

УДК: 616-021.1

DOI 10.18413/2687-0940-2021-44-1-57-67

## Роль остеопротегерина как предиктора развития кардиоваскулярных событий у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (обзор литературы)

Т.П. Голивец<sup>1</sup>, Д.О. Гагарина<sup>2</sup>, Д.Г. Дубоносова<sup>1,2</sup>, С.В. Ликризон<sup>1</sup>

<sup>1</sup>) Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup>) ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», Россия, 308600, Белгородский проспект, д. 99  
E-mail: golivets@ya.ru, ya.diana-art@yandex.ru

**Аннотация.** В обзоре раскрывается патологическое значение остеопротегерина для развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Обсуждается его роль как возможного предиктора возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, его участие в процессах кардиального и васкулярного ремоделирования, в формировании кальциноза гладкомышечных клеток сосудов. Приведены данные об остеопротегерине как биомаркере, свидетельствующем о воспалении жировой ткани, установлена прямая корреляционная зависимость между его плазменным уровнем и инсулинорезистентностью. Проанализировано значение количественных показателей остеопротегерина в качестве маркера «немой» ишемии миокарда у больных сахарным диабетом. Представлены данные о влиянии на циркулирующий уровень остеопротегерина медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Изучена целесообразность определения количественного показателя остеопротегерина как индикатора развития атеросклероза на ранних стадиях возникновения, а также в качестве диагностического и прогностического маркера кардиоваскулярной патологии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Учитывая противоречивость многих полученных в исследованиях данных, определена необходимость проведения дальнейших исследований с целью получения новых доказательств о диагностической и прогностической ценности остеопротегерина в развитии кардиоваскулярной патологии, в том числе у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, предиктор, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

**Для цитирования:** Голивец Т.П., Гагарина Д.О., Дубоносова Д.Г., Ликризон С.В. 2021. Роль остеопротегерина как предиктора развития кардиоваскулярных событий у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (1): 57–67. DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-57-67.

---

## The role of osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus (review)

Tatyana P. Golivets<sup>1</sup>, Diana O. Gagarina<sup>2</sup>, Diana G. Dubonosova<sup>1,2</sup>, Sergey V. Likrizon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup> Polyclinic of the city of Belgorod,  
99 Belgorod prospect, 3080600, Russia  
E-mail: golivets@ya.ru, ya.diana-art@yandex.ru



**Abstract.** The review reveals the importance of osteoprotegerin for the development and progression of the atherosclerotic process. In connection with its participation in the processes of cardiac and vascular remodeling and the formation of calcification of vascular smooth muscle cells, its role as a possible predictor of adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus is discussed. Osteoprotegerin as a biomarker indicating inflammation of adipose tissue data are presented, and a direct correlation between its plasma level and insulin resistance is established. The value of quantitative indicators of osteoprotegerin as marker of «silent» myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus was analyzed. Effect of medicinal and non-medicinal methods of treatment on the circulating level of osteoprotegerin data are presented. The expediency of determining the quantitative index of osteoprotegerin as an indicator of the development of atherosclerosis in the early stages of occurrence, as well as a diagnostic and prognostic marker of cardiovascular pathology in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus was studied. Taking into account inconsistency of many of the findings in the studies, it is determined that further studies are necessary to obtain new evidence about the diagnostic and prognostic value of osteoprotegerin in the development of cardiovascular pathology, including in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus.

**Keywords:** osteoprotegerin, predictor, cardiovascular diseases, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin resistance.

**Forcitation:** Golivets T.P., Gagarina D.O., Dubonosova D.G., Likrizon S.V. 2021. The role of osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus (review). Challenges in modern medicine. 44 (1): 57–67 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-57-67.

Проблема снижения инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения по причине кардиоваскулярной патологии, особенно в развитых странах, набирает все большую актуальность. Известным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является метаболический синдром (МС), включающий ряд таких патологических состояний, как абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [Garvey et al., 2014]. Актуальность данной проблемы заключается в широкой распространенности и стабильном популяционном росте ожирения. Проблема распространенности ожирения обозначена одной из ключевых для современной медицины как на уровне политики отдельных государств, так и всего мирового сообщества. По статистическим данным, около 25 % взрослого населения в мире страдают МС. С каждым годом этот показатель увеличивается наряду с процентным ростом больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД 2) [Thaman, Arora, 2013]. Распространенность морбидного ожирения в российской популяции, по данным исследований, проводимых в 2013 г., составила 29,7 % [Муромцева, 2014].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор остается множество вопросов, касающихся патогенеза развития МС и ассоциированных с ним ССЗ. Как известно, одним из ведущих этиологических факторов развития ССЗ является атеросклероз, где ключевую роль играют АО и ИР. Данные исследований указывают на наличие непосредственной связи между АО и развитием системного хронического субклинического воспалительного процесса, в основе которого лежит инфильтрация жировой ткани макрофагами. Макрофаги являются главным источником провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [Грачев и др., 2018]. Кроме того, получены сведения, что адипоциты являются источником выработки многих других цитокинов, включающих резистин, фибриноген и ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [Вавилова и др., 2017]. Установлена предикторная роль ряда цитокинов в генезе атеросклероза и связанным с ним кардиоваскулярных осложнений. До недавних пор основным показателем развития воспаления считался высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ). Однако, как показала практика, СРБ не обладает достаточ-

но высокой специфичностью для диагностики ССЗ, поэтому определена целесообразность поиска других биомаркеров воспаления и атеросклеротического процесса.

### **Остеопротегерин как биомаркер сердечно-сосудистой патологии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом**

В современной литературе часто обсуждается роль остеопротегерина (osteoprotegerin – OPG) как индикатора развития атеросклероза на ранних стадиях возникновения. Изучается возможность использования количественного показателя OPG плазмы крови в качестве диагностического и прогностического биомаркера сердечно-сосудистой патологии, в том числе у больных МС и СД 2.

OPG – гликопротеин, относящийся к суперсемейству рецепторов ФНО, впервые выявлен в 1997 г. и описан одновременно двумя исследовательскими группами. Получены данные, что он является ингибитором остеокластогенеза в фибробластах человека [Berezin, 2016]. OPG преимущественно секретируется остеобластами, хотя может встречаться в почках, печени, селезенке и костном мозге [Bernardi et al., 2016]. Он также обнаружен в тканях органов сердечно-сосудистой системы: сердце, венах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий, однако максимальная его концентрация присутствует в костях, его концентрация в плазме значительно ниже [Bernardi et al., 2016]. Ген, кодирующий образование OPG у человека, расположен на длинном плече 8-й хромосомы и состоит из пяти экзонов.

OPG первоначально был описан как антивоспалительный цитокин, связывающий лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), предотвращая его активирующее влияние на RANK (receptor for receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B), – в этом основная биологическая роль OPG. Он является частью цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG, выступает в качестве субстрата для RANKL, конкурируя с RANK и, таким образом, ингибирует взаимодействие последних друг с другом. Классически эта система участвует в ремоделировании костей, регулирует дифференцировку и активацию остеокластов и, следовательно, создает баланс между остеогенезом и резорбцией костной ткани. От локального соотношения RANKL/OPG существенно зависит состояние костной ткани.

Молекулярно-биологические механизмы взаимодействия между OPG и RANKL изучались для объяснения патогенетической связи между повышенной резорбцией костной ткани и атеросклерозом. Несмотря на то, что OPG впервые описан как участник в патогенезе ремоделирования костей, появились доказательства его роли в развитии атеросклероза, кальциноза сосудов и формирования ССЗ, так как кальциноз гладкомышечных клеток средней оболочки артерий активируется теми же факторами, что и RANKL [Moroz, 2017].

Кроме того, установлено, что влияние OPG на метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов оказывается за счет блокирования апоптоза гладкомышечных клеток, индуцированного TRAIL (цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз). В ходе исследований было доказано, что именно провоспалительные цитокины отвечают за увеличение OPG в эпителиальных и гладкомышечных клетках, и эти данные позволяют говорить о вовлечении его в развитие ССЗ [Davenport, 2016]. В связи с этим проведены многочисленные исследования, где изучалась роль OPG в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования. Анализировалась возможность рассматривать высокие концентрации этого гликопротеина в плазме крови в качестве биологического маркера атеросклеротического процесса на ранних стадиях его возникновения, что позволяло бы использовать их значения при стратификации групп риска развития ССЗ.

Изучение уровня OPG как предиктора развития сердечно-сосудистых событий у женщин среднего возраста с СД 2 и без нарушения углеводного обмена являлось одним из первых проспективных исследований. Полученные данные указывали на наличие непосредственной связи между высоким уровнем OPG в плазме и риском развития ССЗ у больных с СД 2 [Вербовой и др., 2017].



В 2002 г. Jono Sh. проведено исследование, более детально рассматривающее корреляцию уровня OPG с выраженностью стеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании данных коронароангиографии. Также рассматривалась взаимосвязь уровня OPG с такими традиционными факторами риска, как возраст, пол, курение, дислипидемия, наличие АГ, СД 2. Нужно отметить, что в этом исследовании не было выявлено взаимосвязи с индексом массы тела (ИМТ) как одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Далее учеными группами ученых в 2003 и 2006 годах были выявлены высокие концентрации этого гликопротеина при микро- и макрососудистых осложнениях у больных с СД 2-го типа, что указывало на возможное участие OPG в развитии диабетической ангиопатии [Вербовой и др., 2017].

В отдельных эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между процессами остеопороза и атеросклероза. В исследованиях показана корреляция между высоким сердечно-сосудистым риском и полиморфизмом гена OPG [Барабанова, 2015]. В частности, существует прямая связь между одиночным нуклеотидным полиморфизмом гена OPG и толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, что может быть использовано в качестве раннего маркера выявления атеросклероза. Были опубликованы данные, подтверждающие связь уровня OPG с возрастом пациентов, наличием факторов риска ССЗ, лабораторными показателями крови (СРБ, гомоцистеин, фибриноген, уровень глюкозы натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин), а также толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [Барабанова, 2015; Karavanaki, 2018]. Была выявлена взаимосвязь между OPG, развитием атеросклероза и течением ИБС. Итогом стало выделение OPG, как независимого предиктора развития атеросклероза в общей популяции.

В последующих многочисленных исследованиях [Hosbond, 2014; Laroche, 2016] также было показано, что повышенный уровень OPG коррелирует с тяжестью заболевания периферических артерий, стенозом сонных и коронарных артерий, тяжестью ХСН, нестабильной стенокардией и острым ИМ. Получены доказательства участия OPG в процессах кальцификации артериальной стенки и клапанов сердца, формировании дисфункции эндотелия артерий и кардиальном ремоделировании.

В то же время исследования, проводимые на животных, показали, что OPG может ингибировать процесс кальциноза кровеносных сосудов, что может указывать на его протективную роль в отношении эпителиальных и гладкомышечных клеток. Moroz I. [2017] привела данные, что его недостаток тоже может привести к развитию более раннего атеросклероза крупных кровеносных сосудов и ускорению их кальциноза. В данном случае имелись сомнения по поводу выполняемой им роли в развитии атеросклероза, является ли OPG причинным фактором риска или, напротив, антиатеросклеротическим протектором. Анализируя данную ситуацию, российскими учеными Вербовым А.Ф. с соавторами [2017] высказано предположение, что, возможно, OPG играет защитную роль, предотвращая развитие атеросклероза и, как следствие, ИБС и ХСН, а его уровни повышаются компенсаторно в ответ на прогрессирование атеросклероза.

Интересные наблюдения, позволяющие предполагать, что повышение уровня OPG не является фактором развития ССЗ, а является отражением тяжести процесса, получены в исследовании Cummings S.R., где при назначении рекомбинантного OPG – деносумаба женщинам по поводу постменопаузального остеопороза в течение 36 месяцев не выявлено повышения риска развития ССЗ [Moroz, 2017]. Также в других исследованиях OPG продемонстрировал свою значимость как прогностический фактор при остром коронарном синдроме для определения тяжести течения ИБС, ее осложнений, степени нестабильности атеросклеротических бляшек [Fuernau 2014; Hosbond 2014; Margonato, 2015].

В исследовании Huang S.J. с соавторами [2020] показана роль остеопротегерина как одного из биомаркеров неблагоприятного прогноза течения беременности, осложненной гестационным диабетом и артериальной гипертензией.

В проспективном наблюдательном исследовании Hans Kemperman, Irene T. Schrijver с соавторами [2019] изучали корреляцию плазменных концентраций OPG при сепсисе, рассматривая OPG как биомаркер, вовлеченный в иммунную и сосудистую систему при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО). Концентрации OPG были выше у больных с сепсисом и септическим шоком, чем у больных без сепсиса. Полученные результаты позволили исследователям заключить, что OPG является биомаркером, коррелирующим с развитием сепсиса. Было показано, что OPG может рассматриваться как биомаркер неблагоприятного прогноза при ССВО, предсказывающий высокий риск 30-дневной смертности пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии.

В одном из наиболее авторитетных рандомизированных клинически контролируемых исследований (CORONA) проводилась оценка концентрации OPG у больных, имеющих систолическую сердечную недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в возрастной группе старше 60 лет. Полученные данные позволили установить взаимосвязь OPG с функциональными классами ХСН, фракцией выброса (ФВ), частотой сердечных сокращений, уровнем липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, скоростью клубочковой фильтрации, натрийуретическим пептидом, СРБ. Продемонстрировано, что высокий уровень OPG в сыворотке крови может быть независимым маркером неблагоприятного прогноза и предиктором СС смертности у пациентов с ХСН [Тепляков и др., 2018].

В крупномасштабном исследовании DallasHeartStudy также оценивалась концентрация OPG в общей популяции. В ходе исследования в группе обследованных пациентов была выявлена закономерность повышения его показателя с увеличением толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и снижением ФВ у мужчин. У женщин же показатель OPG коррелировал лишь с конечно-систолическим объемом и ФВ ЛЖ.

Исследователей интересовала предикторная роль сывороточных уровней OPG для группы больных с коморбидной патологией, ассоциированной с СД 2 с целью определения возможности применения, данного биомаркера в качестве фактора неблагоприятного прогноза течения кардиоваскулярной патологии у этих больных. В этом направлении учеными Çağlar S. с соавторами [2018] установлена корреляционная связь между высокой концентрацией OPG в плазме, гликированным гемоглобином, микроальбуминурией и возрастом пациентов с СД 2.

В исследовании сибирских ученых [Тепляков и др., 2018] у пациентов, страдающих ХСН, ассоциированной с СД 2, установлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности атерогенной дислипидемии и повышенным уровнем OPG в сыворотке крови. Результаты этого исследования позволили заключить, что дислипидемия имеет тесную патогенетическую связь с развитием гиперостеопротегеринемии, определяющей неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз. Также атерогенную дислипидемию можно рассматривать как ассоциированный фактор риска нарушений метаболизма костной ткани у пациентов с ХСН, ассоциированной с СД 2.

В то же время нужно признать, что на сегодняшний день OPG все еще трудно рассматривать в качестве потенциального биомаркера МС. Это связано с различиями в используемых образцах, наборах ELISA и отсутствии международного стандарта, что приводит к широкому разбросу полученных результатов, в противоречивости при интерпретации данных различных исследований. Неоднозначность получаемых результатов является предпосылкой для дальнейших исследований в данном направлении

Нужно заметить, что в литературе содержится скудная и весьма противоречивая информация о взаимосвязи между OPG и критериями МС. За последние годы было опубликовано несколько статей, в которых также была описана взаимосвязь между OPG и МС. Исследователи Pérez de Ciriya с соавторами [2015] показали, что его уровень значительно выше у пациентов с ИР по сравнению со здоровыми людьми. Интересным в данном исследовании является тот факт, что уровень OPG достоверно положительно коррелировал с количеством СС факторов риска.



На сегодняшний день, по результатам исследований, проводимых на животных [Bernardi et al., 2014] и наблюдаемых у людей, все же можно судить об ассоциации МС и уровня OPG. С риском развития МС связаны более высокие уровни этого маркера. Даже после ранжирования по возрасту, полу, уровню глюкозы и наличию микрососудистых осложнений, можно говорить об их непосредственной взаимосвязи [Tavintharan et al., 2014].

Несколько исследований сосредоточились на выявлении ассоциаций между уровнем OPG и индексом ИР, рассчитанным по математической модели НОМА-IR (гомеостатическая модель определения резистентности к инсулину). Так, например, корреляция OPG с НОМА-IR и неалкогольной жировой болезнью печени у детей с ожирением установлена в работе М. Erol [2016]. Учеными Çağlar S. с соавторами [2018] было показано, что уровни OPG достоверно коррелируют с гликемическим статусом, стажем СД 2, возрастом и почечной недостаточностью. В то время как O'Sullivan E.P. с соавторами [2013] после проведения глюкозотолерантного теста выявили, что уровень OPG выше у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, но не ассоциирован с НОМА-IR. Было изучено влияние острой гипергликемии на его содержание у обследованных. Острая гипергликемия повышает уровень OPG у пациентов, в то время как гиперинсулинемия (ГИ) может подавлять его уровни в плазме, а высокие концентрации глюкозы в эндотелиальных клетках сосудов не модулируют высвобождение OPG [Вербовой и др., 2017].

У пациентов с ожирением проанализированы количественные показатели ИР и уровни сывороточного OPG. Выявлено, что острая ГИ приводила к меньшему снижению уровня OPG у обследуемых в сравнении со здоровыми людьми. В ряде исследований изучены возрастные и гендерные корреляционные особенности индекса НОМА-IR и OPG. У пациентов с ожирением его уровень и индекс НОМА-IR были значительно выше, чем у контрольной группы, в результате чего была обнаружена значительная положительная корреляция между OPG и ИР, причем не только у взрослых, но и у детей [Suliburska et al., 2013]. При обследовании женщин в постменопаузальном периоде с СД 2 установлена достоверная взаимосвязь уровней OPG с индексом ИР, показателями гликированного гемоглобина [Peng Duan et al., 2017]. Отмечено повышение OPG у женщин с СД 2 типа, максимально выраженное при абдоминальном типе ожирения [Peng Duan et al., 2017]. Повышение уровня OPG у женщин и мужчин, страдающих СД 2 и АО, также получено в исследованиях российских ученых [Вербовой и др., 2013; Вербовой и др., 2014].

Циркулирующие уровни OPG при ожирении у детей показали положительную корреляцию с ИМТ и еще более значительное повышение OPG у детей с ожирением и ИР [Kotaniidou et al., 2018]. В исследовании S. Zampetti [2019] выявлено достоверное повышение уровней OPG у девочек с ожирением по сравнению с мальчиками.

По результатам исследований, описывающих соотношение уровня OPG с ИМТ, ОТ НОМА-IR и показателем гликемии, был сделан вывод, что уровень повышения OPG не зависит от степени ожирения, но имеет прямую и значимую корреляционную зависимость с показателями ОТ и НОМА-IR. По данным других исследований Musialik K. с соавторами [2017], у больных с МС получены значимо положительные корреляции между концентрацией в сыворотке OPG и ИМТ, а также установлены положительные связи между такими показателями как отношение ОТ/ОБ, концентрацией в сыворотке СРБ. Однако заслуживает внимания тот факт, что уровень OPG у пациентов с МС всегда был выше, чем в контрольной группе. В отечественном исследовании установлено повышение уровня OPG у пациентов с гипотиреозом [Капралова, Вербовой, 2015].

Изучены несколько групп препаратов, оказывающих влияние на концентрацию OPG, среди которых блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), глитазоны и статины. Статины уменьшают продукцию OPG в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки под воздействием ФНОα и ИЛ-1, тем самым повышая стабильность бляшек у пациентов с каротидным стенозом [Bernardi et al., 2016]. Из группы глитазонов хорошие результаты показало применение среди больных СД 2

пиоглитазона (15мг/день). В то время как применение метформина в дозировке 1 000 мг/сут. не оказало значительного влияния на концентрацию OPG.

Лечение гиперхолестеринемии статинами у пациентов с СД 2 дало противоречивые результаты. С одной стороны, применение симвастатина позволило снизить уровень концентрации OPG в плазме, а с другой – использование препаратов ловастатин и правастатин привели к его повышению [Nezami, et al., 2010]. Также было выявлено незначительное изменение его уровня при применении розувастатина [Kjekshus et al., 2007].

Использование азелнидипина в сочетании с олесартаном показало положительный результат за счет влияния на эластичность сосудистой стенки [Uzui et al. 2014]. Согласно же данным других исследований, блокаторы РААС и антагонисты рецепторов ангиотензина-2 (кандесартан) не оказывали значительного влияния на уровень OPG у пациентов с АГ [Oz, 2015].

Помимо медикаментозной терапии, рассматривались и другие подходы снижения концентрации OPG в сыворотке крови. Так, методы, направленные на снижение массы тела, позволили добиться уменьшения этих показателей, в то время как применение бариатрической хирургии не оказало существенного влияния на исследуемый маркер, хотя наблюдалось улучшение других метаболических параметров.

### Заключение

Таким образом, в ходе исследований была показана корреляционная связь концентрации OPG с различными факторами кардиометаболического риска, такими как ожирение, МС, АГ и СД 2. Повышенные уровни этого биологического маркера в плазме крови ассоциировались с избыточной массой тела, атеросклерозом и кальцинозом коронарных артерий, а также с плохим контролем диабета и диабетическими сосудистыми осложнениями. В целом OPG может рассматриваться как потенциальный предиктор развития атеросклероза и прогностический маркер неблагоприятных СС событий. Однако необходимо больше доказательств для оценки прогностической и диагностической его ценности в клинической практике. Для точной интерпретации и сравнения результатов потребуется введение международного стандарта проведения иммуноферментного анализа во избежание высокого процента расхождений. Тем не менее определение уровня OPG в клинической практике как маркера неблагоприятного СС прогноза было бы полезным для ранней диагностики СС осложнений у больных МС и СД, выбора тактики ведения пациентов и подбора наиболее адекватной терапии на всех этапах оказания медицинской помощи.

### Список литературы

1. Барабанова Н.А. 2015. Роль адипокинов и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 22.
2. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. 2017. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопр. питания.* 86 (2): 5–13.
3. Вербовой А.Ф., Акимова Д.В., Вербовая Н.И. 2014. Состояние минеральной плотности костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 1 (5): 39–43.
4. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Митрошина Е.В. 2017. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 4: 91–94.
5. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Вербовая Н.И., Акимова Д.В. 2014. Содержание витамина D<sub>3</sub> и показатели метаболизма костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Остеопороз и остеопатии.* 1: 8–10.
6. Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А., Петренко А.А., Ковалева О.В. 2018. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования. *Успехи молекулярной онкологии.* 5 (4): 20–28.



7. Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. 2015. Уровень остеопротегерина и некоторых адипокинов при гипотиреозе. *Клиническая медицина*. 93 (3): 48–52.
8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогада С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. 2014. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 13 (6): 4–11.
9. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А. 2018. Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 17 (4): 141–151.
10. Berezin A. 2016. Bone-Related Proteins as Markers in Vascular Remodeling. In: Preedy V.R., Editor. *Biomarkers in Bone Disease*. Berlin: Springer. 1–22.
11. Bernardi S., Fabris B., Thomas M., Toffoli B., Tikellis C., Candido R., Catena C., Mulatero P., Barbone F., Radillo O. 2014. Osteoprotegerin increases in metabolic syndrome and promotes adipose tissue proinflammatory changes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 394: 13–20.
12. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. 2016. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016; 1752854.
13. Çağlar S., Çağlar A., Pilten S., Albay C., Beytemur O., Sarı H. 2018. Eklemler Hastalıkları. 29 (3): 170–175.
14. Davenport C., Harper E., Forde H., Rochfort K.D., Murphy R.P. 2016. RANKL promotes osteoblastic activity in vascular smooth muscle cells by upregulating endothelial BMP-2 release. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 77: 171–180.
15. Erol M., Bostan Gayret O., Tekin Nacaroglu H. 2016. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 18 (11). doi: 10.5812/ircmj.41873. [PMID: 28203453].
16. Fuernau G., Poenisch C., Eitel I., de Waha S., Desch S. 2014. Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Eur. J. Heart. Fail.* 16: 880–887.
17. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M., Nadolsky K., Pessah-Pollack R., Plodkowski R. 2014. American association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 20 (9): 977–989.
18. Hosbond S.E., Diederichsen A.C., Saaby L., Rasmussen L.M., Lambrechtsen J. 2014. Can osteoprotegerin be used to identify the presence and severity of coronary artery disease in different clinical settings? *Atherosclerosis*. 236: 230–236.
19. Huang S.J., Wang H.W., Wu H.F. 2020. Osteoprotegerin, interleukin and hepatocyte growth factor for prediction of diabetes and hypertension in the third trimester of pregnancy *World Journal of Clinical Cases*. 8 (22): Pages 5529–5534. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i22.5529.
20. Karavanaki K., Tsouvalas E., Vakaki M. 2018. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 31 (11): 1169–1177. doi: 10.1515/jpem-2018-0147.
21. Kemperman H., Schrijver I.T., Roest M., Kesecioglu J., Solinge W.W., Lange D.W. 2019. Osteoprotegerin is higher in Sepsis than in Noninfectious SIRS and Predicts 30-Day Mortality of SIRS Patients in the Intensive Care. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 3 (4): 559–568.
22. Kotanidou E., Kotanidis C., Giza S. 2018. *Endocr. Res.* 7: 1–7. doi:10.1080/07435800.2018.1480630.



23. Margonato A., Gorla R., Macchi A., Buzzetti F., Franzoni I. 2015. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins instable angina and acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 16: 156–162.
24. Mozos Ioana. 2017. Osteoprotegerin and myocardial infarction. *Myocardial infarction*. 5: 2–27.
25. Musialik K., Szulińska M., Hen K., Skrypnik D., Bogdanski P. 2017. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 21: 4379–4385.
26. O'Sullivan E.P., Ashley D.T., Davenport C. 2013. A comparison of osteoprotegerin with adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a marker for insulin resistance. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1: 34–38.
27. Oz H., Gavish D., Hass A., Shargorodsky M. 2015. Effect of angiotensin II receptor blockers, candesartan, on osteoprotegerin level in hypertensive patients: Link between bone and RAAS. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst.* 16: 547–52.
28. Peng Duan, Min Yang, Meilin Wei, Jia Liu. 2017. *International Journal of Endocrinology*. 2: 8–15.
29. Perez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N. 2015. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int. J. Endocrinol.*, 2015: 564934.
30. Suliburska J., Bogdanski P., Gajewska E., Kalmus G., Sobieska M. and Samborski W. 2013. The association of insulin resistance with serum osteoprotegerin in obese adolescents. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 4: 847–853.
31. Tavintharan S., Pek L.T., Liu J.J., Ng X.W., Yeoh L.Y. 2014. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 11: 359–362.
32. Thaman R.G., Arora G.P. 2013. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology– the discussion goes on! *J. Phys. Pharm. Adv.* 3(3): 48–56. DOI: 10.5455/jppa.20130317071355.
33. Uzui H., Morishita T., Nakano A. 2014. Effects of combination therapy with olmesartan and azelnidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 36: 304–309.
34. Zampetti S., Lucantoni F., Pacifico L. 2019. *J. Endocrinol. Invest.* 42 (4): 427–434. doi: 10.1007/s40618-018-0932-y.

## References

1. Barabanova N.A. 2015. Rol' adipokinov i osteoprotegerinav razvitii ateroskleroza i serdechno-sosudistogo remodelirovaniya u bol'nyh sakharnym diabetom 2 tipa [The role of adipokines and osteoprotegerins in the development of atherosclerosis and cardiovascular remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus]. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Samara 22.
2. Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. 2017. Biologicheskaya rol' adipokinov kak markerov patologicheskikh sostoyanij [Biological role of adipokines and their association with morbid conditions]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 86 (2): 5–13.
3. Verbovoi A.F., Akimova D.V., Verbovaia N.I. 2014 Sostoianie mineralnoi plotnosti kostnoi tkani i pokazateli kostnogo metabolizma u zhenshchin s sakharnym diabetom 2-go tipa [The state of bone mineral density and bone metabolism indicators in women with type 2 diabetes mellitus]. *Endocrinology: news, opinions, training*. 1 (5): 39–43.
4. Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Mitroshina E.V. 2017. Osteoprotegerin novyi marker serdechno-sosudistyykh zabolevanii [Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases]. *Therapeutic archive*. 4: 91–94.
5. Verbovoi A.F., Sharonova L.A., Verbovaia N.I., Akimova D.V. 2014 Soderzhanie vitamina D<sub>3</sub> i pokazateli metabolizma kostnoi tkani u muzhchin s sakharnym diabetom 2-go tipa [Vitamin D<sub>3</sub> content and bone metabolism indicators in men with type 2 diabetes mellitus]. *Osteoporosis and osteopathies*. 1: 8–10.
6. Gratchev A.N., Samoilova D.V., Rashidova M.A. Petrenco A.A., Kovaleva O.V. 2018. Makrofagi, associirovannye s opuhol'yu: sovremennoesostoyanie issledovanij i perspektivy klinicheskogo ispol'zovaniya [Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 5 (4): 20–28.



7. Kapralova I.Yu., Verbovoj A.F. 2015. Uroven` osteoprotegerina i nekotory`x adipokinov pri gipotireoze [The level of osteoprotegerin and certain adipokins in hypothyroidism]. *Klinicheskaya medicina*. 93 (3): 48–52.
8. Muromceva G.A., Koncevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shal'nova S.A., Chazova I.E., Shlyakto E.V., Bojcov S.A., Balanova Yu.A., Gomyanova N.V., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metel'skaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Hudyakov M.B., Baranova E.I., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondarcov L.V., Furmenko G.I., Hvostikova A.E., Belova O.A., Nazarova O.A., Shutemova E.A., Barbarash O.L., Danil'chenko Ya.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V., Gutnova S.K., Tolparov G.V. 2014. Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionnyh zabolevanij v rossijskoj populyacii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF [Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013 The research results of the ESSE-RF.] *Cardiovascular therapy and prevention*. 13 (6): 4–11.
9. Tepliakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Popova A.A. 2018. Osteoprotegerin novyi nezavisimyi prediktor progressirovaniia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti assotsirovannoi s sakharnym diabetom 2-go tipa i osteoporozom [Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of chronic heart failure associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 17 (4): 141–151.
10. Berezin A. 2016. Bone-Related Proteins as Markers in Vascular Remodeling. In: Preedy V.R., Editor. *Biomarkers in Bone Disease*. Berlin: Springer. 1–22.
11. Bernardi S., Fabris B., Thomas M., Toffoli B., Tikellis C., Candido R., Catena C., Mulatero P., Barbone F., Radillo O. 2014. Osteoprotegerin increases in metabolic syndrome and promotes adipose tissue proinflammatory changes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 394: 13–20.
12. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. 2016. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016; 1752854.
13. Çağlar S., Çağlar A., Pilten S., Albay C., Beytemur O., Sari H. 2018. Eklem Hastalıkları Cerrahisi. 29 (3): 170–175.
14. Davenport C., Harper E., Forde H., Rochfort K.D., Murphy R.P. 2016. RANKL promotes osteoblastic activity in vascular smooth muscle cells by upregulating endothelial BMP-2 release. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 77: 171–180.
15. Erol M., Bostan Gayret O., Tekin Nacaroglu H. 2016. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 18 (11). doi: 10.5812/ircmj.41873. [PMID: 28203453].
16. Fuernau G., Poenisch C., Eitel I., de Waha S., Desch S. 2014. Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Eur. J. Heart. Fail.* 16: 880–887.
17. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M., Nadolsky K., Pessah-Pollack R., Plodkowski R. 2014. American association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 20 (9): 977–989.
18. Hosbond S.E., Diederichsen A.C., Saaby L., Rasmussen L.M., Lambrechtsen J. 2014. Can osteoprotegerin be used to identify the presence and severity of coronary artery disease in different clinical settings? *Atherosclerosis*. 236: 230–236.
19. Huang S.J., Wang H.W., Wu H.F. 2020. Osteoprotegerin, interleukin and hepatocyte growth factor for prediction of diabetes and hypertension in the third trimester of pregnancy *World Journal of Clinical Cases*. 8 (22): Pages 5529–5534. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i22.5529.
20. Karavanaki K., Tsouvalas E., Vakaki M. 2018. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 31 (11): 1169–1177. doi: 10.1515/jpem-2018-0147.
21. Kemperman H., Schrijver I.T., Roest M., Kesecioglu J., Solinge W.W., Lange D.W. 2019. Osteoprotegerin is higher in Sepsis than in Noninfectious SIRS and Predicts 30-Day Mortality of SIRS Patients in the Intensive Care. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 3 (4): 559–568.

22. Kotanidou E., Kotanidis C., Giza S. 2018. *Endocr. Res.* 7: 1–7. doi:10.1080/07435800.2018.1480630.
23. Margonato A., Gorla R., Macchi A., Buzzetti F., Franzoni I. 2015. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins instable angina and acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 16: 156–162.
24. Mozos Ioana. 2017. Osteoprotegerin and myocardial infarction. *Myocardial infarction*. 5: 2–27.
25. Musialik K., Szulińska M., Hen K., Skrypnik D., Bogdanski P. 2017. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 21: 4379–4385.
26. O'Sullivan E.P., Ashley D.T., Davenport C. 2013. A comparison of osteoprotegerin with adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a marker for insulin resistance. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1: 34–38.
27. Oz H., Gavish D., Hass A., Shargorodsky M. 2015. Effect of angiotensin II receptor blockers, candesartan, on osteoprotegerin level in hypertensive patients: Link between bone and RAAS. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst.* 16: 547–52.
28. Peng Duan, Min Yang, Meilin Wei, Jia Liu. 2017. *International Journal of Endocrinology*. 2: 8–15.
29. Perez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N. 2015. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int. J. Endocrinol.*, 2015: 564934.
30. Suliburska J., Bogdanski P., Gajewska E., Kalmus G., Sobieska M. and Samborski W. 2013. The association of insulin resistance with serum osteoprotegerin in obese adolescents. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 4: 847–853.
31. Tavintharan S., Pek L.T., Liu J.J., Ng X.W., Yeoh L.Y. 2014. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 11: 359–362.
32. Thaman R.G., Arora G.P. 2013. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology– the discussion goes on! *J. Phys. Pharm. Adv.* 3(3): 48–56. DOI: 10.5455/jppa.20130317071355.
33. Uzui H., Morishita T., Nakano A. 2014. Effects of combination therapy with olmesartan and azelnidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 36: 304–309.
34. Zampetti S., Lucantoni F., Pacifico L. 2019. *J. Endocrinol. Invest.* 42 (4): 427–434. doi: 10.1007/s40618-018-0932-y.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Голивец Татьяна Павловна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

**Гагарина Диана Олеговна**, врач общей практики ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», г. Белгород, Россия

**Дубоносова Диана Геннадьевна**, заведующая поликлиническим отделением ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

**Ликризон Сергей Вячеславович**, аспирант кафедры факультетской терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Tatyana P. Golivets**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Diana O. Gagarina**, general practitioner, «City polyclinic of Belgorod», Belgorod, Russia

**Diana G. Dubonosova**, Head of the Outpatient Department «City Polyclinic of Belgorod», Assistant of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Sergey V. Likrizon**, Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia