

УДК 616.1:616.71.84:612.398

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1305>

Ковальчук А.В. , Зінич О.В. , Кушнарьова Н.М. , Прибила О.В. , Шишкань-Шишова К.О. 
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Роль остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(5):398-403. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1305

Резюме. Захворювання серцево-судинної системи протягом тривалого часу залишаються провідною причиною смертності в усьому світі. Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних хвороб, залишається багато дискусійних питань. Останніми роками в науковому середовищі з'являється все більше повідомлень про наявність спільних механізмів у розвитку кісткової тканини та артеріальної кальцифікації. Однією із сполучних ланок у даній взаємодії вважають вплив остеокальцину. Остеокальцин є вітамін-К-залежним білком кісткового матриксу, який синтезується остеобластами. Основною функцією остеокальцину є синтез гідроксіапатитів як основного мінерального компонента кісткової тканини. Крім того, остеокальцин має широкий спектр позакісткових ефектів, серед яких найбільше досліджено участь у регуляції гліколіпідного й енергетичного обміну. Робіт, присвячених вивченню ролі остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань, обмаль, доступні дані є спірними, часто одні суперечать іншим. Для глибшого розуміння вказаної проблеми нами було проведено системний аналіз сучасної літератури на основі даних наукометричних баз Medline (PubMed), Scopus, Web of Science, Google Scholar і Cochrane Library за 2013–2023 рр. Згідно з результатами проведеного аналізу остеокальцин є потенційним біомаркером стану серцево-судинної системи, а підвищені його значення пов'язані з потенційно захисним механізмом щодо розвитку серцево-судинних захворювань. Через суперечність поглядів на патогенетичні механізми впливу загального остеокальцину і його форм на перебіг серцево-судинних захворювань необхідне проведення подальших досліджень.

Ключові слова: остеокальцин; серцево-судинні захворювання; біомаркер; атеросклероз; кальцифікація

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності населення в усьому світі [1, 2]. У 1990 році 12,59 млн смертей були зумовлені ССЗ, у 2015 році вказаний показник зріс до 17,92 млн. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, прогнозується збільшення показника смертності від ССЗ до 23,3 млн у 2030 році [2, 3].

Основними факторами ризику розвитку ССЗ вважають цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, куріння [2]. Незважаючи на численні дослідження патогенезу ССЗ, залишається багато суперечностей, що свідчить про наявність додаткових факторів, які потребують вивчення.

Одним з недостатньо досліджених факторів, який з високою вірогідністю відіграє роль у формуванні ССЗ, є остеокальцин (ОК).

Мета огляду полягала в проведенні системного аналізу сучасної літератури, що висвітлює роль остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань на основі аналізу баз даних Medline (PubMed), Scopus, Web of Science, Google Scholar і Cochrane Library за 2013–2023 рр.

ОК — вітамін-К-залежний неколагеновий білок кісткового матриксу, який синтезується й секретується зрілими остеобластами [1, 4]. ОК містить 49 амінокислотних залишків. Ген ОК людини розташований на 1-й хромосомі [1]. Загальний ОК циркулюючої крові включає карбоксильовану і некарбоксильовану форми [2]. Шляхом γ -карбоксильовання під впливом гамма-глутаміл-карбоксилази (GGCX) і вітаміну К некарбоксильований ОК, який походить з остеобластів, перетворюється на карбоксильований [1]. Сполука γ -карбоксильованого ОК здатна зв'язуватися з іонами кальцію і включати їх у



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ковальчук Алла Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; факс: +380(44)4301036; тел.: +380(67)2323818
For correspondence: Alla Kovalchuk, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; fax: +380(44)4301036; phone: +380(67)2323818

Full list of authors information is available at the end of the article.

кристали гідроксіапатиту. Основна функція ОК полягає в синтезі гідроксіапатитів як основного мінерального компонента кісткової тканини [1, 2]. Крім того, циркулюючий ОК є центральним маркером мінералізації кісток, регулятором мінеральної щільності кісткової тканини. Існують дані, що карбоксильований ОК за принципом зворотного зв'язку бере участь у регуляції активності остеокластів і остеобластів. Вважається, що некарбоксильований ОК є більш активною біологічною формою [2]. Переважна більшість ОК в організмі людини входить до складу кісткового матриксу, невелика частка (~20 %) знаходиться у системі кровообігу [1, 5]. Під час резорбції кісткової тканини ОК вивільняється з кісткового матриксу в кровотік.

Останнім часом ідентифікують й інші джерела ОК. Зокрема, експериментально підтверджено присутність ОК в ендотеліальних клітинах, що вистилають аорту, дрібні судини й капіляри, серце, скелетні м'язи, легені й печінку мишей. Важливим джерелом ОК в організмі людини є ендотелій судин [6]. Крім того, доведено здатність одонтобластів і гіпертрофованих хрящових клітин синтезувати й секретувати ОК. У недавньому дослідженні встановлено, що адвентиція артерій пацієнтів з атеросклерозом є продуцентом ОК, зокрема його некарбоксильованої форми. Зважаючи на те, що адвентиція артерій людини є джерелом мезенхімальних стовбурових клітин, зокрема остеобластів як їх похідних, щодо секреції ОК в адвентиції не виникає жодних сумнівів [4].

ОК впливає на широкий спектр фізіологічних процесів, є посередником важливих міжорганих і міжсистемних комунікацій. Сироватковий ОК відіграє роль у регуляції метаболізму глюкози, сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну, збільшує секрецію і проліферацію β -клітин підшлункової залози [2, 7–9]. ОК є цитокіном, який виконує ендокринну функцію, бере участь в енергетичному і ліпідному обміні. Зниження рівня циркулюючого ОК пов'язують з гіперглікемією, інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом [2]. Перспективним щодо обговорення є питання потенціалу використання ОК в лікуванні й профілактиці ожиріння, метаболічних розладів, зокрема цукрового діабету 2-го типу [2]. Доведено негативні кореляційні зв'язки між значеннями ОК сироватки крові й показниками глюкози крові та інсуліну натще, індексом резистентності до інсуліну (НОМА-IR), індексом маси тіла і позитивну кореляцію з рівнем адипонектину сироватки крові [10]. Разом з тим існують відомості, що зниження циркулюючого ОК, зумовлене прийомом лікарських засобів, які належать до групи антирезорбентів кісткової тканини, не впливає на метаболізм глюкози в жінок у період постменопаузи, що свідчить про суперечливу роль ОК у метаболізмі глюкози й енергії [8]. У сучасній літературі висловлюється думка, що сигналізація інсуліну опосередковано сприяє резорбції кісткової тканини остеокластами, що призводить до збільшення циркуляції некарбоксильованого ОК, який є регулятором метаболізму глюкози. ОК індукує процес гліколізу і стимулює кальцифікацію гладком'язових клітин судин *in vitro* [4, 8, 10, 11]. Незважаючи на

відсутність розуміння специфічних молекулярних механізмів, ключова роль ОК у фізіологічній і патологічній кальцифікації не викликає сумніву.

Кальцифікація артерій є важливою ознакою ССЗ і має багато спільного з мінералізацією скелета. Патологічний процес артеріальної кальцифікації має багато схожості з фізіологічним розвитком і формуванням кісток [7].

Специфічний для кісток білок — ОК є маркером остеохондрогенної трансдиференціації гладком'язових клітин судин. Гладком'язові клітини судин можуть зазнавати фенотипового переходу в клітини хондроцитарного, остеобластного й остеоцитарного ряду в кальцифікованому середовищі [7]. Фосфат прискорює процес фенотипової трансдиференціації, ознаками якої є втрата характерних гладком'язових маркерів і розвиток остеобластичних, таких як експресія Runx2, Pit-1, ОК і маркерів остеоцитів, зокрема склеростину і подопладину (Pdpn/E11). Процес артеріальної кальцифікації пов'язаний з втратою супресорів кальцифікації, таких як неорганічний пірофосфат (PPi), матриксний білок Gla (MGP) і фетун А [7, 12]. Експресія ОК пов'язана з артеріальною кальцифікацією *ex vivo* та *in vitro*. ОК бере участь у процесі патологічної артеріальної кальцифікації гладком'язових клітин судин, який опосередкований сигнальним шляхом Wnt/ β -катеніну і залежить від їхньої мітохондріальної активності [7]. Отже, ОК є доведеним біохімічним індикатором остеогенезу, однак може розглядатися і як потенційний біомаркер ризику ССЗ [2, 7, 10, 12].

Досліджень, спрямованих на вивчення ролі ОК у патофізіології розвитку ССЗ, обмаль, однак доступні результати суперечливі. Низка науковців доводять, що зниження рівня циркулюючого ОК пов'язане з несприятливими наслідками ССЗ, такими як артеріальна кальцифікація, атеросклероз сонної артерії, збільшення товщини інтими-медіа сонної артерії та прогресуванням ССЗ, інші говорять про відсутність значущого впливу. Існують і дані, згідно з якими підвищені рівні загального ОК пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих наслідків ССЗ [2].

У наведеному огляді літератури спробуємо проаналізувати доступні дані щодо впливу ОК на перебіг і прогресування ССЗ.

Теорія захисної ролі ОК і профілактика прогресування ССЗ

Протекторна роль ОК сироватки крові при ССЗ підтверджена результатами експериментальних і клінічних досліджень [10]. Низка дослідників вважають, що рівень ОК сироватки крові негативно корелює з основними факторами ризику ССЗ, такими як інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія і неалкогольна жирова хвороба печінки [2, 10]. Відомо, що сироватковий ОК є регулятором енергетичного і ліпідного метаболізму, порушення яких є вагомим чинником формування ССЗ. Крім того, ОК сироватки крові може відігравати важливу роль у захисті клітин міокарда шляхом його зв'язування з рецептором GPRC6A. Рецептор GPRC6A (сімейства C, групи 6, групи A) є нещодавно відкритим рецептором, який експресується в тканинах міокарда і зв'язаний з G-білком, який вважається ангіопротективним цитокіном [10].

Механізм захисту від кардіоміопатії, опосередкований ОК, у мишей із цукровим діабетом 2-го типу вивчали Gamal et al. [13]. Дослідники встановили, що рівні ОК сироватки крові та експресії рецептора GPRC6A в групі мишей із цукровим діабетом були значно нижчими, ніж у групі контролю. Однак у мишей контрольної групи спостерігали зростання показників ОК сироватки крові та рівня експресії рецептора GPRC6A після підшкірної ін'єкції варфарину. На думку дослідників, міокардіопротекторна роль сироваткового ОК зумовлена підвищенням рівня адипонектину з наступним посиленням експресії рецептора GPRC6A, а також антиоксидантними, антиапоптичними механізмами [12, 13].

В експериментальному дослідженні Dou et al., виконаному на моделі мишей, встановлено, що введення екзогенного ОК пов'язане зі значущим зниженням ознак атеросклерозу, відновленням ендотелійзалежної релаксації, опосередкованої сигнальним шляхом фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/протеїнкінази B (Akt)/ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [14]. Подібні результати отримані в дослідженні Jung et al., які підтвердили, що ОК знижує прояви ураження ендотеліальних клітин аорти людини шляхом PI3K/Akt [15].

Указані ознаки підтверджено в низці клінічних досліджень. У метааналізі Seidu, Kunutsor, Khunti, проведеному на основі результатів 33 досліджень і даних 21 021 пацієнта, встановлено обернені значущі кореляції між значеннями загального ОК і показниками товщини інтими-медіа сонної артерії, кальцифікації аорти та коронарних судин, коронарного атеросклерозу, характеристиками атеросклеротичних бляшок. Згідно з результатами дослідників, вірогідно нижчі значення загального циркулюючого ОК ($-2,58$ нг/мл, 95% OR від $-3,85$ до $-1,32$; $p < 0,001$) спостерігали у пацієнтів із ССЗ порівняно з даними хворих контрольної групи [2]. У дослідженні Yang et al. продемонстрували значущий обернений зв'язок між значеннями загального ОК сироватки крові та збільшенням товщини інтими-медіа сонної артерії ($\beta = -0,117$; $r = -0,107$; $p < 0,01$) [16]. Kim et al. повідомили про обернений кореляційний зв'язок між значеннями загального ОК і кальцифікацією аорти, яку визначали за шкалою оцінки кальцію в аорті ($r = -0,238$; $p < 0,001$) [17]. У дослідженні Bao et al. продемонстровано обернену кореляцію між значеннями загального ОК сироватки крові та індексом коронарного атеросклерозу ($\beta = -0,497$; $p = 0,003$) [18]. У недавньому дослідженні Deng et al., проведеному в Китаї, оцінювали роль ОК у розвитку атеросклерозу сонних артерій у 335 чоловіків середнього віку ($52,40 \pm 3,87$ року). Середній рівень ОК у групі пацієнтів з атеросклерозом сонних артерій становив $18,71 \pm 6,20$ нг/мл і вірогідно відрізнявся від показників контрольної групи — $20,38 \pm 7,19$ нг/мл ($p = 0,039$). Як свідчать дані логістичного регресійного аналізу, рівень ОК (стандартизований $\beta = -0,024$; $p = 0,013$) незалежно й обернено пов'язаний з атеросклерозом сонних артерій у чоловіків середнього віку [19]. Вважається, що значення ОК сироватки крові є важливим гемодинамічним параметром у прогнозуванні перебігу ішемічної хвороби серця. Між значеннями ОК сироватки крові та ступенем васкулопатії при захворюваннях коронарних артерій до-

ведено негативний кореляційний зв'язок, що свідчить про збільшення кількості уражених судин за наявності нижчих значень ОК сироватки крові [10].

Цікавим є вивчення змін рівня ОК і його прогностичної цінності при гострих кардіологічних станах. Вважається, що стрес, який виникає при гострій серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарда, пов'язаний з підвищенням рівня ОК. Існує припущення, що ОК пригнічує тону парасимпатичної нервової системи, що може призвести до несприятливих наслідків постійної симпатичної гіперактивності. ОК є посередником гострої реакції на стрес, що підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [5]. У деяких ранніх дослідженнях описували зниження рівня ОК у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [20, 21]. Дослідники пояснювали пригнічення вироблення ОК під впливом глюкокортикостероїдів, рівень яких був підвищеним при гострій реакції на стрес, у тому числі при гострому інфаркті міокарда. Даний механізм спростований Berger et al., які повідомили, що легкі психічні стресори знижували рівень ОК у плазмі щурів, тоді як гострий стресор викликав реакцію «бійся або біжи» і підвищення рівня ОК [22]. Дослідниками доведено підвищення рівня ОК у відповідь на стрес незалежно від рівня глюкокортикостероїдів і роботи кори надниркових залоз [22]. У дослідженні Tian, Yang, Jin було помічено, що ОК збільшувався лише при гострій реакції на стрес, яка включала рух опорно-рухового апарату [5].

Питання модуляції парасимпатичного тону шляхом регуляції рівня ОК при гострих кардіологічних станах потребує подальшого вивчення. Сигналізація ОК може бути потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні гострого інфаркту міокарда. Нижчі рівні ОК унаслідок пригнічення симпатичної гіперактивності можуть мати захисний ефект при гострому інфаркті міокарда [5].

Варто відзначити, що в дослідженні Tian, Yang, Jin під час гострої реакції на стрес спостерігали підвищення рівня некарбоксільованого ОК [5]. Вищий рівень некарбоксільованого ОК пов'язаний з нижчим ризиком розвитку атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Існують повідомлення про можливий вплив некарбоксільованого ОК на зменшення прогресування кальцифікації [4].

Роль ОК у прогресуванні ССЗ

Механізми патогенетичного зв'язку ОК і прогресування захворювань серцево-судинної системи незрозумілі. Запропоновано кілька основних шляхів.

Зокрема, остеобластоподібні клітини, які є джерелом ОК, виявлено безпосередньо в зонах атеросклеротичного ураження [2]. У дослідженні Liu et al. доведено, що високі рівні ОК у сироватці крові пов'язані з вищим ризиком кальцифікації атеросклеротичної бляшки [8]. ОК може брати участь у процесі кальцифікації артерій і клапанів, що призводить до зниження еластичності й пружності судинної стінки [2]. На основі даних імуногістохімічних досліджень повідомили про вищу експресію ОК у кальцифікованих атеросклеротичних бляшках сонних артерій і за наявності прогресуючого ураження артеріальної стінки [7].

Усе більше досліджуються асоціативні зв'язки між наявністю високих значень ОК і розвитком і прогресуванням атеросклеротичних уражень, однак це питання спірне. Високі значення загального циркулюючого ОК пов'язані з вищим ризиком розвитку атеросклерозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і кальцифікацією судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [7]. У хворих на гіпертонічну хворобу підвищені значення загального остеокальцину (включно з некарбоксілюваною формою) пов'язані з вищим ризиком кальцифікації сонної артерії [4].

Ще один патофізіологічний шлях висвітлено в роботах Gossel et al. і Flammer et al., які вбачали зв'язок між кістковим метаболізмом і пошкодженням ендотелію з подальшим розвитком ССЗ, зокрема атеросклеротичної дегенерації аортального клапана, коронарним атеросклерозом, у мобілізації ендотеліальних клітин-попередників (ЕРС) з кісткового мозку та формуванні комплексу ЕРС-OCN [24–26]. Пошкодження ендотелію порушує структуру позаклітинного матриксу і змінює зв'язок між ендотеліальними й інтерстиціальними клітинами клапанів, які є невід'ємною частиною визначення функціональності стулки і реакції на кровотік [24]. Gossel et al. повідомили, що циркулюючий комплекс ЕРС-OCN відіграє значну роль у патогенезі й прогнозуванні тяжкого кальцинозного стенозу аорти [25]. У цьому ж дослідженні в пацієнтів з тяжким кальцинозним аортальним стенозом спостерігали зниження загального рівня ЕРС на фоні підвищення частки ЕРС-OCN, що могло сприяти прискореній кальцифікації судин і клапанів. Sider et al. показали, що кальцифікація аортального клапана виникає внаслідок зміни складу й структури позаклітинного матриксу, що призводить до його дегенерації та активізації остеогенного метаболізму [27].

Цікавим є дослідження Zhang et al., які вивчали можливість прогнозування систолічної дисфункції лівого шлуночка і серцевої смерті на основі аналізу показників ОК сироватки крові 258 пацієнтів кардіологічного відділення. Згідно з отриманими результатами, вірогідно вищі показники ОК сироватки крові встановлено в групі чоловіків із середнім показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) >62 %, порівняно з даними чоловіків з ФВЛШ ≤62 % ($p = 0,042$). Також у групі чоловіків доведено значущий кореляційний зв'язок між значеннями сироваткового ОК і показниками ФВЛШ ($\beta = 0,095$; $p = 0,028$). Крім того, у групі чоловіків зі зниженим рівнем ОК доведено вищий ризик майбутньої серцевої смерті (на початковому етапі) порівняно з даними, визначеними в групі чоловіків з підвищеними значеннями ОК. При порівнянні показників ОК у групах жінок з урахуванням значень середньої ФВЛШ статистично значущої відмінності не доведено, вірогідні кореляційні зв'язки між показниками відсутні. Дослідники дійшли висновку, що нижчі рівні ОК сироватки крові в чоловіків є предикторами систолічної дисфункції лівого шлуночка і серцевої смерті [10].

Відмінність показників ОК у сироватці крові в чоловіків і жінок підтверджена в низці досліджень [2, 10]. Зокрема, Year et al. повідомили про U-подібний зв'язок, з підвищеним ризиком на обох кінцях розподілу, між значеннями загального циркулюючого ОК і показниками смертності від усіх причин, і від ССЗ зокрема, в чоловіків віком 70–89 років [28]. Дослідниками вста-

новлено, що як низькі, так і високі значення загального ОК пов'язані з підвищеним ризиком досліджуваних наслідків. Доведено прогресування кальцифікації нижньої частини черевної аорти в чоловіків літнього віку за наявності вищої концентрації загального ОК (включно з некарбоксілюваною формою) [7, 28].

Гендерну різницю в значеннях ОК пояснюють відмінністю кісткового метаболізму, швидкість якого є значно вищою в жінок, особливо в період постменопаузи [1]. Недостатня кількість кальцію та фосфору в жінок у період постменопаузи призводить до низької мінералізації кісткової тканини. Унаслідок зниження швидкості утворення кристалів гідроксіапатиту вільний ОК секритується в кровообіг, що призводить до підвищення концентрації ОК у сироватці крові. Вказаний механізм вважається основною причиною гендерної різниці в значеннях ОК на даний час [10].

Залишається невивченим питання про роль різних форм ОК у патофізіології розвитку і прогресування ССЗ. Більшість доступних результатів досліджень обмежені даними щодо загального циркулюючого ОК. Однак у дослідженні Choi et al. доведено прямий кореляційний зв'язок між показниками циркулюючого некарбоксілюваного ОК і кальцифікацією коронарної артерії [29]. Натомість у дослідженні типу «випадок — контроль» вірогідно нижчий рівень циркулюючого карбоксілюваного ОК встановлено у хворих з ішемічною хворобою серця ($-0,50$ нг/мл; 95% OR від $-0,71$ до $-0,29$; $p < 0,001$) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи [2]. В експериментальних умовах на тваринній моделі підтверджено, що некарбоксілюваний ОК є більш активною формою порівняно з карбоксілюваним варіантом, відіграє ключову роль у регуляції метаболізму глюкози, енергії та може бути пов'язаний з розвитком ССЗ. Однак питання, чи є некарбоксілюваний ОК більш активною формою в людей, залишається відкритим [2].

Теорія відсутності значущого впливу ОК на ССЗ

Крім того, існує низка наукових досліджень, у яких повідомляють про відсутність значущого впливу значень ОК на розвиток і прогресування ССЗ.

У дослідженні Seidu, Kunutsor, Khunti, проведеному на основі об'єднаного аналізу проспективних даних, не доведено статистично значущих зв'язків між рівнем загального ОК і розвитком тяжких форм ССЗ, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця або інсульту [2].

Ling, Wang, Wu, Gao повідомили про відсутність вірогідного впливу значень ОК на перебіг ішемічної хвороби серця і коронарного атеросклерозу [11]. У дослідженні Year et al. показники загального ОК не були пов'язані з розвитком інфаркту міокарда чи інсульту [30]. У дослідженні Hwang et al. встановлено, що значення ОК сироватки крові не впливають на ризик ССЗ у майбутньому [31].

При характеристиці впливу окремих форм ОК у проспективному когортному дослідженні не доведено зв'язку між рівнем некарбоксілюваного ОК та особливостями перебігу ішемічної хвороби серця або інсульту [2]. Дослідниками не встановлено суттєвої відмінності рівнів циркулюючого некарбоксілюваного ОК у пацієнтів із ССЗ і без них [2].

ВИСНОВОК

Отже, існує низка гіпотез щодо характеристики ролі ОК у розвитку й прогресуванні ССЗ. Згідно з результатами проведеного аналізу ОК є потенційним біомаркером стану серцево-судинної системи, а підвищені значення загального ОК сироватки крові пов'язані з потенційно захисним механізмом щодо розвитку серцево-судинних захворювань. Існують суперечності у висновках деяких досліджень, що підкреслює необхідність проведення широкомасштабних досліджень для обґрунтування зв'язку між значеннями циркулюючого ОК і хворобами серцево-судинної системи. Невідповідність у наукових висновках може бути пов'язана з малими розмірами досліджуваних вибірок, що різняться за етнічним походженням, статтю, популяціями, різними методами вимірювання ОК. Крім того, більшість досліджень вивчали вплив загального ОК, що може бути пов'язано з помилковими судженнями, зважаючи на потенційно різні точки впливу некарбоксілюваної та карбоксілюваної його форм.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Ковальчук А.В. — формулювання теми та завдання, написання тексту; Зінич О.В. — концепція та дизайн огляду; Кушнар'ова Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — підбір та обробка матеріалів, оформлення тексту.

References

1. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.
2. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Association of circulating osteocalcin with cardiovascular disease and intermediate cardiovascular phenotypes: systematic review and meta-analysis. *Scand Cardiovasc J.* 2019 Dec;53(6):286-295. doi: 10.1080/14017431.2019.1655166.
3. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 4;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
4. Qaradakhi T, Gadanec LK, Tacey AB, et al. The Effect of Recombinant Undercarboxylated Osteocalcin on Endothelial Dysfunction. *Calcif Tissue Int.* 2019 Nov;105(5):546-556. doi: 10.1007/s00223-019-00600-6.
5. Tian A, Yang C, Jin Z. Osteocalcin in acute stress response: from the perspective of cardiac diseases. *Curr Med Res Opin.* 2020 Apr;36(4):545-546. doi: 10.1080/03007995.2020.1723073.
6. Mao H, Li L, Fan Q, et al. Endothelium-specific depletion of LRP1 improves glucose homeostasis through inducing osteocalcin. *Nat Commun.* 2021 Sep 6;12(1):5296. doi: 10.1038/s41467-021-25673-6.
7. Rashdan NA, Sim AM, Cui L, et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J Bone Miner Res.* 2020 Feb;35(2):357-367. doi: 10.1002/jbmr.3888.
8. Liu D, Chen L, Dong S, et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population. *Osteoporos Int.* 2019 Sep;30(9):1807-1815. doi: 10.1007/s00198-019-05031-5.
9. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol.* 2017 May 15;132:1-8. doi: 10.1016/j.bcp.2017.02.001.
10. Zhang XL, Shen Y, Ma XJ, et al. Low serum osteocalcin levels are correlated with left ventricular systolic dysfunction and cardiac death in Chinese men. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Apr;40(4):486-491. doi: 10.1038/s41401-018-0080-0.
11. Ling Y, Wang Z, Wu B, Gao X. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2018 May;36(3):352-363. doi: 10.1007/s00774-017-0841-8.
12. Liu S, Gao F, Wen L, et al. Osteocalcin Induces Proliferation via Positive Activation of the PI3K/Akt, P38 MAPK Pathways and Promotes Differentiation Through Activation of the GPRC6A-ERK1/2 Pathway in C2C12 Myoblast Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(3):1100-1112. doi: 10.1159/000481752.
13. Gamal SM, Sadek NB, Rashed LA, Shawky HM, Gamal El-Din MM. Effect of gamma-carboxylase inhibition on serum osteocalcin may be partially protective against developing diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats. *Diab Vasc Dis Res.* 2016 Nov;13(6):405-417. doi: 10.1177/1479164116653239.
14. Dou J, Li H, Ma X, et al. Osteocalcin attenuates high fat diet-induced impairment of endothelium-dependent relaxation through Akt/eNOS-dependent pathway. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Apr 7;13:74. doi: 10.1186/1475-2840-13-74.
15. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. The preventive effect of uncarboxylated osteocalcin against free fatty acid-induced endothelial apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *Metabolism.* 2013 Sep;62(9):1250-7. doi: 10.1016/j.metabol.2013.03.005.
16. Yang R, Ma X, Dou J, et al. Relationship between serum osteocalcin levels and carotid intima-media thickness in Chinese postmenopausal women. *Menopause.* 2013 Nov;20(11):1194-9. doi: 10.1097/GME.0b013e31828aa32d.
17. Kim KJ, Kim KM, Park KH, et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcif Tissue Int.* 2012 Dec;91(6):370-8. doi: 10.1007/s00223-012-9642-1.
18. Bao Y, Zhou M, Lu Z, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Aug;75(2):196-201. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04065.x.
19. Deng H, Lu H, Dai Y, Li L, Cao J, Zhu D. Relationship between Serum Osteocalcin and Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Men in China: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2018 Aug 14;2018:1751905. doi: 10.1155/2018/1751905.
20. Goliash G, Blessberger H, Azar D, et al. Markers of bone metabolism in premature myocardial infarction (≤ 40 years of age). *Bone.* 2011 Mar 1;48(3):622-6. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.005.
21. Napal J, Amado JA, Riancho JA, Olmos JM, González-Macías J. Stress decreases the serum level of osteocalcin. *Bone Miner.* 1993 May;21(2):113-8. doi: 10.1016/s0169-6009(08)80013-x.
22. Berger JM, Singh P, Khirman L, et al. Mediation of the

Acute Stress Response by the Skeleton. Cell Metab. 2019 Nov 5;30(5):890–902.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.012.

23. Yu L, Huang B, Po SS, et al. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Aug 14;10(15):1511–1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036.

24. Go JL, Prem K, Al-Hijji MA, et al. Experimental Metabolic Syndrome Model Associated with Mechanical and Structural Degenerative Changes of the Aortic Valve. *Sci Rep.* 2018 Dec 13;8(1):17835. doi: 10.1038/s41598-018-36388-y.

25. Gössl M, Mödder UI, Atkinson EJ, Lerman A, Khosla S. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 14;52(16):1314–25. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.019.

26. Flammer AJ, Gössl M, Widmer RJ, et al. Osteocalcin positive CD133+/CD34-/KDR+ progenitor cells as an independent marker for unstable atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2012 Dec;33(23):2963–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs234.

27. Sider KL, Zhu C, Kwong AV, Mirzaei Z, de Langé CF, Simmons CA. Evaluation of a porcine model of early aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2014 Sep-Oct;23(5):289–97. doi: 10.1016/j.carpath.2014.05.004.

28. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, et al. Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. *The Health In Men Study. Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):599–606. doi: 10.1007/s00198-011-1586-1.

29. Choi BH, Joo NS, Kim MJ, Kim KM, Park KC, Kim YS. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Sep;83(3):320–6. doi: 10.1111/cen.12792.

30. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Proportion of Undercarboxylated Osteocalcin and Serum P1NP Predict Incidence of Myocardial Infarction in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3934–42. doi: 10.1210/jc.2015-1899.

31. Hwang YC, Kang M, Cho IJ, et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(2):136–43. doi: 10.5551/jat.25718.

Отримано/Received 20.06.2023

Рецензовано/Revised 24.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.08.2023 ■

Інформація про авторів

Alla Kovalchuk, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; fax: +380(44)4301036; phone: +380(67)2323818; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Olesia Zynych, Dr. habil., Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Nataliia Kushnareva, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: natalijakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Olha Prybyla, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Kovalchuk A.V. — formulating the topic and task, writing the text; Zynich O.V. — concept and design of the review; Kushnareva N.M., Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.O. — selection and processing of materials, text design.

A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, N.M. Kushnareva, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Osteocalcin role in the development and progression of cardiovascular diseases

Abstract. Cardiovascular diseases have been the leading cause of death worldwide for a long time. Despite numerous studies on the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases, there are many debatable issues. In recent years, an increasing number of scientific reports have appeared regarding the presence of common mechanisms in the development of bone tissue and arterial calcification. One of the connecting links in this interaction is considered to be the impact of osteocalcin. Osteocalcin is a vitamin K-dependent protein of the bone matrix, synthesized by osteoblasts. The main function of osteocalcin is the synthesis of hydroxyapatites as main mineral component of bone tissue. In addition, osteocalcin has a wide range of extraosseous effects, the most studied is participation in the regulation of glycolipid and energy metabolism. Research on the osteocalcin role in the development and

progression of cardiovascular diseases are scarce, the available data is contradictory. For a deeper understanding of this problem, we conducted a systematic analysis of modern literature based on data from the scientific databases Medline (Pubmed), Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Cochrane Library for 2013–2023. According to its results, osteocalcin is a potential biomarker of cardiovascular status, its increased values are associated with a potentially protective mechanism against the development of cardiovascular diseases. Contradictory views on the understanding of the pathogenetic mechanism of influence of general osteocalcin and its forms on the course of cardiovascular diseases necessitate conduction of further research.

Keywords: osteocalcin; cardiovascular diseases; biomarker; atherosclerosis; calcification