

doi: 10.17116/terarkh201789491-94

© Коллектив авторов, 2017

## Остеопротегерин — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний

А.Ф. ВЕРБОВОЙ, И.А. ЦАНАВА, Е.В. МИТРОШИНА, Л.А. ШАРОНОВА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

### Аннотация

Остеопротегерин (ОПГ) — гликопротеин, являющийся представителем суперсемейства рецепторов  $\alpha$ -фактора некроза опухоли. В последние годы в литературе стали появляться данные о возможной роли ОПГ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В обзорной статье обсуждается роль повышения уровня ОПГ в развитии и прогрессировании атеросклероза и как следствие ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** остеопротегерин; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз.

### Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases

A.F. VERBOVOY, I.A. TSANAVA, E.V. MITROSHINA, L.A. SHARONOVA

Samara State Medical University, Health Ministry of Russia, Samara, Russia

Osteoprotegerin (OPG) is a glycoprotein that is a representative of the tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor superfamily. Information about the possible role of OPG in the development of cardiovascular diseases has begun to appear in the literature in recent years. This review discusses the role of increasing the level of OPG in the development and progression of atherosclerosis and as a consequence of coronary heart disease and chronic heart failure.

**Keywords:** osteoprotegerin, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

ГМК — гладкие мышечные клетки  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
ОПГ — остеопротегерин  
СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ФВ — фракция выброса  
ХС — холестерин  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) — активатор рецептора ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B  
RANKL — лиганд RANK

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной инвалидности и смерти во всех странах мира. По оценкам ВОЗ, в 2012 г. ССЗ унесли жизни 17,5 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. В связи с этим в последние годы ученые ведут активный поиск биологических маркеров, которые бы позволили идентифицировать атеросклеротический процесс на ранних стадиях его возникновения, и тем самым проводить скрининг пациентов с дальнейшей стратификацией групп риска.

В 1997 г. группой калифорнийских исследователей во главе с W. Simonet открыт гликопротеин, являющийся представителем суперсемейства рецепторов  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, который получил название «остеопротегерин» (ОПГ). Он конкурирует с активатором рецептора ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B (receptor activator of nuclear factor kappa B — RANK) за связывание с его лигандом (RANKL), препятствуя тем самым его действию на клетки, ингибирует активацию остеокластов, а также стимулирует апоптоз остеокластов *in vitro*. Предполагается, что состояние костной ткани во многом определяется локальным соотношением RANKL/ОПГ. Данный гликопротеин изначально обна-

ружен в костной ткани, а затем и в сосудистой стенке, сердце, легких, почках, плаценте [2]. Позднее появились данные о его циркуляции в сосудистом русле, однако его концентрация в плазме крови намного ниже, чем в костях [3, 4].

Не так давно в литературе стали появляться данные о возможной роли ОПГ в развитии ССЗ. Поиск связующего звена между повышенной резорбцией костной ткани и атеросклерозом привел к выяснению молекулярно-биологических механизмов взаимодействия между ОПГ и RANKL. Эти соединения играют ключевую роль в формировании и дифференцировке клеток костной ткани, а экспрессия RANKL индуцируется теми же факторами, что и кальциноз гладких мышечных клеток (ГМК) меди артерий.

В 2001 г. в одном из первых проспективных исследований изучался уровень ОПГ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и женщин без нарушений углеводного обмена для оценки роли этого маркера в качестве индикатора риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При этом получены данные о высоком содержании ОПГ у женщин с СД 2-го типа и доказана его роль как предиктора ССО [5].

В последующие годы проводился ряд исследований, которые показали, что высокая концентрация ОПГ в плазме крови коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения периферических артерий [6, 7], тяжестью сердечной недостаточности

### Сведения об авторах:

Цанова Ирина Амирановна — старший лаборант каф. эндокринологии

Митрошина Екатерина Владимировна — к.м.н., асс. каф. эндокринологии

Шаронова Людмила Александровна — к.м.н., доц. каф. эндокринологии

### Контактная информация:

Вербовой Андрей Феликсович — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии; e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

и стеноза сонных артерий [8, 9], нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ) [10–12].

S. Kludsen и соавт. [13] обнаружили повышение уровня ОПГ в плазме крови у пациентов с СД 2-го типа с микроосудистыми осложнениями, что указывает на возможное вовлечение ОПГ в развитие дисфункции сосудов у данных больных. Позже G. Xiang и соавт. [14] также выявили высокие концентрации этого гликопротеина при микро- и макроосудистых осложнениях у больных с СД 2-го типа. В работах А.Ф. Вербовой и соавт. [15–19] у мужчин и женщин с СД 2-го типа и абдоминальным ожирением также выявлено повышение уровня ОПГ. У женщин с ожирением I степени содержание этого маркера прямо коррелировало с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). У мужчин с впервые выявленным СД 2-го типа уровень ОПГ значительно выше независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, что показано в исследовании М. Boyadzhieva и соавт. [20]. Авторы установили также, что ОПГ прямо коррелировал с уровнями глюкозы в плазме крови натощак и в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе, гликированного гемоглобина, а также ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нами получены противоположные результаты: у мужчин с СД 2-го типа выявлена отрицательная корреляция уровня ОПГ с ХС ЛПВП. Аналогичные данные получены в работе Н.А. Барабановой и соавт. [21]: выявлена прямая взаимосвязь уровня ОПГ с общим ХС, ХМ ЛПНП и коэффициентом атерогенности и обратная с уровнем ХМ ЛПВП. Полученные данные согласуются с результатами М.В. Ярославцевой и соавт. [22], которые обнаружили положительную корреляцию уровня ОПГ с показателями липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа. Вероятно, этот гликопротеин играет роль в развитии атерогенной дислипидемии у данных больных. При этом в исследовании Н.И. Вербовой и соавт. [23] у женщин с клинически проявляющимся гипотиреозом данных о влиянии повышения ОПГ на развитие дислипидемии не получено.

В 2004 г. S. Kiechl и соавт. [24] опубликовали данные исследования, проведенного в общей популяции. Ученые подтвердили связь ОПГ с возрастом больных, наличием СД и курения, а также некоторыми биохимическими показателями крови (С-реактивный белок, гомоцистеин, фибриноген), толщиной комплекса интима–медиа сонных артерий, уровнями глюкозы в крови натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина. Полученные данные позволили рассматривать ОПГ как независимый предиктор развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в общей популяции.

В 2011 г. опубликованы данные исследования A. Soro-Paavonen [25], которые демонстрируют, что повышенная концентрация ОПГ является не только предиктором ССЗ, но и фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности и ретинопатии у пациентов с СД 1-го типа.

T. Omland и соавт. [26] получена обратная зависимость уровня ОПГ от показателей функции левого желудочка (ЛЖ) в общей популяции и его взаимосвязь с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности.

S. Jono и соавт. [27] обследовали больных ИБС, тяжесть которой оценивалась с помощью коронарографии. Согласно полученным данным концентрация ОПГ в плазме крови коррелировала с выраженностью стеноза коронарных артерий. Кроме того, выявлена взаимосвязь этого маркера с факторами риска развития ИБС, такими как пожилой возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение. Однако не выявлено взаимосвязи с индексом массы тела (ИМТ) — одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ. Подобные результаты годом позже получены M. Schorret и соавт. [28]. Ученые проводили коронарографию у мужчин для верификации ИБС. При этом выявлена корреляция между уровнем ОПГ, возрастом пациентов и тяжестью ИБС. Концентрация этого маркера в группе мужчин с СД 2-го типа оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена.

В рамках крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CORONA (2011 г.) обследованы пожилые пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Полученные результаты продемонстрировали связь уровней ОПГ с возрастом, низким ИМТ, функциональным классом ХСН, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, частотой сердечных сокращений, скоростью клубочковой фильтрации, уровнями ЛПНП, триглицеридов, NT-проBNP, С-реактивного белка. Авторами также показано, что уровень ОПГ является фактором риска прогрессирования сердечной недостаточности и увеличения частоты госпитализаций [29]. Однако полученные выводы следует интерпретировать с осторожностью: несмотря на большой размер выборки и большое число изучаемых исходов, исследование проводилось среди пациентов старше 60 лет с систолической сердечной недостаточностью и полученные результаты не могут применяться у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. В рамках этого же исследования изучалось влияние статинов (розувастатина) на концентрацию ОПГ. Розувастатин значительно улучшал липидный состав крови у пациентов, однако уровень ОПГ при этом статистически значимо не менялся [30]. В то же время ранее B. Nattel и соавт. [31] опубликовали данные о том, что низкие дозы статинов снижают уровень ОПГ у пациентов с СД 2-го типа с микроальбуминурией и гиперхолестеринемией.

В исследовании G.O. Andersen и соавт. [32] обнаружено, что у пациентов с острым ИМ более высокие концентрации ОПГ ассоциированы с более обширным размером инфаркта. По заключению авторов, вероятность развития обширных ИМ на фоне высоких уровней ОПГ возрастала приблизительно в 7 раз по сравнению с лицами, имеющими уровень ОПГ ниже медианы 1,4 нг/мл.

Возможно, ОПГ играет защитную роль, предотвращая развитие атеросклероза, и как следствие ИБС и ХСН, а его уровни повышаются компенсаторно в ответ на прогрессирование атеросклероза. Таким образом, повышение уровня ОПГ не влияет прямо на развитие ССЗ, а является отражением тяжести процесса. Данное предположение косвенно подтверждает исследование с назначением рекомбинантного ОПГ — деносумаба, который представляет собой антитело RANKL человека. В крупном исследовании S. Cummings [33] деносумаб назначали женщинам в постменопаузе для терапии остеопороза, при этом по сравнению с лицами, получающими плацебо, в ходе терапии в течение 36 мес не выявлено повышения риска развития ССЗ.

Представляет особый интерес, что и эндотелиальные клетки, и ГМК сосудов продуцируют и экспрессируют все звенья оси ОПГ/RANK/RANKL [34]. В исследовании *in vitro* RANKL вызвал зависимость от дозы прогрессирование кальцификации в ГМК сосудов, чему противодействовал ОПГ [35]. Исследователи предположили, что RANKL, связываясь с RANK, через активацию внутриклеточных механизмов приводит к повышению выработки белка морфогенеза костей 4-го типа (BMP-4) в ГМК сосудов, а это индуцирует кальцификацию сосудов. ОПГ, являясь антагонистом RANKL, может ингибировать данный процесс.

В проспективном исследовании, в котором приняли участие почти 4,5 тыс. больных, показана связь уровня ОПГ с прогрессированием сердечной недостаточности и риском смерти у пациентов с острым коронарным синдромом [36].

O. Atambugu Vodas и соавт. [37] выявили, что уровень этого гликопротеина является независимым предиктором смерти у пациентов, госпитализированных по поводу прогрессирования сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. В открытом когортном контролируемом исследовании А.Е. Березина и соавт. [38] увеличение концентрации ОПГ также ассоциировалось с повышением риска смерти в течение года у пациентов с ИБС, подтвержденной при ангиографии.

Таким образом, ОПГ может играть защитную роль, предотвращая развитие атеросклероза, и как следствие ИБС и ХСН, а его уровни повышаются компенсаторно в ответ на прогрессирование атеросклероза. Согласно данной точке зрения повышенные концентрации ОПГ не оказывают прямого влияния на развитие ССЗ, а являются отражением тяжести процесса.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
2. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-319. doi:10.1016/s0092-8674(00)80209-3
3. Ueland T, Odgren PR, Yndestad A, Godang K, Schreiner T, Marks SC, Bollerslev J. Growth hormone substitution increases gene expression of members of the IGF family in cortical bone from women with adult onset growth hormone deficiency — relationship with bone turn-over. *Bone*. 2003;33(4):638-645. doi:10.1016/s8756-3282(03)00240-0
4. Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia*. 2005;48(3):561-568. doi:10.1007/s00125-004-1652-8
5. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, strokes, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):631-637. doi:10.1210/jc.86.2.631
6. Colledge J, McCann M, Mangan S et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35:1636-1641. doi:10.1161/01.str.0000129790.00318.a3
7. Crisafulli A, Romeo A, Floccari F, Aloisi E et al. Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2005;27(5):531-539. doi:10.1080/08860220500198698
8. Ueland T, Yndestad A, Qie E, Florholmen G et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*. 2005;111(19):2461-2468. doi:10.1161/01.cir.0000165119.62099.14
9. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):175-180. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.042
10. Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, Kapelouzou A et al. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):55-62. doi:10.1016/s0749-4041(09)79190-0
11. Sandberg WJ, Yndestad A, Qie E, Smith C et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(4):857-863. doi:10.1161/01.atv.0000204334.48195.6a
12. Song TJ, Kim J, Yang SH, Park JH et al. Association of plasma osteoprotegerin levels with stroke severity and functional outcome in acute ischaemic stroke patients. *Biomarkers*. 2012;17(8):738-744. doi:10.3109/1354750x.2012.727027
13. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in diabetic patients with microvascular complications. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149:39-42. doi:10.1530/eje.0.1490039
14. Xiang GD, Xu L, Zhao LS et al. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(7):2126-2131. doi:10.2337/db06-0231
15. Вербовой А.Ф., Акимова Д.В., Вербовая Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;1(5):39-43.
16. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D<sub>3</sub>, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Ожирение и метаболизм*. 2012;4(33):23-27.
17. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D<sub>3</sub>, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевт*. 2013;1:42-48.
18. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Вербовая Н.И. и др. Содержание витамина D<sub>3</sub> и показатели метаболизма костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Фарматека*. 2013;5(258):48-51.
19. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Вербовая Н.И., Акимова Д.В. Содержание витамина D<sub>3</sub> и показатели метаболизма костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;1:8-10.
20. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S, Yordanov R et al. High osteoprotegerin serum levels in newly diagnosed type 2 diabetic males with or without known coronary artery disease. *Diabetologia*. 2010;53(Suppl.1):S491. doi:10.14748/ssm.v45i3.308
21. Барабанова Н.А., Вербовой А.Ф., Лебедев П.А. Роль остеопротегерина в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевт*. 2014;1:4-10.
22. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В. и др. Система остеопротегерин (opg) лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный диабет*. 2009;1:25-28.
23. Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач*. 2014;8:66-68.
24. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175-2180. doi:10.1161/01.cir.0000127957.43874.bb
25. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M. Osteoprotegerin is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications and predicts cardiovascular mortality. *Diabetologia*. 2011;54(Suppl.1):S57.
26. Omland T, Drazner MH, Ueland T et al. Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*. 2007;49:1392-1398. doi:10.1161/hypertensionaha.107.087742
27. Jono S, Ikari Y, Shioni A. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106:1192-1194. doi:10.1161/01.cir.0000031524.49139.29
28. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1024-1028. doi:10.1210/jc.2002-020775

29. Ueland T, Dahl CP, Kjekshus J, Hulthe J et al. Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):145-52.  
doi:10.1161/circheartfailure.110.957332
30. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-2261.
31. Nellesmann B, Gormsen LC, Døllnerup J, Schmitz O et al. Simvastatin reduces plasma osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3122-3124.  
doi:10.2337/dc07-0919
32. Andersen GO, Knudsen EC, Aukrust P, Yndestad A, Oie E, Müller C, Seljeflot I, Ueland T. Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size. *Heart.* 2011;97(6):460-465.  
doi:10.1136/hrt.2010.206714
33. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. FREEDOM Trial. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765.  
doi:10.1056/nejmoa0809493
34. Collin-Osbody P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95(11):1046-1057.  
doi:10.1161/01.res.0000149165.99974.12
35. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivielso JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANKL-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104(9):1041-1048.  
doi:10.1161/circresaha.108.189001
36. Roysland R, Bonaca MP, Omland T, Sabatine M et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart.* 2012;98(10):786-791.  
doi:10.1136/heartjnl-2011-301260
37. Aramburu Bodas O, Conde Martel A, Salamanca Bautista P. Acute heart failure: precipitating factors and prevention. *Med Clin (Barc).* 2014;142(Suppl.1):9-13.  
doi:10.1016/s0025-7753(14)70076-4
38. Березин А.Е., Самура Т.А., Березина Т.А., Чуприна С.А. Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты проспективного 1-годичного исследования. *Укр. Мед. Часопис.* 2012;2(88):137-141.

Поступила 14.04.2016