019. — XII. — №5. — С. 67-70 [Kadomtseva LV, Zufarov A.A., N.V. Polikarpova N.V. Apolipoproteiny V i A1 kak markery riska razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhenij. Byulleten' ekstrenoj mediciny. 2019;XII(5):67-70 (In Russ.)]
35. Kollerits B, Auinger M, Reissig V, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1661-3. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0546>
36. Purnell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE, et al. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1995;44(10): 1218-26
37. Chai S, Chen Y, Xin S, Yuan N, Liu Y, Sun J, Meng X, Qi Y. Positive Association of Leptin and Artery Calcification of Lower Extremity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:583575. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.583575>
38. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated Low-Density Lipoprotein Stimulates Human Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Promoting Osteoblastic Differentiation and Inhibiting Phagocytosis. *Circulation.* 2002;106(24):3044-3050. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041429.83465.41>
39. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients.* 2018;10(5):652. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050652>
40. Bjornstad P, Maahs DM, Wadwa RP, et al. Plasma triglycerides predict incident albuminuria and progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes: The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. *J Clin Lipidol.* 2014;8(6):576-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.08.008>
41. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation.* 2011;124(16):1783-1791. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767>
42. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes Accelerates Smooth Muscle Accumulation in Lesions of Atherosclerosis. *Diabetes.* 2001;50(4):851-860. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.851>
43. Y. Xue, S. Lin, J. Y. Jia, and T. Yan, "Analysis of vascular calcification and its risk factors in uremic patients with diabetic nephropathy," Journal of Jilin University (Medical Edition), vol. 5, pp. 946-951, 2010.
44. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, et al. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: Insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet158>
45. Martín-Saladich Q, Simó R, Agudé-Bruix S, et al. Insights into Insulin Resistance and Calcification in the Myocardium in Type 2 Diabetes: A Coronary Artery Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043250>
46. Ong KL, McClelland RL, Rye KA, et al. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.015>
47. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson M-P. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol.* 2004;76(6):1104-1110. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0104050>
48. Cornell RP. Endogenous gut-derived bacterial endotoxin tonically primes pancreatic secretion of insulin in normal rats. *Diabetes.* 1985. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.34.12.1253>
49. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006;29(4):853-7. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1938>
50. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA. Mortality in people with Type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2006;23(5):516-521. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01838.x>
51. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (12): 1428-1434. [Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N. Relationship between visceral obesity and coronary calcification in ischemic heart disease. *Therapeutic archive.* 2021; 93 (12): 1428-1434. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201277>]
52. Cosson E, Nguyen MT, Rezgani I, Tatulashvili S, Sal M, et al. Epicardial adipose tissue volume and coronary calcification among people living with diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01225-6>
53. Li X, Yang H-Y, Giachelli CM. Role of the Sodium-Dependent Phosphate Cotransporter, Pit-1, in Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res.* 2006;98(7):905-912. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7>
54. Wang M, Li Z. Diabetes and vascular calcification. *Chinese Journal of Arteriosclerosis.* 2015;23(5):458-463
55. Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О.. SASP эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов: роль в патогенезе и терапии атеросклероза // Молекулярная медицина. — 2022. — Т. 20. — №4. — С.9-15. [Savickij DV, Lin'kova NS, Kozhevnikova EO. SASP endoteliya i gladkomyshechnykh kletok sosudov: rol' v patogeneze i terapii ateroskleroza. *Molekulyarnaya medicina.* 2022;20(4):9-15 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-02>
56. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2022. — Т.25. — №1. — С. 14-20 [Dyakov D.A., Akbasheva O.E. Oxidative stress and proteolysis system in type 2 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):14-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>
57. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 306-316 [Anikin D.A., Solovyeva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2022;19(3):306-316. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>
58. Daffu G, Del Pozo C, O'Shea K, Ananthakrishnan R, Ramasamy R, Schmidt A. Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19891-19910. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms141019891>
59. Mustapha JA, Diaz-Sandoval LJ, Saab F. Infrapopliteal calcification patterns in critical limb ischemia: diagnostic, pathologic and therapeutic implications in the search for the endovascular holy grail. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58:383-401
60. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>

Рукопись получена: 01.09.2023. Одобрена к публикации: 24.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко Ольга Николаевна**, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, 11, Dm. Uliyanova str., Moscow, 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>; e-mail: olgafoot@mail.ru

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н. [Marianna V. Yaroslavceva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; SPIN-код: 9636-2614; e-mail: mariannaya79@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко О.Н., Ярославцева О.Н., Галстян Г.Р., Мокрышева Н.Г. Медиакальциноз у пациентов с сахарным диабетом: этиопатогенетические, патофизиологические гистопатологические аспекты // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 50-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13360>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko ON, Yaroslavceva MV, Galstyan GR, Mokrysheva NG. Arterial mediocalcinosis in patients with diabetes mellitus: etiopathogenetic and histopathological aspects. *Problems of endocrinology*. 2025;71(1):50-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13360>