

Обзоры

МЕЛЬНИКОВ М. В., БАРСУКОВ А. Е.,
ЗЕЛИНСКИЙ В. А., АПРЕСЯН А. Ю.

Кальциноз аорты и магистральных артерий: патобиологические механизмы и клиническая значимость

Кафедра общей хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
e-mail: zelinsky2@rambler.ru

Реферат

Представленный литературный обзор, посвящен проблеме кальцификации стенки аорты и магистральных артерий. Дана подробная сравнительная характеристика отдельных видов кальциноза. Основное внимание уделено двум наиболее часто встречающимся видам кальцификации артериальной стенки: интимальному кальцинозу и медиакальцинозу (склерозу Менкеберга). На основании анализа доступной литературы описаны возможные причины и патогенетические механизмы развития данных патологических состояний. Большое внимание уделено клиническому значению кальцификации стенки брюшной аорты. Проанализирована связь между кальцинозом брюшной аорты и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: интимальный кальциноз аорты и магистральных артерий, медиакальциноз, патогенез, сердечно-сосудистые осложнения.

Melnikov M. V., Barsukov A. E.,
Zelinskiy V. A., Apresyan A. U.

Aorta and major arteries calcinosis: pathobiological mechanisms and clinical significance

General surgery department of the Northwest state medical university named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg
e-mail: zelinsky2@rambler.ru

Abstract

The present review is devoted to the problem of the aorta and major arteries wall calcification. In this paper the comparative description of different types of calcinosis is presented. The main notice of article is focused on the intimal and mediocalcinosis (Monckeberg's sclerosis) as a kinds with a more common incidence in general population. Through the literatures data, possibly causes and pathogenetic mechanisms of calcinosis are described. The great attention is given to a clinical value of an abdominal aorta wall calcinosis. In conclusion, the relationship between abdominal aortic calcification and high risk of cardiovascular events is analyzed.

Keywords: intimal calcinosis of the aorta and major arteries, mediocalcinosis, pathogenesis, cardiovascular events.

Введение

В настоящее время атеросклероз по-прежнему остается основной причиной инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. В последние десятилетия наблюдается существенное омоложение контингента больных атеросклерозом с различной локализацией патологического процесса, который на начальных стадиях развития крайне редко имеет характерные проявления болезни [40]. Достаточно часто при обследовании пациентов с мультифокальным атеросклерозом выявляется выраженный кальциноз брюшной аорты (КБА) и периферических артерий (ПА).

На кальциноз артериальной стенки впервые обратил внимание Fallopius в Г. 1575 г., который назвал этот процесс оссификацией артерий [3]. Значительный вклад в изучение процессов каль-

цификации артериальной стенки внес известный патолог Virchow R., который расценивал стенку пораженных кальцинозом артерий как псевдокостную ткань, имеющую пластинчатую структуру, содержащую клетки наподобие остеобластов и гемопоэтические элементы. В 1863 г. им было высказано предположение о том, что процесс «оссификации» является пассивным и самопроизвольным [47]. В 1903 г. Menkeberg J. G. описал отложение депозитов кальция в средней оболочке артерии, выделив этот процесс в самостоятельный тип кальциноза [30]. В 1927 г. N. Lenk впервые на рентгеновском снимке обнаружил известковые отложения в коронарных артериях у больного ишемической болезнью сердца [1]. В последующем McDermott M. M. et al. (2005) выявили корреляцию между заболеваемостью ПА

и выраженностью кальциноза коронарных артерий [31]. На протяжении XIX и начала XX вв. доминировала концепция о том, что кальциноз сосудов может быть защитным механизмом, препятствующим разрыву сосуда при его аневризматических изменениях. Между тем Leriche R. в 1950 г. утверждал, что у пациентов с диффузным кальцинозом артерий наиболее вероятны выраженные признаки нарушения регионарного кровообращения вследствие тяжелых стенозов или облитерации просвета сосуда. В начале 90-х гг. прошлого столетия Fleckenstein-Grün G. et al. (1991) высказали предположение о существовании двух видов атеросклеротического процесса, в основе которых лежит нарушение кальциевого и липидного обмена [19].

На сегодняшний день отношение исследователей к оценке значимости кальциноза в атерогенезе в определенной степени противоречиво. Так, часть из них считают, что, помимо увеличения риска развития ишемической болезни сердца, частоты ишемических инсультов и смертельных инфарктов миокарда [24], кальциноз абдоминальной аорты и артерий нижних конечностей способствует развитию окклюзии аорты, ее аневризматической трансформации, а также дистальной эмболизации сосудов [18, 44]. Кроме того, КБА оказывает влияние на результаты лечения пациентов, ухудшая исходы как эндоваскулярных, так и открытых реконструктивных вмешательств на аорте [44]. В противоположность этому, ряд авторов полагают, что отложения кальциевых депозитов укрепляют стенку аневризмы [24], стабилизируют атеросклеротическую бляшку [15, 32] и не оказывают существенного влияния на результаты реконструктивных операций на артериях нижних конечностей [38].

В настоящее время различают четыре варианта кальцификации сосудистой стенки: интимальный кальциноз, медиакальциноз (склероз Менкеберга), врожденный идиопатический кальциноз, кальций-филаксию [11]. Основные характеристики указанных состояний приведены в табл. 1. Наибольшее клиническое и практическое значение на сегодняшний день имеют две разновидности кальциноза — медиакальциноз и интимальный кальциноз. Для обоих видов кальциноза наиболее характерна локализация процесса в абдоминальном отделе аорты [13].

Кальцификация средней оболочки артерии при склерозе Менкеберга происходит независимо от атеросклеротического процесса, хотя и может сочетаться с ним [36]. Кроме того, для склероза Менкеберга типично поражение артерий, которые крайне редко подвержены атеросклеротическому процессу, например, таких как грудные и щитовидные [33]. Важным является и тот факт, что склероз Менкеберга может встречаться у молодых пациентов без явно выраженных метаболических расстройств [17], при этом его интенсивность увеличивается с возрастом, и все же у пожилых он встречается чаще [7]. Изменения в сосудах, характерные для склероза Менкеберга, показаны на рис. 1 [14].

Несмотря на то, что данное поражение сосудов было описано более 100 лет назад, его причины и

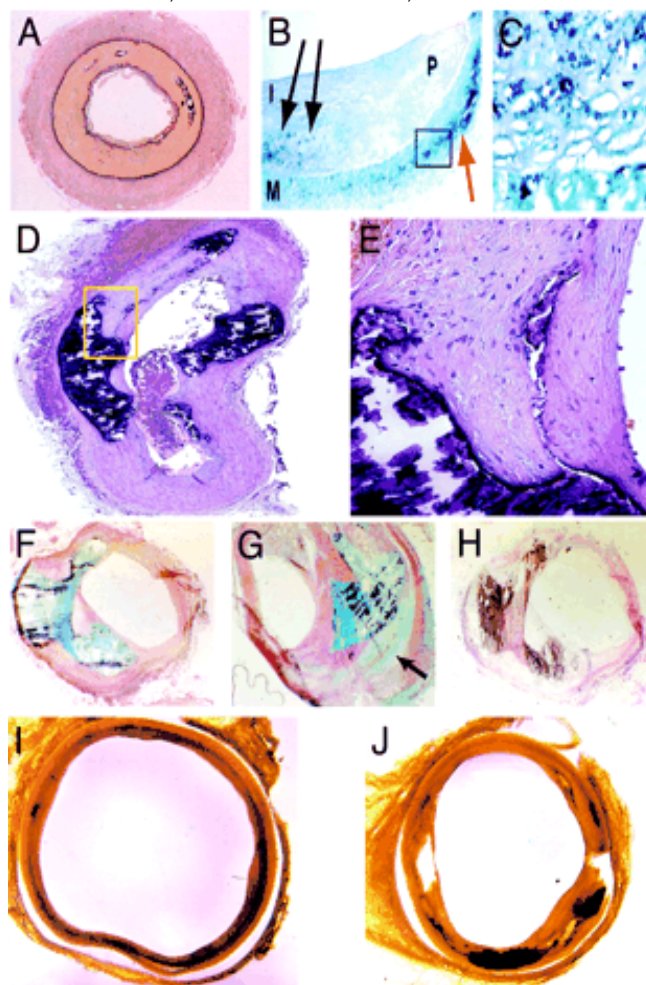


Рис. 1. Склероз Менкеберга: А — отложения кальция в средней оболочке артериального сосуда, пораженного атеросклерозом; В — кальциноз меди и атеросклеротической бляшки у пациента с почечной недостаточностью (I — интима, P — атеросклеротическая бляшка, M — медиа); С — увеличенный фрагмент средней оболочки артерии; D — кальцификация эластических волокон меди, значительное количество крупных депозитов кальция без выраженных атеросклеротических бляшек; Е — увеличенный фрагмент D; F–H — типичный кальциноз интимы при атеросклерозе; I — круговой кальциноз, в значительной степени выраженный в интима; J — локальный (точечный) кальциноз, наблюдаются очаговые отложения кальция

патогенез остаются не до конца изученными. Считается, что тяжелая степень склероза Менкеберга наблюдается при тяжелых метаболических и электролитных нарушениях, сопровождающих некоторые заболевания. Речь, прежде всего, идет о сахарном диабете, терминальной стадии хронической почечной недостаточности и гипервитаминозе D [14]. В зависимости от того патологического состояния, на фоне которого развивается медиакальциноз, в этом процессе могут преобладать различные пусковые механизмы [11]. Так, например, при хронической почечной недостаточности, особенно у пациентов, находящихся на диализе, пусковым механизмом является нарушение фосфорно-кальциевого баланса [16]. По мнению El-Abbadi M. и Giachelli C. M. (2007), гиперфосфатемия потенцирует остеогенную

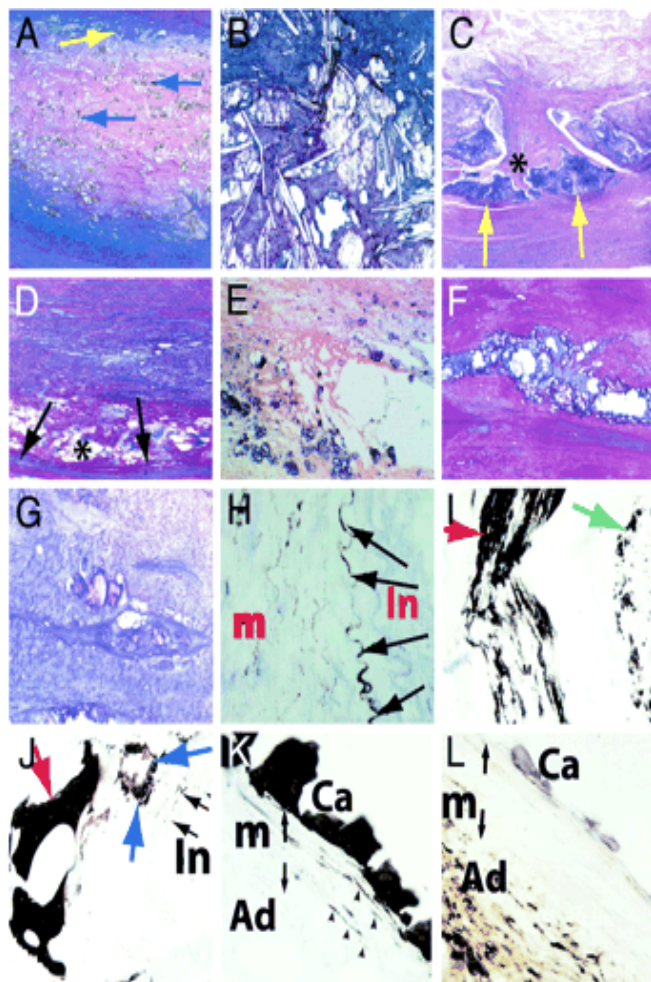


Рис. 2. Интимальный кальциноз: А — отложения кальция в коронарной артерии у женщины 35 лет. Небольшие кальциевые агрегаты (синие стрелки), расположенные по всей территории липидного ядра, и группа пенистых клеток (желтая стрелка); В — увеличение препарата А; С — кальцификация (желтые стрелки) и фиброз (обозначен звездочкой) в основании липидного ядра брюшной аорты; D — при регрессе липидного ядра кальцификация может сохраняться в виде четко выраженной упругой пластинки (обозначена стрелочками), отделяющей тонкую медию и адвентицию от пораженной части сосуда. Агрегаты кальция обозначены звездочкой; Е — фокусный кальциноз, связанный с богатой макрофагами липидной основой; F и G — гладкомышечные клетки, содержащие разное количество кальциевых депозитов, некоторые кальциевые депозиты могут представлять собой кальцинированные внутриклеточные органеллы; H — склероз Менкенберга; I — кальцификация меди (красная стрелка) с сопутствующей кальцификацией интимы (зеленая стрелка); J — кальцификация меди и интимы. Красной стрелкой обозначена костная метаплазия, в костной ткани определяются остециты; K — кальциноз (темный фон); m — медиа; ad — адвентиция; Ca — кальциноз. Стрелками указана минерализация внутренней эластической мембраны; L — при окраске маркеров CD 68 макрофаги обнаруживаются в адвентиции, а не в меди или непосредственной близости от области кальцификации

дифференцировку гладкомышечных клеток (ГМК) меди в остеобласты посредством натрийзависимого фосфатного транспортера (Pit) и активации гена *Runx2/Cbfa1* с последующей реализацией ими остеогенной функции [25]. Не исключено, что только гиперкальциемия, без генетической детерминации, способна повышать чувствительность натрийзависимого фосфатного транспортера Pit к фосфору, что, в конечном счете, приводит к остеогенной трансформации ГМК [49].

В патогенезе кальцификации меди при сахарном диабете ведущую роль отводят явлениям декомпенсации углеводного обмена, которая сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, и избыточному количеству маркеров воспаления (фактор некроза опухоли, макрофаги), что может способствовать остеогенной дифференцировке ГМК [10]. Отчасти это подтверждается тем, что у лиц, страдающих сахарным диабетом, наблюдается более выраженный кальциноз меди по мере прогрессирования почечной недостаточности в сравнении с лицами без диабета [42], а также тем, что связь склероза Менкенберга с гиперфосфатемией у пациентов с сахарным диабетом менее выражена [43].

При интимальном кальцинозе депозиты кальция расположены преимущественно в интима аорты и артерий, и он, по-видимому, является одной из разновидностей атеросклеротического процесса [19]. Наиболее часто кальцификация интимы встречается в местах развития клинически значимого атероматоза, например, в коронарных и сонных артериях, бифуркации аорты [41]. Гистоморфологически различают два вида кальцификации интимы — точечная и диффузная. В первом случае скопления кальция описываются как локальный процесс, имеющий тенденцию к увеличению с течением времени и локализующийся в базальном слое интимы и непосредственно прилегающий к меди (рис. 2). Иногда эти скопления могут подвергаться костной метаплазии [29]. При другом варианте отложения кальция происходит диффузно по окружности сосуда, и они могут быть обнаружены во всех частях интимы [41].

Патогенез интимального кальциноза сложен и до конца не изучен. Выделяют четыре возможных патогенетических механизма развития интимальной кальцификации, каждый из которых может выступать как самостоятельный или же сочетаться с другими. Среди них наиболее значимыми являются:

1) потеря способности ингибирования процесса кальцификации артериальной стенки (Loss Inhibition). За последние десятилетия определен ряд веществ, способных ингибировать или стимулировать процессы как остеогенной дифференцировки гладкомышечных клеток, так и снижения чувствительности клеток сосудистой стенки к кальцию (табл. 2) [14]. Предполагается, что дисбаланс в системе «стимулятор-ингибитор» кальцификации ведет к формированию кальциноза артериальной стенки [45];

2) индукция костной трансформации (Induction of Bone Formation). Наличие остеогенных протеинов в кальцифицированных сосудах, таких как остеопонтин [22], остеокальцин [27], костный морфогенети-

Характеристика различных типов кальциноза

Таблица 1

Признак	Тип кальциноза			
	интимальный	склероз Менкеберга, (медиакальциноз)	врожденный идиопатический	кальцийфилаксия
Возраст пациента	преимущественно старше 50 лет	преимущественно старше 50 лет	внутриутробно	любой
Преимущественная локализация	интима	медиа	внутренняя эластическая мембрана	медиа
Тип сосуда	преимущественно артерии эластического типа, реже эластическо-мышечного типа	преимущественно артерии эластическо-мышечного и мышечного типа, реже артерии эластического типа	артерии эластического, мышечного и смешанного типа	артериолы
Сопутствующие состояния	атеросклероз; остеопороз; гиперхолестеринемия	терминальные стадии хронической почечной недостаточности; сахарный диабет; гипервитаминоз D;	сердечно-легочная недостаточность; гангрена конечности; инфаркт кишечника;	ятрогенная гиперфосфатемия; вторичный гиперпаратиреоз; длительное лечение варфарином; острая почечная недостаточность
Морфологические изменения в сосудах, предшествующие кальцификации	атероматоз интимы	дегенеративные изменения эластических волокон среднего слоя артерии	деструкция и фрагментация эластических волокон внутренней эластической мембраны	интимальная пролиферация и тромбоз с последующим фиброзом артериол.

ческий протеин-2 [8], может свидетельствовать о трансформации некоторых клеточных элементов сосудистой стенки в остеобласты и хондроцитоподобные клетки под воздействием различных факторов, например, гомоцистеина (Van Campenhout A. et al., 2009), дефицита магния (Abedin M. et al., 2004), что, по-видимому, приводит к оксификации артериальной стенки [2, 46]

3) гибель клеток (Cells Death). Гибель клеток сосудистой стенки путем апоптоза ведет за собой нарушение целостности фосфолипидных мембран, что запускает механизм депонирования кальциевых депозитов [37]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, дефрагментация эластических волокон, с последующей деградацией, является мощным толчком к отложению кальциевых конгломератов в сосудистой стенке [1];

4) циркулирующие нуклеотидные комплексы (Circulating nucleational complexes). Этот механизм кальцификации артериальной стенки особенно наглядно демонстрируется у женщин в постменопаузальном периоде [35]. Одним из проявлений нарушения минерального обмена костной ткани является попадание в системный кровоток некоторых биологически активных веществ, в том числе и провос-

палительных цитокинов, которые могут оказывать влияние на состояние артериальной стенки [21]. Примером этого может быть матриксный Gla-белок (Gla), относящийся к семейству минералсвязывающих белков, содержащих карбоксилированные остатки глутамата. Человеческий Gla особенно интересен тем, что витамин К является коферментом для глутаматкарбоксилазы, превращающей глутамат в карбоксиглутамат. Остатки Gla, проникая в артериальную стенку, связывают и включают кальций в кристаллы гидроксипатита [9]. Недостаток витамина К, приводящий к недостаточности карбоксилирования остеокальцина или делеции генов, регулирующих синтез матриксного Gla или остеопротегерина [48], приводит к кальцификации артерий и снижению плотности костной ткани. Общеизвестно, что резорбция костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде сопровождается выделением в системный кровоток большого количества медиаторов воспаления (IL-6, IL-1, TNF α) [34]. Помимо агрессивного воздействия на артериальную стенку, в условиях резкого дефицита эстрогенов IL-6 [20] и TNF α [5] подавляют транскрипцию рецепторов к эстрогенам, что, по-видимому, ускоряет атерогенез и вызывает остеобластную трансформацию ГМК [28].

Таблица 2

Стимуляторы кальцификации	Ингибиторы кальцификации
неорганические фосфаты; эстрогены; витамин D; гомоцистеин; глюкоза; лептин; продукты деградации эластических волокон; эндотелин-1; липопротеиды низкой плотности; интерлейкин-6; С-реактивный белок; матриксные металлопротеиназы; фосфор неорганический	пирофосфаты; тропоэластин; костный морфогенетический протенин-7; статины; остеопонтин; остеопротегерин; бифосфонаты; оксид азота; фетунин-α; омега-3-жирные кислоты; кальциймиметики

Анализ доступной литературы показывает, что минерализация аорты и артерий — достаточно частое явление, причем во всех исследованиях главная роль в распространенности данного процесса отводится возрасту больных [4, 24], по мере увеличения которого нарастают как распространенность, так и выраженность кальцификации артериальной стенки. Так, по данным Allison M. A. et al., у пациентов моложе 50 лет кальциноз встречается в 16 % случаев у женщин и 20 % у мужчин. Между тем как в возрасте старше 70 лет частота его увеличивается до 93 и 98 % у женщин и мужчин соответственно [4].

На основании опубликованных работ можно с уверенностью утверждать, что оссификация аорты, коронарных, сонных и периферических артерий оказывает негативное влияние, прежде всего, на сердечную деятельность, так как увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, ее осложнений и смерти [24]. Одним из возможных механизмов этого явления считается выраженное снижение эластичности аорты и артерий, в результате которого увеличивается периферическое сосудистое сопротивление. Это, в свою очередь, ведет к увеличению постнагрузки на миокард с последующим развитием его гипертрофии. Общеизвестно, что основными определяющими факторами высокой кардиальной смертности при гипертрофии миокарда левого желудочка является более частое развитие аритмий, уменьшение резерва коронарных сосудов, повышение коронарного кровотока в покое в связи с увеличением потребности возросшей мышечной массы в кислороде и резкое изменение кровотока при назначении вазодилататоров, что является мощным предиктором кардиоцеребральных осложнений с пока еще не совсем понятным патогенетическим механизмом [39].

Данные о влиянии кальциноза на результаты реконструктивно-пластических операций на артериях нижних конечностей остаются противоречивы и требуют уточнения [6, 32, 38, 44]. Так, ряд авторов считают, что одновременное наличие жестких и более мягких участков в атеросклеротической бляшке

может приводить к увеличению пика напряжения в фиброзной соединительнотканной покрышке атеромы и тем самым способствовать увеличению риска механического разрыва атеросклеротической бляшки [23]. Это может привести к дистальной эмболизации и развитию атеротромбоза, что, по-видимому, ухудшает результаты реконструктивных операций. Так, по данным Misare B. D. et al. (1996), первичная, вторичная проходимость шунтов, процент сохранения конечности у пациентов с кальцинозом за 24-месячный период соответственно составил 60, 65 и 77 % против 74, 82 и 93 % у пациентов без кальциноза ($p < 0,001$) [32]. Другие авторы полагают, что отложения кальция не только не увеличивают напряжения в фиброзной покрышке, а наоборот, увеличивают механическую стабильность атеросклеротической бляшки [15]. Так, по данным Ballota E. et al. (2004), первичная, вторичная проходимость бедренно-подколенных шунтов и процент сохранения конечности у пациентов с кальцинозом за 5-тилетний период составили 52, 78 и 81 % против 69, 82 и 86 % ($p = 0,07$, $p = 0,58$, $p = 0,39$ соответственно) [6]. Разделяя такую точку зрения, вряд ли следует предполагать возможность негативного влияния кальциноза брюшной аорты и артерий нижних конечностей на результаты реконструктивных операций на сосудах или считать его сомнительным [6, 38].

Не совсем понятной остается роль КБА в ее аневризматической трансформации. Кровообращение в полости аневризмы брюшной аорты отличается резким замедлением линейной скорости кровотока, его турбулентностью. Механизм замедления кровотока в аневризматическом мешке может быть представлен следующим образом: поток крови в зоне дилатации в основной своей массе устремляется по стенкам, а центральный поток при этом замедляет свое продвижение вследствие возврата крови, обусловленного турбулентностью потока в зоне деления аорты и наличия тромботических масс. Напряжение стенки сосуда увеличивается отнюдь не пропорционально повышению давления, так как само повышение давления приводит к увеличению радиуса и умень-

шению толщины стенки [12]. Можно предположить, что при неравномерно располагающихся кальциевых конгломератах в стенке аневризмы увеличивается давление на более мягкие участки, что усугубляет аневризматическую трансформацию стенки аорты и тем самым ускоряет темпы роста аневризмы. С другой стороны, равномерное расположение кальциевых депозитов по окружности аорты действительно может укреплять стенку аневризмы, оказывая сопротивление нарастающему давлению на нее [26].

В заключение стоит отметить, что кальциноз артериальных сосудов — достаточно частое явление, с не до конца изученной этиологией и патогенезом. Стоит отметить, что в настоящее время КБА может рассматриваться как независимый предиктор осложнений сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо проведение рандомизированных мультицентровых исследований для уточнения влияния атерокальциноза на результаты реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей и определения места КБА в развитии аневризматической трансформации брюшной аорты.

Литература

1. Вихерт, А. М. Кальциноз артерий аорты и коронарных сосудов / А. М. Вихерт, К. П. Седов, Р. И. Соколова. — М.: Медицина, 1970. — 152 с.
2. Abedin, M. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications / M. Abedin, Y. Tintut, L. L. Demer // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* — 2004. — № 24 (7). — P. 1161–1170.
3. Acierno, L. J. Atherosclerosis (arteriosclerosis) / L. J. Acierno [et al] // *The History of Cardiology*. — N.-Y.: Parthenon Publishing Group Inc., 1994. — P. 109–126.
4. Allison, M. A. Patterns and risk factor for systematic calcified atherosclerosis / M. A. Allison, M. H. Criqui, C. M. Wright // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* — 2004. — № 24 (2). — P. 331–336.
5. An, J. Estradiol repression of tumor necrosis factor-transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators / J. An [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — № 96. — P. 15161–15166.
6. Ballota, E. Patency and limb salvage rates after distal revascularization to unclampable calcified outflow arteries / E. Ballota [et al] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — № 39 (3). — P. 539–546.
7. Bobryshev, Y. V. Calcified deposit formation in intimal thickenings of the human aorta / Y. V. Bobryshev, R. S. Lord, B. A. Warren // *Atheroscler.* — 1995. — № 118. — P. 9–21.
8. Bostrom, K. Bone morphogenic protein expression in human atherosclerotic lesions / K. Bostrom [et al] // *J. Clin. Invest.* — 1993. — № 91. — P. 1800–1809.
9. Biigel, S. Vitamin K and bone health / S. Biigel // *Proc. Nutr. Soc.* — 2003. — № 62. — P. 839–843.
10. Chen, N. X. High glucose increases the expression of *Cbfa1* and *BMP-2* and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells / N. X. Chen [et al] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — № 21. — P. 3435–3442.
11. Demer, L. L. Vascular calcification pathobiology of a multifaceted disease / L. L. Demer, Y. Tintut // *Circulation*. — 2008. — № 117. — P. 2938–2948.
12. Di Martino, E. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus; experimental characterization and structural static computational analysis / E. Di Martino [et al] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1998. — № 15 (4). — P. 290–299.
13. Doherty, T. M. Genetic determinants of arterial calcification associated with atherosclerosis / T. M. Doherty // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — № 79 (2). — P. 197–210.
14. Doherty, T. M. Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification / T. M. Doherty [et al] // *Endocr. Rev.* — 2004. — № 25 (4). — P. 629–672.
15. Ehlermann, P. Predictive value of inflammatory and hemostatic parameters, atherosclerotic risk factors, and chest X-ray for aortic arch atheromatosis / P. Ehlermann [et al] // *Stroke*. — 2004. — № 35 (1). — P. 34–39.
16. El-Abbadi, M. Mechanisms of vascular calcification / M. El-Abbadi, C. M. Giachelli // *Adv. Chronic. Kid. Dis.* — 2007. — № 14. — P. 54–66.
17. Elliott, R. J. Calcification of the human thoracic aorta during aging / R. J. Elliott, L. T. McGrath // *Calcif. Tissue. Int.* — 1994. — № 54. — P. 268–273.
18. Faxon, D. P. Atherosclerotic vascular disease: executive summary: atherosclerotic vascular conference proceeding for healthcare professional from a special writing group of the American Heart Association / D. P. Faxon [et al] // *Circulation*. — 2004. — № 109. — P. 2595–2604.
19. Fleckenstein-Grun, G. Differentiation between calcium- and cholesterol-dominated types of atherosclerotic lesions: antiatherosclerotic aspects of calcium antagonists / G. Fleckenstein-Grun [et al] // *J. Cardiovasc. Pharm.* — 1991. — № 18 (6). — P. S1–9.
20. Galien, R. Involvement of CCAAT/enhancer-binding protein and nuclear factor- κ B binding sites in interleukin-6 promoter inhibition by estrogens / R. Galien, H. F. Evans, T. Garcia // *Mol. Endocrinol.* — 1996. — № 10. — P. 713–722.
21. Giachelli, C. M. Vascular calcification mechanisms / C. M. Giachelli // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — № 15. — P. 2959–2964.
22. Giachelli, C. M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques / C. M. Giachelli [et al] // *J. Clin. Invest.* — 1993. — № 92. — P. 686–696.
23. Hoshino, T. Mechanical stress analysis of a rigid inclusion in distensible material: a model of atherosclerotic calcification and plaque vulnerability / T. Hoshino [et al] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2009. — № 297 (2). — P. H802–H810.
24. Irribarren, C. Calcification of the aortic arch: risk factor and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease / C. Irribarren [et al] // *JAMA*. — 2000. — № 283 (21). — P. 2810–2815.
25. Jono, S. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification / S. Jono [et al] // *Circ Res.* — 2000. — № 87. — P. E10–E17.
26. Lederle, F. A. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) veterans affairs cooperative study group / F. A. Lederle [et al] // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — № 126 (6). — P. 441–449.
27. Levy, R. J. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously

- in rats / R. J. Levy [et al] // *Am. J. Pathol.* — 1983. — № 113. — P. 143–155.
28. Ludewig, B. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model / B. Ludewig [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — № 97. — P. 12752–12757.
29. Lusis, A. J. Atherosclerosis / A. J. Lusis // *Nature.* — 2000. — № 14. — P. 233–241.
30. McCullough, P. A. Accelerated atherosclerotic calcification and Mönckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease / P. A. McCullough [et al] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — № 3. — P. 1585–1598.
31. McDermott, M. M. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: The multiethnic study of atherosclerosis / M. M. McDermott [et al] // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — № 162. — P. 33–41.
32. Misare, B. D. Infrapopliteal bypasses to severely calcified, unclampable outflow arteries: two-year results / B. D. Misare [et al] // *J. Vasc. Surg.* — 1996. — № 24 (1). — P. 6–15.
33. Mori, H. Extensive arterial calcification of unknown etiology in a 29-year-old male / H. Mori [et al] // *Heart. Vessel.* — 1992. — № 7. — P. 211–214.
34. Pacifici, R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis / R. Pacifici // *J. Bone. Miner. Res.* — 1996. — № 11. — P. 1043–1051.
35. Price, P. A. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: Biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment / P. A. Price // *J. Bone. Miner. Res.* — 2002. — № 17. — P. 1171–1179.
36. Proudfoot, D. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media / D. Proudfoot, C. M. Shanahan // *Herz.* — 2001. — № 26. — P. 245–251.
37. Proudfoot, D. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies / D. Proudfoot [et al] // *Circ. Res.* — 2000. — № 87. — P. 1055–1062.
38. Rubin, J. R. Femoral-tibial bypass for calcific arterial disease / J. R. Rubin [et al] // *Am. J. Surg.* — 1989. — № 158 (2). — P. 146–150.
39. Sheridan, D. J. Left Ventricular Hypertrophy / D. J. Sheridan // Churchill Livingstone. — 1998.
40. Stary, H. C. An atlas of atherosclerosis progression and regression / H. C. Stary. — N.-Y.: Parthenon, 1999.
41. Stary, H. C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H. C. Stary [et al] // *Circulation.* — 1995. — № 92. — P. 1355–1374.
42. Taki, K. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients / K. Taki [et al] // *Kidney Int.* — 2006. — № 70. — P. 218–224.
43. Taniwaki, H. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus / H. Taniwaki [et al] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — № 20. — P. 2472–2478.
44. Tintut, Y. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification / Y. Tintut, L. L. Demer // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — № 12 (5). — P. 555–560.
45. Tonyz, R. M. Vascular smooth muscle cells sense calcium: a new paradigm in vascular calcification / R. M. Tonyz, A. C. Montezano // *Cardiovasc. Research.* — 2009. — № 81. — P. 237–239.
46. Van Campenhout, A. Role of homocystein in aortic calcification and osteogenic cell differentiation / A. Van Campenhout [et al] // *Atheroscler.* — 2009. — № 202. — P. 557–566.
47. Virchow, R. Cellular Pathology: As Based Upon Physiological and Pathological Histology / R. Virchow. — N.-Y.: Dover, 1971.
48. Wallin, R. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy / R. Wallin [et al] // *Med. Res. Rev.* — 2001. — № 21. — P. 274–301.
49. Yang, H. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro / H. Yang, G. Curinga, C. M. Giachelli // *Kidney Int.* — 2004. — № 66. — P. 2293–2299.