

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЦИТРАТА МАГНИЯ И ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННЫМ СТРОЕНИЕМ АЛИФАТИЧЕСКОЙ БОКОВОЙ ЦЕПИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАЛЬЦИПРОТЕИНОВЫХ ЧАСТИЦ В ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

Д.К. Шишкова, А.Ю. Каноныкина, Е.А. Кондратьев, А.Е. Тюрина, А.И. Лазебная, А.О. Поддубняк, С.А. Агаларян, А.Г. Кутихин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Пероральное употребление протеиногенных аминокислот с разветвленным строением алифатической боковой цепи (лейцина, изолейцина и валина) и цитрата магния гиперлипидемическими мышами не оказывает влияния на концентрацию кальципротеиновых частиц (КПЧ) в сыворотке крови.
- Добавление цитрата магния к перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST приводит к статистически значимому снижению концентрации КПЧ.
- Полученные результаты позволяют предположить потенциальную полезность цитрата магния для снижения циркуляции КПЧ в крови после агрегации ими избыточного кальция и фосфора.

Цель	Оценить воздействие протеиногенных аминокислот с разветвленным строением алифатической боковой цепи (лейцина, изолейцина и валина – ВСАА) и цитрата магния на концентрацию кальципротеиновых частиц (КПЧ) в крови гиперлипидемических (АроЕ-нокаутных) мышей, а также в крови пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) при добавлении цитрата магния <i>ex vivo</i> .
Материалы и методы	В исследование было включено 270 АроЕ-нокаутных мышей (135 самцов и 135 самок), получавших ВСАА (55 мг/сут, что эквивалентно 13,5 г/сут для человека) или цитрат магния (1,85 мг/сут, что эквивалентно 450 мг/сут для человека) с 1-месячного, 3-месячного или 6-месячного возраста (по 90 мышей в каждой группе, из них по 45 самцов и 45 самок). В 12-месячном возрасте всех животных выводили из эксперимента и проводили проточно-цитометрический анализ концентрации КПЧ в сыворотке крови при помощи флуоресцентно меченного бисфосфоната. Также в исследование было включено 27 пациентов с ИМпST, у которых получали сыворотку крови с добавлением к ней CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ для создания минерального стресса и последующим добавлением цитрата магния для оценки его способности снижать формирование КПЧ.
Результаты	Пероральный прием ВСАА и цитрата магния АроЕ-нокаутными мышами не влиял на концентрацию КПЧ в сыворотке крови. В то же время добавление цитрата магния к перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке крови пациентов с ИМпST приводило к снижению концентрации КПЧ в 74% случаев (20/27), при этом в 81% случаев (22/27) концентрация КПЧ снижалась более, чем в сыворотке без перенасыщения ионами кальция и фосфора.
Заключение	Полученные данные позволяют предположить терапевтический эффект цитрата магния, обладающего хелатирующим действием и растворяющим циркулирующие в крови КПЧ.
Ключевые слова	Гиперлипидемия • Гиперлипидемические мыши • БЦАА • Цитрат магния • Минеральный стресс • Кальципротеиновые частицы • Инфаркт миокарда

Поступила в редакцию: 06.11.2025; поступила после доработки: 30.11.2025; принята к печати: 12.12.2026

Для корреспонденции: Антон Геннадьевич Кутихин, antonkutikhin@gmail.com; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Anton G. Kutikhin, antonkutikhin@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

ANALYSIS OF THE EFFECTS OF MAGNESIUM CITRATE AND PROTEINOGENIC BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS ON THE CONCENTRATION OF CALCIPROTEIN PARTICLES IN CIRCULATING BLOOD

D.K. Shishkova, A.Yu. Kanonykina, E.A. Kondratiev, A.E. Tyurina, A.I. Lazebnaya, A.O. Poddubnyak, S.A. Agalaryan, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Oral administration of proteinogenic branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine) and magnesium citrate to hyperlipidemic mice did not affect the concentration of calciprotein particles in the serum.
- The addition of magnesium citrate to calcium- and phosphate-supersaturated serum obtained from patients with ST-segment elevation myocardial infarction resulted in a statistically significant decrease in calciprotein particle concentration.
- These findings suggest the potential utility of magnesium citrate for reducing the circulation of calciprotein particles in the blood as soon as they aggregate excessive calcium and phosphate.

Aim	To evaluate the effects of proteinogenic branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine; BCAA) and magnesium citrate on the concentration of calciprotein particles (CPPs) in the blood of hyperlipidemic (ApoE-knockout) mice, as well as in the serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) following ex vivo addition of magnesium citrate.
Methods	The study included 270 ApoE-knockout mice (135 male and 135 female mice) that received BCAA (55 mg/day, equivalent to a human equivalent dose of 13.5 g/day) or magnesium citrate (1.85 mg/day, equivalent to a human equivalent dose of 450 mg/day), starting from the age of 1, 3, or 6 months (90 mice per group; 45 male and 45 female mice in each). At 12 months of age, all animals were euthanized, and serum CPP concentrations were quantified using flow cytometry with a fluorescently labeled bisphosphonate probe. Additionally, serum samples from 27 patients with STEMI were analyzed ex vivo by inducing mineral stress through the addition of CaCl ₂ and Na ₂ HPO ₄ *12H ₂ O, followed by magnesium citrate supplementation to assess its capacity to attenuate CPP formation.
Results	Oral administration of BCAA or magnesium citrate in ApoE-knockout mice did not affect serum CPP concentrations. In contrast, the addition of magnesium citrate to calcium- and phosphate-supersaturated serum from STEMI patients led to a reduction in CPP concentration in 74% of cases (20/27), with an over 81% (22/27) rate of reduction compared to the respective non-supersaturated serum.
Conclusion	The obtained data suggest a potential therapeutic effect of magnesium citrate, which may exert chelating properties and promote the dissolution of circulating CPPs in the blood.
Keywords	Hyperlipidemia • Hyperlipidemic mice • BCAA • Magnesium citrate • Mineral stress • Calciprotein particles • Myocardial infarction

Received: 06.11.2025; received in revised form: 30.11.2025; accepted: 12.12.2026

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения КПЧ – кальципротеиновые частицы
ИМпST – инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST BCAA – лейцин, изолейцин и валин

Введение

В последние десятилетия в фармакопрофилактике инфаркта миокарда и инсульта были достигнуты существенные успехи [1]. Ряд гиполипидемических препаратов (статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, этиловые эфиры

омега-3-жирных кислот, ингибиторы АТФ-цитратлиазы, никотиновая кислота и ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) показали достаточно высокую эффективность при коррекции липидного профиля у пациентов с ате-

росклерозом [2]. В настоящее время проходят клинические испытания новые таргетные гиполипидемические препараты, включая малые интерферирующие РНК, ингибиторы ангиопоэтиноподобных белков 3, 3/8 и 4, ингибиторы аполипопротеина С-III, аналоги фактора роста фибробластов-21 и ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов [3]. Тем не менее, болезни системы кровообращения (БСК) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире [4]. В частности, в 2023 г. было зарегистрировано 626 миллионов случаев и 19,2 миллиона смертей от БСК, при этом около 80% случаев БСК обусловлено модифицируемыми факторами риска и могли бы быть предотвращены при помощи доступных и недорогих профилактических мер [4]. В качестве дополнительных средств к медикаментозной терапии рассматриваются антиоксидантные витамины, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, полифенолы, фитостерины, куркуминоиды, каротиноиды, аллицин, берберин, коэнзим Q10, красный дрожжевой рис, киноа и пищевые волокна, которые могут способствовать гиполипидемическому действию вышеуказанных препаратов [5–7].

Среди нутрицевтиков особое внимание привлекают протеиногенные аминокислоты с разветвленным строением алифатической боковой цепи (лейцин, изолейцин и валин – ВСАА). Их применение снижало выраженность атеросклеротического поражения, нормализовало липидный профиль, подавляло инфильтрацию иммунными клетками, уменьшало содержание провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и фактора привлечения моноцитов), а также восстанавливало нормальный состав кишечной микробиоты у гиперлипидемических мышей [8]. Употребление ВСАА снижало синтез интерлейкина-6, интерлейкина-8 и циклооксигеназы-2, а также способствовало сохранению длины теломер в активированных липополисахаридом макрофагах и в опухолевых клетках [9]. Добавление ВСАА усиливало синтез альбумина в первичных культурах гепатоцитов [10] и у крыс с повреждением печени [11]. Недавние мета-анализы подтвердили эффективность применения ВСАА для повышения уровня альбумина крови у пациентов с циррозом печени, раком печени и другими заболеваниями печени, требующими проведения оперативных вмешательств [12]. Кардиопротективные свойства альбумина включают связывание избытка свободных жирных кислот [13], ионизированного кальция [14] и свободных радикалов [15], подавление синтеза цитокинов [16], ингибирование агрегации тромбоцитов [17], а также различные антикоагулянтные эффекты – снижение прочности сгустка крови, замедление его формирования и повышение актив-

ности антитромбина [17]. Низкая концентрация альбумина в крови была ассоциирована с повышенным риском венозной тромбоэмболии [18], инфаркта миокарда [18], инсульта [18] и смерти от БСК [19]. Таким образом, ВСАА служат важными субстратами для синтеза альбумина в печени [10, 11], поэтому контролируемый дополнительный прием ВСАА может опосредованно реализовывать часть кардиопротективных эффектов альбумина и влиять на сердечно-сосудистый риск за счет изменения альбумин-зависимых механизмов и общего метаболического статуса.

Препараты магния, включая цитрат магния (MgCit), продемонстрировали определенный потенциал в ингибировании кальцификации артерий у крыс с аденин-индуцированной хронической почечной недостаточностью [20], вероятно, за счет снижения секреции паратиреоидного гормона [21] и проявления противовоспалительного действия, отражаемого снижением уровня С-реактивного белка [22] и фактора некроза опухоли α [23]. Дополнительное употребление магния улучшало эндотелий-зависимую вазодилатацию [24], снижало артериальное давление [25], уменьшало содержание липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [26] и повышало содержание липопротеинов высокой плотности [26], тем самым снижая сердечно-сосудистый риск [27]. В то же время гипомагниемия была ассоциирована с более высоким риском смерти от БСК у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [28]. Благоприятные эффекты магния могут объясняться его антагонизмом в отношении ионизированного кальция, избыток которого связан с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта [29], а также смерти от БСК [30]. В совокупности эти данные указывают на потенциальную пользу ВСАА и магния для профилактики атеросклероза и снижения сердечно-сосудистого риска.

Ранее было показано, что метаболизм ВСАА [31, 32] и реакция на дополнительное употребление ВСАА и магния [33, 34] у мужчин и женщин имеют некоторые различия, вероятно, вследствие влияния уровня эстрогенов на абсорбцию и распределение магния [35] и катаболизм ВСАА [36]. Содержание ВСАА в сыворотке крови сильнее коррелировало с индексом массы тела у мужчин и с окружностью талии и отношением талии к росту у женщин [32]. В аналогичных исследованиях добавки ВСАА в большей степени снижали восприятие усталости при физических тренировках у женщин, тогда как у мужчин преимущественно наблюдался прирост силы [33]. Употребление препаратов магния оказывало более выраженное влияние на минеральную плотность костей у женщин, чем у мужчин [34]. Данные результаты подчеркивают необходимость учета гендерных различий при изучении эффектов ВСАА и препаратов магния.

Учитывая, что при контролируемом дополнительном приеме ВСАА способны улучшать липидный и воспалительный профиль, стимулировать синтез альбумина и других сывороточных белков, а также уменьшать атеросклеротическое поражение у гиперлипидемических животных, можно предположить их влияние на формирование кальципротеиновых частиц (КПЧ) – комплексов аморфного фосфата кальция с белками плазмы, формирующихся в организме при нарушении минерального гомеостаза крови. В совокупности эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что пероральный прием ВСАА и цитрата магния может изменять концентрацию КПЧ в циркулирующей крови. С учетом потенциальных антиатеросклеротических эффектов ВСАА и анти-кальцификационных эффектов препаратов магния целью данного исследования стала оценка их воздействия на концентрацию КПЧ в крови гиперлипидемических (АроЕ-нокаутных) мышей при пероральном приеме ВСАА и MgCit, а также в крови пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) при добавлении MgCit *ex vivo*.

Материалы и методы

В работе были использованы самцы и самки АроЕ-нокаутных мышей массой 15–25 г, предоставленные виварием отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» ($n = 270$). Животные содержались в отдельных полипропиленовых клетках (по одной мыши на клетку), высланных древесной стружкой, и имели свободный доступ к воде и корму (стандартный рацион для лабораторных мышей с содержанием сырого жира 6%). На протяжении всего эксперимента поддерживались стандартные условия содержания: температура воздуха 24 ± 1 °С, относительная влажность $55 \pm 10\%$, 12-часовой цикл света и темноты. Состояние здоровья животных контролировалось ежедневно. Рандомизация при распределении животных по экспериментальным группам и клеткам не проводилась. Специальные критерии включения или исключения отсутствовали. Все процедуры проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных научных целей (Страсбург, 1986 г.) и были утверждены Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 8/1, дата утверждения – 03 июля 2025 г.).

В качестве вмешательства использовалось добавление в питьевую воду ВСАА (55 мг/сут, что

эквивалентно 13,5 г/сут для человека) или цитрата магния (MgCit; 1,85 мг/сут, что эквивалентно 450 мг/сут для человека). Контрольные животные получали питьевую воду без вышеуказанных препаратов. Доза ВСАА соответствовала средней величине рекомендуемого диапазона (от 5 до 20 г/сут), а доза MgCit – рекомендуемому диапазону суточного потребления магния (от 400 до 450 мг/сут). Для компенсации объема непотребленной воды дозы обеих добавок были увеличены приблизительно на 10%. Воду (и с препаратами, и без них) заменяли каждые 5 дней.

Для определения оптимального возраста начала терапии было проведено три независимых эксперимента, в которых лечение начинали в возрасте 1, 3 и 6 месяцев. Каждый эксперимент включал 90 мышей, равномерно распределенных по группам: 30 животных в контрольной группе, 30 животных, получавших ВСАА, 30 животных, получавших MgCit. Для оценки гендерных различий в ответе на ВСАА и MgCit каждая группа включала равное количество самцов и самок (всего по 45 самцов и 45 самок, по 15 животных каждого пола в каждой группе). Таким образом, общее количество животных составило 270 ($n = 90$ в каждой терапевтической группе), включая 135 самцов ($n = 45$ в каждой группе) и 135 самок ($n = 45$ в каждой группе). К моменту завершения эксперимента (возрасту в 12 месяцев) выжили 222 мыши (82,2%). На временной точке в 12 месяцев животным внутривенно (в хвостовую вену) вводили гепарин (170 мкл, 30 МЕ/мл) для предотвращения свертывания крови. После этого проводили эвтаназию путем забора крови из правой почечной вены под ингаляционным наркозом (1% изофлуран, CAS 26675-46-7, Laboratorios Karizoo).

Для оценки влияния MgCit на формирование КПЧ у пациентов с БСК была собрана свежая сыворотка крови у пациентов с ИМпСТ ($n = 27$), госпитализированных в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Исследование проводилось в соответствии с международными принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и последней редакцией Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 8/1, дата утверждения – 03 июля 2025 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие после получения полного объяснения целей и процедур работы.

К 80 мкл сыворотки крови добавляли 50 мкл CaCl_2 (+2 ммоль/л) и 50 мкл $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (+2 ммоль/л), после чего добавляли 20 мкл солевого раствора цитрата магния 3-основного 9-водного

(итоговая концентрация 80 мг/мл или 130 ммоль/л, 63067, Sigma-Aldrich) и инкубировали получившуюся смесь на термошейкере при 37 °С в течение 10 минут. Всего было сформировано 3 экспериментальные группы: 1) без вышеуказанных растворов CaCl₂ и Na₂HPO₄*12H₂O и добавления цитрата магния или альбумина; 2) с растворами CaCl₂ и Na₂HPO₄*12H₂O без добавления цитрата магния или альбумина; 3) с растворами CaCl₂ и Na₂HPO₄*12H₂O и добавлением цитрата магния. Всего в данный анализ было включено 27 пациентов, для каждого из которых выполнялись все указанные условия моделирования (всего 81 измерение).

Сыворотку крови мышей и пациентов с ИМпСТ получали посредством центрифугирования крови при 3 000 × g в течение 10 минут (СМ-6М, ЕЛМІ). С целью прямой детекции (определения исходной концентрации) КПЧ в сыворотке крови использовали флюоресцентно меченный бисфосфонат OsteoSense 680EX (NEV10020EX, Perkin-Elmer), тропный к фосфату кальция, и липофильный флюоресцентный краситель РКН67 (MIDI67-1КТ, Sigma-Aldrich), связывающийся с липидами. Такое сочетание красителей позволило надежно дифференцировать КПЧ от имеющих схожий спектр диаметров (200–1000 нм) внеклеточных мембранных везикул. Кроме того, флюоресцентный спектр данных красителей не перекрывается, что позволило избавиться от настройки компенсации на проточном цитометре и достичь максимальной точности результатов. После разморозки сыворотку крови мышей и пациентов с ИМпСТ центрифугировали при 3 500 × g в течение 5 минут (Microfuge 20R, Beckman Coulter), после чего аккуратно отбирали надосадок без криопреципитата и переносили его в новые пробирки с номером исследуемой мыши или пациента. Для образцов сыворотки мышей 15 мкл надосадка дополнительно разводили в соотношении 1:5 в дважды отфильтрованном через поры диаметром 220 нм Tris-буферном растворе (TBS, pH 7,4), затем образцы вновь центрифугировали для осаждения нецелевого крупного дебриса при 10 000 × g в течение 15 минут при 4 °С. Из полученных 75 мкл смеси отбирали 66,8 мкл надосадка для дальнейшего окрашивания. Для образцов сыворотки пациентов данный этап разведения не выполняли: из исходных 200 мкл реакционной смеси (80 мкл сыворотки + 50 мкл раствора CaCl₂ + 50 мкл раствора Na₂HPO₄*12H₂O и 20 мкл исследуемого раствора) сразу отбирали 66,8 мкл для окрашивания. Для дальнейшего окрашивания 66,8 мкл надосадка смешивали с 83,5 мкл флюоресцентного меченного бисфосфоната OsteoSense 680EX, тропного к фосфату кальция (предварительно разведенного в соотношении 1:75 в вышеуказанном Tris-буферном растворе) и инкубировали в течение 50 минут в темноте при 4°С. По истечении времени инкубации в

пробирку добавляли 8,3 мкл флюоресцентного красителя РКН67 (липофильный краситель, тропный к внеклеточным везикулам, имеющим аналогичную с КПЧ размерность), предварительно растворенного в вышеуказанном Tris-буферном растворе в соотношении 1:100, с дальнейшим ресуспендированием и инкубацией в течение 10 минут при 4 °С.

Анализ образцов проводили на проточном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter), оснащенном тремя лазерами (405, 488, 638 нм) и позволяющим детектировать частицы диаметром до 200 нм. В качестве отмывочной жидкости использовали ультрафильтрованную бидистиллированную воду. Для детекции флюоресцентного красителя OsteoSense 680EX применяли лазер с длиной волны 638 нм (фильтр 712/25 BP), для детекции РКН67 – лазер с длиной волны 488 нм (фильтр 525/40 BP). В качестве положительного контроля для установки напряжения каналов флюоресценции использовали искусственно синтезированные КПЧ. В качестве отрицательного контроля (холостые пробы) для установки напряжения каналов флюоресценции и ежедневной проверки сходимости показаний прибора использовали рабочие растворы обоих указанных флюоресцентных красителей, смешанные с чистым Tris-буферным раствором без внесения сыворотки пациентов, а также сыворотку крови пациентов без внесения флюоресцентных красителей. КПЧ детектировались как OsteoSense 680EX-положительные РКН67-отрицательные события.

Целевой гейт событий устанавливали по логарифмической шкале гистограммы FSC-H/SSC-H. Далее гейт переносили на гистограммы РКН67/SSC-H, OsteoSense 680EX/SSC-H и РКН67/OsteoSense 680EX. По холостой пробе РКН67/OsteoSense 680EX устанавливали отсекающие гейты и дискриминирующую сетку для разделения положительных и отрицательных событий. Для сбора событий устанавливали минимальную скорость 10 мкл/мин, что позволяло минимизировать детекцию ложноположительных «засвеченных частиц». С целью максимальной стабилизации сигнала начало записи событий осуществляли через 30 секунд после загрузки образца в проточный цитометр. Длительность регистрации событий в каждом образце составила 2 минуты, что позволило собрать достаточное количество (не менее 10 000) событий и достоверно измерить концентрацию КПЧ в образце. Для повышения точности анализа все измерения проводили трижды. Таким образом, итоговая формула для расчета концентрации КПЧ (в пересчете на 1 мкл) имела следующий вид: для мышей – (значение 1 + значение 2 + значение 3) / 3 / 20 × 14,22; для пациентов – (значение 1 + значение 2 + значение 3) / 3 / 20 × 5,925. Коэффициенты разведения (14,22 для сыворотки мышей и 5,925 для сыворотки людей) были рассчитаны исходя из суммарного

соотношения объемов исходной сыворотки, добавленных растворов и используемых красителей на стадии инкубации. Стабильность измерений оценивали с помощью графика зависимости SSC-H от времени. Для исключения кросс-контаминации между различными образцами после анализа каждого образца дважды выполняли короткую промывку прибора (функция Backflush).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Межгрупповые различия в исследовании на мышях анализировали при помощи критерия Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна. Межгрупповые различия в исследовании на пациентах с ИМПСТ анализировали при помощи критерия Фридмана с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна. Значения p менее 0,05 (вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу в менее чем 5%) признавали статистически значимыми.

Результаты

В рамках данного исследования было проведено три независимых эксперимента, в которых употребление ВСАА (55 мг/сут, что соответствует аналогичной дозе для человека в 13,5 г/сут) или MgCit (1,85 мг/сут, что соответствует аналогичной дозе для человека в 450 мг/сут) ApoE-нокаутными мышами начиналось в возрасте 1, 3 или 6 месяцев. В возрасте 12 месяцев мыши были выведены из эксперимента с последующим измерением концентрации КПЧ в их сыворотке крови. Показатели выживаемости оказались сопоставимыми между самцами (113/135; 83,7%) и самками (109/135; 80,8%; $p = 0,52$). В контрольной, ВСАА- и MgCit-группах до конца наблюдения дожили соответственно 78/90 (86,7%), 76/90 (84,4%) и 68/90 (75,5%) животных ($p = 0,12$). Эти различия не были статистически значимыми между самцами и самками: контроль: 41/45 (91,1%) и 37/45 (82,2%), $p = 0,21$; ВСАА: 39/45 (86,7%) и 37/45 (82,2%), $p = 0,56$; MgCit: 33/45 (73,3%) и 35/45 (77,8%), $p = 0,63$.

Пероральное употребление ВСАА и цитрата магния не приводило к устойчивому снижению концентрации КПЧ в сыворотке крови ApoE-нокаутных мышей вне зависимости от их пола. Медиана и межквартильный интервал концентрации КПЧ на 1 мкл сыворотки крови (КПЧ/мкл) в контрольной группе составили 750,2 (490 – 1144), в группе ВСАА – 755,6 (471 – 1004, $p = 0,99$), в группе MgCit – 886 (465 – 1477, $p = 0,54$, рис. 1). Среди самцов в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 973 (610 – 1664), в группе ВСАА – 940 (578 – 1448, $p = 0,99$), в группе MgCit – 1217 (741 – 2059, $p = 0,24$, рис. 1). Среди

самок в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 644 (353 – 867), в группе ВСАА – 628 (352 – 824, $p = 0,99$), в группе MgCit – 559 (411 – 1047, $p = 0,99$, рис. 1).

При начале терапии в возрасте 1 месяца в контрольной группе медиана и межквартильный ин-

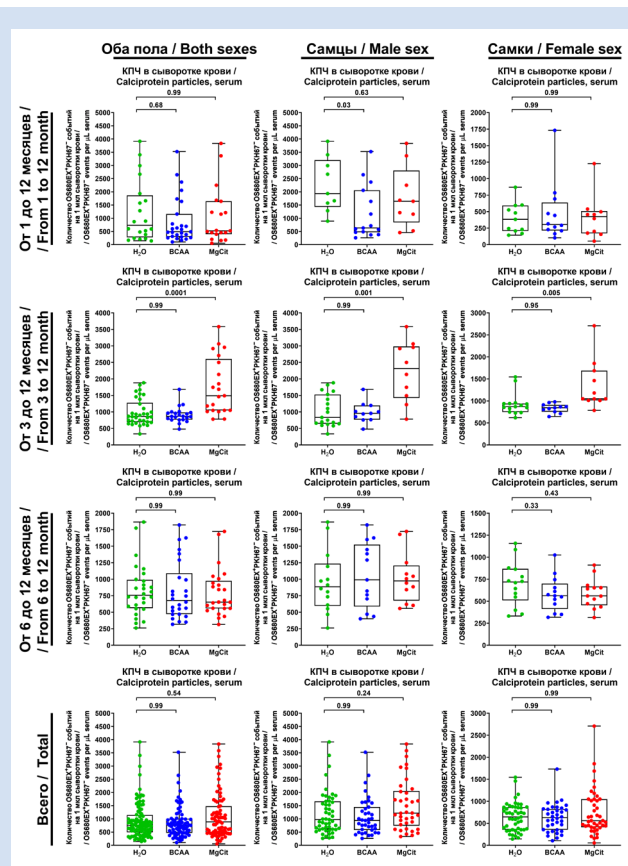


Рисунок 1. Измерение концентрации кальципротеиновых частиц (КПЧ) в сыворотке крови ApoE-нокаутных мышей, получавших ВСАА (55 мг/сут, что эквивалентно 13,5 г/сут для человека) или цитрат магния (MgCit; 1,85 мг/сут, что эквивалентно 450 мг/сут для человека в возрасте с 1 до 12 месяцев (продолжительность терапии – 11 месяцев), в возрасте с 3 до 12 месяцев (9 месяцев терапии) и в возрасте с 6 до 12 месяцев (6 месяцев терапии). На нижней панели представлена совокупная выборка всех животных. Зеленые точки обозначают мышей контрольной группы (H₂O), синие точки – мышей, получавших ВСАА, красные точки – мышей, получавших MgCit. Каждая точка на диаграмме соответствует индивидуальному измерению, выполненному у одной мыши. «Усы» обозначают диапазон значений; границы прямоугольников – 25–75-й процентиля; центральные линии – медиану. Значения p указаны над блоками диаграммы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием критерия Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна

Figure 1. Measurement of calciprotein particles in the serum of ApoE-knockout mice treated with BCAA (55 mg/day, which corresponds to a human equivalent dose of 13.5 g/day) or MgCit (1.85 mg/day, which corresponds to a human equivalent dose of 450 mg/day) from 1 to 12 months of age (11-month treatment duration), from 3 to 12 months of age (9-month treatment duration), or from 6 to 12 months of age (6-month treatment duration). Combined analysis of pooled sample is provided at the bottom. Green, blue, and red dots correspond to mock (H₂O), BCAA, and MgCit-treated mice, respectively. Each dot on the plots represents a measurement from one mouse. Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th–75th percentiles, and centre lines indicate the median. p values are provided above boxes, Kruskal–Wallis test with Dunn's multiple comparisons test

тервал КПЧ/мкл составили 736 (279 – 1866), в группе ВСАА – 490 (293 – 1160, $p = 0,68$), в группе MgCit – 524 (396 – 1644, $p = 0,99$, рис. 1 и рис. 2). Среди самцов в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 1934 (1430 – 3199), в группе ВСАА – 633 (468 – 2058, $p = 0,03$), в группе MgCit – 1644 (840 – 2808, $p = 0,63$, рис. 1 и рис. 2). Среди самок в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили

383 (208 – 594), в группе ВСАА – 304 (215 – 638, $p = 0,99$), в группе MgCit – 426 (171 – 508, $p = 0,99$, рис. 1 и рис. 2).

При начале терапии в возрасте 3 месяца в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 862 (694 – 1278), в группе ВСАА – 868 (764 – 986, $p = 0,99$), в группе MgCit – 1491 (1048 – 2605, $p = 0,0001$, рис. 1 и рис. 3). Среди самцов в контрольной группе медиана и

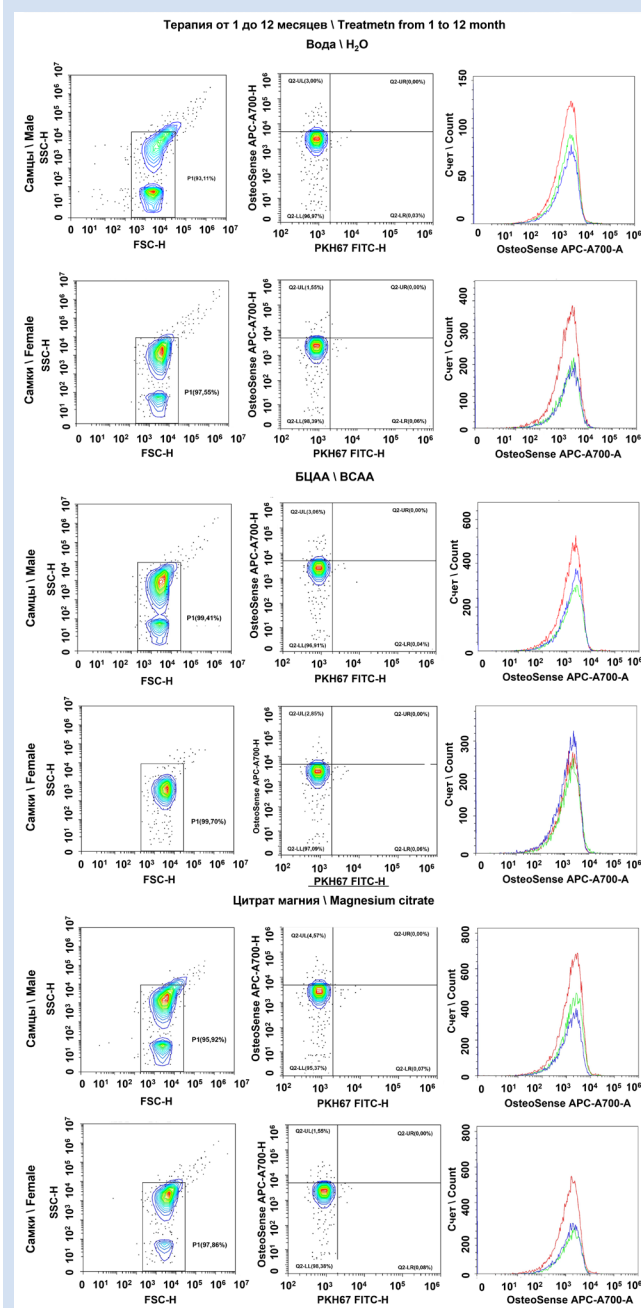


Рисунок 2. Репрезентативные проточно-цитометрические графики, отражающие долю КПЧ (OsteoSense 680EX–положительных РКН67–отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КПЧ между тремя различными образцами (справа) при начале терапии ВСАА и MgCit в возрасте 1 месяца

Figure 2. Representative flow cytometry plots illustrating the proportion of CPPs (OsteoSense 680EX–positive, PKH67–negative events; left), the size distribution of these events (center), and the reproducibility of CPP detection across three independent samples (right) in ApoE-knockout mice receiving BCAA or MgCit supplementation initiated at 1 month of age

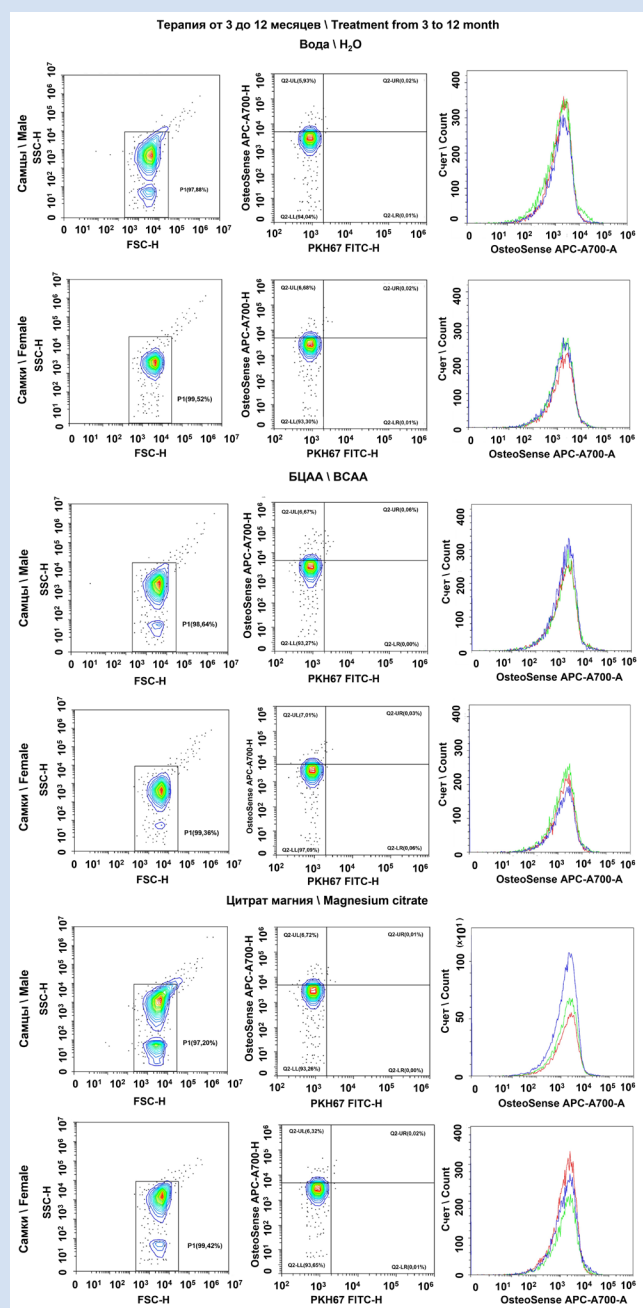


Рисунок 3. Репрезентативные проточно-цитометрические графики, отражающие долю КПЧ (OsteoSense 680EX–положительных РКН67–отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КПЧ между тремя различными образцами (справа) при начале терапии ВСАА и MgCit в возрасте 3 месяцев

Figure 3. Representative flow cytometry plots illustrating the proportion of CPPs (OsteoSense 680EX–positive, PKH67–negative events; left), the size distribution of these events (center), and the reproducibility of CPP detection across three independent samples (right) in ApoE-knockout mice receiving BCAA or MgCit supplementation initiated at 3 months of age

межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 834 (642 – 1528, в группе ВСАА – 957 (766 – 1196, $p = 0,99$), в группе MgCit – 2318 (1423 – 2984, $p = 0,001$, рис. 1 и рис. 3). Среди самок в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 870 (748 – 941), в группе ВСАА – 844 (756 – 909, $p = 0,95$), в группе MgCit – 1049 (1012 – 1687, $p = 0,005$, рис. 1 и рис. 3).

При начале терапии в возрасте 6 месяцев в кон-

трольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 756 (562–991), в группе ВСАА – 678 (470–1 091, $p = 0,99$), в группе MgCit – 654 (558–975, $p = 0,99$, рис. 1 и рис. 4). Среди самцов в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 885 (596–1 236), в группе ВСАА – 990 (587–1 524, $p = 0,99$), в группе MgCit – 975 (675–1 208, $p = 0,99$, рис. 1 и рис. 4). Среди самок в контрольной группе медиана и межквартильный интервал КПЧ/мкл составили 718 (510–868), в группе ВСАА – 562 (412–700, $p = 0,33$), в группе MgCit – 560 (454–667, $p = 0,43$, рис. 1 и рис. 4). Таким образом, наблюдаемые изменения концентрации КПЧ при приеме ВСАА и MgCit носили скорее стохастический, чем устойчивый характер (снижение концентрации КПЧ у самцов при начале употребления ВСАА в возрасте 1 месяца, повышение концентрации КПЧ у самцов и

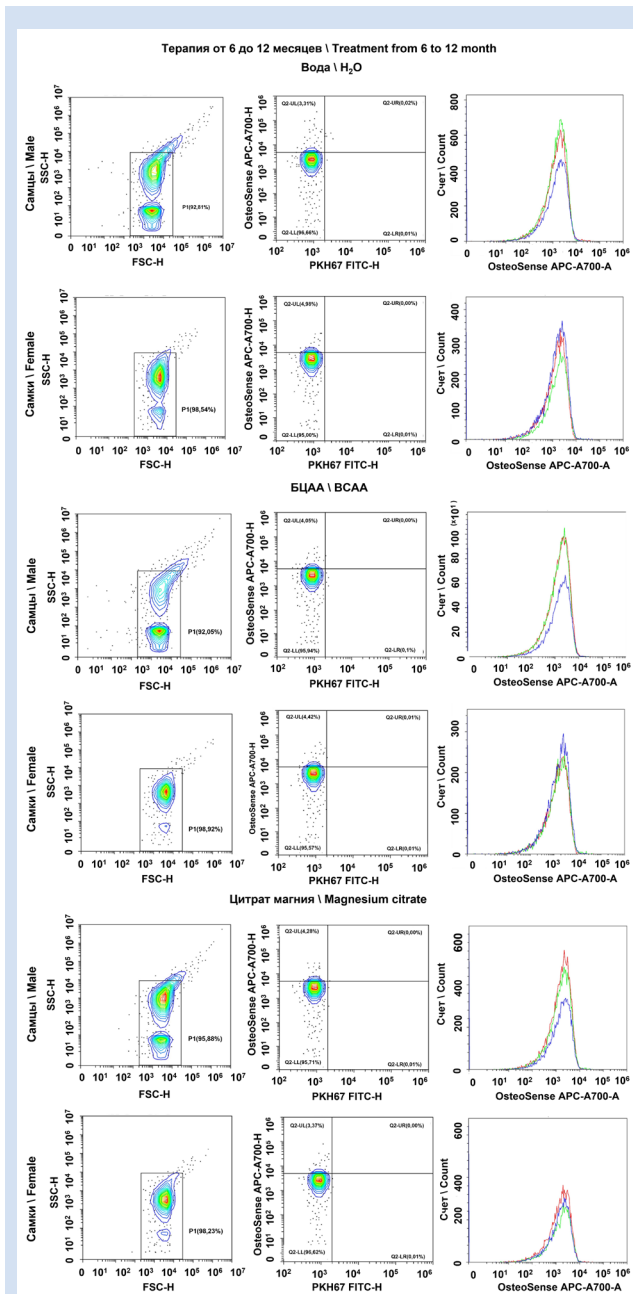


Рисунок 4. Репрезентативные проточно-цитометрические графики, отражающие долю КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КПЧ между тремя различными образцами (справа) при начале терапии ВСАА и MgCit в возрасте 6 месяцев

Figure 4. Representative flow cytometry plots illustrating the proportion of CPPs (OsteoSense 680EX-positive, PKH67-negative events; left), the size distribution of these events (center), and the reproducibility of CPP detection across three independent samples (right) in ApoE-knockout mice receiving BCAA or MgCit supplementation initiated at 6 months of age

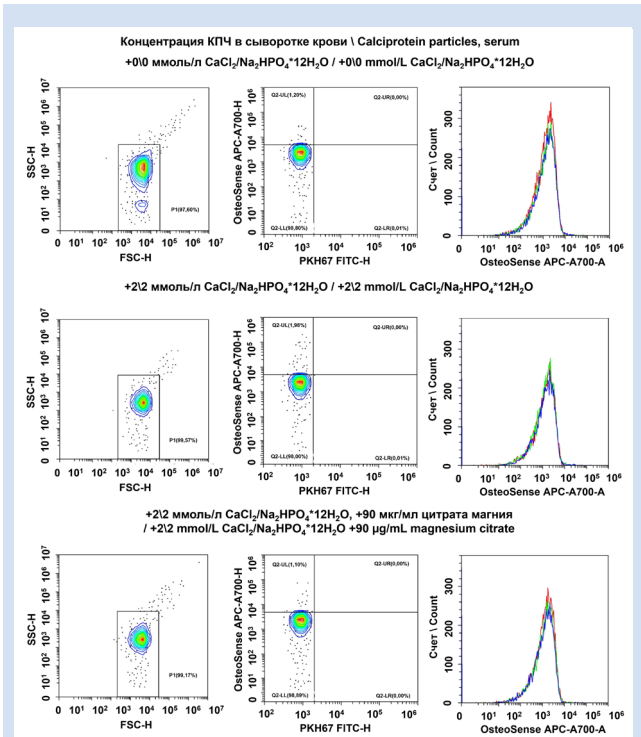


Рисунок 6. Репрезентативные проточно-цитометрические графики, отражающие долю КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КПЧ между тремя различными образцами (справа) в контрольной сыворотке крови пациентов с ИМ-пСТ без ее перенасыщения CaCl₂ и Na₂HPO₄*12H₂O, в сыворотке крови этих же пациентов после ее перенасыщения CaCl₂ и Na₂HPO₄*12H₂O и добавления MgCit

Figure 6. Representative flow cytometry plots illustrating the proportion of CPPs (OsteoSense 680EX-positive, PKH67-negative events; left), the size distribution of these events (center), and the reproducibility of CPP detection across three independent samples (right) in the control serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) without supersaturation with CaCl₂ and Na₂HPO₄*12H₂O, in the serum of the same patients after supersaturation with CaCl₂ and Na₂HPO₄*12H₂O, and in the serum of the same patients after supersaturation with CaCl₂ and Na₂HPO₄*12H₂O followed by the addition of MgCit

самок при начале употребления ВСАА в возрасте 3 месяцев).

Добавление MgCit к перенасыщенной солями кальция и фосфора (+2 ммоль/л CaCl₂ и +2 ммоль/л Na₂HPO₄*12H₂O) сыворотке крови 27 пациентов с ИМпСТ приводило к статистически значимому снижению концентрации КПЧ (рис. 5 и рис. 6). Медиана и межквартильный интервал концентрации КПЧ на 1 мкл сыворотки крови (КПЧ/мкл) в перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке крови с MgCit и без MgCit соответственно составили 72 (50–87) и 80 (57–96), а в контрольной сыворотке крови без перенасыщения ионами кальция и фосфора – 77 (70–90) КПЧ/мкл (рис. 5 и рис. 6). При этом добавление MgCit к сыворотке крови, перенасыщенной ионами кальция и фосфора, приводило к снижению концентрации КПЧ в 74% случаев (20/27), а в 81% случаев (22/27) концентрация КПЧ снижалась даже более, чем в сыворотке без перенасыщения ионами кальция и фосфора (рис. 5 и рис. 6).

Обсуждение

Рандомизированные клинические исследования и мета-анализы показали, что прием ВСАА обладает рядом благоприятных эффектов, стимулируя синтез белка [37] и уменьшая болезненность в мышцах [38], а также предотвращая мышечную атрофию [39] у пожилых лиц и пациентов с циррозом печени, страдающих гипоальбуминемией. Ряд исследований также продемонстрировал, что прием ВСАА повышает выживаемость у мышей [40] и продолжительность жизни у человека [41], в частности, у пациентов с циррозом печени [42]. Препараты магния, включая цитрат магния (MgCit), также продемонстрировали эффективность в улучшении качества жизни у взрослых с хроническим стрессом [43], а также у пациентов с клинической депрессией [44] и сахарным диабетом 2 типа [45], что может быть обусловлено их противовоспалительными свойствами [46].

Низкий уровень альбумина крови, синтез кото-

рого стимулируется приемом ВСАА [10, 11], связан с риском венозных тромбозных осложнений [18], инфаркта миокарда и инсульта [18] и смерти от БСК [19]. По аналогии с альбумином, сниженный уровень магния в сыворотке крови был ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [47], ишемической болезни сердца [48], инфаркта миокарда и инсульта [49] и смерти от БСК [28]. В данном исследовании был оценен потенциал ВСАА (55 мг/сут, что соответствует аналогичной дозе для человека в 13,5 г/сут) и MgCit (1,85 мг/сут, что соответствует аналогичной дозе для человека в 450 мг/сут) в снижении концентрации КПЧ в крови гиперлипидемических (ApoE-нокаутных) мышей. В соответствии с современными руководствами по проведению исследований на животных, предусматривающими равное количество самцов и самок [50], а также с учетом эстроген-зависимых эффектов ВСАА [31–36] и препаратов магния [34, 35], в данном исследовании был проведен и объединенный, и гендерно-специфичный анализ. Кроме того, было исследовано влияние начала терапии (в возрасте 1, 3 и 6 месяцев, что соответствует 16–19, 20–34 и 35–44 годам у человека) на ее исход в 12-месячном возрасте (что соответствует 60–74 годам у человека).

В данном исследовании было установлено отсутствие устойчивого влияния ВСАА и MgCit на концентрацию КПЧ в сыворотке крови ApoE-нокаутных мышей, однако при этом добавление MgCit к сыворотке крови пациентов с ИМпСТ, перенасыщенной ионами кальция и фосфора, приводило к снижению концентрации КПЧ в 74% случаев (20/27), а в 81% случаев (22/27) концентрация КПЧ снижалась даже более, чем в сыворотке без перенасыщения ионами кальция и фосфора. Таким образом, можно предположить терапевтический эффект MgCit, обладающего определенным хелатирующим действием и растворяющим циркулирующие в крови КПЧ. Полученные результаты указывают на обоснованность проведения рандомизированных кон-

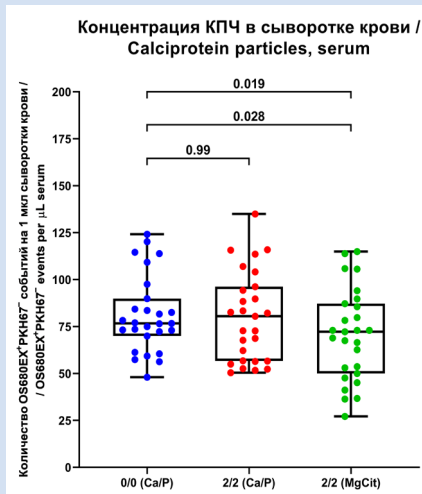


Рисунок 5. Измерение концентрации КПЧ после добавления цитрата магния (MgCit; +90 мкг/мл) в свежую сыворотку пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). Синие, красные и зеленые точки на графиках соответствуют контрольной сыворотке, перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке (+2 ммоль/л CaCl₂ и +2 ммоль/л Na₂HPO₄*12H₂O) и перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке после добавления цитрата магния (MgCit). Каждая точка на диаграмме соответствует индивидуальному измерению, выполненному у одного пациента. «Усы» обозначают диапазон значений; границы прямоугольников – 25–75-й процентиля; центральные линии – медиану. Значения *p* указаны над блоками диаграммы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием критерия Фридмана с поправкой на множественные сравнения по критерию Данна **Figure 5.** Measurement of calciprotein particles following the addition of MgCit (+90 μg/mL) to the fresh serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Blue, red, and green dots correspond to control serum, Ca/P-supersaturated (+2 mmol/L CaCl₂ and +2 mmol/L Na₂HPO₄*12H₂O) serum, and MgCit-treated Ca/P-supersaturated serum, respectively. Each dot on the plots represents a measurement from one patient. Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th–75th percentiles, and centre lines indicate the median. *p* values are provided above boxes, Friedman test with Dunn's multiple comparisons test

тролируемых исследований, направленных на проверку антикальцифицирующего действия MgCit.

Проведенные ранее исследования показали, что прием ВСАА снижает площадь атеросклеротических поражений у ApoE-нокаутных мышей, предположительно за счет уменьшения содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, снижения выделения провоспалительных цитокинов, подавления миграции макрофагов и усиления экскреции желчных кислот [8]. Аналогично, пероральное введение магния ApoE-нокаутным мышам сопровождалось уменьшением площади бляшек и снижением содержания общего холестерина и триглицеридов [51]. В предыдущих исследованиях склонность сыворотки крови к преципитации КПЧ была ассоциирована с развитием инфаркта миокарда [52, 53] и смерти от БСК [54] независимо от коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска, включая скорость клубочковой фильтрации [52–54], с инфарктом миокарда и инсультом у пациентов с хронической болезнью почек (2–4 стадии) [55], а также со смертностью от БСК после трансплантации почки [56]. Кроме того, склонность сыворотки крови к преципитации КПЧ также была ассоциирована с прогрессированием кальцинирующего аортального стеноза [57], кальцификацией коронарных артерий [58] и кальцификацией аорты [59], а также с тяжелым течением эластической псевдоксантомы, сопровождающейся ускоренной кальцификацией кровеносных сосудов [60].

К преимуществам нашего исследования следует отнести равное количество самцов и самок среди экспериментальных животных (что позволило выявить гендерные различия в эффективности ВСАА и MgCit), а также сравнение эффективности приема данных препаратов в зависимости от возраста начала терапии (1, 3 и 6 месяцев), что позволило показать преимущества раннего начала терапии (1–3 месяца, соответствующие 16–34 годам у человека) по сравнению с поздним (6 месяцев, ≥ 35 лет у человека). Достаточная статистическая мощность была обеспечена за счет больших выборок (135 мышей каждого пола, 90 на группу лечения, 90 на каждый срок начала терапии) и высокой доли выживших к 12-месячной точке анализа (222 из 270, $\approx 82\%$). С целью приближения экспериментальной модели к клинической картине гиперлипидемии без чрезмерного повышения содержания атерогенных фракций липидов в данном исследовании сознательно не была использована диета с высоким содержанием жиров ($\leq 6\%$). Выбранные дозировки соответствовали рекомендуемым для человека (ВСАА 4–20 г/сут, в среднем 12–14 г/сут; MgCit ≈ 400 –450 мг/сут), и были несколько завышены ($\approx 10\%$) для компенсации неполного потребления питьевой воды с вышеуказанными препаратами.

Результаты исследования могут быть воспроизведены на другой линии гиперлипидемических мышей (например, Ldlr-нокаутных), с использованием богатой жирами диеты ($\approx 22\%$ жира), либо с использованием более ранней конечной точки (9 месяцев, что соответствует 45–59 годам у человека), что может повысить чувствительность животной модели в сравнении с 12-месячной конечной точкой, примененной в данном исследовании. Кроме того, различные формы магния могут обладать разной эффективностью в снижении концентрации КПЧ в крови, что также требует проверки. Такие исследования могут включать широкий спектр пациентов, не ограничиваясь БСК и хронической болезнью почек. Еще одним возможным направлением является изучение эффективности ВСАА и MgCit у гиперлипидемических мышей с сопутствующими состояниями – хронической болезнью почек (например, после частичной нефрэктомии), ожирением или сахарным диабетом. Ограничением исследования является отсутствие расширенного биохимического анализа (например, уровней эстрогенов и андрогенов) вследствие малого объема сыворотки у мышей, однако этот недостаток может быть устранен в последующих работах. Вероятно, в последующем также потребуются изучение влияния ВСАА и препаратов магния на уровни железа, цинка и других электролитов как у самцов, так и у самок гиперлипидемических мышей. Тем не менее, оба вида терапии считаются относительно безопасными и не вызывают значимых побочных эффектов при соблюдении рекомендуемых дозировок.

Заключение

Пероральное употребление ВСАА и MgCit гиперлипидемическими (ApoE-нокаутными) мышами не оказывает влияния на концентрацию КПЧ в сыворотке крови, однако добавление MgCit к перенасыщенной ионами кальция и фосфора сыворотке крови пациентов с ИМпСТ приводит к статистически значимому снижению концентрации КПЧ. Таким образом, можно предположить потенциальную полезность MgCit для снижения циркуляции КПЧ в крови после выполнения ими своей физиологической функции (агрегации избыточного кальция и фосфора).

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Канонькина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Кондратьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Тюрина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Агаларян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин яв-

ляется научный редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Россий-

ского научного фонда № 22-15-00107-П «Патологические последствия и молекулярные механизмы воздействия кальций-фосфатных бионов (кальци-протеиновых частиц) на форменные элементы крови» (продление), <https://rscf.ru/project/22-15-00107/>

Информация об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Кондратьев Егор Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-1834-6045

Тюрина Арина Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-6293-6974

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-358X

Агаларян Сусанна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-6021-4798

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Information Form

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Kondratiev Egor A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-1834-6045

Tyurina Arina E., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-6293-6974

Lazebnaya Anastasia I., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Poddubnyak Alena O., Technician, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-358X

Agalaryan Susanna A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-6021-4798

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

ШДК – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТАЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛАИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDK – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAY – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TAE – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LAI – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAO – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ASA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAG – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nielsen RV, Fuster V, Bundgaard H, Fuster JJ, Johri AM, Kofoed KF, Douglas PS, Diederichsen A, Shapiro MD, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Lindholt JS, MacRae C, Yuan C, Newby DE, Urbina EM, Bergström G, Ridderstråle M, Budoff MJ, Böttcher M, Raitakari OT, Hansen TH, Näslund U, Sillesen H, Eldrup N, Ibanez B. Personalized Intervention Based on Early Detection of Atherosclerosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2024 May 28;83(21):2112-2127. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.053..
- McPherson R, Adrean N, Sharma A. Medications for Lipid Control: Statins vs New-er Drugs. *Can J Cardiol.* 2024 Aug;40(8S):S26-S34. doi: 10.1016/j.cjca.2024.05.004.
- Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(34):3198-3208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.
- Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Sep 24:S0735-1097(25)07428-5. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
- Moss JW, Ramji DP. Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(9):513-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016.103.
- Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Ni-kolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablik M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
- Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173.
- Li Z, Zhang R, Mu H, Zhang W, Zeng J, Li H, Wang S, Zhao X, Chen W, Dong J, Yang R. Oral Administration of Branched-Chain Amino Acids Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting the Inflammatory Response and Regulating the Gut Microbiota in ApoE-Deficient Mice. *Nutrients.* 2022;14(23):5065. doi: 10.3390/nu14235065.
- Lee JH, Park E, Jin HJ, Lee Y, Choi SJ, Lee GW, Chang PS, Paik HD. Anti-inflammatory and anti-genotoxic activity of branched chain amino acids (BCAA) in lipo-polysaccharide (LPS) stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Sci Biotechnol.* 2017;26(5):1371-1377. doi: 10.1007/s10068-017-0165-4.
- Ijichi C, Matsumura T, Tsuji T, Eto Y. Branched-chain amino acids promote albumin synthesis in rat primary hepatocytes through the mTOR signal transduction system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303(1):59-64. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00295-x.
- Ichikawa K, Okabayashi T, Shima Y, Iiyama T, Takezaki Y, Munekage M, Nami-kawa T, Sugimoto T, Kobayashi M, Mimura T, Hanazaki K. Branched-chain amino acid-enriched nutrients stimulate antioxidant DNA repair in a rat model of liver injury induced by carbon tetrachloride. *Mol Biol Rep.* 2012;39(12):10803-10. doi: 10.1007/s11033-012-1974-4.

12. Hsu YM, Kuan HC, Chen YA, Chiu CW, Chen PC, Tam KW. Effects of branched-chain amino acids supplementation on patients undergoing hepatic intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2024;131(2):276-285. doi: 10.1017/S0007114523001885.
13. Zoanni B, Brioschi M, Mallia A, Gianazza E, Eligini S, Carini M, Aldini G, Banfi C. Novel insights about albumin in cardiovascular diseases: Focus on heart failure. *Mass Spectrom Rev.* 2023;42(4):1113-1128. doi: 10.1002/mas.21743.
14. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C, Jahn-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14815-25. doi: 10.1074/jbc.M709938200.
15. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):4. doi: 10.1186/2110-5820-3-4.
16. Rennie C, Donnelly S, McGrath K. Albumin Reduces Hepatic Steatosis and Inflammation in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7156. doi: 10.3390/ijms26157156.
17. Paar M, Rossmann C, Nussold K, Wagner T, Schlagenhaut A, Leschnik B, Oetl K, Koestenberger M, Cvirn G, Hallström S. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182997. doi: 10.1371/journal.pone.0182997.
18. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants. *Scand Cardiovasc J.* 2020;54(5):280-293. doi: 10.1080/14017431.2020.1762918.
19. Thuemmler RJ, Pana TA, Carter B, Mahmood R, Bettencourt-Silva JH, Metcalf AK, Mamas MA, Potter JF, Myint PK. Serum Albumin and Post-Stroke Outcomes: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024;16(10):1486. doi: 10.3390/nu16101486.
20. Yao Z, Xu Y, Ma W, Sun XY, Jia S, Zheng Y, Liu X, Fan Y, Wang C. Magnesium Citrate Protects Against Vascular Calcification in an Adenine-induced Chronic Renal Failure Rat Model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72(6):270-276. doi: 10.1097/FJC.0000000000000590.
21. Quiñones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol.* 2019;32(1):93-100. doi: 10.1007/s40620-018-0559-2.
22. Zanforlini BM, Ceolin C, Trevisan C, Alessi A, Seccia DM, Noale M, Maggi S, Guarnieri G, Vianello A, Sergi G. Clinical trial on the effects of oral magnesium supplementation in stable-phase COPD patients. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(1):167-174. doi: 10.1007/s40520-021-01921-z.
23. Deng K, Liu J, Miao Y, Wang G, Wang X, Liu S, Yang L. The effects of magnesium and vitamin D/E co-supplementation on inflammation markers and lipid metabolism of obese/overweight population: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2025;12:1563604. doi: 10.3389/fnut.2025.1563604.
24. Darooghegi Mofrad M, Djafarian K, Mozaffari H, Shab-Bidar S. Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2018;273:98-105. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.020.
25. Argeros Z, Xu X, Bhandari B, Harris K, Touyz RM, Schutte AE. Magnesium Supplementation and Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2025;82(11):1844-1856. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25129.
26. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(5):621-633. doi: 10.1111/jhn.12454.
27. Hariri M, Sohrabi M, Gholami A. The effect of magnesium supplementation on se-rum concentration of lipid profile: an updated systematic review and dose-response meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr J.* 2025;24(1):24. doi: 10.1186/s12937-025-01085-w.
28. Liu H, Wang R. Associations between the serum magnesium and all-cause or cardiovascular mortality in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27486. doi: 10.1097/MD.00000000000027486.
29. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2021;67(1):265-275. doi: 10.1093/clinchem/hvaa245.
30. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Low Plasma Ionized Calcium Is Associated With Increased Mortality: A Population-based Study of 106 768 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e3039-e3047. doi: 10.1210/clinem/dgac146.
31. Mora S, Mann G, Adegoke OAJ. Sex differences in cachexia and branched-chain amino acid metabolism following chemotherapy in mice. *Physiol Rep.* 2024;12(8):e16003. doi: 10.14814/phy2.16003.
32. Liu K, Borreggine R, Gallart-Ayala H, Ivanisevic J, Marques-Vidal P. Serum branched-chain amino acids are mainly associated with body mass index and waist circumference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025;35(7):103880. doi: 10.1016/j.numecd.2025.103880.
33. Muscella A, Fellingine M, Marsigliante S. Sex-Based Effects of Branched-Chain Amino Acids on Strength Training Performance and Body Composition. *Sports (Basel).* 2024;12(10):275. doi: 10.3390/sports12100275.
34. Wang B, Tan X, Yao X, Zhu Z. Sex-specific differences in the association of magnesium intake with femoral neck bone mineral density among older adults. *Endocr Connect.* 2025;14(8):e250020. doi: 10.1530/EC-25-0020.
35. Mazza E, Maurotti S, Ferro Y, Castagna A, Pujia C, Sciacqua A, Pujia A, Montalcini T. Magnesium: Exploring Gender Differences in Its Health Impact and Dietary Intake. *Nutrients.* 2025;17(13):2226. doi: 10.3390/nu17132226.
36. Obayashi M, Shimomura Y, Nakai N, Jeoung NH, Nagasaki M, Murakami T, Sato Y, Harris RA. Estrogen controls branched-chain amino acid catabolism in female rats. *J Nutr.* 2004;134(10):2628-33. doi: 10.1093/jn/134.10.2628.
37. Robbins R, O'Connor JC, Cortes TM, Serra MC. Branched-Chain Amino Acids Combined with Exercise Improves Physical Function and Quality of Life in Older Adults: Results from a Pilot Randomized Controlled Trial. *Dietetics (Basel).* 2025;4(3):32. doi: 10.3390/dietetics4030032.
38. Khemtong C, Kuo CH, Chen CY, Jaime SJ, Condello G. Does Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) Supplementation Attenuate Muscle Damage Markers and Soreness after Resistance Exercise in Trained Males? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(6):1880. doi: 10.3390/nu13061880.
39. Bai GH, Tsai MC, Tsai HW, Chang CC, Hou WH. Effects of branched-chain amino acid-rich supplementation on EWGSOP2 criteria for sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2022;61(2):637-651. doi: 10.1007/s00394-021-02710-0.
40. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, Tedesco L, Dossena M, Bruttini F, Caliaro F, Corsetti G, Bottinelli R, Carruba MO, Valerio A, Nisoli E. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab.* 2010;12(4):362-372. doi: 10.1016/j.cmet.2010.08.016.
41. Zhang Y, Zhou Q, Yang R, Hu C, Huang Z, Zheng C, Liang Q, Gong R, Zhu X, Gong H, Yuan H, Chen C, Li X, Zhang N, Yang Z, Sun L. Serum branched-chain amino acids are associated with leukocyte telomere length and frailty based on residents from Guangxi longevity county. *Sci Rep.* 2020;10(1):10252. doi: 10.1038/s41598-020-67010-9.

42. van Dijk AM, Bruins Slot AS, Portincasa P, Siegerink SN, Chargin N, Verstraete CJR, de Bruijne J, Vleggaar FP, van Erpecum KJ. Systematic review with meta-analysis: Branched-chain amino acid supplementation in liver disease. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(3):e13909. doi: 10.1111/eci.13909.
43. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, Mazur A, Pickering G, Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress Health.* 2021;37(5):1000-1009. doi: 10.1002/smi.3051.
44. Moabedi M, Aliakbari M, Erfanian S, Milajerdi A. Magnesium supplementation beneficially affects depression in adults with depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Psychiatry.* 2023;14:1333261. doi: 10.3389/fpsy.2023.1333261.
45. Khalid S, Mehboob R, Bokhari SS, Ali M, Shabbir A, Mehboob K, Adnan H, Kara-mi MM, Shalabi H, Alshehri B. Comparative Efficacy of Magnesium and Potassium Towards Cholesterol and Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Single-Blinded Controlled Clinical Trial. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;7(6):e511. doi: 10.1002/edm2.511.
46. Cepeda V, Ródenas-Munar M, García S, Bouzas C, Tur JA. Unlocking the Power of Magnesium: A Systematic Review and Meta-Analysis Regarding Its Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2025;14(6):740. doi: 10.3390/antiox14060740.
47. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, Fan Z, Aaseth J, Hiyoshi A, He J, Cao Y. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J.* 2017;16(1):26. doi: 10.1186/s12937-017-0247-4.
48. Rooney MR, Alonso A, Folsom AR, Michos ED, Rebholz CM, Misialek JR, Chen LY, Dudley S, Lutsey PL. Serum magnesium and the incidence of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):52-60. doi: 10.1093/ajcn/nqz256.
49. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(3):e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
50. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2020;126(9):1297-1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
51. Ravn HB, Korsholm TL, Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(5):858-62. doi: 10.1161/01.atv.21.5.858.
52. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov 7;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.
53. Mencke R, Al Ali L, de Koning MLY, Pasch A, Minnion M, Feelisch M, van Veld-huisen DJ, van der Horst ICC, Gansevoort RT, Bakker SJL, de Borst MH, van Goor H, van der Harst P, Lipsic E, Hillebrands JL. Serum Calcification Propensity Is Increased in Myocardial Infarction and Hints at a Pathophysiological Role Independent of Classical Cardio-vascular Risk Factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(8):1884-1894. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320974.
54. Eelderink C, Te Velde-Keyzer CA, Frenay AS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghag-olzadeh P, van Dijk PR, Gansevoort RT, Vervloet MG, Hillebrands JL, Bakker SJL, van Goor H, Pasch A, de Borst MH; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1942-1951. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314187.
55. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY, Go AS, Dobre MA, Chen J, Rao PS, Leonard MB, Lash JP, Block GA, Townsend RR, Feldman HI, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.
56. Dahle DO, Åsberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(1):204-12. doi: 10.1111/ajt.13443.
57. Kurmann R, Buffle E, Pasch A, Seiler C, de Marchi SF. Predicting progression of aortic stenosis by measuring serum calcification propensity. *Clin Cardiol.* 2022;45(12):1297-1302. doi: 10.1002/clc.23922.
58. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):806-814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024.
59. Kantauskaitė M, Bolten K, Boschheidgen M, Schmidt C, Kolb T, Eckardt KU, Pasch A, Schimmöller L, Rump LC, Voelkl J, Stegbauer J. Serum Calcification Propensity and Calcification of the Abdominal Aorta in Patients With Primary Aldosteronism. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:771096. doi: 10.3389/fcvm.2022.771096.
60. Nollet L, Van Gils M, Fischer S, Campens L, Karthik S, Pasch A, De Zaeytijd J, Leroy BP, Devos D, De Backer T, Coucke PJ, Vanakker OM. Serum Calcification Propensity T50 Associates with Disease Severity in Patients with Pseudoxanthoma Elasticum. *J Clin Med.* 2022;11(13):3727. doi: 10.3390/jcm11133727.

Для цитирования: Шишкова Д.К., Канонькина А.Ю., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е., Лазебная А.И., Поддубняк А.О., Агаларян С.А., Кутихин А.Г. Анализ влияния воздействия цитрата магния и протеиногенных аминокислот с разветвленным строением алифатической боковой цепи на концентрацию кальципротеиновых частиц в циркулирующей крови. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2026;15(1): 189-202. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-189-202

To cite: Shishkova D.K., Kanonykina A.Yu., Kondratiev E.A., Tyurina A.E., Lazebnaya A.I., Poddubnyak A.O., Agalaryan S.A., Kutikhin A.G. Analysis of the effects of magnesium citrate and proteinogenic branched-chain amino acids on the concentration of calciprotein particles in circulating blood. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2026;15(1): 189-202. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-189-202