

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич²

¹Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Сахарный диабет справедливо называют неинфекционной эпидемией 21 века. Вместе с тем сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему лидируют среди причин смертности в мире. При сочетании сахарного диабета и облитерирующего атеросклероза периферических артерий риск потери нижней конечности и смерти увеличивается многократно. Существует множество концепций механизма развития этих заболеваний. В последние годы появляется все больше данных о схожести процессов развития атеросклероза и костного остеопороза. Связующим звеном может быть остеопротегерин (OPG). Получены сведения о остеопротегерине как антирезорбтивном факторе, участвующем в системе RANKL-RANK-OPG. В патологических условиях OPG экспрессируется в сосудистой стенке, в том числе обнаруживается на разных этапах формирования атеросклеротической бляшки. Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG участвует в процессе ремоделирования костной ткани. Механизмы развития атеросклероза и остеопороза схожи, однако требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеопротегерин, RANKL, RANK, атеросклероз, кальциноз, диабетическая ангиопатия, костный метаболизм.

Для цитирования: Обухович, А. Р. Остеопротегерин как маркер атеросклероза при сахарном диабете 2 типа (патологическая роль остеопротегерина) / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 129-136. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-129-136>.

Сахарный диабет (СД) – актуальная проблема современного здравоохранения, так как, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, он находится на третьем месте по частоте инвалидности и смертности в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1].

Одновременно с этим остается нерешенной проблема и облитерирующего атеросклероза (ОА), неуклонное прогрессирование которого приводит не только к развитию гангрены и ампутации нижней конечности, но также увеличивает риск развития инфаркта головного мозга и смерти от коронарной патологии.

Крайне негативной складывается ситуация при сочетании СД и ОА. Наличие атеросклероза нижних конечностей у пациентов с СД увеличивает риск высокой ампутации нижней конечности в 10 раз [2]. От заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше пациентов с СД 2 типа (СД2), чем от всех других причин, вместе взятых [3].

В литературе приводится множество сведений о вероятных патогенетических механизмах развития как ОА, так и СД.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что, невзирая на наличие многочисленных публикаций, затрагивающих все возможные аспекты ОА, до сих пор не установлена точная теория его патогенеза.

Ряд авторов считают, что ОА начинает развиваться в детском возрасте с яркой клинической манифестацией у взрослых [4, 5, 6]. Так, П. А. Сеницын с соавт. описали первые признаки атеросклероза в возрастной группе пациентов до 10 лет. К 13-15 годам у них были обнаружены атеросклеротические бляшки [7]. Ее формирование

начинается с интимы артерии, постепенно захватывая медию и адвентицию [8].

Морфологически процесс атеросклеротического поражения артериальной стенки проходит 6 стадий. На начальном этапе обнаруживаются макрофаги и рассеянные пенные клетки. В сочетании с нагруженными липидами гладкомышечными клетками они формируют липидные полосы. Постепенно появляются рассеянные внеклеточные липидные вкрапления, нарушается целостность интимы. При накоплении данных экстраклеточных включений формируется липидное ядро, являющееся, по сути, атеромой. На данном этапе атеросклеротического поражения артерий могут появляться клинические симптомы атеросклероза. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к разрастанию соединительной ткани в местах скопления липидов. Она покрывает липидное ядро и формируется фиброзная бляшка [5, 9]. Одновременно с этим происходит васкуляризация атеросклеротического очага. Новообразованные сосуды характеризуют повышенной проницаемостью и склонность к образованию микротромбов и разрывам [10]. Со временем соединительная ткань созревает: количество клеточных элементов в ней уменьшается, а коллагеновые волокна становятся толще. В результате этих процессов формируется соединительнотканная фиброзная бляшка, покрывающая бляшку со стороны просвета сосуда. Последний этап атерогенеза – образование нестабильной уязвимой бляшки с высокой вероятностью трещин, надрывов и разрывов, что приводит к развитию острого тромбоза с полной его клинической картиной [5].

Изучение патогенеза атеросклероза берет начало в середине XVIII века, когда А. Haller описал атеросклеротическое поражение и ввел

термин «атерома». На сегодняшний день существует более 20 теорий возникновения атеросклеротической бляшки. Самая распространенная и подробно описанная – липидно-инфильтративная, или холестеринотическая теория [11, 12], появившаяся в начале XX века. Холестерин не растворяется в воде. В крови он всегда связан с липидами, а его транспортировка через клеточные мембраны осуществляется с помощью липопротеинов высокой или низкой плотности. Некоторая часть холестерина может транспортироваться альбумином [11]. Только 20% холестерина поступает с пищей, основная же его часть продуцируется печенью, почками и кишечником [4]. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), составляющие около 20% всех липопротеинов, хорошо растворимы и в формировании бляшки не участвуют. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), наоборот, слабо растворимы и склонны к выделению в осадок кристаллов холестерина, вследствие чего могут быть ответственными за формирование атеросклеротической бляшки [4]. Модифицированные ЛПНП обладают самой высокой атерогенностью. Способов их модификации на сегодняшний день известно множество, в том числе окисление, десиализация, гликозилирование, ацетилирование, ацетоацетилирование и другие [13]. Все перечисленное выше свидетельствует о том, что дислипидемия приводит к эндотелиальной дисфункции, вызывающей повышение проницаемости сосудистой стенки. Наличие гиперхолестеринемии у половины пациентов с ОА, а также обнаружение холестерина в атеросклеротических бляшках во время вскрытий обосновывает вероятность холестеринотической теории его развития. Однако, опираясь на данную теорию, невозможно объяснить происхождение атеросклеротических бляшек у пациентов с нормальным уровнем липидов в крови.

Наряду с липидно-инфильтративной теорией широкое распространение получила «теория реакции на повреждение». Здоровый эндотелий обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Основными регуляторами функций эндотелия являются простагландины, эндотелин и оксид азота [9]. Атеросклеротический процесс развивается в ситуации, когда имеет место первичное повреждение эндотелия, называемое эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция инициирует дисбаланс между проатерогенными факторами, факторами, повреждающими сосудистую стенку и эндотоксинами [14]. Повреждение сосудов может быть вызвано гиперлипидемией, механическим повреждением, стрессами, иммунными механизмами, токсинами, разными инфекциями, гемодинамическими факторами [4, 8, 9].

Кроме описанных выше предложены еще несколько теорий происхождения ОА: воспалительная, мутагенная моноклональная, тромбогенная и тромболипидная, генетическая, эпигенетическая, перекисная, мембранная, инфекционная, аутоиммунная и многие другие [12]. Такое количество теорий только подтверждает тот факт, что, несмотря на многочисленные ис-

следования, точные причины развития данного заболевания до сих пор не установлены.

Диабетическую ангиопатию связывают с гипергликемией, которая выступает таким же фактором риска, как курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Считают, что повышенный уровень глюкозы в крови вызывает окислительный стресс, вследствие чего повышается количество свободных радикалов и развивается дисфункция эндотелия [3]. Гипергликемия снижает продукцию оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, блокируя работу NO-синтазы и активируя генерацию активных форм кислорода [15]. Вместе с тем следует иметь в виду, что глюкоза оказывает токсическое действие не только при гипергликемии, но и при гипогликемии, т. е. в ответ на это состояние симпатическая нервная система выделяет повышенное содержание катехоламинов, активизирующих тромбоциты и лейкоциты [16].

Инсулин воздействует на липогенные ферменты, стимулирует пролиферацию клеток и увеличивает продукцию эндогенного холестерина и триглицеридов, т. е. влияет на все компоненты атеросклеротической бляшки – липидное ядро, коллаген, пенные и гладкомышечные клетки [17].

Немаловажную роль играют также нарушения гемостаза у пациентов с СД2. Для них характерна повышенная склонность эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, отмечаются нарушения структуры и функции эритроцитов. Эти клетки деформируются, становятся менее гибкими, в результате чего снижается скорость кровотока и повреждается интима сосуда [18].

Однако общеизвестные факторы, способствующие развитию ОА и СД, позволяют объяснить только около половины случаев атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Возникает необходимость поиска новых патогенетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие и течение данных заболеваний в отдельности или при их сочетании.

Атеросклероз и остеопороз

В последние годы растет заинтересованность в изучении взаимосвязи атеросклероза и костного метаболизма [19, 20]. В ряде исследований показана обратная зависимость между эхогенностью атеросклеротической бляшки и костной плотностью у людей [21].

Ранее считалось, что кальциноз сосудов связан с миграцией кальция из костей в сосудистую стенку [22, 23, 24, 25].

В настоящее время становится очевидным, что этот процесс более сложен. Так, по данным ряда авторов, ключевой момент в развитии кальцификации сосудов – первоначальное формирование в стенке артерии остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Они продуцируют гидроксипатит, встраиваемый в эктопические депозиты. В результате этого процесса происходит моделирование атеромы, кальцификация ее покрышки, повышение жесткости стенки артерии, т. е.

наступает минерализация сосудистой стенки (кальцификация стенки артерии, васкулярная кальцификация) [21, 26].

В отличие от минерализации костной ткани, кальцификация стенки артерии – патологический процесс, обусловленный дисбалансом между активаторами и ингибиторами процессов отложения кальция. Именно этот дисбаланс стимулирует ремоделирование стенки сосуда и фенотипические изменения резидентных клеток, в том числе приводит к трансформации гладкомышечных клеток сосудов в клетки, продуцирующие гидроксипатит. Эти клетки наделены остеогенным потенциалом, о котором упоминалось выше [21].

Однако, согласно современным представлениям, только дисбаланс между активаторами и ингибиторами процессов отложения кальция в артериальной стенке как причины трансформации гладкомышечных клеток артерий недостаточно для васкулярной кальцификации. Считается, что в данном процессе активно участвуют транскрипционные факторы роста, протеины костной ткани, провоспалительные цитокины, половые гормоны [21, 27]. Тем не менее, окончательная теория происхождения клеток с остеогенным фенотипом в стенке артерий еще не сформулирована.

Доказано, что не только гладкомышечные клетки способны подвергаться такой трансформации. В ряде исследований показано, что резидентные перициты сосудистой стенки, мезенхимальные прогениторные и периферические стволовые клетки могут также выступать в качестве кальцийпродуцирующих клеток [21].

Кальцификации подвергается как интима, так и медиа артерий. Механизмы их развития несколько различаются.

Кальцификация интимы артерий связана с ее инфильтрацией моноцитами и Т-клетками, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов [28]. Это процесс воспалительный. Поражая в основном крупные артерии, он вызывает не только хроническую ишемию нижних конечностей, но и ишемическую болезнь сердца (ИБС), стеноз сонных артерий, хроническую почечную недостаточность (ХПН). Более того, интимальный кальциноз находится в зависимости от гемодинамических факторов. Это объясняет более частое обнаружение атеросклеротических бляшек в местах турбулентного движения крови, т. е. в области бифуркаций артерий [27].

Кальцификация медиа (склероз Менкеберга) связана с концентрическим отложением в ней кальция без воспалительной реакции [21]. Она характерна для пациентов с СД и ХПН [29]. Причину отложения кальция в медиа пытаются найти в нарушении костного метаболизма. Тем более, что гипергликемия у мышей, как и у людей, стимулирует хондротрансформацию гладкомышечных клеток сосудов [28].

Ряд исследователей высказывают предположение об общей патогенетической основе остеопороза и атеросклероза [21, 30].

Остеопороз – это заболевание, характеризующееся низкой костной массой и структурным ухудшением костной ткани, что неуклонно ведет к переломам. Особо опасными считаются переломы бедра, которые в 20% случаев приводят к летальному исходу, у половины пациентов являются причиной инвалидности [31]. В Республике Беларусь 30% людей старше 50 лет имеют признаки остеопороза: каждый восьмой мужчина после 60 лет и каждая 5-15-я женщина после 55 лет, а к 70 годам каждая вторая женщина и около 20% мужчин [32].

Несомненно, возраст – основной предиктор снижения плотности костной ткани. Однако отмечено, что некоторые патологические состояния и заболевания способствуют более раннему развитию остеопороза. К ним относятся СД, синдром Кушинга, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ожирение, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, ХПН и многие другие [33, 34, 35].

Костная и сосудистая ткань во многом схожа как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Вероятнее всего, это связано с тем, что в процессе эмбриогенеза гемопоэтические клетки, остеобласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки медиа артерий и вен, стромальные клетки костного мозга формируются из общей клетки-предшественницы. Поэтому на поверхности их мембран экспрессируются специфические рецепторы, связанные с белками остеогенеза. Один из белков, являющихся связующим звеном между атеросклерозом и остеопорозом, – остеопротегерин (OPG), открытый в 1997 г. [36, 37].

Остеопротегерин

Остеопротегерин (OPG) – это гликопротеин, относящийся к рецепторам фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Он состоит из 401 аминокислоты в 7 доменов. Домены 1-4 ингибируют остеокластогенез, 5-6 – проявляют проапоптотический потенциал, домен 7 формирует гепарин-связывающую активность молекулы [36]. OPG может существовать в форме моно- и гомодимера. Последняя биологически более активная.

TNF- α – это полипептид, который продуцируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными, тучными, миелоидными клетками, клетками нейроглии. К его рецепторам относится большое количество белков, которые представляют собой трансмембранные гликопротеины, содержащие внеклеточную часть, служащую для связывания цитокинов. Однако OPG необычный рецептор TNF, так как у него отсутствует трансмембранный регион и он продуцируется исключительно в качестве растворимого белка плазмы [28]. Ген, ответственный за продукцию OPG, находится на длинном плече 8 хромосомы и состоит из 5 экзонов [21, 36].

OPG вовлечен в систему RANKL-RANK-OPG, участвующую в созревании и дифференцировке остеокластов и тем самым – в развитии остеопороза [25, 38]. Система эта может быть представлена следующим образом. Ли-

ганд рецептора активатора ядерного фактора транскрипции κB (RANKL) в физиологических условиях выделяется на поверхности остеобластов, стромальных клеток и Т-лимфоцитов. Он присоединяется и тем самым активирует рецептор активатора ядерного фактора транскрипции κB (RANK), выделяемый на поверхности клеток-предшественников остеокластов. В результате происходит активация внутриклеточного ядерного фактора транскрипции κB и дифференциация остеокластов. OPG присоединяется к RANKL, конкурируя с RANK, предотвращая их взаимодействие. Таким образом, OPG действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, нарушая процесс остеокластогенеза и резорбции кости [21, 36, 39].

OPG синтезируется остеобластами, клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Он выявлен во многих тканях (в сердце, лёгких, почках, костях, печени, плаценте, мозге), в том числе и в сосуде [21]. Только в некоторых в минимальном количестве, например в лимфоцитах, в то же время остеобласты и стромальные клетки выступают основными «синтезаторами этого белка» [22].

Ремоделирование костной ткани во многом обусловлено балансом между содержанием OPG и RANKL. Установлено, что если OPG экспрессируется в сосудистой стенке и в физиологических условиях, то RANKL, RANK и остеокласты появляются там только в случае кальциноза меди [36].

На разных этапах формирования атеросклеротической бляшки OPG и RANKL находят в разных структурах. Так, на стадии липидных полосок эти белки обнаруживаются в эндотелиальных клетках, выстилающих полость сосудов. На стадии фиброатеромы – в гладкомышечных клетках интимы и кромочных областях бляшек, а в фиброкальцинированных бляшках – по границе костных структур и в воспалительных клетках. RANKL в основном находится в ассо-

циации с внеклеточным матриксом вокруг отложений кальция [40].

Таким образом, RANKL, индуцируя активность остеобластов в сосудистой стенке, способствует процессу ее кальцификации. Секретируемый эндотелиальными клетками RANKL может присоединяться к рецептору RANK, стимулируя тем самым патологическую дифференциацию здоровых гладкомышечных сосудистых клеток в кальцинированные с остеобластическим фенотипом. Поэтому при высоком содержании RANKL этот патологический процесс ускоряется, результатом чего является минерализация меди [27]. В дополнение RANKL увеличивает продолжительность жизни остеокластов вследствие ингибирования апоптоза, что сопровождается усилением резорбции кости [41]. Действие RANKL блокирует OPG.

Выводы

1. Среди множества существующих теорий развития атеросклероза и диабетической ангиопатии ни одна из них в полной мере не раскрывает всех аспектов патогенеза данных заболеваний.

2. Механизмы развития атеросклероза и остеопороза схожи. Гемопозитические клетки, остеобласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки меди артерий и вен, стромальные клетки костного мозга имеют общее происхождение в процессе эмбриогенеза, схожи по типу рецепторов на поверхности мембран.

3. OPG – это гликопротеин, относящийся к рецепторам TNF- α . Он выступает одним из звеньев системы RANKL-RANK-OPG, ответственной за созревание и дифференцировку остеокластов, и тем самым – за развитие остеопороза.

4. OPG обнаружен в атеросклеротических бляшках, что предполагает его возможное участие в их формировании.

5. В литературе приводятся неоднозначные данные о содержании RANKL и OPG как в норме, так и при патологических состояниях.

Литература

- ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000-2019 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. – Дата доступа: 27.02.2022.
- Inflammatory cytokines associated with failure of lower-extremity endovascular revascularization (LER): a prospective study of a population with diabetes / F. Biscetti [et al.] // *Diabetes care*. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1939-1945. – doi: 10.2337/dc19-0408.
- Василева, Е. М. Анализ влияния различных факторов риска на возникновение сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / Е. М. Васильева // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 77-78.
- Атеросклероз: гипотезы и теории / Э. А. Юрьева [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. – № 3. – С. 6-16.
- Рагино, Ю. И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патологическая и гистологическая характеристика / Ю. И. Рагино, А. М. Волков, А. М. Чернявский // *Российский кардиологический журнал*. – 2013. – Т. 103, № 5. – С. 88-95.
- Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / T. M. Doherty [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 629-672. – doi: 10.1210/er.2003-0015.
- Метаболический синдром у детей / П. А. Сеницын [и др.] // *Педиатрия*. – 2008. – № 5. – С. 124-127.
- Патогенетические пути развития атеросклероза. Роль транскрипционного фактора AP-1 / М. К. Саркисова [и др.] // *Креативная кардиология*. – 2009. – № 2. – С. 90-98.
- Гуревич, В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В. С. Гуревич // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
- Detection of adventitial vasa vasorum and intraplaque neovascularization in carotid atherosclerotic lesions with contrast-enhanced ultrasound and their role in atherosclerosis / S. Partovi [et al.] // *Methodist Debakey Cardiovasc*

- J. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 37-40. – doi: 10.14797/mdcj-7-4-37.
11. Kontush, A. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacol Rev.* – 2006. – Vol. 58, № 3. – P. 342-374. – doi: 10.14797/mdcj-7-4-37.
 12. Особенности коронарного атеросклероза / В. С. Пыхтеев [и др.] // *Кардиология.* – 2017. – Т. 57, № 7. – С. 61-64. – doi: 10.18087/cardio.2017.7.10007.
 13. Immunoassay of modified forms of human low density lipoprotein in isolated circulating immune complexes / G. Virella [et al.] // *J Immunoassay Immunochem.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 61-74. – doi: 10.1080/15321819.2012.683500.
 14. Арабидзе, Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г. Г. Арабидзе // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 4-19.
 15. Бирюкова, Е. В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии / Е. В. Шинкин // *РМЖ „Клиническая Офтальмология”.* – 2018. – № 2. – С. 91-96. – doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-91-96.
 16. Вербовой, А. Ф. Диабетическая макроангиопатия / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Н. И. Вербовая // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 139-143. – doi: 10.26442/00403660.2019.10.000109.
 17. Kendall, M. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease / M. Kendall, B. E. Sobel, A. M. Coulston // *Coron Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 335-348.
 18. Токмакова, А. Ю. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова, Л. П. Доронина // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 41-47. – doi: 10.14341/ОМЕТ2017141-47.
 19. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека / Ю. И. Рагино [и др.] // *Кардиология.* – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 83-88. – doi: 10.18087/cardio.2020.2.n775.
 20. Osteopontin and osteoprotegerin in atherosclerotic plaque – are they significant markers of plaque vulnerability? / C. Strobescu-Ciobanu [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.* – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 793-801. – doi: 10.47162/RJME.61.3.17.
 21. Долженко, А. Атеросклероз, кальцификация сосудов и понижение плотности костной ткани (остеопороз): общность патофизиологических механизмов развития заболеваний и поиск новых средств двойной терапии / А. Долженко, Т. Рихтер, С. Сагаловски // *Атеросклероз.* – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 44-60.
 22. Demer, L. L. Cholesterol in vascular and valvular calcification / L. L. Demer // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 16. – P. 1881-1883. – doi: 10.1161/circ.104.16.1881.
 23. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease / S. Kielch [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 18. – P. 2175-2180. – doi: 10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB.
 24. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients / S. R. Zwankenberg [et al.] // *Cardiovascular diabetology.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 45. – doi: 10.1186/s12933-018-0691-2.
 25. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy / W. J. Jeffcoate [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, № 12. – P. 2478-2488. – doi: 10.1007/s00125-009-1521-6.
 26. Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes / E. P. O’Sullivan [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 496-502. – doi: 10.1002/dmrr.1109.
 27. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL / E. M. Harper [et al.] // *Vascular Pharmacology.* – 2016. – Vol. 82. – P. 30-40. – doi: 10.1016/j.vph.2016.02.003.
 28. Inverse regulation of serum osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand levels in patients with leg lesional vascular calcification / A. R. Moon [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 10. – P. e14489. – doi: 10.1097/MD.00000000000014489.
 29. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jk/Msx2 signaling pathway / S. Zhou [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – № 8. – P. e68987. – doi: 10.1371/journal.pone.0068987.
 30. Serum osteoprotegerin and carotid intima-media thickness are related to high arterial stiffness in heart failure with reduced ejection fraction / L. Fehérvári [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 764. – doi: 10.3390/diagnostics11050764.
 31. Комитеты экспертов и исследовательские группы. Доклад Секретариата. Профилактика и ведение остеопороза [Электронный ресурс]. – 2004. – Режим доступа: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB114/B114_13-ru.pdf. – Дата доступа: 27.02.2022.
 32. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2010_Eastern_European_Central_Asian_Audit_Russian.pdf. – Дата доступа: 27.09.2021.
 33. Панасюк, Г. Д. Остеопороз: современные подходы к диагностике и лечению : практическое пособие для врачей / Г. Д. Панасюк, А. Е. Филлюстин. – Гомель, 2017. – 116 с.
 34. Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis / K. Hygum [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2017. – Vol. 176, № 3. – P. R137-R157. – doi: 10.1530/EJE-16-0652.
 35. Type 2 diabetes affects bone cells precursors and bone turnover / F. Sassi [et al.] // *BMC Endocrine disorders.* – 2018. – Vol. 18. – P. 55. – doi: 10.1186/s12902-018-0283-x.
 36. Березин, А. Е. Остеопротегерин как потенциальный маркер васкулярного ремоделирования и сердечно-сосудистого риска / А. Е. Березин, А. А. Кремзер // *Серце і судини.* – 2013. – № 1. – С. 108-114.
 37. Metabolic bone markers can be related to preserved insulin secretion in children with newly diagnosed type 1 diabetes / M. Szymańska [et al.] // *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism.* – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 10-16. – doi: 10.5114/pedm.2020.94391.
 38. Role of RANKL-RANK/Osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection / T. Kelesidis [et al.] // *AIDS review.* – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 123-133.
 39. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF- κ B ligand derived from osteoblasts / Y. Nakamichi [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178, № 1. – P. 192-200. – doi: 10.4049/jimmunol.178.1.192.

40. Шибанова, И. А. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца / И. А. Шибанова, О. Н. Хрячкова // ПМЖ «Кардиология». – 2017. – Т. 25, № 20. – С. 1409-1414.
41. Шварц, Г. Я. Молекулярно-биологические основы создания новых лекарственных средств для лечения остеопороза: остеопротегерин, ЛОПГ (RANKL) и RANK: физиологический механизм(ы) регуляции костной резорбции / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 2003. – № 2. – С. 17-20.

References

1. VOZ publikuet statistiku o vedushhikh prichinah smernosti i invalidnosti vo vsem mire za period 2000-2019 gg. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (Russian).
2. Biscetti F, Ferraro PM, Hiatt WR, Angelini F, Nardella E, Cecchini AL, Santoliquido A, Pitocco D, Landolfi R, Flex A. Inflammatory cytokines associated with failure of lower-extremity endovascular revascularization (LER): a prospective study of a population with diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1939-1945. doi: 10.2337/dc19-0408.
3. Vasilyeva EM. Analiz vliyanija razlichnykh faktorov riska na vozniknovenie serdechno-sosudistykh oslozhnenij u bolnykh saharnym diabetom 2 tipa [Analysis of impact of different risk factors on the occurrence of cardiovascular complications in patients with 2 diabetes mellitus]. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij* [Journal of New Medical Technologies]. 2010;17(2):77-78. (Russian).
4. Jureva EA, Suhorukov VS, Vozdvizhenskaja ES, Novikova NN. Ateroskleroz: gipotezy i teorii [Atherosclerosis: Hypotheses and theories]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2014;59(3):6-16. (Russian).
5. Ragino JuI, Volkov AM, Chernjavskij AM. Stadii razvitiya ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nyh bljashek – patofiziologicheskaja i gistologicheskaja harakteristika [Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2013;5(103):88-95. doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95. (Russian).
6. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Qiao J-H, Fishbein MC, Detrano RC, Shan PK, Rajavashisth TB. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):629-672. doi: 10.1210/er.2003-0015.
7. Sinicyan PA, Shherbakova MJu, Larionova VI, Petrjajkina EE. Metabolicheskij sindrom u detej [Metabolic syndrome in children]. *Pediatrija* [Pediatrics]. 2008;5:124-127. (Russian).
8. Sarkisova MK, Sobolev VV, Piruzjan JeS, Goluhova EZ, Bokerija LA. Patogeneticheskie puti razvitiya ateroskleroza. Rol transkripcionnogo faktora AR-1. *Kreativnaja kardiologija* [Creative Cardiology]. 2009;2:90-98. (Russian).
9. Gurevich VS. Sovremennye predstavlenija o patogeneze ateroskleroza. *Bolezni serdca i sosudov* [Heart and vascular diseases]. 2006;4:4-8. (Russian).
10. Partovi S, Loebe M, Noon GP, Davies MG, Karimi S, Zipp L, Feinstein FB, Staub D. Detection of adventitial vasa vasorum and intraplaque neovascularization in carotid atherosclerotic lesions with contrast-enhanced ultrasound and their role in atherosclerosis. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2011;7(4):37-40. doi: 10.14797/mdcj-7-4-37.
11. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-374. doi: 10.14797/mdcj-7-4-37.
12. Pykhteev VS, Lashevich KA, Bogdan AP, Belash SA. Osobennosti koronarnogo ateroskleroza [Specific Characteristics of Coronary Atherosclerosis]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2017;57(7):61-65. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10007. (Russian).
13. Virella G, Colglazier J, Chassereau C, Hunt KJ, Baker NL, Lopes-Virella MF. Immunoassay of modified forms of human low density lipoprotein in isolated circulating immune complexes. *J Immunoassay Immunochem*. 2013;34(1):61-74. doi: 10.1080/15321819.2012.683500.
14. Arabidze GG. Klinicheskaja immunologija ateroskleroza – ot teorii k praktike [Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Journal Atherosclerosis and Dyslipidemias]. 2013;10(1):4-19. (Russian).
15. Birjukova EV, Shinkin MV. Diabeticheskie mikroangiopatii: mehanizmy razvitiya, podhody k terapii [Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy]. *RMZh “Klinicheskaja Oftalmologija”* [RMJ “Clinical ophthalmology”]. 2018;2:91-96. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-91-96. (Russian).
16. Verbovoj AF, Pashenceva AV, Verbovaja NI. Diabeticheskaja makroangiopatija [Diabetic macroangiopathy]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2019;91(10):139-143. doi: 10.26442/00403660.2019.10.00109. (Russian).
17. Kendall M, Sobel BE, Coulston AM. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2003;14(4):335-348.
18. Tokmakova AJu, Egorova DN, Doronina LP. Porazhenija nizhnih konechnostej pri saharnom diabete [Foot disorders in diabetes mellitus]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and metabolism]. 2017;14(1):41-47. doi: 10.14341/OMET2017141-47. (Russian).
19. Ragino JuI, Kashtanova EV, Murashov IS, Volkov AM, Kurguzov AV, Sadovskij EV, Maslakov NA, Shherbakova LV, Chernjavskij AM, Polonskaja JaV. Issledovanie biohimicheskikh faktorov kalcifikacii stabilnyh i nestabil'nyh bljashek v koronarnykh arterijah cheloveka [The Study of Biochemical Factors of Calcification of Stable and Unstable Plaques in the Coronary Arteries of Man]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2020;60(2):83-88. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n775. (Russian).
20. Strobescu-Ciobanu C, Giusca SE, Caruntu ID, Amalinei C, Rusu A, Cojocar E, Popa RF, Lupascu CD. Osteopontin and osteoprotegerin in atherosclerotic plaque – are they significant markers of plaque vulnerability? *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):793-801. doi: 10.47162/RJME.61.3.17.
21. Dolzhenko A, Rihter T, Sagalovski S. Ateroskleroz, kalcifikacija sosudov i ponizhenie plotnosti kostnoj tkani (osteoporoz): obshhnost' patofiziologicheskikh mehanizmov razvitiya zabojevanij i poisk novykh sredstv dvojnoj terapii [Atherosclerosis, vascular calcification and bone loss (osteoporosis): common pathophysiological mechanisms development of the diseases and research novel drugs for dual therapie]. *Ateroskleroz*. 2016;12(4):44-60. (Russian).
22. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation*. 2001;104(16):1881-1883. doi: 10.1161/circ.104.16.1881.

23. Kielch 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.
24. Zwankenberg SR, van der Schouw YT, Schalkwijk C, Spijkerman AMW, Beulens JWJ. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):45. doi: 10.1186/s12933-018-0691-2.
25. Jeffcoate WJ, Rassmussen ML, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52(12):2478-2488. doi: 10.1007/s00125-009-1521-6.
26. O'Sullivan EP, Ashley DT, Davenport C, Crowley R, Agha A, Thompson CJ, O'Gorman D, Smith D. Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes metabolism research and reviews*. 2010;26(6):496-502. doi: 10.1002/dmrr.1109.
27. Harper EM, Forde H, Davenport C, Rochford KD, Smith D, Cummins PM. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascular Pharmacology*. 2016;82:30-40. doi: 10.1016/j.vph.2016.02.003.
28. Moon AR, Park Y, Chang JH, Lee SS. Inverse regulation of serum osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand levels in patients with leg lesional vascular calcification. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14489. doi: 10.1097/MD.00000000000014489.
29. Zhou S, Fang X, Xin H, Li W, Qui H, Guan S. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jk/Msx2 signaling pathway. *PLOS ONE*. 2013;8:e68987. doi: 10.1371/journal.pone.0068987.
30. Fehérvári L, Frigy A, Kocsis L, Szabó IA, Szabo TM, Urkon M, Jakó Z, Nagy EE. Serum osteoprotegerin and carotid intima-media thickness are related to high arterial stiffness in heart failure with reduced ejection fraction. *Diagnostics*. 2021;11(5):764. doi: 10.3390/diagnostics11050764.
31. Komitety jekspertov i issledovatelskie gruppy. Doklad Sekretariata. Profilaktika i vedenie osteoporoza [Internet]. Available from: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB114/B114_13-ru.pdf (Russian).
32. International Osteoporosis Foundation. Audit sostojaniya problemy osteoporoza v stranah Vostochnoj Evropy i Centralnoj Azii 2010 [Internet]. Available from: https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2010_Eastern_European_Central_Asian_Audit_Russian.pdf (Russian).
33. Panasjuk GD, Filjustin AE. Osteoporoz: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju. Gomel; 2017. 116 p. (Russian).
34. Hygum K, Starup-Linde J, Haslef T, Vestergaard P, Langdahl BL. Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):R137-R157. doi: 10.1530/EJE-16-0652.
35. Sassi F, Buondonno I, Luppi C, Spertino E, Stratta E, Stefano MD, Ravazzoli M, Isaia G, Trento M, Passera P, Porta M, Isaia GC, D'Amelio P. Type 2 diabetes affects bone cells precursors and bone turnover. *BMC Endocrine disorders*. 2018;18:55. doi: 10.1186/s12902-018-0283-x.
36. Berezin AE, Kremzer AA. Osteoprotegerin kak potencialnyj marker vaskuljarnogo remodelirovaniya i serdechno-sosudistogo riska. *Serce i sudini*. 2013;1:108-114. (Russian).
37. Szymańska M, Michałus I, Kaszkowiak M, Wyka K, Chlebna-Sokół D, Fendler W, Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Szadkowska A, Zmysłowska A. Metabolic bone markers can be related to preserved insulin secretion in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2020;26(1):10-16. doi: 10.5114/pedm.2020.94391.
38. Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, Brown TT. Role of RANKL-RANK/Osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection. *AIDS review*. 2014;16(3):123-133.
39. Nakamichi Y, Udagawa N, Kobayashi Y, Nakamura M, Yamamoto Y, Yamashita T, Mizoguchi T, Sato M, Mogi M, Penninger JM, Takahashi N. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF-κB ligand derived from osteoblasts. *Journal of Immunology*. 2007;178(1):192-200. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.192.
40. Shibanova IA, Hryachkova ON. Ispolzovanie biomarkerov fosforno-kal'cievogo obmena dlja diagnostiki risk-stratifikacii bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca [Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease]. *RMZh "Kardiologija"* [RMJ "Cardiology"]. 2017;25(20):1409-1414. (Russian).
41. Shvarc GJa. Molekuljarno-biologicheskie osnovy sozdaniya novyh lekarstvennyh sredstv dlja lechenija osteoporoza: osteoprotegerin, LOPG (RANKL) i RANK: fiziologicheskij mehanizm(y) reguljacii kostnoj rezorbicii. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and bone diseases]. 2003;2:17-20. (Russian).

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN ATHEROSCLEROSIS AND DIABETES MELLITUS

A. R. Obukhovich¹, N. N. Iaskevich²

¹Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Diabetes mellitus is rightly called non-infectious epidemic of the 21st century. At the same time, cardiovascular diseases still remain the leading cause of death in the world. A combination of diabetes mellitus and peripheral arterial disease increases the risk of the lower limb loss and death many times over. There are many concepts concerning the mechanism of development of these diseases. In recent years, there is more and more data evidencing the similarity of the processes of atherosclerosis and osteoporosis development. The connecting link between these processes may be osteoprotegerin (OPG). Information has been obtained on osteoprotegerin as an antiresorptive factor participating

in the RANKL-RANK-OPG system. Under pathophysiological conditions, OPG is expressed in the vascular wall, including being found at different stages of atherosclerotic plaque formation. The RANKL-RANK-OPG signaling pathway is involved in the process of bone tissue remodeling. The mechanisms of atherosclerosis and osteoporosis development are similar; nevertheless, they require further study.

Keywords: osteoprotegerin, RANKL, RANK, atherosclerosis, calcification, diabetic angiopathy, bone metabolism.

For citation: Obuhovich AR, Iaskevich NN. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus (pathophysiological role of osteoprotegerin). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(2):129-136. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-129-136>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

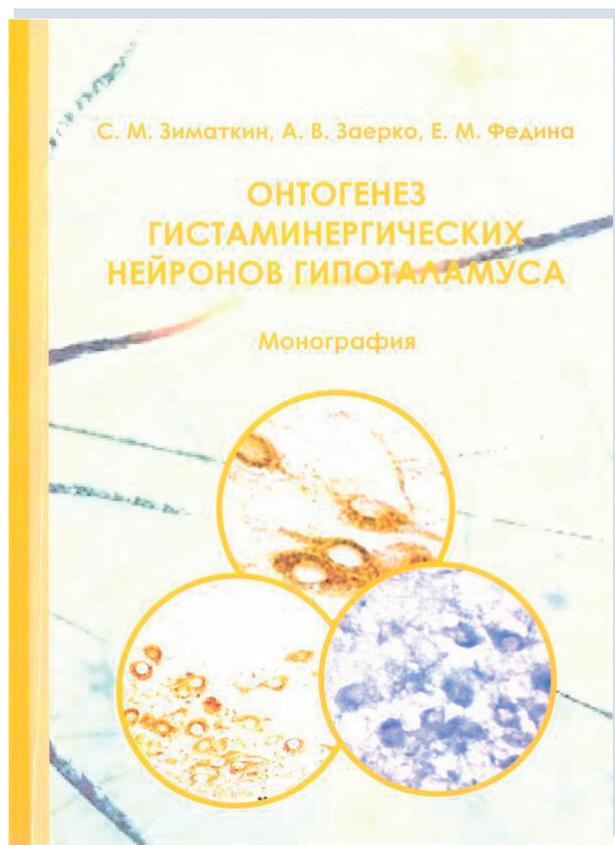
*Обухович Аннета Ромуальдовна / Obuhovich Anneta, e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5842-0209

Иоскевич Николай Николаевич / Iaskevich Nikolai, e-mail: inngrno@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2954-0452

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 03.12.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022



Зиматкин, С. М. Онтогенез гистаминергических нейронов гипоталамуса : монография / С. М. Зиматкин, А. В. Заерко, Е. М. Федина ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", [Кафедра] гистологии, цитологии и эмбриологии. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 147 с. : рис., табл.

Монография посвящена обобщению и анализу мировой литературы об онтогенезе гистаминергических нейронов мозга животных и человека и собственных результатов исследования постнатального развития данных нейронов гипоталамуса крысы. В книге представлен новый иммуногистохимический способ выявления гистаминергических нейронов в парафиновых срезах мозга, позволяющий четко локализовать эти нейроны для дальнейшего изучения. Показана сравнительная динамика содержания и активности моноаминоксидазы типа Б в гистаминергических нейронах гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе, демонстрирующая становление их медиаторного метаболизма. Впервые описаны микроскопические структурные, ультраструктурные, гистохимические и молекулярные особенности гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса крысы, отражающие их развитие, дифференцировку и функциональное состояние.