

# Остеопротегерин как потенциальный маркер васкулярного ремоделирования и сердечно-сосудистого риска



А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

В обзоре рассмотрено прогностическое значение остеопротегерина для идентификации пациентов с высоким риском возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Обсуждены перспективы использования остеопротегерина в качестве индикатора возникновения и прогрессирования кардиального и васкулярного ремоделирования в популяции пациентов с документированным сердечно-сосудистым заболеванием. Приведены данные о возможной ассоциации между кальцификацией артериальной стенки и циркулирующим уровнем остеопротегерина в селективных когортах больных, включая пациентов с хроническими заболеваниями почек, требующими заместительной процедуры.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, сердечно-сосудистый риск, смертность, выживаемость, прогноз.

Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина инвалидизации и смерти в развитых и развивающихся странах мира. При этом атеротромботические события в различных сосудистых бассейнах обеспечивают наибольшую частоту фатальных клинических исходов в общей популяции. В связи с этим идентификация асимптомного атеросклероза становится чрезвычайно важной для практической медицины. Несмотря на достигнутые успехи в верификации пациентов с асимптомным атеросклерозом и документацией ишемической болезни сердца (ИБС), процедуры визуализации чаще всего проводят в ургентных ситуациях либо после появления первых клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, значительная часть асимптомных пациентов с относительно низким и средним риском остается за пределами диагностического поиска. Скринирование этих пациентов с последующей стратификацией их в группы риска может быть осуществлено с помощью биологических маркеров, позволяющих идентифицировать атеросклеротический процесс на ранних стадиях возникновения.

К таким биологическим индикаторам относится остеопротегерин (osteoprotegerin — OPG), являющийся представителем суперсемейства растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и относящийся к секреторным низкомолекулярным гликопротеинам [20, 27]. Молекула OPG содержит 401 аминокислотный остаток и 7 структурных доменов, существует в двух основных формах: моно- и гомодимера (молекулярная масса 60 и 120 кДа соответственно). При этом последняя проявляет более высокую биологическую активность по сравнению с монодимерической формой. Необходимо отметить, что домены 1—4 опосредуют ингибирование остеокластогенеза, домены 5 и 6 проявляют проапоптотический потенциал, а домен 7 непосредственно формирует гепарин-связывающую активность молекулы. Ген, кодирующий образование OPG у человека, расположен в длинном плече 8-й хромосомы и состоит из пяти экзонов [41].

## Физиологическое значение остеопротегерина

Основная биологическая роль OPG состоит в регулировании остеокластической резорбции кости, которая реализуется после взаимосвязи молекулы OPG со специфическим мембранным рецеп-

Статья надійшла до редакції 18 вересня 2012 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри 69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

тором, необходимым для последующей активации RANKL (receptor for receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand — рецепторного лиганда ядерного фактора транскрипции каппа В) и TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand — ФНО- $\alpha$ -зависимого лиганда, индуцирующего апоптоз). RANKL экспрессируется *in vivo* на поверхности клеточных мембран остеобластов, стромальных клеток, Т-лимфоцитов и необходим для активации RANK (receptor for receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B) [28]. Последний экспрессируется на поверхности клеток, опосредующих остеокластическую резорбцию костной ткани, таких как остеокласты, моноциты, макрофаги, дендритические клетки [29, 20]. Результатом взаимодействия RANKL с RANK является активация внутриклеточного ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B посредством деградации I $\kappa$ B-протеина специфической I $\kappa$ B-киназой. Этот процесс приводит к высвобождению ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B из комплекса с I $\kappa$ B-протеином и транслокации его в ядро для инициации транскрипции и, в конечном итоге, — к дифференциации остеокластов [15]. OPG выступает в качестве субстрата для RANKL, конкурируя с RANK и, таким образом, ингибирует взаимодействие последних друг с другом [10].

В результате предотвращаются пролиферация и дифференциация остеокластов и снижается интенсивность процессов остеокластической резорбции костной ткани. Кроме того, установлено, что OPG/RANKL/RANK принимают активное участие в регулировании ангиогенеза, неоваскуляризации и клеточного звена иммунитета [37]. Действительно, в процессе эмбриогенеза гемопоэтические клетки, остеобласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки меди артерий и вен, а также клетки стромы костного мозга формируются из общей клетки-предшественницы [8]. Это объясняет факт экспрессии на поверхности их мембран специфических рецепторов, опосредующих сродство к основным регуляторным протеинам остеогенеза, таким как OPG, остеоопонтин, остеокальцин, RANKL и морфогенетический протеин кости 2 [14, 16]. Установлено, что OPG является одним из важнейших регуляторов депонирования кальция в стенке сосудов, опосредуя повышение их жесткости и ригидности. При этом OPG экспрессируется в стенке артерий и в физиологических условиях, тогда как RANKL, RANK и остеокласты обнаруживают исключительно при кальцификации меди [10].

OPG также способен связываться и с другим важнейшим представителем суперсемейства ФНО — TRAIL, который функционирует как гомотример и экспрессируется на поверхности клеточных мембран в качестве трансмембранного протеина II типа. Внеклеточный домен TRAIL подвергается протеолитической фрагментации и выступает в качестве растворимого рецептора для многих цитоки-

нов. Биологический потенциал TRAIL реализует посредством связывания с четырьмя специфическими рецепторами, два из которых (TRAIL receptor 1/death receptor 4 и TRAIL receptor 2/death receptor 5) содержат гомологичные последовательности, специфичные для домена Fas и рецептора-1 ФНО, а также опосредуют апоптоз через активизацию системы каспаз. Рецепторы 3 и 4 TRAIL, взаимодействуя с OPG, модулируют декодинг всех типов рецепторов для TRAIL [18]. Рецепторы 1-го и 2-го типов для TRAIL широко представлены на поверхности эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток меди сосудов. В экспериментах было установлено, что блокада рецепторов 1-го и 2-го типов рекомбинантными антителами обеспечивает пролиферацию и повышение выживания этих клеток посредством активации Akt/МАР-киназ и внеклеточного сигнал-регулируемого киназного механизма [50].

Основными индукторами синтеза OPG являются провоспалительные цитокины, продуцирующиеся преимущественно мононуклеарными фагоцитами, в частности интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ИЛ-6, а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1. При этом циркулирующий пул OPG проявляет слабую корреляционную взаимосвязь с концентрациями С-реактивного протеина и ИЛ-6. Установлено, что *in vivo* OPG депонируется в тельцах Вейбеля — Палладе эндотелиоцитов и после стимуляции секретруется в виде комплекса с фактором Виллебранда. В целом необходимо отметить, что регулирующее влияние в отношении продукции и секреции OPG, которое проявляют различные факторы, такие как цитокины (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-18), регуляторные пептиды (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), гормоны (эстрогены, паратирин, глюкокортикоиды), витамины (D $_3$ ) и т. п., обычно не зависит от вида ткани. Так, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , витамин D $_3$ , эстрадиол способствуют повышению экспрессии OPG на поверхности эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, в остеобластах и клетках стромы костной ткани. Напротив, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, глюкокортикостероиды, простагландин E $_2$  препятствуют этому процессу.

В физиологических условиях циркулирующий OPG присутствует в плазме крови в низких концентрациях [44]. Ожидаемая концентрация в сыворотке крови у здоровых лиц составляет 35 пг/мл (95 % доверительный интервал (ДИ) — 4–54 пг/мл) [44]. При этом необходимо иметь в виду, что значительную элевацию циркулирующего уровня OPG (более 100 пг/мл) обычно рассматривают как маркер лимфопролиферативных заболеваний, в частности миеломной болезни, а также она может быть обнаружена при многих злокачественных новообразованиях, таких как аденокарцинома предстательной железы, рак молочной железы и ки-

щечника. Для пациентов с асимптомным атеросклерозом, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сопряженных с перемежающейся хромотой; инфарктом миокарда, мозговым инсультом, ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, системными васкулитами, острой и хронической сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии, фибрилляцией и трепетанием предсердий, а также для лиц, перенесших реконструктивные операции на коронарных или магистральных артериях, элевация уровня OPG более скромная и находится в пределах 55–100 пг/мл.

### **Остеопротегерин как биологический маркер сосудистого ремоделирования**

При проведении ряда экспериментальных исследований были получены доказательства участия OPG в процессах кальцификации артериальной стенки и клапанов сердца, формировании дисфункции эндотелия артерий и кардиальном ремоделировании, а также атеросклерозе и атеротромбозе. Так, обнаружена избыточная экспрессия OPG в медию стенок аорты и ее ветвей мышей с ранним тяжелым остеопорозом [7]. Выраженность кальцификации сосудистой стенки тесно ассоциировалась с экспрессией OPG. Исследователи обратили внимание на то, что у мышей линии OPG+/+ по сравнению с OPG-/- при использовании высоких доз фосфатов или витамина D<sub>3</sub> выраженность кальцификации стенок аорты была существенно меньше, несмотря на достаточно высокий циркулирующий уровень OPG. Это повлияло на формирование мнения о том, что последний может выступать в качестве протектора кальцификации сосудов при длительном приеме варфарина или витамина D<sub>3</sub> [5, 34].

С другой стороны, в эксперименте при использовании атерогенной диеты у мышей линии OPG-/- циркулирующий уровень OPG быстро и существенно увеличивался, а экспрессия RANKL снижалась [41]. В последующем, несмотря на прогрессирование атеросклероза, концентрация OPG оставалась стабильно высокой, тогда как мРНК RANKL обнаруживали в возрастающих титрах. При этом экспрессия последней позитивно коррелировала с количеством атером, но не с общей площадью атеросклеротического поражения. Исследователи пришли к заключению, что OPG является индикатором формирования атеросклероза, но не его тяжести или риска прогрессирования.

В связи с этим, хотя экспрессия OPG обнаружена в атеромах, особенно «угрожаемых», на поверхности циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, в «пенистых» клетках, фибробластах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, роль OPG как модулятора атеросклеротического

поражения не вполне понятна [32, 43]. Предполагают, что OPG опосредует формирование специфического остеогенного фенотипа для указанных выше клеток посредством RANKL-зависимой активации экспрессии морфогенетического протеина кости 2, оказывающего пролиферативный эффект в отношении гладкомышечных клеток сосудистой стенки [2, 12, 45]. Не исключено, что последний способен повышать локальную тканевую активность матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, -3 и -9, а также щелочной фосфатазы и инициировать депонирование кристаллов кальция [24]. Кроме того, через активацию ММП OPG способен влиять на репозицию внеклеточного матрикса, что рассматривают в качестве ключевого механизма формирования феномена «усталости» покрышки атеромы и может предрасполагать к ее разрыву [36, 42].

С другой стороны, инфильтрация субинтимы артерий ремнантами липопротеинов низкой плотности приводит к продукции провоспалительных цитокинов, которые через стимуляцию синтеза OPG вовлекают клеточные компоненты атеромы в остеогенез и потенцируют кальцификацию покрышки и сосудистой стенки. Вместе с тем через вовлечение TRAIL-рецепторов OPG реализует антиапоптотический потенциал в отношении эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, препятствуя депонированию кальция [47].

Таким образом, результаты анимационных исследований свидетельствуют о протективной роли OPG при сосудистом ремоделировании. Напротив, данные, полученные в ходе клинических наблюдений, имеют противоречивый характер. Так, OPG избыточно экспрессируется в стенке аорты и ее ветвей в ответ на стимуляцию некоторыми цитокинами и, вероятно, принимает участие в формировании аневризм аорты, в том числе и расслаивающих. Однако четкой зависимости между скоростью расширения аневризмы аорты и повышением экспрессии OPG в стенке сосудов пока не выявлено. С другой стороны, содержание в сосудистой ткани OPG при аневризмах, ассоциированных с атеросклеротическим процессом, и аневризмах аорты иной этиологии может существенно отличаться. Кроме того, серьезное значение может иметь и локализация аневризматического повреждения. Так, наиболее высокая экспрессия OPG в интима и медию наблюдается у больных с аневризмой брюшной аорты, превышая референсные значения более чем в 12 раз. В когорте больных с аневризмой грудного отдела аорты элевация тканевой экспрессии OPG колеблется в пределах 7–8 раз выше нормальных значений, а у больных с атеросклерозом степень увеличения экспрессии OPG не превышает норму более чем в 3 раза [39]. Данные факты свидетельствуют об ассоциативных взаимосвязях между колебаниями уровня OPG в

стенках сосудов и стадией развития аневризм стенки аорты. Вместе с тем диагностическая и прогностическая ценность этого феномена не установлена и требует уточнения, хотя возможность использования ОРГ в целях проведения дифференциальной диагностики между атеросклеротическими и иными причинами формирования аневризм стенки аорты и ее ветвей вызывает заинтересованность.

Необходимо принять во внимание и наблюдения, свидетельствующие о тесной ассоциации между циркулирующим уровнем ОРГ и кальцификацией артерий, которую рассматривают как независимый от возраста, пола, курения, гиперлипидемии и других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска маркер возникновения аневризм аорты и ее ветвей [9, 38, 39]. В то же время при перекрестном исследовании оказалось, что плазменная концентрация ОРГ позитивно коррелирует именно с тяжестью стенотических поражений периферических артерий, причем достоверных различий в абсолютном уровне циркулирующего ОРГ у здоровых и больных с документированным атеросклерозом не обнаружено [50].

Вместе с тем существуют попытки использовать оценку плазменной концентрации ОРГ для объективизации степени раннего сосудистого ремоделирования, опосредованного процедурами ангиопластики. Так, по данным [13], ОРГ является достаточно мощным предиктором возникновения микроваскулярной обструкции, развивающейся непосредственно после перкутанной ангиопластики и существенно снижающей эффективность процедуры. В то же время прогностическая ценность элевации ОРГ в этой когорте пациентов требует уточнения.

### **Остеопротегерин как возможный маркер эндотелиальной дисфункции**

Попытки объяснения возможной прогностической роли ОРГ при атеросклерозе были основаны на существовании ассоциации между первым и выраженностью дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов [11]. Так, в ряде исследований у пациентов с сахарным диабетом 2 типа получены доказательства тесной и позитивной взаимосвязи между содержанием ОРГ, с одной стороны, и наличием атеромы, выраженностью нарушения перфузии миокарда при проведении позитронной эмиссионной томографии, глобальной величиной сердечно-сосудистого риска, с другой [3, 4]. При этом уровень ОРГ был достоверно выше у тех больных, у которых на протяжении последующих 6 лет наблюдения зарегистрировано любое кардиоваскулярное событие [4]. Причем при мультивариантном анализе оказалось, что увеличение циркулирующего уровня ОРГ выше

8 пмоль/л независимо ассоциируется с нарушением перфузии миокарда (ОШ = 4,2;  $p = 0,01$ ) [4].

Более того, при применении инсулина на протяжении 6 мес плазменная концентрация ОРГ существенно снижалась пропорционально улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, что несколько противоречило данным, полученным ранее [47]. Однако впоследствии реверсия уровня ОРГ и улучшение механических качеств эндотелия были обнаружены и при назначении тиазолидинионов [19, 49].

Таким образом, ОРГ является одним из наиболее вероятных кандидатов в маркеры «немой» ишемии миокарда у больных сахарным диабетом, что может повлиять на модификацию принципов стратификации таких пациентов в группу высокого риска возникновения ИБС.

### **Ассоциация циркулирующего остеопротегерина и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска**

Полагают, что именно во многом благодаря ОРГ обнаруживают тесную взаимосвязь между интенсивностью системной и локальной провоспалительной активации, атеросклерозом и метаболическими коморбидными состояниями. Так, выявлена тесная ассоциация между концентрацией ОРГ, риском возникновения мозгового ишемического инсульта, ИБС, функциональным классом стабильной стенокардии напряжения у пациентов с документированной ИБС, а также тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцениваемой по суммарной величине стеноза последних [23] и количеству вовлеченных в процесс артерий [48, 23]. При этом у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) плазменное содержание ОРГ достоверно выше, чем у здоровых и больных с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС [48]. Более того, повышение содержания ОРГ на каждые 1 нг/мл сопровождается пятикратным увеличением риска возникновения ИБС (ОШ = 5,2; 95 % ДИ — 1,7—16,0;  $p < 0,01$ ) [23]. Кроме того, ОРГ обладает высокой предсказующей ценностью в отношении наступления смертельного исхода при долгосрочном наблюдении у пациентов с ОКС и мозговым ишемическим инсультом [20, 22] а также у больных со стенокардией напряжения, инфарктом миокарда, ОКС [46].

Уровень ОРГ тесно связан и с другими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как мужской пол, возраст, курение, гиперлипидемия, содержание С-реактивного протеина в крови. Для пациентов с документированной ИБС увеличение уровня ОРГ в плазме крови выше 5304,7 пг/мл характеризуется наличием тесной взаимосвязи с показателем кардиоваскулярной и

общей смертности. При использовании пропорциональной модели Кокса уровень OPG оказывал независимое влияние в отношении неблагоприятных клинических исходов у больных с ИБС (ОШ = 2,49, 95 % ДИ — 1,26—4,89). В целом мониторинг содержания OPG в крови больных ИБС выглядит многообещающе с точки зрения скринингования последних в группу высокого риска, особенно при отсутствии прогностически неблагоприятных стенотических поражений коронарных артерий. Однако эта гипотеза нуждается в уточнении.

По данным 6-летнего проспективного когортного исследования EPIC (European Prospective Investigation of Cancer)-Norfolk, в котором приняли участие 25 663 асимптомных пациента, содержание циркулирующего OPG является очень надежным и чувствительным предиктором возникновения впервые выявленной ИБС. При этом не отмечено взаимосвязи между величиной сердечно-сосудистого риска и растворимой формой RANKL в этой популяции пациентов, хотя в других исследованиях подобная ассоциация была обнаружена и не зависела от других традиционных факторов риска, таких как С-реактивный протеин, курение, мужской пол, толщина интима-медиального сегмента общей сонной артерии, гиперлипидемии [26]. По нашим данным, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, увеличение концентрации OPG в плазме крови выше 5302 пг/мл позитивно ассоциируется с возрастанием риска смерти в течение года в этой когорте пациентов [1]. Вероятно, прогностическая ценность OPG у больных с документированной ИБС может быть достаточно велика, однако в какой мере она ассоциирована с влиянием других факторов кардиоваскулярного риска при наличии или отсутствии сердечно-сосудистых событий в анамнезе, не вполне ясно.

### **Остеопротегерин и кальцифицирующая ангиопатия у пациентов с хроническим заболеванием почек**

Элевация циркулирующего уровня OPG у больных с хроническим заболеванием почек (ХЗП) — достаточно известный факт [17, 33]. Этот феномен часто объясняют редукцией величины скорости клубочковой фильтрации, так как OPG имеет почечный клиренс. Действительно, содержание OPG в плазме крови негативно линейно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, скорректированной по возрасту и гендерной принадлежности [25]. Кроме того, при заместительной терапии или трансплантации почки циркулирующий уровень OPG достаточно быстро снижается. Ряд исследователей полагают, что OPG у этой когорты пациентов необходимо рассматривать как компонент, характеризующий напряженность протективного механиз-

ма, необходимый для реализации антиатерогенной защиты, а также снижения риска кальцификации стенки артерий и клапанно-хордального аппарата сердца [21]. Так, при мультивариантном анализе оказалось, что содержание OPG в плазме крови позитивно коррелирует с тяжестью кальцификации аортального клапана. Группа авторов [40], используя ROC-анализ (receiver operator characteristic curve analysis), установила, что увеличение концентрации OPG выше точки разделения 757,7 пг/мл обладает наилучшей предсказующей ценностью (чувствительность 91,7 %; специфичность 59 %) для кальцификации аортального клапана. Это имеет большое клиническое значение, поскольку депонирование кальция в артериях различной локализации и клапанно-хордального аппарата сердца у пациентов с ХЗП позитивно ассоциируется с вероятностью смертельного исхода вследствие сердечно-сосудистых причин [33, 35, 43]. Интересно, что у лиц, получающих заместительную терапию гемодиализом, подобной корреляции не обнаружено [17, 46]. В связи с этим достаточно сложно прийти к аргументированному мнению о возможности использования концентрации OPG как маркера сердечно-сосудистого риска у больных с ХЗП, находящихся на заместительной терапии. Можно предположить, что недостаточное снижение концентрации OPG у этих больных является отражением неадекватности процедуры диализа. Таким образом, прогностическое и диагностическое значение элевации OPG у пациентов с ХЗП является предметом научной дискуссии.

### **Прогностическое значение элевации циркулирующего уровня остеопротегерина у пациентов с документированной сердечной недостаточностью**

Провоспалительную активацию рассматривают в качестве ключевого индикатора краткосрочного и долговременного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) независимо от ее этиологической принадлежности [31]. В то же время повышение экспрессии генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов суперсемейства ФНО моноцитами периферической крови, обнаруживают в основном у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка и СН III—IV функционального класса и рассматривают как независимый предиктор гипертрофии левого желудочка и неблагоприятного клинического исхода. Предполагают, что взаимодействие OPG с системой RANKL/RANK имеет большое значение для активации ММП (особенно ММП-2 и ММП-9), играющих важную роль в репозиции внеклеточного матрикса в контексте прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, определяющего вероятность выживания [30].

Действительно, циркулирующий уровень OPG в когорте больных с СН обычно достоверно выше, чем у здоровых, позитивно коррелирует с содержанием в плазме крови NT-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и негативно — с фракцией выброса левого желудочка, сердечным индексом [44]. Кроме того, существуют доказательства прогностического потенциала элевации OPG у больных СН [49]. Так, у когорты выживших пациентов содержание OPG было достоверно ниже, чем у умерших (соответственно 2,8 и 4,2 нг/мл;  $p < 0,001$ ). У когорты пациентов с ОКС концентрация OPG позитивно ас-

социировалась с риском смертельного исхода. Причем эта взаимосвязь сохранялась после коррекции по величине фракции выброса левого желудочка [49]. Таким образом, использование OPG с прогностической целью у пациентов с СН различной этиологии достаточно целесообразно, но требует уточнения.

В целом можно заключить, что OPG, вероятно, является перспективным индикатором сердечно-сосудистого риска у представителей общей популяции, диагностическая и прогностическая ценность которого для селективных когорт больных требует дальнейшего изучения и уточнения.

## Литература

- Березин А.Е., Самура Т.А., Березина Т.А., Чуприна С.А. Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца. Результаты проспективного одногодичного исследования // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 2.— С. 137–141.
- Aderka D., Engelmann H., Maor Y. et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors // J. Exp. Med.— 1992.— 175.— P. 323–329.
- Anand D.V., Lahiri A., Lim E. et al. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type-2 diabetic subjects // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— 47.— P. 1850–1857.
- Avignon A., Sultan A., Piot C. et al. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients // Diabetes Care.— 2005.— 28.— P. 2176–2180.
- Bennett B.J., Scatena M., Kirk E.A. et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE<sup>-/-</sup> mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2006.— 26.— P. 2117–2124.
- Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest.— 1993.— 91.— P. 1800–1809.
- Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification // Genes Dev.— 1998.— 12.— P. 1260–1268.
- Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W. et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche // Nature.— 2003.— 425.— P. 841–846.
- Clancy P., Oliver L., Jayalath R. et al. Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2006.— 26.— P. 2574–2576.
- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANK-L and osteoprotegerin // Circ. Res.— 2004.— 95.— P. 1046–1057.
- Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2000.— 20.— P. 2032–2037.
- Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E. et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2001.— 21.— P. 1998–2003.
- Erkol A., Pala S., Kirma C. et al. Relation of circulating osteoprotegerin levels on admission to microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol.— 2011.— 107 (6).— P. 857–862.
- Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques // J. Clin. Invest.— 1993.— 92.— P. 1686–1696.
- Gilmore T.D. Introduction to NF- $\kappa$ B: players, pathways and perspectives // Oncogene.— 2006.— 25.— P. 6680–6684.
- Golledge J., McCann M., Mangan S. et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis // Stroke.— 2004.— 35.— P. 1636–1641.
- Gonnelli S., Montagnani A., Caffarelli C. et al. Osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANK-L) serum levels in patients on chronic hemodialysis // J. Endocrinol. Invest.— 2005.— 28.— P. 534–539.
- Griffith T.S., Chin W.A., Jackson G.C. et al. Intracellular regulation of TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells // J. Immunol.— 1998.— 161.— P. 2833–2840.
- Hetzl J., Balletshofer B., Rittig K. et al. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2005.— 25.— P. 1804–1809.
- Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // JAMA.— 2004.— 292.— P. 490–495.
- Jahnen-Dechent W., Schaefer C., Heiss A. et al. Systemic inhibition of spontaneous calcification by the serum protein alpha 2-HS glycoprotein/fetuin // Z. Kardiol.— 2001.— 90, suppl. 3.— P. 47–56.
- Jensen J.K., Ueland T., Atar D. et al. Osteoprotegerin concentrations and prognosis in acute ischaemic stroke // J. Intern. Med.— 2010.— 267.— P. 410–417.
- Jono S., Ikari Y., Shioi A. et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease // Circulation.— 2002.— 106.— P. 1192–1194.
- Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R. et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification // J. Mol. Cell. Cardiol.— 2004.— 36.— P. 57–66.
- Kazama J., Shigematsu T., Yano K. et al. Increased circulating osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis.— 2002.— 39.— P. 525–532.
- Kiechl S., Schett G., Schwaiger J. et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease // Circulation.— 2007.— 116.— P. 385–391.
- Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease // Circulation.— 2004.— 109.— P. 2175–2180.
- Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis // Nature.— 1999.— 397.— P. 315–323.
- Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // Cell.— 1998.— 93.— P. 165–176.
- Liu W., Feng W., Wang F. et al. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis in cardiac remodeling due to immuno-inflammatory myocardial disease // Exp. Mol. Pathol.— 2008.— 84.— P. 213–217.
- Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // Circ. Res.— 2002.— 91.— P. 988–998.
- Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart // Am. J. Physiol.— 1998.— 274.— P. R577–595.
- Mesquita M., Demulder A., Damry N. et al. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease // Clin. Chem. Lab. Med.— 2009.— 47.— P. 339–346.
- Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis // J. Exp. Med.— 2000.— 192.— P. 463–474.
- Moe S.M., O'Neill K.D., Reselero M. et al. Natural history of vas-

- cular calcification in dialysis and transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2004.— 19.— P. 2387–2393.
36. Molloy K.J., Thompson M.M., Jones J.L. et al. Unstable carotid plaques exhibit raised matrix metalloproteinase-8 activity // *Circulation.*— 2004.— 110.— P. 337–343.
  37. Montecucco E., Steffens S., Mach F. The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability? // *Clin. Dev. Immunol.*— 2007.— P. 75805.
  38. Moran C.S., Cullen B., Campbell J.H., Golledge J. Interaction between angiotensin II, osteoprotegerin and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in abdominal aortic aneurysm // *J. Vasc. Res.*— 2009.— 46.— P. 209–217.
  39. Moran C.S., McCann M., Karan M. et al. Association of Osteoprotegerin With Human Abdominal Aortic Aneurysm Progression // *Circulation.*— 2005.— 111.— P. 3119–3125.
  40. Morena M., Dupuy A.M., Jaussent I. et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin value may predict the presence of coronary artery calcification in chronic kidney disease patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2009.— 24.— P. 3389–3397.
  41. Morony S., Tintut Y., Zhang Z. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr (-/-) mice // *Circulation.*— 2008.— 117.— P. 411–420.
  42. Newby A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2008.— 28.— P. 21080–21014.
  43. Nishiura R., Fujimoto S., Sato Y. et al. Elevated osteoprotegerin levels predict cardiovascular events in new hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.*— 2009.— 29.— P. 257–263.
  44. Omland T., Drazner M.H., Ueland T. et al. Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function // *Hypertension.*— 2007.— 49.— P. 1392–1398.
  45. Panizo S., Cardus A., Encinas M. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway // *Circ. Res.*— 2009.— 104.— P. 1041–1048.
  46. Pedersen E.R., Ueland T., Seifert R. et al. Serum osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.*— 2010.— 212.— P. 644–649.
  47. Pritzker L.B., Scatena M., Giachelli C.M. The role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human microvascular endothelial cell survival // *Mol. Biol. Cell.*— 2004.— 15.— P. 2834–2841.
  48. Ren M.Y., Sui S.J., Zhang Y. et al. Increased plasma osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of acute coronary syndrome // *Acta Cardiol.*— 2008.— 63.— P. 615–622.
  49. Secchiero P., Corallini F., Pandolfi A. et al. An increased serum osteoprotegerin release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial dysfunction // *Am. J. Pathol.*— 2006.— 169.— P. 2236–2244.
  50. Ziegler S., Kudlacek S., Luger A., Mina E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease // *Atherosclerosis.*— 2005.— 182.— P. 175–180.

## Остеопротегерин як потенційний маркер васкулярного ремоделювання та серцево-судинного ризику

**О.С. Березін, О.О. Кремзер**

В огляді проаналізовано прогностичне значення остеопротегерину для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком несприятливих серцево-судинних подій. Обговорено перспективи використання остеопротегерину як індикатора виникнення та прогресування кардіального і васкулярного ремоделювання в популяції пацієнтів з документованим серцево-судинним захворюванням. Наведено дані про можливу асоціацію між кальцифікацією артеріальної стінки і циркулярним рівнем остеопротегерину в селективних когортах хворих разом із пацієнтами з хронічними захворюваннями нирок, які потребують замісної процедури.

**Ключові слова:** остеопротегерин, серцево-судинний ризик, смертність, виживання, прогноз.

## Osteoprotegerin as a potential marker of vascular remodeling and global cardiovascular risk

**A.Ye. Berezin, A.A. Kremser**

The review considers the prognostic value of osteoprotegerin for identifying patients with a high risk of unfavorable cardiovascular events. The prospects are discussed of using osteoprotegerin as an indicator of onset and progression of cardiac and vascular remodeling in the population of patients with a documented cardiovascular disease. Information has been provided about the possible link between the calcification of the arterial wall and the circular level of osteoprotegerin in selective cohorts of patients, including patients with chronic kidney diseases requiring replacement procedure.

**Key words:** osteoprotegerin, cardiovascular risk, mortality, survival, prognosis.