

© А.В.Смирнов, А.Ш.Румянцев, 2014
УДК 611.018.4+616.71

А.В. Смирнов¹, А.Ш. Румянцев¹

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ I

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

A. V. Smirnov¹, A. Sh. Rumyantsev¹

BONE TISSUE FUNCTION AND STRUCTURE UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS. MESSAGE I

¹Department of propaedeutics of internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

В первой части обзора рассмотрены вопросы структурной организации костной ткани, функции Wnt-протеинов, костных морфогенных белков, процессы дифференциации преостеобластов и остеобластов, синтетическая функция остеобластов и значение остеобластов в регуляции функции остеокластов.

Ключевые слова: Wnt-протеины, костные морфогенные белки, остеобласты, остеокласты, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

In the first part of the review, we discussed questions of bone tissue structural organization, Wnt-proteins function, bone morphogenic proteins, preosteoblast to osteoblast differentiation processes, synthetic function of osteoblasts and osteoblast importance in the regulation of osteoclast function.

Key words: Wnt-proteins, bone morphogenic proteins, osteoblasts, osteoclasts, chronic kidney disease.

Скелет, выполняющий в организме опорную и защитную функции, состоит из соединительной ткани особой формы с обызвествленным межклеточным веществом. Костная ткань – это живая динамическая структура, участвующая в гомеостазе кальция, фосфора, карбоната, других микроэлементов, а также в регуляции кислотно-основного равновесия. Она тесно контактирует с гемопоэтической системой (красный костный мозг), имея с ней общий пул клеток-предшественников и местных регуляторных факторов. Минеральный матрикс костей скелета обладает способностью связывать некоторые токсины и ионы металлов (как тяжелых, так и легких), что, по-видимому, имеет значение в минимизации их токсического воздействия на клетки других органов. В контексте нефрологии уместно вспомнить накопление ионов алюминия, железа, стронция в минерализованном матриксе костей при повышенном поступлении их в организм пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Костная ткань служит в организме резервуаром для многих факторов роста и цитокинов [1], не-

которые из них синтезируются самими костными клетками, секретируются в кровь и участвуют в регуляции метаболизма. Так, например, до недавнего времени участие костной ткани в кальций-фосфорном обмене рассматривали исключительно с позиции того, что кость является основным местом действия паратиреоидного гормона (ПТГ) или кальцитриола [КТ] (1,25(OH)₂D₃-дигидрокси-холекальциферола]. В настоящее время установлено, что фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), продуцируемый остеоцитами, является активным гормоном, участвующим в поддержании уровня фосфатов крови (фосфатурический фактор), наряду с КТ и ПТГ. С генетически детерминированным дефицитом ФРФ-23 связана аутосомно-доминантная форма гипофосфатемического рахита [2].

Остеобласты (ОБ) синтезируют остеокальцин, который участвует в энергетическом обмене организма, интенсифицируя продукцию инсулина β-клетками поджелудочной железы и адипонектина в жировой ткани [3].

Физиологические свойства костной ткани претерпевают изменения в зависимости от возраста, условий питания, мышечной деятельности, состояния нервной и эндокринной систем, наличия сопутствующей патологии внутренних органов.

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 2340165. E-mail: rash.56@mail.ru

Костная ткань обладает способностью приспосабливаться к внешним воздействиям, под влиянием которых происходит изменение внутренней структуры и внешней формы кости. Это происходит благодаря непрерывно протекающим процессам разрушения старой и созидания новой кости (ре-моделирование).

Структурная организация костной ткани.

Различают два основных вида костной ткани – грубоволокнистую (англ. woven bone) и пластинчатую (англ. lamellar bone).

Из пластинчатой костной ткани построено компактное и губчатое вещество всех плоских и трубчатых костей скелета человека.

Грубоволокнистая костная ткань является незрелой костной тканью, формирующейся в ходе эмбриогенеза. Большая часть ее существует в развивающемся организме лишь временно, превращаясь впоследствии в зрелую. У взрослого человека остатки грубоволокнистой костной ткани наблюдаются в зубных альвеолах, вблизи черепных швов, в костном лабиринте внутреннего уха и около мест прикрепления сухожилий и связок, однако во всех этих местах она чередуется со зрелой (пластинчатой) костной тканью. Гистологически она представлена беспорядочно расположенными в примитивном матриксе пучками грубых коллагеновых волокон, на поверхности которых разбросаны костные клетки (ОБ).

Грубоволокнистая костная ткань у человека зрелого возраста часто наблюдается в местах репарации переломов, в быстрорастущих костных опухолях, возникающих из остеогенных клеток [4]. При ренальной (гиперпаратиреоидной) остеодистрофии, представленной фиброзно-кистозным остеитом, вновь образующаяся костная ткань также часто принимает вид грубоволокнистой, что служит одним из морфологических признаков, отражающих высокий уровень обмена в ней [1].

Пластинчатая кость является зрелой костной тканью, формирующейся из костных пластинок, называемых остеонами (рис. 1). Костная пластина представляет собой многослойную структуру, устроенную наподобие листа фанеры. Каждый слой имеет толщину 4–12 мкм. ОБ, обеспечивающие последовательное образование слоев зрелой костной ткани, в последующем включаются в виде остецитов в образуемый ими матрикс (называемый остеоидом), располагаясь в лакунах внутри его слоев или между ними. Обычно коллагеновые волокна одного слоя расположены под углом к волокнам соседних слоев. Иногда волокна соседних

пластин имеют почти перпендикулярное направление, чем достигается большая прочность пластинчатой костной ткани. Из-за разных направлений волокон соседние слои костной ткани обладают различными оптическими свойствами (двойное лучепреломление), что позволяет идентифицировать их при морфологическом исследовании. Из пластинчатой костной ткани построено компактное (англ. compact or cortical bone) и губчатое (англ. cancellous or trabecular bone) вещество всех плоских и трубчатых костей [4].

Скелет человека состоит на 80% из компактной кости и на 20% из губчатой. Различные кости отличаются разным соотношением компактной и губчатой костной ткани. В позвонках преобладает губчатая кость над компактной (соотношение 75:25), в головке бедренной кости соотношение двух видов костной ткани равное (50:50), а в диафизе лучевой кости преобладает компактная кость (95:5) [1]. Губчатое вещество получило свое название из-за того, что состоит из ячеистых пространств, заполненных костным мозгом. Таким образом, губчатая кость напоминает пчелиные соты, стенки которых выполнены из трабекул, имеющих многослойное строение. Трабекулярное строение обеспечивает большую площадь поверхности для метаболических процессов, происходящих в кости, а также придает ей механическую прочность при относительно небольшой массе. Самые толстые и мощные трабекулы располагаются в направлении наибольших механических нагрузок. Например, в губчатой кости тела позвонка трабекулы преимущественно ориентированы в вертикальной и горизонтальной плоскостях [5]. Поверхность трабекул покрыта тонким слоем выстилающих клеток, а также остеобластами, а межтрабекулярные пространства («пчелиные соты») заполнены костным мозгом. Необходимо заметить, что губчатое вещество, обладающее большой площадью поверхности, имеющее многочисленную популяцию различных клеток, располагающихся на поверхности трабекул, контактирующее с костным мозгом (источник питания, кислорода, факторов роста, клеток-предшественников), является областью, где наиболее часто можно наблюдать патологические изменения (остеопороз, ренальные остеодистрофии) и где они легче всего распознаются (биопсия костной ткани).

Компактная (плотная) кость состоит из трех слоев (см. рис. 1).

Наружный слой образован костными пластинками, которые тесно прилежат к надкостнице (периост), от нее вглубь кости отходят коллагеновые волокна, называемые прободающими, или Шарпее-

выми, волокнами. Ветви артерий надкостницы по прободающим каналам наружного слоя, доходят до среднего слоя компактной кости. В среднем слое костные пластины располагаются концентрически вокруг кровеносных сосудов, которые включаются в кость еще при ее развитии. Системы этих пластинок, носят название Гаверсовых (Haversian) систем или Гаверсовых остеонов (в отечественных источниках только их принято называть остеонами) (см. рис. 1). Гаверсовы остеоны состоят из 5–20 костных пластинок, наложенных одна на другую так, что в продольном разрезе Гаверсов остеонов представляет собой как бы систему цилиндров, вставленных один в другой. Они не прилегают друг к другу вплотную; отделяясь снаружи наружными периферическими пластинками (наружный слой компактной кости), друг от друга промежуточными костными пластинками, а изнутри внутренними костными пластинками (см. рис. 1). Внутренние костные пластинки компактного вещества продолжают в пластинки трабекул губчатой кости. Сосуды, проходящие в Гаверсовых каналах, дают ответвления, которые располагаются в Фолькмановских каналах (см. рис.1). Компактная кость метаболически менее активна, чем губчатая кость. С возрастом происходит истончение слоя компактного вещества и повышение его порозности [1]. Снаружи компактная кость покрыта надкостницей (периостом), содержащей питающие кость сосуды. Внутренний слой периоста содержит клетки-предшественники остеобластов, необходимые для роста и обновления кости. С внутренней стороны кость выстлана эндостом, который также покрывает костномозговые каналы и трабекулы губчатого вещества. Эндост состоит, главным образом, из остеогенных клеток-предшественников, которые

участвуют в росте, ремоделировании кости и ее восстановлении после переломов.

Клеточный состав костной ткани. Процессы дифференциации остеопрогениторных клеток.

Костная ткань представлена клетками пяти видов: остеопрогениторными (клетками – ранними предшественниками остеобластов), остеобластами, остеоцитами, выстилающими клетками (англ. *bone-lining cells*) и остеокластами (табл. 1).

К клеткам остеобластического ряда относятся ранние предшественники остеобластов (остеопрогениторные клетки), располагающиеся в надкостнице, эндосте и эпифизальных зонах роста кости, ОБ, остеоциты и выстилающие клетки.

ОБ происходят из плюрипотентной мезенхимальной стволовой клетки, которая также дает начало хондроцитам, адипоцитам и миоцитам. Из мезенхимальной стволовой клетки сначала образуется остеопрогениторная клетка, а из нее преостеобласт, который далее превращается в зрелый остеобласт [6] (рис. 2).

Вектор дифференциации мезенхимальной стволовой клетки в остеобласт, адипоцит, хондроцит или миоцит определяется действием множества различных транскрипционных факторов. Стимулятором их внутриклеточного синтеза является активация клеточного сигнала, реализуемая через Wnt-протеины и костные морфогенные белки (КМБ) (*bone morphogenic proteins – BMP*) (рис. 3).

Wnt – протеины

Wnt – это семейство экстрацеллюлярных сигнальных протеинов, название которых произошло от гена короткокрылости (*wingless* – англ. бескрылый) мухи дрозофилы и мышиноного про-

Таблица 1

Клетки костной ткани и их функция

Тип клеток	Происхождение и функция клеток
Остеопрогениторные клетки (клетки – ранние предшественники остеобластов)	Происходят из плюрипотентной мезенхимальной стволовой клетки; являются низкодифференцированными клетками, дающими начало остеобластам. Содержатся в периосте, эндосте и эпифизальных зонах роста
Остеобласты	Дифференцируются из остеопрогениторной клетки. Синтезируют органический матрикс кости, участвуют в процессах минерализации костного матрикса
Остеоциты	Дифференцируются из остеобласта, завершая один из циклов его развития. Выполняют опорную функцию в костном матриксе, участвуют в процессах механотрансдукции, запускающих ремоделирование кости; играют важную роль в высвобождении кальция из кости в кровь
Выстилающие клетки	Дифференцируются из остеобласта, завершая один из циклов его развития. Выполняют барьерную функцию между костью и кровью, участвуют в регуляции транспорта ионов (внутри кости и из нее в кровь), вместе с остеоцитами участвуют в процессах механотрансдукции
Остеокласты	Относятся к моноцит/макрофагальному ряду, происходят из гранулоцит/макрофагальной формирующей единицы (ГМ-КФЕ). Ответственны за резорбцию кости и высвобождение кальция и фосфора

тоонкогена (Int-1), Wnt-гликопротеины взаимодействуют с рецептором клеточной мембраны мезенхимальной стволовой клетки и производят внутриклеточный Wnt-сигнал, запускающий процессы синтеза целого ряда транскрипционных факторов, ответственных за конечную дифференциацию остеобластов [7]. Источник Wnt-протеинов в местах костеобразования окончательно не установлен. Предполагают, что Wnt-белки могут образовываться в процессе деградации или ремоделирования костного матрикса. Однако, наиболее вероятно, что их синтезируют сами зрелые ОБ (аутокринный тип регуляции) [8]. Геном человека содержит 19 Wnt-генов, ответственных за синтез различных протеинов, с помощью которых реализуется внутриклеточный сигнал, обеспечивающий детерминацию, пролиферацию, миграцию и полярность клетки [9]. Wnt-протеины активируют три различных внутриклеточных сигнальных каскада: Wnt/ ρ -катенин-путь, Wnt/ Ca^{++} -путь и Wnt-PP-путь (Wnt planar polarity pathway). Wnt/ ρ -катенин-путь, именуемый каноническим, играет основную роль в процессе дифференцировки ОБ [10]. Помимо остеобластогенеза, Wnt-сигнал необходим для развития многих других тканей (эмбриогенеза), пролиферации клеток, для формирования синапсов в нейронах. Избыточная экспрессия Wnt-сигнала имеет значение в канцерогенезе [11]. Канонический путь (см. рис. 3) начинается со связи Wnt-протеина (протеинов) с Fzd-рецептором (Frizzled-receptor, «завитой» рецептор) и рецептором, представленным протеином (5 или 6), ассоциированным с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP5 или LRP6—low density lipoprotein receptor-related proteins 5 или 6). Белково-рецепторный комплекс активирует внутриклеточный сигнал, реализуемый далее через гликоген-синтаза-киназу-3 β цитоплазматических протеинов (GSK-3-cytoplasmatic proteins glycogen synthase kinase-3 β), APC (adenomatous polyposis coli) и β -катенин. APC – это внутриклеточный регуляторный протеин, его обозначение соответствует названию гена человека, продуктом которого он является. Мутации данного гена отмечены у больных с семейным аденоматозным полинозом толстой кишки (предраковое состояние) (adenomatous polyposis coli). APC-мутации выявляются и в спорадических случаях рака толстой кишки. Очевидно, что APC, связываясь с β -катенином, регулирует пролиферацию эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки. В отсутствие Wnt-сигнала, уровень β -катенина в клетке очень низкий, так как под действием энзима GSK-3 он фосфорилируется и в такой форме связыва-

ется с APC. Комплекс β -катенин/APC далее деградирует в протеосомах. Таким образом, продукт гена APC у человека – это внутриклеточный протеин, обеспечивающий «представление» (β -катенина протеосомам, без чего невозможна деградация последнего). При прохождении Wnt-сигнала, активность GSK-3 подавляется, тем самым предотвращается фосфорирование β -катенина, вследствие чего он не в состоянии образовать комплекс с протеином APC, и концентрация нефосфорилированного β -катенина в цитозоле клетки увеличивается. Далее β -катенин проникает в ядро клетки, где в кооперации с транскрипционными факторами Lef (lymphoid enhancing factor, лимфоид усиливающий фактор) и Tcf (T-cell factor, T-клеточный фактор) регулирует экспрессию генов, ответственных за синтез специфических транскрипционных факторов, непосредственно принимающих участие в остеобластогенезе. Развитие и дифференцировку ОБ контролируют четыре основных транскрипционных фактора: Cbfa-1 (core binding factor a1 – связывающий фактор a1), который является элементом структуры целого ряда генов; Osx (osterix, остерикс), ATF-4 (activating transcription factor 4 – активирующий транскрипционный фактор 4) и DLX-5 (Distal-less homeobox5) (рис. 4). [12, 13].

Cbfa-1 – это семейство транскрипционных факторов, известных также под названиями Runx-2, Osf-2 (osteoblast specific transcription factor 2, остеобласт-специфический фактор транскрипции 2), AML-3 [14], которые в эмбриогенезе экспрессируются в мезенхимальных стволовых клетках еще до того, как они станут хондроцитами или ОБ. В последующем Cbfa-1 становится специфичным только для ОБ и необходим для синтеза в них остеокальцина [15,16]. Экспериментальным животным (мыши), лишенным Cbfa-1-гена (нокаутные по Cbfa-1-гену), свойственно нарушение дифференциации ОБ, но процесс дифференцировки хондроцитов остается без изменений [14]. Гетерозиготная делеция этого гена у человека является причиной клейдокраниальной дисплазии [17]. Вслед за Cbfa-1 в процессе дифференцировки остеобласта принимает участие другой важный транскрипционный фактор – Osx [18], который часто действует в кооперации с нуклеарным фактором активированных Т-лимфоцитов (NFAT) [19]. Нокаутные по гену Osx мыши имеют скелет обычной формы, но состоящий только из хряща и не содержащий ОБ и минерализованного матрикса [14]. Участие NFAT в остеобластогенезе, активность и транслокация которого в ядро зависят от действия внутриклеточного энзима кальциневрина, в известной мере объясняет действие на костную ткань таких фармакологиче-

ских препаратов, как циклоспорин и такролимус, являющихся блокаторами кальциневрина [20]. Важно подчеркнуть, что активация Wnt-сигнала предотвращает дифференцировку мезенхимальной стволовой клетки в хондроцит, миобласт или адипоцит (см. рис. 4) [21]. Имеются данные о наличии кооперации между процессами дифференцировки остеобластов и адипоцитов. В случае активации остеобластогенеза процессы дифференцировки адипоцитов угнетаются и наоборот [9]. Wnt/ β -катенин сигнальный путь опосредованно задействован и в регуляции остеокластогенеза, поскольку ответственны за синтез остеопротегерина (ОПГ), блокирующего RANKL (лиганд рецептора- активатора нуклеарного фактора α B) остеобластов и препятствующего тем самым взаимодействию RANKL с RANK (рецептор активатор NF- κ B) ОБ (см. рис. 4). Таким образом, Wnt-сигнал может способствовать увеличению костной массы путем ингибирования резорбции кости остеокластами (ОК). Наиболее важным в функционировании Wnt/ β -катенин пути является сохранность деятельности клеточного рецептора, комплементарного Wnt-протеинам. Так, у человека мутация с потерей функции LRP5 ведет к развитию синдрома остеопороза-псевдоглиомы (osteoporosis pseudo-glioma syndrome), фенотипически характеризующегося очень низкой костной массой. Напротив, активирующая мутация LRP5 сопровождается формированием фенотипа с высоким уровнем развития костной ткани [22, 23]. На уровне рецепции Wnt-протеинов существуют целый ряд молекул, блокирующих этот процесс. Так, взаимодействие Wnt-протеина с Fzd-рецептором ингибируется целым семейством белков, ассоциированных с «завитым» протеином (sFrp-secreted frizzled-related protein family), а также Wnt-ингибирующим фактором (WIF-1) [10]. Антагонистами деятельности LRP5/6 являются белок склеростин (sclerostin), продукт гена SOST остеоцитов и белки семейства Dickkopf (Dkk-семейство) [10, 20].

Трансгенные мыши с гиперэкспрессией гена SOST имеют низкую костную массу из-за значительного уменьшения активности ОБ и замедленного формирования новой кости [25]. Мутация гена SOST с пониженной его функцией у человека ведет к увеличению костной массы и развитию заболевания, именуемого как склеростеоз (sclerosteosis) (синдром van Buchem'a) [9, 26]. У позвоночных имеются четыре типа протеинов семейства Dickkopf (Dkk-семейство). Dkk-протеины 1,2,4 обладают способностью модулировать Wnt-сигнал, инактивируя действие LRP5/6 (рис. 6). Dkk-2 может быть также вовлечен в процесс терминальной дифферен-

циации ОБ. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией Dkk-1 отмечается остеопения, обусловленная уменьшением количества ОБ на 50% и снижением продукции остеокальцина на 45% [27].

Костные поражения при миеломе, хотя и вызваны в основном активацией процессов резорбции кости за счет интенсификации деятельности ОК, могут также сопровождаться дисфункцией остеобластов, обусловленной нарушением процессов их дифференцировки вследствие повышенной продукции миеломными клетками Dkk-1-протеина [28]. В настоящее время исследуется возможность манипуляции белками-регуляторами Wnt-сигнала с целью воздействия на процессы костеобразования [24].

Костные морфогенные белки

Другим механизмом, запускающим процессы дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки в ОБ, является действие на клетку-предшественник костных морфогенных белков (КМБ, bone morphogenetic proteins). В 1965 году Marshall Urist установил, что введение белкового экстракта костной ткани в мышцу экспериментальных животных вызывает формирование в ней новой кости. На основании своих экспериментов M. Urist предположил наличие в белковом экстракте специального костного морфогенного протеина [29]. В настоящее время идентифицировано и охарактеризовано около 20 различных КМБ (обозначаются цифрами от 1 до 20) [30, 31]. С биохимической точки зрения все КМБ являются представителями семейства трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), а поэтому в организме выполняют роль ростовых факторов [31], участвуя в регуляции таких процессов, как клеточная пролиферация, апоптоз, дифференциация и морфогенез [32]. Несмотря на свое название, КМБ экспрессируются также и в других органах: в почках (КМБ – 3, 4 и 7), в легких (КМБ – 3, 4, 5 и 6), тонком кишечнике (КМБ – 3 и 7), сердце (КМБ – 2, 4, 6 и 7), зубах (КМБ – 3, 4 и 7) [30–32], где принимают участие в регуляции многих физиологических процессов. Например, КМБ-6 вовлечен в процесс синтеза альдостерона в надпочечниках и может быть ответствен за феномен «ускользания альдостерона» при длительной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину II первого типа [33, 34], КМБ-4 принимает участие в синтезе катехоламинов [35], а КМБ-2 и 7 вовлечены в процесс прогрессирования легочной артериальной гипертензии, поскольку регулируют митоз артериальных гладкомышечных клеток [36]. Установлено, что КМБ-4 и 7 играют важную роль

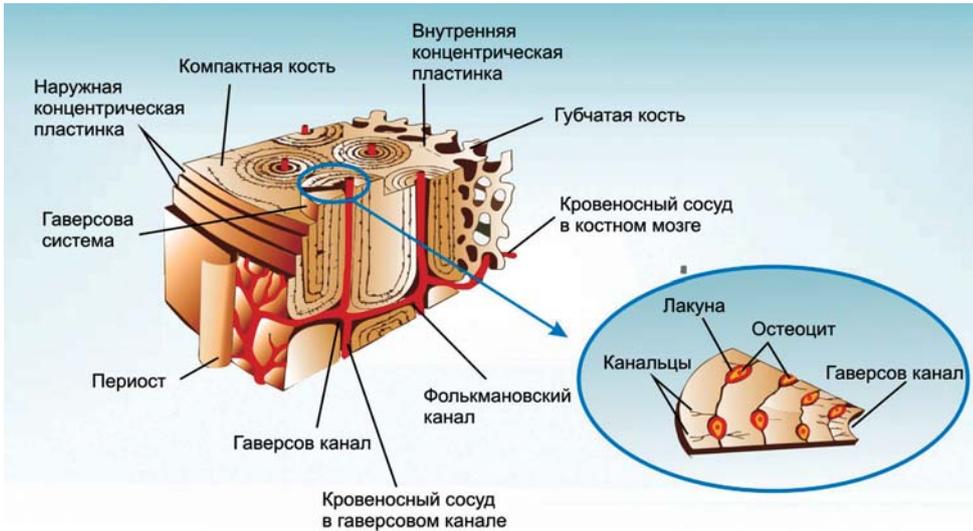


Рис.1. Строение компактной кости.

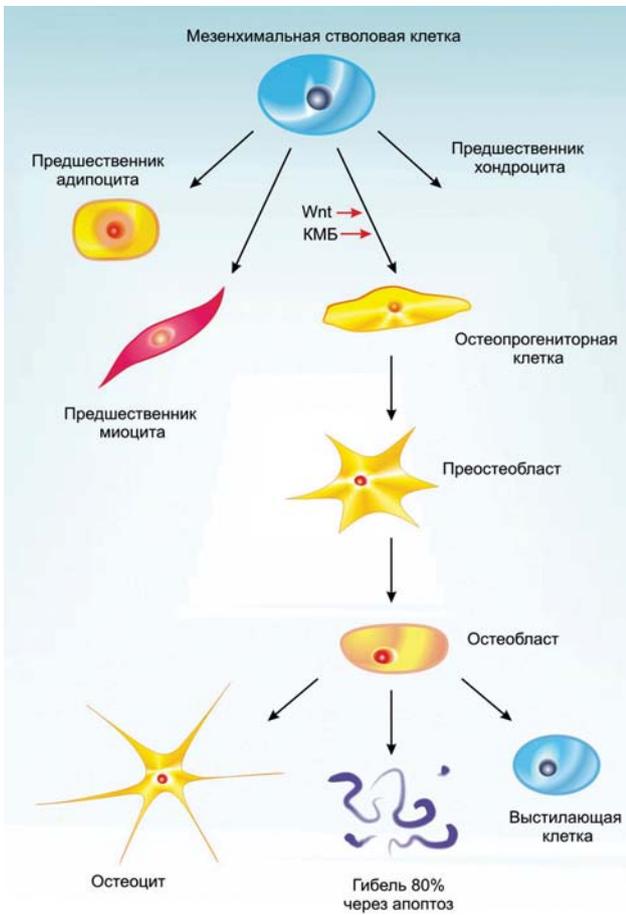


Рис.2. Основные пути дифференциации плюрипотентной мезенхимальной стволовой клетки.

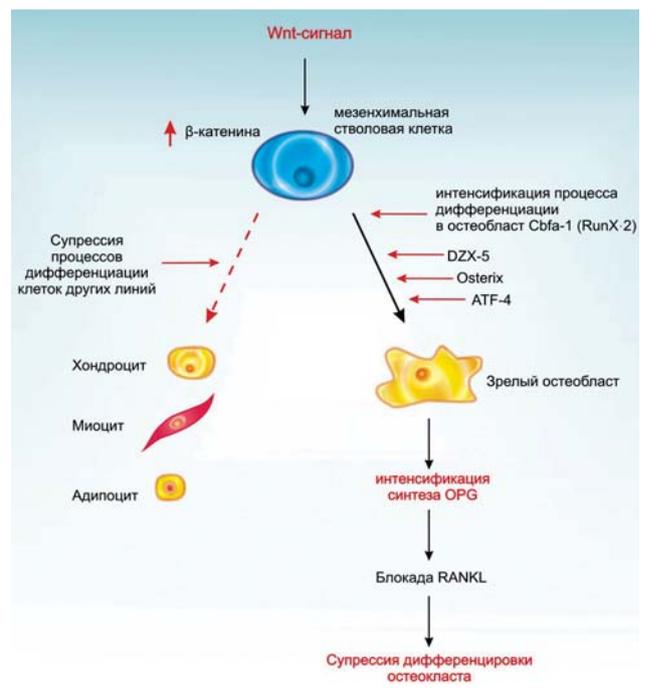
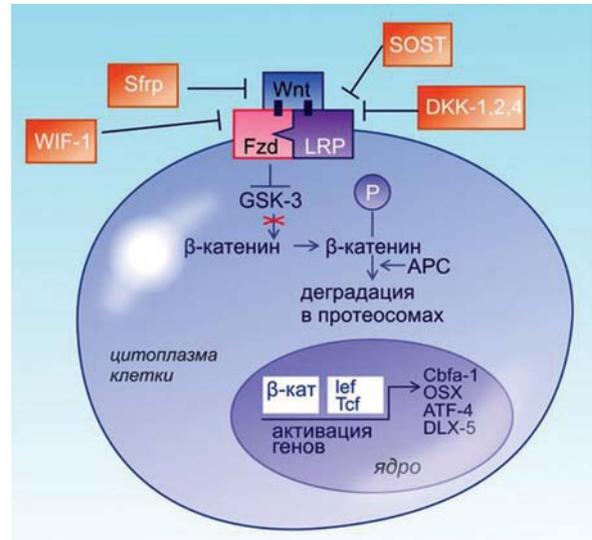


Рис.3 Канонический путь Wnt-сигнала в остеобластогенезе (объяснения в тексте). ▶

Рис.4. Значение Wnt-сигнала в дифференцировке остеобласта. ▶

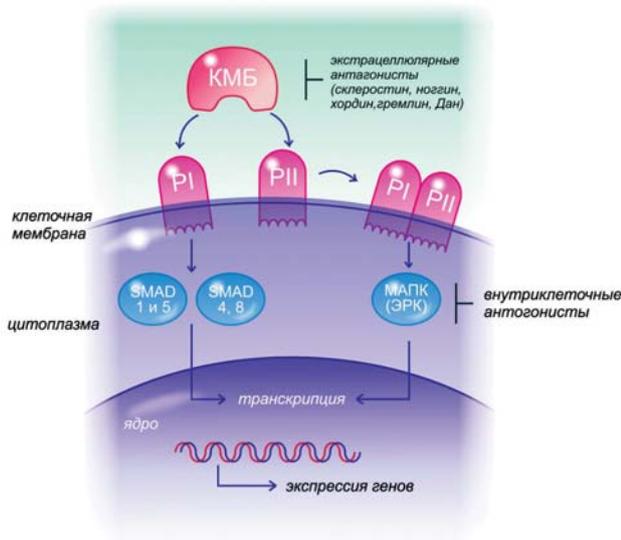


Рис. 5. Взаимодействия костных морфогенных белков с рецепторами мембраны клеток остеобластического ряда.

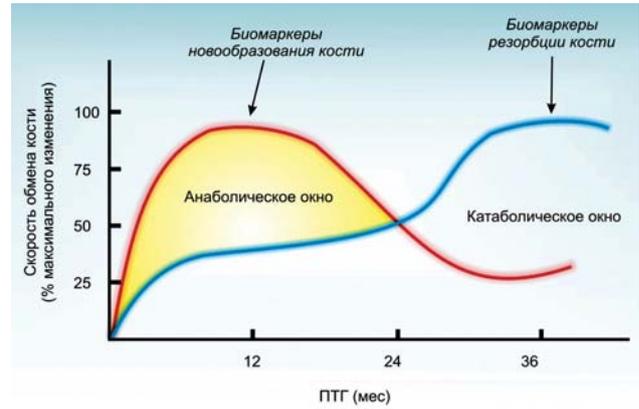


Рис. 7. Влияние ПТГ на «анаболическое» и «катаболическое окно».

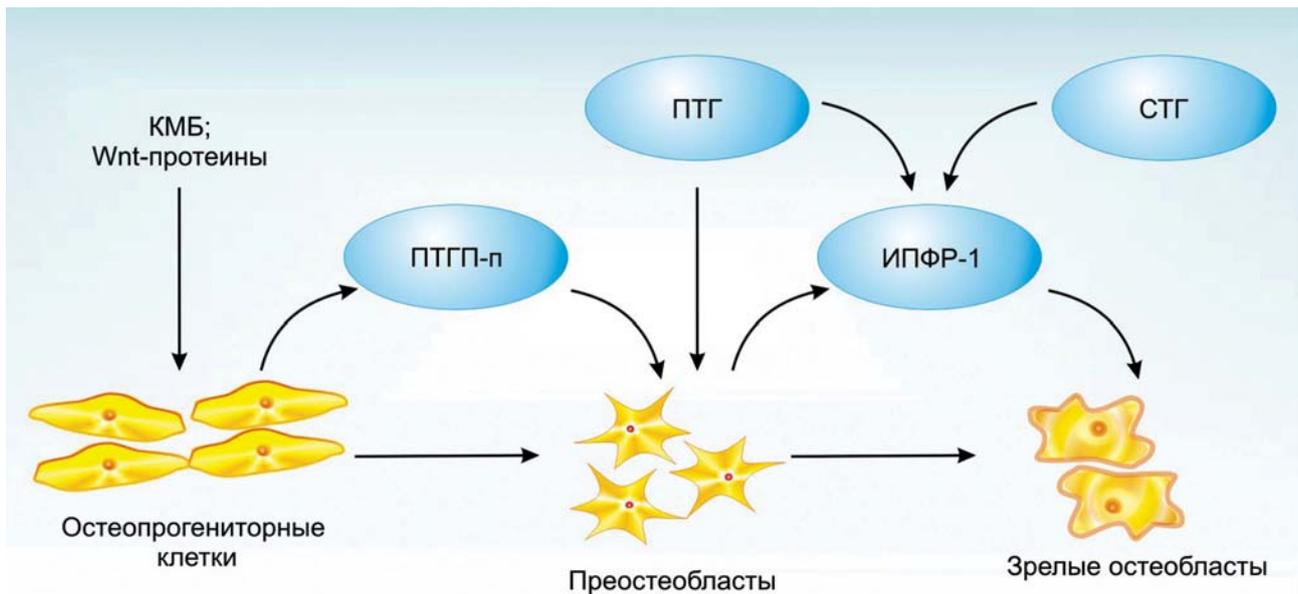


Рис. 6. Факторы дифференцировки пре- и остеобластов.

в эмбриогенезе почек, а КМБ-7 в эксперименте способен уменьшать степень выраженности гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений при диабетической нефропатии [37], проявляя, тем самым, антифибротические свойства [38]. Не исключено, что КМБ-7 в почечной ткани является физиологическим антагонистом ТФР- β [37]. КМБ-2, 6 и 7 экспрессируются также опухолевыми клетками рака молочной железы и возможно принимают участие не только в пролиферации раковых клеток, но и обеспечивают формирование костных метастазов [30, 32].

Все представители большого семейства КМБ обладают способностью стимулировать остеогенез путем повышения активности зрелых ОБ. В процессах же дифференцировки ОБ из мезенхимальной стволовой клетки-предшественника принимают участие только КМБ-2, 4, 6 и 9 [39, 40]. Помимо дифференциации ОБ, КМБ путем хемотаксиса обеспечивают миграцию мезенхимальных стволовых клеток в места костеобразования [41].

Взаимодействие КМБ с клеткой-предшественником ОБ происходит путем его связывания со специфическим рецептором клеточной мембраны.

Выделяют два основных типа таких рецепторов, хотя каждый из них включает еще от 5 до 7 разновидностей, специфичных для каждого из представителей КМБ (рис. 5) [32].

Полагают, что дифференциация мезенхимальной стволовой клетки в остеобласт, адипоцит или хондроцит зависит от преимущественной стимуляции рецепторов I или II типов, однако до конца эти процессы пока не изучены. После связывания КМБ с рецептором I типа внутриклеточные протеины SMAD 1 и 5 фосфорилируются и транслоцируются в ядро, где стимулируют транскрипцию специфических генов. При связывании КМБ с рецептором II типа реализация внутриклеточного сигнала возможна только после образования комплекса между двумя типами рецепторов. Комплексное соединение из рецепторов I–II типов далее стимулирует митоген-активируемую протеин-киназу (МАПК), которая в кооперации с экстрацеллюлярной регулируемой киназой, (ЭРК) транслоцируется в ядро, где ускоряют процессы транскрипции специфических генов (см. рис. 5) [31–42].

Так же, как и в случае действия Wnt-протеинов, внутриклеточный сигнал, обусловленный действием КМБ, реализуется через увеличение экспрессии группы генов *Cbfa-1*, ответственных не только за дифференциацию ОБ, но и за синтез остеокальцина, щелочной фосфатазы, остеоонтина и коллагена I типа [30–32, 40]. Некоторые КМБ обладают способностью интенсифицировать синтез ОБ инсулин-подобного фактора роста 1 (ИПФР-1) и ТФР- β [43;44]. Существуют множество экстрацеллюлярных антагонистов КМБ (см. рис. 5), которые препятствуют их связи с рецептором клеточной мембраны и предотвращают реализацию внутриклеточного сигнала. К таким антагонистам относится уже упомянутый белок склеростин, являющийся продуктом гена остеоцитов *SOST*, а также белки ноггин (*Noggin*), хордин (*Chordin*), гремлин (*Gremlin*) и дан (*Dan*) [31].

В настоящее время проходят клиническую апробацию рекомбинантные КМБ-2 и КМБ-7 (остеогенный протеин-1). Первые результаты показали их эффективность в стимуляции роста кости в местах переломов как в эксперименте, так и у человека [45].

Процессы дифференциации преosteобластов и остеобластов.

На более продвинутых участках пути дифференциации ОБ (на уровне преosteобласта и зрелого остеобласта) приобретает значение действие ПТГ, соматотропного гормона (СТГ) и ИПФР-1 (см. рис. 6).

СТГ только у детей обладает прямым действи-

ем на кость, стимулируя эпифизарные зоны роста и обеспечивая тем самым удлинение кости. Во взрослом организме практически все эффекты СТГ на уровне клеток периферических тканей опосредованы действием ИПФР-1 и, в меньшей степени, ИПФР-2 [46]. СТГ стимулирует гепатоциты к синтезу и секреции ИПФР-1 в кровь, где он циркулирует в связанном на 99% виде со специфическими белками-переносчиками, которые имеют значение в модуляции концентрации ИПФР-1 как в крови, так и в периферических тканях [46]. Несмотря на то, что 75% общей концентрации ИПФР-1 в крови определяется его синтезом в печени, часть общей концентрации зависит от уровня его синтеза другими клетками периферических тканей мезенхимального происхождения. На ауто- и паракринном уровне ИПФР-1 действует независимо от СТГ. В костной ткани ИПФР-1 обеспечивает процессы конечной дифференциации ОБ путем ингибирования их апоптоза [42]. Предполагается, что ИПФР-1 также оказывает стабилизирующее действие на внутриклеточный β -катенин, усиливая тем самым Wnt-сигнал, необходимый для процессов ранней дифференциации остеопрогениторных клеток [47]. У экспериментальных животных гиперэкспрессия ИПФР-1 вызывает увеличение объема губчатой кости [48]. Напротив, делеция гена рецептора ИПФР-1 или его сигнальных молекул приводит к развитию остеопении за счет снижения процессов образования новой костной ткани [49, 50]. Синтез ИПФР-1 ОБ (ауто- и паракринный пути регуляции) стимулируется ПТГ. С данным эффектом гормона связывают его анаболическое действие на костную ткань [51].

Рецепторами к ПТГ обладают только клетки остеобластического ряда: преosteобласты, зрелые ОБ, выстилающие клетки и остециты. Воздействие гормона на эти клетки обуславливает изменение их количества и активности. В зависимости от условий ПТГ может снижать апоптоз преosteобластов и ОБ, способствуя тем самым превращению их в остециты. Воздействуя на выстилающие клетки, ПТГ может способствовать их обратной конверсии в остеобласты [52]. В настоящее время установлено, что прерывистое применение низких доз ПТГ оказывает анаболический эффект на костную ткань [53–55], что контрастирует с традиционной точкой зрения о том, что ПТГ увеличивает резорбцию кости и способствует тем самым высвобождению кальция и поступлению его в кровь. Действительно, при продолжительном и непрерывном применении ПТГ или при эндогенном его избытке в организме (гиперпаратиреоз) превалируют процессы резорбции кости, обуслов-

ленные ОК, однако и этот эффект ПТГ опосредуется через ОБ, поскольку ОК не содержат рецепторов к ПТГ. Анаболический эффект ПТГ объясняется как прямым воздействием гормона на клетки, так и опосредованным действием за счет факторов роста и других молекул, принимающих участие в цикле развития ОБ. Прямой эффект заключается в том, что ПТГ обладает митогенными свойствами и подавляет апоптоз клеток остеобластического ряда [56]. Непрямые эффекты ПТГ, лежащие в основе его анаболического действия, связаны с тем, что гормон стимулирует ОБ к синтезу факторов роста (ИПФР-1, ФРФ-2, амфирегулин) [51, 57, 58] и подавляет продукцию ингибиторов Wnt-сигнала – протеинов ДКК-1 и склеростина [59, 60]. В большей степени анаболический эффект ПТГ, по-видимому, опосредован ИПФР-1. В экспериментальной модели трансгенных животных, лишенных гена, ответственного за синтез ИПФР-1, анаболический эффект ПТГ блокируется [61].

Анаболический эффект ПТГ, отмечаемый при его прерывистом применении, используется для лечения выраженного остеопороза как у женщин, так и у мужчин. Подкожное применение препарата «Терипаратида» (ПТГ 1-34) в дозе 20 мг/день у женщин с постменопаузальным остеопорозом приводит к увеличению минеральной плотности кости и значительному снижению риска переломов позвонков [62]. Интенсификация процессов резорбции кости под действием ПТГ объясняется активацией остеокластов, которая, тем не менее, также опосредована действием гормона на ОБ (подробнее см. ниже). Опыт клинического применения аналогов ПТГ при осуществлении динамического контроля за биомаркерами новообразования кости и ее резорбции позволил установить в действии ПТГ на кость наличие так называемого «анаболического окна» [42, 63] (рис. 7).

Суть этого понятия заключается в том, что при прерывистом режиме использования ПТГ в небольших дозах отмечается преобладание его анаболического действия, обусловленного стимулирующей деятельностью ОБ, а следовательно, новообразования костной ткани («анаболическое окно»). По мере дальнейшего применения ПТГ начинают активизироваться процессы резорбции кости, обусловленные действием остеокластов («катаболическое окно»). Таким образом, «анаболическое окно» представляет собой период в действии ПТГ на кость, когда преобладает его анаболический эффект. «Катаболическое окно» характеризует период в действии ПТГ, когда превалируют процессы резорбции кости, что отмечается у больных

с вторичным гиперпаратиреозом (высокообменная форма ренальной остеодистрофии).

Синтетическая функция остеобластов и костный матрикс

ОБ являются главными клетками, которые синтезируют белки и коллагеновые волокна, составляющие органический костный матрикс, именуемый остеоидом. Помимо белков, синтезируемых ОБ, костный матрикс включает факторы роста, цитокины, которые образуются не только ОБ, но и клетками микроокружения (клетками костного мозга, Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, остеоклестами, остеокластами и др.), а также протеины плазменного происхождения (альбумин, α_2 -НС-гликопротеин, (32-микроглобулин) (табл. 2).

Неколлагеновые белки составляют от 10 до 15% от всех протеинов остеоида, из них 25% приходится на белки плазменного происхождения [1]. Альбумин и β_2 -НС-гликопротеин, обладая кислотными свойствами, могут связывать кальций, участвуя тем самым в процессах минерализации остеоида. ОБ синтезируют столько же молей неколлагеновых белков, сколько и коллагена I типа. Не все функции белков костного матрикса изучены досконально. Сначала ОБ синтезируют коллаген I типа, из которого формируются коллагеновые волокна, вдоль которых располагаются неколлагеновые белки, аккумулирующие затем кальций [64]. Остеопонтин и костный сиалопротеин обеспечивают адгезию ОБ к матриксу и облегчают последующую его минерализацию [65]. Из всех костных белков наиболее специфичным для ОБ является остеокальцин. Это неколлагеновый пептид, состоящий из 46–50 аминокислот с молекулярным весом 5,8 КДа. Одной из главных структурных характеристик остеокальцина являются три витамин-К-зависимых гамма-глутаминкислотных остатка, отвечающих за его кальцийсвязывающие свойства, вследствие чего остеокальцин называют также костным Gla-протеином [66]. Остеокальцин не только принимает участие в кальцификации матрикса, но также на уровне костной ткани усиливает адгезию и хемотаксис остеокластов, стимулируя тем самым резорбцию кости [67]. Остеокальцин считается специфическим маркером функции ОБ, его массовая доля составляет 15% от всех неколлагеновых белков остеоида [68]. В последние годы были разработаны иммуноферментные методы определения уровня остеокальцина в крови. Установлено, что сывороточная концентрация иммунореактивного остеокальцина хорошо коррелирует со скоростью формирования новой кости, определенной гисто-

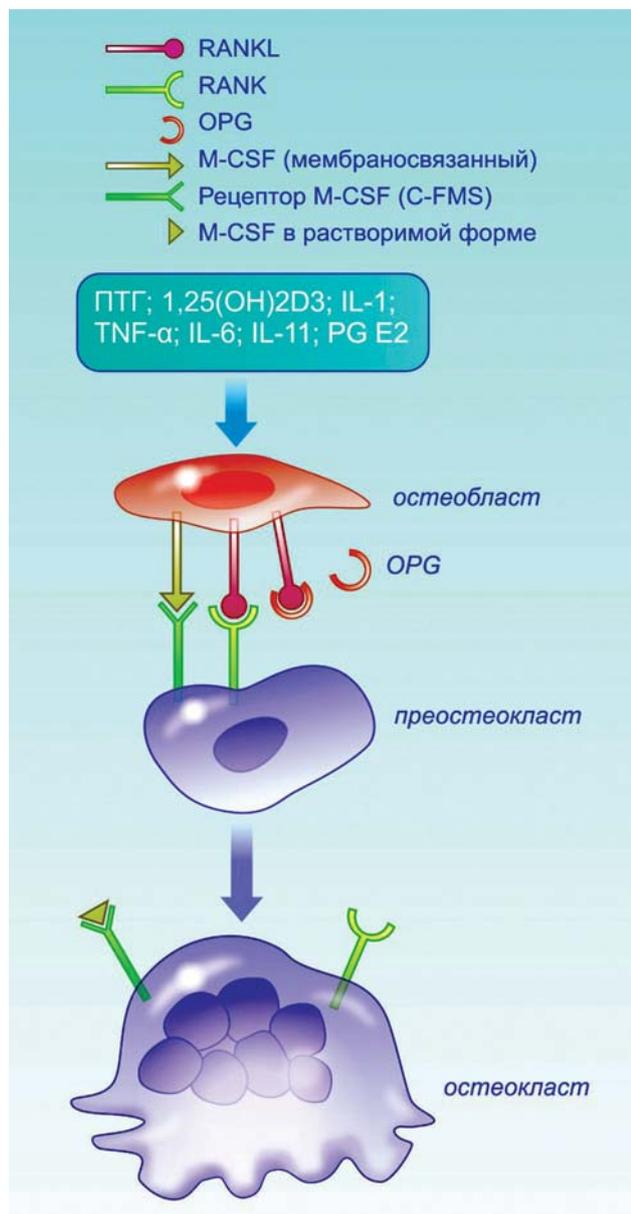


Рис. 9. Механизмы взаимодействия остеобластов с преостеокластами и остеокластами.

что у взрослых людей с нормальной функцией печени 50% общей активности сывороточной ЩФ костного и 50% печеночного происхождения. У детей и подростков до 90% от общей активности ЩФ приходится на энзим костного происхождения [66].

Учитывая различия в углеводной части молекулы отдельных изоформ ЩФ, был предложен иммуноферментный метод для определения костно-специфичной изоформы ЩФ. Однако следует учесть, что в 20% случаев могут отмечаться перекрестные реакции с печеночным изоэнзимом, что может приводить к ложноположительным результатам в случаях с печеночной патологией [66]. Определение костно-специфической изоформы ЩФ следует считать предпочтительным методом,

однако в отсутствии признаков поражения печени общая активность ЩФ сыворотки крови также является простым и надежным методом оценки синтетической функции ОБ и эффективности процессов формирования новой костной ткани. ЩФ играет основную роль в процессах минерализации остеоида [76].

Коллаген I типа, который является основным типом коллагеновых волокон костной ткани и, кроме нее, но уже в меньших количествах, содержится в коже, дентине, роговице и сосудах. Коллаген I типа синтезируется ОБ в форме проколлагена, который состоит из одной α_2 -полипептидной цепи и двух α_1 -полипептидных цепей, организованных в спиральную структуру. Молекула проколлагена обладает двумя концевыми пропептидами: аминоконцевым пропептидом, расположенным со стороны аминогруппы, и карбоксиконцевым пропептидом, расположенным со стороны карбоксильной группы (рис. 8).

Первый – обозначается как PINP (N-terminal propeptide of type I procollagen), а второй – как PICP (C-terminal propeptide of type I procollagen). После секреции проколлагена ОБ в экстрацеллюлярное пространство пропептиды (PINP и PICP) энзиматическим путем отщепляются от молекулы проколлагена, который превращается в тропоколлаген. Свободные концевые пропептиды (PINP и PICP) из костной ткани поступают в циркулирующую кровь, где с помощью иммуноферментных методов может быть оценена их концентрация. Понятно, что уровень каждого из пропептидов в крови отражает количество вновь синтезированного коллагена I типа, главным образом, в костной ткани. Считается, что PINP более точно характеризует метаболизм коллагена I типа костной ткани, а поэтому имеет большее диагностическое значение [66, 74, 77, 78]. Мутации генов, кодирующих синтез α_1 - и α_2 -цепей коллагена I типа приводят к формированию фенотипа, при котором страдают не только кости, но и другие ткани, в состав которых входит коллаген I типа (суставы, глаза, уши, кожа, зубы). Дефицит коллагена I типа обуславливает развитие такого заболевания, как несовершенный остеогенез («osteogenesis imperfecta») или «болезнь хрупких костей» («brittle bone disease») [79]. Спиралевидная структура коллагена I типа, а также межволоконный коллагеновый синтиций поддерживаются за счет поперечных связей, осуществляемых циклическими пиридинолинами (PYD) и в меньшей степени деоксипиридинолинами (DPD). При деградации коллагена пиридинолины и деоксипиридинолины

попадают в циркулирующую кровь и далее выводятся из организма с мочой. Как в плазме крови, так и в моче концентрация PYD и DPD может быть измерена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [66].

В ходе гидролиза молекулы коллагена I типа от его N-терминала и C- терминала отщепляются короткие полипептидные цепочки. Короткая полипептидная цепь, представляющая собой части цепей α_1 и α_2 , соединенных друг с другом через пиридинолин и отщепляющихся от N-терминала, носит название N- телопептида коллагена I типа (NTX). Фрагмент α_1 -цепи, отщепляемый в ходе гидролиза от C-терминала, носит название C-телопептида коллагена I типа (CTX) (см. рис. 8). Пиридинолины, деоксипиридинолины, N- и T-телопептиды коллагена I типа характеризуют процессы деградации молекул коллагена I типа в ходе процесса резорбции кости [66, 74].

Минеральная часть зрелого костного матрикса составляет от 50 до 70% от общего состава костной ткани и состоит из кристаллов гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ с включением карбоната, ионов магния и других элементов, что зависит от окружающих условий (питание, состав воды, загрязненность окружающей среды солями тяжелых металлов и пр.). Так, у гемодиализных больных в минеральном матриксе могут содержаться ионы алюминия, железа, стронция, фтора, что зависит как от состава воды, используемой для приготовления диализирующих растворов, так и от особенностей питания и приема ряда медикаментов (высокое содержание фтора, алюминия, магния в питьевой воде, использование алюминиевой посуды для приготовления пищи, прием алюминиевых гелей в качестве фосфатсвязующих агентов и др.). Ионы алюминия подавляют метаболизм костной ткани путем трех механизмов [80]:

- 1) ингибируют образование и рост кристаллов гидроксиапатита;
- 2) подавляют пролиферацию костных клеток (ОБ и ОК);
- 3) снижают активность ОБ и ОК.

Подобные эффекты приводят почти к полной приостановке нормальных процессов минерализации кости, вызывают увеличение неминерализованного костного матрикса (остеоида), что обуславливает формирование остеомаляции. Кроме того, снижается образование новой кости и приостанавливается ее обмен, который становится независимым от действия ПТГ [81]. На способности костной ткани накапливать в своем составе ряд веществ основан способ оценки скорости ми-

Белки костного матрикса

Коллаген I типа
<u>Протеины клеточной адгезии</u>
• остеопонтин
• костный сиалопроtein
• фибронектин
• тромбоспондин
• <u>Протеины минерализации</u>
• остеокальцин
• остеоонектин
<u>Энзимы</u>
• коллагеназы (матриксные металлопротеиназы 1,8 и 13)
• щелочная фосфатаза
<u>Факторы роста</u>
• ИПФР-1
• ТФР- β
• ТрФР
<u>Цитокины</u>
• ИЛ-1; ИЛ-6
• RANKL
• ОПГ
<u>Плазменные протеины</u>
• альбумин
• α_2 -HS-гликопротеин
• β_2 -микроглобулин

Примечание. ИПФР-1 – инсулино-подобный фактор роста-1; RANKL – лиганд рецептора-активатор NF-kB; ОПГ – остеопротегерин; ТФР- β – трансформирующий фактор роста- β ; ТрФР – тромбоцитарный фактор роста.

нерализации кости при морфологической оценке костных биоптатов.

Известно, что тетрациклин способен образовывать хелатные соединения с кальцием в составе кристаллов гидроксиапатита. Кроме того, он обладает флюоресцентными свойствами в ультрафиолетовом спектре. Если пациент принимает тетрациклин до биопсии, то в полученных биоптатах можно будет увидеть полосу (фронт) свежей минерализации в виде тонкой линии (т.е. кристаллы вновь образованного гидроксиапатита с включением тетрациклина, дающего флюоресцентное свечение). Если принимать тетрациклин до биопсии двумя курсами с перерывом между ними (двойная тетрациклиновая метка), то в биоптате можно будет увидеть две линии (два фронта минерализации), расстояние между которыми будет характеризовать скорость минерализации [82]. Кристаллы гидроксиапатита костного матрикса имеют очень небольшие размеры (~200 \AA) по сравнению с природным гидроксиапатитом. Небольшие размеры кристаллов, наличие в их составе карбоната делают их более растворимыми и доступными для участия в общем минеральном обмене всего организма. Для инициации процессов минерализации крайне необходимо соответствующее содержание в крови (и в межклеточной жидкости) ионов Ca^{2+} и фосфатов, концентрация которых, в свою очередь, зависит от уровня всасывания этих ионов в кишечнике,

контролируемое действием КТ. Кроме этого, КТ обеспечивает дифференциацию ОБ, увеличивает экспрессию ими протеинов минерализации – остеокальцина и остеоонектина и интенсифицирует синтез щелочной фосфатазы [83]. Физиологический уровень кальция и фосфатов в крови и экстрацеллюлярной жидкости недостаточен для того, чтобы кристаллы гидроксиапатита формировались спонтанно (выпадали в осадок). Прежняя точка зрения о том, что в начале происходит выпадение в осадок аморфного фосфата кальция, из которого затем формируются кристаллы гидроксиапатита, не нашла подтверждения в экспериментальных исследованиях [1, 84].

В настоящее время установлено, что минерализация костного матрикса начинается в пространствах, располагающихся между концами коллагеновых волокон, с образования экстрацеллюлярных матриксных пузырьков [85]. Пузырьки формируются ОБ и состоят из ядра, включающего протеины, кислые фосфолипиды, ионы кальция и фосфаты в высокой концентрации (выше, чем в экстрацеллюлярной жидкости), что обеспечивает формирование внутри них кристаллов гидроксиапатита. Очевидно в этом процессе участвуют остеокальцин и остеоонектин, которые, обладая кальцийсвязывающими свойствами, способствуют поддержанию высокой концентрации ионов кальция и фосфатов в местах везикулярной минерализации [1, 76, 85]. Щелочная фосфатаза позволяет поддерживать высокую концентрацию фосфатов в местах кристаллизации, модифицирует фосфопротеины, придавая им свойства нуклеаторов [1, 76].

Значение ОБ в регуляции функции остеокластов

Одной из функций зрелых ОБ является формирование в костной ткани специфического микроокружения, состоящего из факторов, необходимых для дифференцировки и развития ОК. Суть этого процесса заключается в следующем. Отвечая на воздействие таких стимулов, как ПТГ, КТ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ТНФ- α , простагландин E_2 , ОБ экспрессируют на своей поверхности мембраносвязанный макрофаг-колониестимулирующий фактор (М-КСФ), RANKL, секретируют в микроокружение гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и специфический протеин-ловушку (decoy-protein) – остеопротегерин (ОПГ), который выступает в роли инактиватора RANKL (рис. 9).

В том случае, если экспрессия ОБ RANKL превышает скорость синтеза ОПГ, он связывается с RANK преостеокластов и ОК, что приводит к

дифференциации первых и активации последних. В тех случаях, когда ОБ синтезируют ОПГ в избыточном количестве он инактивирует RANKL, препятствуя тем самым его контакту с RANK. В результате пре-ОК не дифференцируются, а ОК не активируются [86] (см. рис. 9). Таким образом, ОПГ, предотвращая активацию ОК, ингибирует процесс резорбции кости [86, 87]. В исследованиях *in vitro* было доказано, что ПТГ на генном уровне подавляет экспрессию ОПГ и интенсифицирует синтез м-РНК RANKL ОБ на всех уровнях их дифференциации [88, 89]. Концентрация RANKL в сыворотке крови больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на гемодиализе в 1,6 раза превышает таковую у здоровых людей и положительно коррелирует с уровнем ПТГ [90]. При низкообменной форме ренальной остеодистрофии концентрация ОПГ в сыворотке крови выше по сравнению с высокообменной формой, а между уровнями ОПГ и ПТГ выявляется отрицательная корреляционная зависимость [91]. Гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня КТ, возникающие при ХБП, обуславливают увеличение секреции ПТГ. Высокий уровень ПТГ, персистирующий в организме в течение продолжительного срока, приводит к тому, что время действия «анаболического окна» на уровне костной ткани заканчивается и начинают активизироваться процессы резорбции кости (обмен костной ткани в целом возрастает) (см. рис.7). Высокообменная форма ренальной остеодистрофии, свойственная вторичному гиперпаратиреозу, длительное время была ведущей в костной патологии у больных с ХБП, а потому считалось, что решающей терапевтической мерой у таких пациентов является нормализация уровня ПТГ [92].

В предыдущие годы, когда для коррекции вторичного гиперпаратиреоза у больных с ТПН широко применялись радикальные хирургические методы лечения (экстирпация, алкогольная деструкция паращитовидных желез ПЩЖ), было отмечено возрастание доли пациентов с низкообменными формами ренальной остеодистрофии. Внедрение метода паратиреоидэктомии с одновременной аутотрансплантацией части объема ткани ПЩЖ не решило проблемы, поскольку у больных, несмотря на нормальный или даже умеренно повышенный уровень ПТГ в крови, активность ОБ и ОК оставалась значительно ниже, чем в норме [92]. Клинические исследования дали основания полагать, что у больных с ТПН отмечается периферическая резистентность к действию ПТГ, требующая более высоких значений его уровня в крови для поддер-

жания нормального объема костной ткани [92, 93].

В экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что по мере ухудшения функции почек развивается дисфункция ОБ и снижается сродство специфического рецептора на их клеточной мембране к ПТГ [94]. В исследованиях *in vitro* с использованием культуры человеческих ОБ также было установлено, что при ТПН имеется нарушение в деятельности их рецептора к ПТГ [95]. В настоящее время стало понятным, что для того, чтобы у больных с ХБП уровень обмена в костной ткани находился бы на приемлемом уровне, необходимо поддерживать концентрацию ПТГ в крови в несколько раз больше, чем в норме. Именно поэтому целевые значения ПТГ, которых следует достигать в ходе лечебного воздействия, стали выше, чем это было несколько лет назад. Очевидно, что объяснить все изменения костной ткани при почечной патологии исключительно действием ПТГ не представляется возможным. Велика роль КТ, который не только подавляет продукцию ПТГ паращитовидными железами, но и действует на уровне ОБ, предупреждает развитие их апоптоза, стимулирует клетки к синтезу RANKL и ОПГ. Суммационный эффект КТ выражается в увеличении формирования костной ткани [96]. Большое значение, особенно у больных с ТПН, получающих лечение гемодиализом, имеют ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α , концентрация которых повышена не только в крови [97], но и в биоптатах костной ткани у больных с уремией [98, 99]. Не исключено, что сам ПТГ является причиной накопления провоспалительных цитокинов в костной ткани [99, 100]. За продукцию цитокинов в костной ткани под действием ПТГ могут отвечать клетки различных типов: макрофаги, фибробласты, мегакарициты, эндотелиоциты [101]. ИЛ-1 и ТНФ- α обладают способностью индуцировать синтез не только RANKL клетками остеобластического ряда, но и его рецеп-

тора RANK на ОК [102]. Очевидно, именно провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α) ответственны за увеличение активности ОБ и экспрессии ими RANKL у больных с нефротическим синдромом (НС) и достаточной функцией почек, поскольку после ремиссии НС отмечается нормализация как уровня цитокинов, так и экспрессии RANKL [103]. Не случайно, что при ревматоидном артрите блокада действия ТНФ- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) и ИЛ-1 (анакинра) является патогенетической терапией костных эрозий путем понижения активности ОК [104]. Дисрегуляция в системе RANKL/RANK/ОПГ лежит в основе системных костных нарушений и ремоделирования при первичном остеопорозе (постменопаузальный остеопороз), глюкокортикоид-индуцированных костных повреждениях, эрозивном ревматоидном артрите, гиперкальциемии при злокачественных опухолях, болезни Педжета и метастазах (раки молочной железы, простаты) в кости (табл. 3) [105].

Раскрытие механизмов взаимодействия в цепи RANKL/RANK/ОПГ открывает перспективы для лечения костной патологии. Появились первые клинические данные об эффективности применения моноклональных антител к RANKL (денозумаб) у больных с первичным остеопорозом [106] и ОПГ у больных с остеолитическими метастазами миеломы и рака молочной железы [107]. Остается неизученной роль данных терапевтических направлений у больных с ренальной остеодистрофией. Некоторые из цитокинов, продуцируемых ОБ, могут быть задействованы в формировании внекостной патологии и, в частности, в процессах атерогенеза и кальцификации сосудов. Возможно, этим объясняется связь, установленная в эпидемиологических исследованиях между остеопорозом и сердечно-сосудистой патологией [108]. ОПГ, являющийся одним из представителей семейства рецепторов ТНФ, обладает плейотропными, внекостными

Таблица 3

Регуляция экспрессии остеопротегерина, RANKL и RANK

(по Беневоленской Л.И., Насонову Е.Л. Патогенез остеопороза. В кн. Руководство по остеопорозу под ред. Л.И. Беневоленской, - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний 2003, 524)

Показатель	Повышают экспрессию	Снижают экспрессию
ОПГ	КМБ-2, КМБ-7, кальций, 1,25(OH) ₂ D ₃ , 17 β -эстрадиол, ИЛ-1, ТФР- β	1,25(OH) ₂ D ₃ , ПГЕ ₂ , ПТГ, дексаметазон, циклоспорин А, рапамицин, такролимус
RANKL	КМБ-7, 1,25(OH) ₂ D ₃ , ФРФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М, ПГЕ ₂ , ПТГ, ТФР- β , ТНФ- α , ТНФ- β	Ингибин, ТФР- β
RANK	Экспрессия в ОК стабильна, не регулируется известными медиаторами	

Примечания. RANK – рецептор-активатор ядерного фактора κ B; RANKL – лиганд RANK; ОПГ – остеопротегерин; ОК – остеокласты; ИЛ – интерлейкин; ПГЕ₂ – простагландин E₂; ПТГ – паратиреоидный гормон; 1,25(OH)₂D₃ – 1,25-дигидрокси-холекальциферол (кальцитриол); ТФР – трансформирующий фактор роста; ТНФ – тумор-некротизирующий фактор; КМБ – костный морфогенный белок; ФРФ – фактор роста фибробластов; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор.

эффектами, воздействуя на гладкомышечные клетки (ГМК) и эндотелиоциты. Это действие ОПГ реализуется через ингибирование лиганда на клеточной поверхности, который носит название TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand, лиганд, относящийся к TNF, вызывающий апоптоз) и является потенциальным активатором апоптоза соматических клеток (ГМК, эндотелиоцитов). Полагают, что ОПГ, ингибируя данный фактор, может принимать активное участие в атерогенезе [109, 110]. У больных с коронарным атеросклерозом, подтвержденным при коронарографии, степень выраженности атеросклеротического повреждения положительно коррелирует с уровнем ОПГ в плазме крови [111]. В нескольких эпидемиологических исследованиях было установлено, что ОПГ может выступать в качестве независимого фактора риска сосудистых событий в общей популяции населения [112]. В настоящее время некоторые исследователи причисляют ОПГ к новым биомаркерам сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом или с безболевым ишемией миокарда, особенно у больных с сахарным диабетом [113, 114]. Повышенный уровень ОПГ в плазме крови ассоциирован с высокой сердечно-сосудистой смертностью в группах пациентов с ТПН, получающих лечение гемодиализом [115], после трансплантации почки [116], а также у больных с ХБП IV стадии до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) [117]. ОПГ, являясь протеином-ловушкой для RANKL, по идее должен был бы выступать в качестве протективного фактора по отношению к сосудистой кальцификации, что было доказано в экспериментальной модели атеросклероза (апо Е-нокаутные мыши) [118]. Однако в клинических исследованиях уровень ОПГ в плазме крови положительно коррелировал со степенью кальцификации сосудов в общей популяции [119], у больных с неосложненным течением СД 2-го типа [120], у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом [121] и при ХБП IV стадии [122].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3: S131-139
- Quarles L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008; 118(12): 3820-3828
- Fukumato S., Martin T.J. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(5): 230-236
- Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т.1 М.: Мир, 1982; 1360 [Кне'м А., Кормак Д. Гистология. Т.1 М.: Мир, 1982; 1360]
- Ревелл П.А. Патология кости. М.: Медицина, 1993; 368 [Revell P.A. Patologija kosti. M.: Meditsina, 1993; 368]
- Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000; 21(2): 115-137

- Krishnan V., Bryant H.U., Macdougald O.A. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006; 116(5): 1202-1209
- Liu F., Kohlmeier S., Wang C.Y. Wnt signaling and skeletal development. *Cell Signal*. 2008; 20(6): 999-1009
- Caetano-Lopes J., Canhão H., Fonseca J.E. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*. 2007; 32(2): 103-110
- Westendorf J.J., Kahler R.A., Schroeder T.M. Wnt signaling: in osteoblasts and bone diseases. *Gene*. 2004; 341: 19-39
- Cadigan K.M., Liu Y.I. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci*. 2006; 119(Pt 3): 395-402
- Stains J.P., Civitelli R. Genomic approaches to identifying transcriptional regulators of osteoblast differentiation. *Genome Biol*. 2003; 4(7): 222
- Krane S.M. Identifying genes that regulate bone remodeling as potential therapeutic targets. *J Exp Med*. 2005; 201(6): 841-843
- Harada S., Rodan G.A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003; 423(6937): 349-355
- Ducy P., Schinke T., Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*. 2000; 289(5484): 1501-4
- Mackie E.J. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35(9): 1301-1305
- Mundios S., Otto F., Mundios C. et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell*. 89(5): 773-779
- Karsenty G. Minireview: transcriptional control of osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2001; 142(7): 2731-2733
- Koga T., Inui M., Inoue K. et al. Costimulatory signal mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature*. 2004; 428(6984): 758-763
- Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология*. 2010; 14: 9-22 [Smirnov A.V. Lechenie glomerulopatij' tsiklosporinom: pravil'ny'j' podhod s neverny'm obosnovaniem. *Nefrologija*. 2010; 14: 9-22]
- Day T.F., Guo X., Garrett-Beal L., Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell*. 2005; 8(5): 739-750
- Boyden L.M., Mao J., Belsky J. et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002; 346(20): 1513-1521
- Little R.D., Carulli J.P., Del Mastro R.G. et al. A mutation in the LDL-receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(1): 11-19
- Issack P.S., Helfet D.L., Lane J.M. Role of Wnt signaling in bone remodeling and repair. *HSS J*. 2008; 4(1): 66-70
- Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C. et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*. 2003; 22(23): 6267-6276
- ten Dijke P., Krause C., de Gorter D.J. et al. Osteocyte-derived sclerostin inhibits bone formation: ist role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90 Suppl 1: 31-35
- Li J., Sarosi I., Cattle R.C. et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone*. 2006; 39(4): 754-766
- Qiang Y.W., Barlogie B., Rudikoff S., Shaughnessy J.D. Jr. Dkk1-induced inhibition of Wnt signaling in osteoblast differentiation is an underlying mechanism of bone loss in multiple myeloma. *Bone*. 2008; 42(4): 669-680
- Urist M.R. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(698): 893-899
- Chen D., Zhao M., Mundy G.R. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*. 2004; 22(4): 233-241
- Cao X., Chen D. The BMP signaling and vivo bone formation. *Gene*. 2005; 357(1): 1-8
- Otsuka F. Multiple endocrine regulation by bone morphogenetic protein system. *Endocr. J*. 2010; 57(1): 3-14
- Otani H., Otsuka F., Inagaki K. et al. Aldosterone breakthrough caused by chronic blockage of angiotensin II type 1 receptors in human adrenocortical cells: possible involvement

- of bone morphogenetic protein-6 actions. *Endocrinology*. 2008; 149(6): 2816-2825
34. Otani H., Otsuka F., Inagaki K. et al. Roles of bone morphogenetic protein-6 in aldosterone regulation by adrenocortical cells. *Acta Med Okayama*. 2010; 64(4): 213-218
 35. Goto J., Otsuka F., Yamashita M. et al. Enhancement of aldosterone-induced catecholamine production by bone morphogenetic protein-4 through activating Rho and SAPK/JNK pathway in adrenomedullar cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296(4): E904-916
 36. Takeda M., Otsuka F., Nakamura K. et al. Characterization of the bone morphogenetic protein (BMP) system in human pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from a sporadic case of primary pulmonary hypertension: roles of BMP type IB receptor (activin receptor-like kinase-6) in the mitotic action. *Endocrinology*. 2004; 145(9): 4344-4354
 37. Wang S., Chen Q., Simon T.C. et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003; 63(6): 2037-2049
 38. Morrissey J., Hruska K., Guo G. et al. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 Suppl 1: S14-21
 39. Abe E., Yamamoto M., Taguchi Y. et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(4): 663-673
 40. Cheng H., Jiang W., Phillips F.M. et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A(8): 1544-1552
 41. Fiedler J., Röderer G., Günther K.P., Brenner R.E. BMP-2, BMP-4 and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells. *J Cell Biochem*. 2002; 87(3): 305-312
 42. Canalis E., Giustina A., Bilezikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357(9): 905-916
 43. Ducy P., Zhang R., Geoffroy V. et al. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997; 89(5): 747-754
 44. Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone*. 1998; 22(6): 591-603
 45. Nordsletten L., Madsen J.E. The effect of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Scand J Surg*. 2006; 95(2): 91-94
 46. Herrington J., Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001; 12(6): 252-257
 47. Canalis E. The fate of circulating osteoblasts. *N Engl J Med*. 2005; 352(19): 2014-2016
 48. Zhao G., Monier-Faugere M.C., Langub M.C. et al. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation. *Endocrinology*. 2000; 141(7): 2674-2682
 49. Ogata N., Chikazu D., Kubota N. et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest*. 2000; 105(7): 935-943
 50. Zhang M., Xuan S., Bouxsein M.L. et al. Osteoblast-specific knockout of the insulin-like growth factor (IGF) receptor gene reveals an essential role of IGF signaling in bone matrix mineralization. *J Biol Chem*. 2002; 277(46): 44005-44012
 51. Lombardi G., Di Somma C., Vuolo L. et al. Role of IGF-I on PTH effects on bone. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(7 Suppl): 22-26
 52. Dobnig H., Turner R.T. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology*. 1995; 136(8): 3632-3638
 53. Poole K.E., Reeve J. Parathyroid hormone – a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5(6): 612-617
 54. Jilka R.L. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*. 2007; 40(6): 1434-1446
 55. Kramer I., Keller H., Leupin O., Kneissel M. Does osteocytic SOST suppression mediate PTH bone anabolism? *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(4): 237-244
 56. Schnoke M., Midura S.B., Midura R.J. Parathyroid hormone suppresses osteoblast apoptosis by augmenting DNA repair. *Bone*. 2009; 45(3): 590-602
 57. Sabbieti M.G., Agas D., Xiao L. et al. Endogenous FGF-2 is critically important in PTH anabolic effects on bone. *J Cell Physiol*. 2009; 219(1): 143-151
 58. Qin L., Tamasi J., Raggatt L. et al. Amphiregulin is a novel growth factor involved in normal bone development and in the cellular response to parathyroid hormone stimulation. *J Biol Chem*. 2005; 280(5): 3974-3981
 59. Guo J., Liu M., Yang D. et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab*. 2010; 11(2): 161-171
 60. Cejka D., Herberth J., Branscum A.J. et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in Renal Osteodystrophy. *Clin J Am Nephrol*. 2011; 6(4): 877-882
 61. Yamaguchi M., Ogata N., Shinoda Y. et al. Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. *Endocrinology*. 2005; 146(6): 2620-2628
 62. Chen P., Miller P.D., Delmas P.D. et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(11): 1785-1790
 63. Rubin M.R., Bilezikian J.P. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19(2): 415-432
 64. Veis A. Mineral-matrix interactions in bone and dentin. *J Bone Miner Res*. 1993; 8 Suppl 2: S493-497
 65. Bernardis M.T., Qin C., Ratner B.D., Jiang S. Adhesion of MC3T3-E1 cells to bone sialoprotein and bone osteopontin specifically bound to collagen I. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 86(3): 779-787
 66. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(4): 97-122
 67. Chenu C., Colucci S., Grano M. et al. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol*. 1994; 127(4): 1149-1158
 68. Brown J.P., Delmas P.D., Malaval L. et al. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 1984; 1(8386): 1091-1093
 69. Cloos P.A., Christgau S. Characterization of aged osteocalcin fragments derived from bone resorption. *Clin Lab*. 2004; 50(9-10): 585-598
 70. Yamada S., Inaba M., Kurajoh M. et al. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(2): 189-196
 71. Bacchetta J., Boutroy S., Guebre-Egziabher F. et al. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(10): 3120-3125
 72. Kim Y.S., Paik I.Y., Rhie Y.J., Suh S.H. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(7): 985-991
 73. Ferron M., Hinoi E., Karsenty G., Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(13): 5266-5270
 74. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75(10): 739-750
 75. Langlois M.R., Delanghe J.R., Kaufman J.M. et al. Posttranslational heterogeneity of bone alkaline phosphatase in metabolic bone disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994; 32(9): 675-680
 76. Orimo H. The mechanism of mineralisation and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch*. 2010; 77(1): 4-12
 77. Baim S., Miller P.D. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 561-574
 78. Robins S.P. Collagen crosslinks in metabolic bone disease. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1995; 266: 171-175
 79. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporosis Rep*. 2007; 5(3): 91-97
 80. Gal-Moscovici A., Sprague S.M. Role of bone biopsy in

- stages 3 to 4 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3 Suppl 3: S170-174
81. Goodman W.G., O'Connor J. Aluminum alters calcium influx and efflux from bone in vitro. Kidney Int. 1991; 39(4): 602-607
 82. Hodgson S.F. Skeletal remodeling and renal osteodystrophy. Semin Nephrol. 1986; 6(1): 42-55
 83. Kidd P.M. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. Altern Med Rev. 2010; 15(3): 199-222
 84. Weiner S., Sagi I., Addadi L. Structural biology. Choosing the crystallization path less traveled. Science. 2005; 309(5737): 1027-1028
 85. Anderson H.C. Matrix vesicles and calcification. Curr Rheumatol Rep. 2003; 5(3): 222-226
 86. Boyce B.F., Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther. 2007; 9 Suppl 1: S1
 87. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998; 93(2): 165-176
 88. Onyia J.E., Miles R.R., Yang X. et al. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. J Bone Miner Res. 2000; 15(5): 863-871
 89. Huang J.C., Sakata T., Pflieger L.L. et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. J Bone Miner Res. 2004; 19(2): 235-244
 90. Avbersek-Luznik I., Balon B.P., Rus I., Marc J. Increased bone resorption in HD patients: is it caused by elevated RANKL synthesis. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(3): 566-570
 91. Coen G., Ballanti P., Balducci A. et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(2): 233-238
 92. Moe S.M., Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3 Suppl 3: S127-130
 93. Couttenye M.M., D'Haese P.C., Verschoren W.J. et al. Low bone turnover in patients with renal failure. Kidney Int Suppl. 1999; 73: S70-76
 94. Iwasaki-Ishizuka Y., Yamato H., Nii-Kono T. et al. Down-regulation of parathyroid hormone receptor gene expression and osteoblastic dysfunction associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in a rat model of renal failure with low turnover bone. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(9): 1904-1911
 95. Picton M.L., Moore P.R., Mawer E.B. et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. Kidney Int. 2000; 58(4): 1440-1449
 96. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(2): 471-478
 97. Malaponte G., Bevelacqua V., Fatuzzo P. et al. IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(11): 1964-1970
 98. Duarte M.E., Carvalho E.F., Cruz E.A. et al. Cytokine accumulation in osteitis fibrosa of renal osteodystrophy. Braz J Med Biol Res. 2002; 35(1): 25-29
 99. Santos F.R., Moyses R.M., Montenegro F.L. et al. IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. Kidney Int. 2003; 63(3): 899-907
 100. Greenfield E.M., Shaw S.M., Gornik S.A., Banks M.A. Adenyl cyclase and interleukin 6 are downstream effectors of parathyroid hormone resulting in stimulation of bone resorption. J Clin Invest. 1995; 96(3): 1238-1244
 101. Groopman J.E., Molina J.M., Scadden D.T. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. N Engl J Med. 1989; 321(21): 1449-1459
 102. Schett G., Stach C., Zwerina J. et al. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58(10): 2936-2948
 103. Freundlich M., Alonzo E., Bellorin-Font E., Weisinger J.R. Increased osteoblastic activity and expression of receptor activator of NF-kappaB ligand in nonuremic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(7): 2198-2204
 104. Sweiss N.J., Hushaw L.L. Biologic agents for rheumatoid arthritis: 2008 and beyond. J Infus Nurs. 2009; 32(1 Suppl): S4-17
 105. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med. 2006; 12(1): 17-25
 106. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361(8): 756-765
 107. Fill S., Karalaki M., Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin. Cancer Cell Int. 2009; 9: 26
 108. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисотова Е.Ф. и др. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему. Тер. архив. 2006; 78 (10): 81-85 [Gel'tser B.I., Kochetkova E.A., Semisotova E.F. i dr. Ateroskleroz i osteoporoz: obshchii' vzgliad na problemu. Ter. arhiv. 2006; 78 (10): 81-85]
 109. 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(6): 2834-2841
 110. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri F. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(19): 2049-2061
 111. 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(10): 1192-1194
 112. Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. Circulation. 2004; 109(18): 2175-2180
 113. Avignon A., Sultan A., Piot C. et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30(11): 2934-2939
 114. Omland T., Ueland T., Jansson A.M. et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(6): 627-633
 115. Morena M., Terrier N., Jausse L. et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(1): 262-270
 116. Hjelmisaeth J., Ueland T., Flyvbjerg A. et al. Early post-transplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(6): 1746-1754
 117. Sigrist M.K., Levin A., Er L., McIntyre C.W. Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(10): 3157-3162
 118. Bennett B.J., Scatena M., Kirk E.A. et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE-/- mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(9): 2117-2124
 119. 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(10): 1192-1194
 120. 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(9): 1850-1857
 121. Nitta K., Akiba T., Uchida K. et al. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(7): 1886-1889
 122. Morena M., Dupuy A.M., Jausse L. et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(11): 3389-3397

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.05.2014 г.
Принята в печать: 02.09.2014 г.