

**Г.М. Нуруллина\*, Г.И. Ахмадуллина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

## **КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ: ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ**

**G.M. Nurullina\*, G.I. Akhmadullina**

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

## **BONE REMODELING IN NORM AND IN PRIMARY OSTEOPOROSIS: THE SIGNIFICANCE OF BONE REMODELING MARKERS**

### **Резюме**

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. Остеопороз — чрезвычайно распространенное заболевание: в мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкотравматичными. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами костей периферического скелета и тел позвонков, что приводит к высоким материальным затратам в области здравоохранения и обуславливает высокий уровень нетрудоспособности, инвалидности и смертности. Нормальный физиологический процесс костного ремоделирования кости включает в себя баланс между резорбцией кости и костным формированием. При остеопорозе этот процесс становится несбалансированным, что приводит к постепенным потерям костной массы и плотности из-за усиленной костной резорбции и / или недостаточного костного формирования. Было идентифицировано несколько сигнальных путей, лежащих в основе первичного остеопороза — это остеопротегерин/рецептор ядерного фактора В (RANK)/ RANK лиганд (RANKL), костные морфогенные белки, канонический wnt-сигнальный путь. Кроме того, в развитии патогенеза остеопороза участвуют генетические нарушения. Для выявления остеопороза ВОЗ рекомендует применение двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии, которая позволяет изучить количественные характеристики костной ткани. В настоящее время существуют различные методы оценки качественных характеристик кости (микроархитектоника, способность костной ткани быть устойчивой к перелому), однако эти методы имеют ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность для их широкого использования. Изучение маркеров костного ремоделирования в норме и при патологии помогает косвенно оценить качество костной ткани, дает перспективы в подборе таргетной терапии и улучшения ранней диагностики остеопороза.

**Ключевые слова:** остеопороз, костное ремоделирование, маркеры костного ремоделирования

**Для цитирования:** Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ: ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ. Архив в внутренней медицины. 2018; 8(2): 100-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

### **Abstract**

Osteoporosis is a systemic skeletal disease is characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissues, leading to bone fragility and low-energy The incidence of osteoporosis has risen because the life expectancy of the population has been increasing . Osteoporosis is an extremely common disease: osteoporosis affects more than 200million people worldwide and causes more than 8.9 million fractures. In Russia, among people aged 50 years and older, osteoporosis is diagnosed in 34% of women and 27% of men. The social significance of osteoporosis is determined by its consequences — fractures of the bones of the peripheral skeleton and vertebral fractures, leading to high material costs and causing a high level of disability and mortality. The normal physiological process of bone remodeling involves a balance between bone resorption and bone formation. In osteoporosis, this process becomes unbalanced, resulting in gradual losses of bone mass and density due to enhanced bone resorption and/or inadequate bone formation. Several signaling pathways underlying primary osteoporosis have been identified, such as the osteoprotegerin/ receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK)/RANK ligand(RANKL), bone morphogenetic proteins, canonical wnt-signaling pathway. In addition,

\*Контакты/Contacts. E-mail: dallila@mail.ru

genetic disorders are involved in the development of the pathogenesis of osteoporosis. To identify osteoporosis, WHO recommends the use of dual-energy X-ray absorptiometry, which allows you to study the quantitative characteristics of bone tissue. Currently, there are various methods for evaluation of the quality of bone (microarchitectonics, the ability of bone tissue to be resistant to fracture), but these methods have limitations such as high cost and limited availability for their widespread using. The study of markers of bone remodeling in norm and in pathology helps to assess the quality of bone tissue indirectly, gives prospects in the selection of targeted therapy and improvement of early diagnosis of osteoporosis.

**Key words:** *osteoporosis, bone remodeling, bone turnover markers*

**For citation:** Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. BONE REMODELING IN NORM AND IN PRIMARY OSTEOPOROSIS: THE SIGNIFICANCE OF BONE REMODELING MARKERS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 100-110. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

BMP — костный морфогенный белок, DXA — двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия, M-CSF — макрофагальный колонистимулирующий фактор, CTX — С-терминальный телопептид коллагена I типа, P1NP — аминотерминальный пропептид коллагена первого типа, OPG — остеопротегерин, RANK — рецептор-активатор ядерного фактора  $\kappa$ B; RANKL — лиганд RANK, TRAP 5b — тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b, BME — базовая многоклеточная единица, ККР — компартмент костного ремоделирования, МПК — минеральная плотность костной ткани

## Введение

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, вследствие этого, низкотравматичными переломами [4]. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. В мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкотравматичными [2]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами костей периферического скелета и тел позвонков, что приводит к высоким материальным затратам в области здравоохранения и обуславливает высокий уровень нетрудоспособности, инвалидности и смертности [3].

Прочность кости определяется количеством и качеством костной ткани. Золотым стандартом изучения количества является исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии (DXA). Качество кости оценивается по ее микроархитектуре, наличию микроповреждений, показателям ремоделирования и способности костной ткани быть устойчивой к перелому [4]. В настоящее время существуют различные методы оценки качественных характеристик кости: трабекулярный костный индекс [5], периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения, магнитно-резонансная томография высокого разрешения [6], микрокомпьютерная томография, гистоморфометрия [7], исследование механической прочности кости с помощью микроиндентеров [8] — однако эти методы имеют ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность для их широкого использования.

Таким образом, изучение костного ремоделирования в норме и при патологии помогает косвенно оценить качество костной ткани, дает перспективы

в подборе таргетной терапии и улучшения ранней диагностики остеопороза.

## Цикл костного ремоделирования в норме

Ремоделирование кости можно поделить на 2 вида: стохастическое (вероятностное) и целевое (таргетное). Таргетное ремоделирование активируется при появлении микроповреждений в костной ткани и гибели остеоцитов [9]. Вероятностное ремоделирование регулируется рядом гормонов (паратгормон, эстрогены, СТГ, свТ4) [10].

Цикл костного ремоделирования:

Остеоциты неповрежденной кости продуцируют гликопротеид склеростин, который препятствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (прогениторных клеток), блокируя в них Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнальный путь. При появлении микроповреждений в костной ткани остеоциты передают механический сигнал (трансдукция) и химический сигнал (выделение простагландинов, факторов роста, оксида азота) покровным клеткам, выстилающим поверхность костной трабекулы. В ответ на поступающие сигналы покровные клетки отслаиваются от поверхности кости, образуя своеобразный «козырек». Клетки «козырька» с помощью щелевых контактов соединены с сетью остеоцитов, с клетками, выстилающими неактивную поверхность кости [11], с капилляром, формируя компартмент костного ремоделирования (ККР, Bone Remodeling Compartment (BRC)). ККР кровоснабжается за счет капилляров костного мозга (в губчатой кости) либо из центрального сосуда гаверсовой системы (в кортикальной кости) [12]. Предполагается, что гибель остеоцитов, выделение остеотропных факторов роста и цитокинов стимулирует ангиогенез. В то же время ангиогенные факторы VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и эндотелин регулируют активность остеокластов и остеобластов [13], принимая активное участие в передаче сигналов между сосудами и костной тканью [14]. Остеопрогениторные клетки под наведе-

сом покровных (выстилающих) клеток освобождаются от действия склеростина и под воздействием факторов роста и интерлейкина — 1 вступают в процесс дифференцировки в преостеобласты. Одними из маркеров остеобластогенеза являются факторы транскрипции Runx2 (Runt-related transcription factor 2, фактор транскрипции 2, связанный с карликовостью) и остерикс (Osterix, Osx) [15].

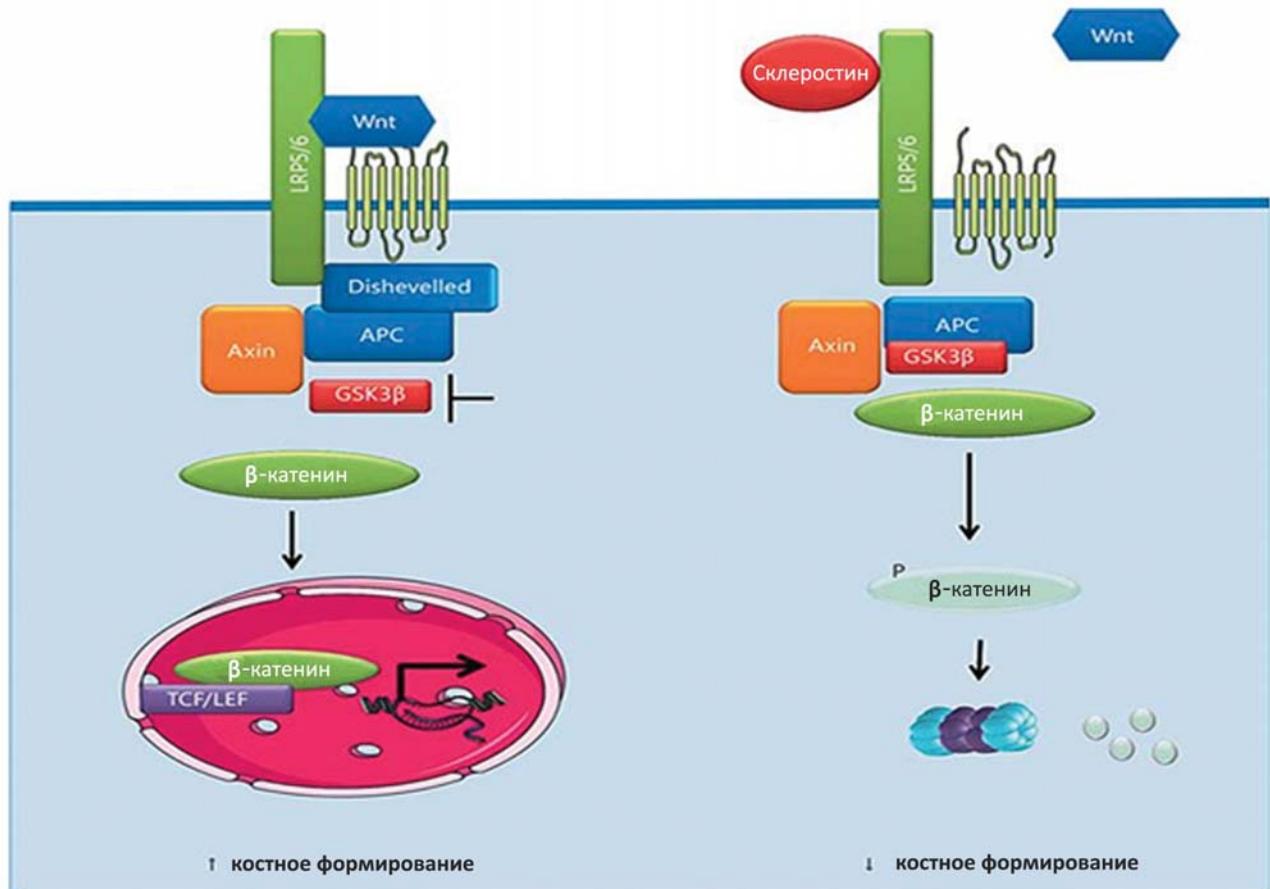
Практически все этапы остеобластогенеза связаны с активацией Wnt-сигнала: дифференцировка мезенхимальной стволовой клетки в преостеобласт, а также выживание и продолжение дифференцировки преостеобластов в остеобласты. Wnt-протеины активируют Wnt /  $\beta$ -катенин-сигнальный путь, запуская процессы остеобластогенеза. Wnt /  $\beta$ -катенин-сигнальный путь, в основном состоит из Wnt-лигандов (или винглесс-лигандов wingless-type MMTV integration site family), Fz -рецепторов (Frizzled), LRP5/6 — корецепторов (белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов), белка Dsh (Disheveled),  $\beta$ -катенина, GSK-3 $\beta$  (гликогенсинтазы-киназы-3 $\beta$ ), белка Аксина (axis inhibition protein 1 — Axin), APC (adenomatous polyposis coli, белок-супрессор), CK1 (казеинкиназы 1) и TCF / LEF (nuclear T-cell transcription factor/lymphatic enhancement factor — T-клеточный фактор/лимфоидный фактор, усиливающий процесс связывания внутриядерных компонентов) [16]. В отсутствие лиганда Wnt в цитоплазме клетки формируется мультипротеиновый комплекс, включающий APC, CK1, Axin и GSK-3 $\beta$ . Этот комплекс облегчает GSK-3 $\beta$ -зависимое фосфорилирование  $\beta$ -катенина и его последующее убиквитинирование, что приводит к дальнейшей деградации  $\beta$ -катенина в протеасоме. Таким образом  $\beta$ -катенин не транслируется в ядро клетки и не запускает процессы остеобластогенеза. При активации канонического Wnt /  $\beta$ -катенин-сигнального пути ( $\kappa$ Wnt-СП) лиганды Wnt объединяются с Fz (Frizzled) и LRP5 / 6, образуя тройной комплекс Wnt-Fz-LRP5/6. Данный комплекс стабилизируется белками Dsh и Axin, вследствие чего на поверхности клетки формируется «рецепторный комплекс» Wnt-Fz-LRP 5/6 -Dsh-Axin. Это ингибирует GSK-3 $\beta$  — фосфорилирование  $\beta$ -катенинов, что приводит прекращению их деградации.  $\beta$ -катенины проникают внутрь ядра, взаимодействует с транскрипционными факторами TCF/LEF, что приводит к активации генов-мишеней (рисунок 1).

В число этих генов-мишеней входят гены, кодирующие неколагеновые белки костного матрикса (остеокальцин, остеоопонтин, костные морфогенетические белки — bone morphogenetic protein (BMP)), коллаген I типа, гены SP7 (кодирует фактор транскрипции Osterix) и ALPL (детерминирует щелочную фосфатазу). Также передача Wnt-сигналов стимулирует секрецию остеопротегерина (OPG) [17].

У человека описано 19 Wnt-лигандов, которые могут активировать как канонический, так и неканонические сигнальные пути. К ним относятся Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16 [18]. Антагонистами Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнального пути являются склеростин, DKK-1 (Dickkopf-related protein 1), Wnt-ингибирующий фактор 1 (ВИФ-1) [19].

BMP-2 (bone morphogenetic protein 2, костный морфогенный белок) способен стимулировать ангиогенез, усиливая секрецию фактора роста эндотелия остеобластами. BMP-2 индуцирует остеогенез через усиление активации Wnt /  $\beta$ -catenin —сигнального пути. В дополнение этому BMP, принадлежащие к суперсемейству белков трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), ответственны за многочисленные клеточные регуляторные процессы, включая остеогенез и регуляцию образования костей [20]. BMP-лиганд связывается на поверхности клетки с серотонин-треонин-киназными рецепторами 1-го и 2-го типов (BMPR). Взаимодействие с рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных протеинов — Smad-1, -5 и -8 (9), которые транспортируются в ядро и действуют как факторы транскрипции, приводят к активации BMP-зависимых генов [24, 22]. В частности, BMPR-IA и BMPR-IB участвуют в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток [23]. BMP-2, BMP-4, BMP-7, BMP-9 и BMP-13 обычно изучаются в контексте остеобластогенеза и формирования костей [24, 25]. Примечательно, что BMP-2 стимулирует экспрессию Runx2 в остеопрогениторных клетках, а экспрессию Osx и гомеобоксного гена Dlx5 (distal-less homeobox 5 gene) — в остеобластах [26]. BMP-3 является исключением, потому что он ингибирует остеогенез [27]. BMP функционируют как аутокринные, так и паракринные факторы, и их синтез индуцируется самими BMP через механизмы локальной обратной связи [28].

Преостеобласты также выделяют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-КСФ или macrophage colony-stimulating factor M-CSF), который взаимодействует с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), расположенных на клетках макрофагального ряда, циркулирующих в капиллярной крови, что приводит к их дифференцировке в преостеокласты. Преостеокласты экспрессируют образование RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B — рецептор-активатор ядерного фактора каппа В), а преостеобласты — RANKL. RANKL относится к семейству факторов некроза опухоли TNFSF11. Активация RANK посредством связывания RANKL индуцирует активацию транскрипционных факторов, таких как c-fos, NFAT (nuclear factor of activated T-cells, ядерный фактор активированных T-клеток) и ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) в преостеокласте, что приводит к его диф-



**Рисунок 1.** Copyright © Gerontology 2016;62:618–623 DOI: 10.1159/000446278: Описание канонического пути Wnt /  $\beta$ -catenin и его регуляция склеростином. Связывание Wnt с Frizzled и LRP5/6-корректором способствует образованию комплекса с Dishevelled, который дестабилизирует комплекс GSK3-Axin. Затем GSK3 ингибирует фосфорилирование  $\beta$ -катенина, что приводит к его внутриклеточному накоплению и его транслокации в ядро. После этого  $\beta$ -catenin образует комплекс с T-клеточным фактором/лимфоидным фактором, усиливающего процесс связывания внутриядерных компонентов (TCF / LEF), что способствует образованию костей. В отсутствие Wnt, цитоплазматический комплекс, содержащий GSK3, фосфорилирует  $\beta$ -катенин и способствует его убиквитинированию. Склеростин индуцирует торможение неканонического пути. При связывании с LRP5 / 6 склеростин предотвращает ассоциацию рецептора LRP5 / 6-Frizzled и затем ингибирует образование кости.

**Figure 1.** Copyright © Gerontology 2016;62:618–623 DOI: 10.1159/000446278: Description of the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and its regulation by sclerostin. Wnt binding to Frizzled and LRP5/6 coreceptor promotes the recruitment of Dishevelled that destabilizes the GSK3-Axin complex. Then, GSK3 inhibits the phosphorylation of  $\beta$ -catenin, leading to its intracellular accumulation and to its translocation into the nucleus. Thereafter,  $\beta$ -catenin forms a complex with T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) and promotes bone formation. In the absence of Wnt, the cytoplasmic complex containing GSK3 allows the phosphorylation of  $\beta$ -catenin and promotes its ubiquitination. Sclerostin induces an inhibition of the non-canonical pathway. By binding to LRP5 / 6 sclerostin prevents the association LRP5/6-Frizzled receptor and then inhibits bone formation. APC = Adenomatous polyposis coli.

ференцировке в зрелый остеокласт [29, 30]. M-CSF является кофактором для RANKL /RANK, опосредуя остеокластогенез. Экспериментальные данные показали, что RANKL может стимулировать резорбцию кости у мышей, у которых отсутствует M-CSF [31]. В противоположность этому только M-CSF недостаточно для активации остеокластов. Поэтому RANKL играет решающую роль в остеокластогенезе и это является необходимым для резорбции кости [32].

Остеокласты с помощью интегринов  $\alpha\upsilon\beta 3$  и белков костного матрикса (остеопонтин, костный сиало-

протеин) фиксируются на костной поверхности и начинают продукцию катепсина К, цистеинпротеазы, матриксных металлопротеиназ, ионов водорода [33]. Катепсин К представляет собой лизосомальную цистеиновую протеиназу, которая является одним из ферментов, разрушающих коллаген I типа, основной компонент (90%) костного матрикса [34]. Катепсин К является основным протеолитическим ферментом остеокластов и в связи с этим один из наиболее специфичных маркеров резорбции. В результате действия катепсина К из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты

коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых сшивок (циклических пиридинолинов (PYD) и дезоксипиридинолинов (DPD)). Матриксные металлопротеиназы (MMPs) относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, воздействующих на метаболизм компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Если катепсин К отщепляет N-концевой участок коллагена (NTX, Amino-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen), то MMP образует в зоне резорбции кости большие фрагменты, состоящие из двух C-телопептидов одной молекулы коллагена I типа (CTX, Carboxy-terminal cross-linked telopeptides of type 1 collagen), спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти фрагменты, обозначенные CTX-MMP, попадают в кровоток и затем выводятся с мочой. Однако их структура нестабильна и разрушается под действием катепсина К, а также протеолитических ферментов в сосудистом русле, в результате чего в кровотоке циркулируют различные фрагменты C-телопептидов [35].

За счет действия протеолитических ферментов, ацидификации происходит образование Гаушиповой лакуны. С помощью тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b (ТРКФ — 5b, tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP) внутрь клетки осуществляется трансцеллюлярный транспорт микропузырьков, содержащих продукты деградации костного матрикса. Данный фермент синтезируют остеокласты. По уровню ТРКФ- 5b в плазме крови может оцениваться активность процессов резорбции кости [36, 37].

В ходе резорбции происходит высвобождение из костного матрикса ИФР-1 (инсулиноподобного фактора-1), ИФР-2 и ТФР-β (трансформирующего фактора роста β) [33].

Преостеобласты, полностью дифференцируясь в остеобласт, прекращают синтез на клеточной поверхности RANKL и начинают секретировать ОПГ (остеопротегерин, osteoprotegerin, OPG). OPG (TNFRSF11B) является членом семейства TNF, секретируется не только остеобластами, но и стромальными клетками костного мозга [38], Т-клетками [39]. OPG защищает скелет от чрезмерной резорбции кости, действуя как растворимый рецептор — ловушка, который может связываться с RANKL [40]. Связывание OPG и RANKL впоследствии препятствует связыванию RANKL с его рецептором RANK [38]. Сверхэкспрессия гена, кодирующего OPG, приводит к развитию высокой костной массы и снижению количества и активности остеокластов [41]. В физиологических условиях соотношение OPG/RANKL находится в равновесии и сохраняется костный гомеостаз. Коэффициент OPG/RANKL является важным фактором для определения костной

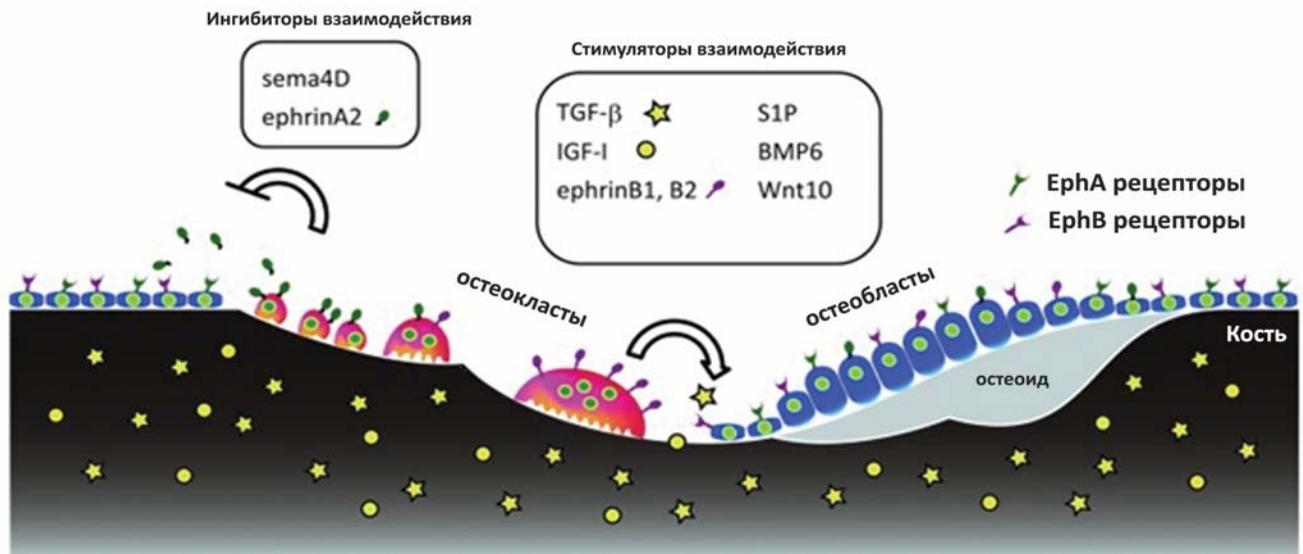
массы и скелетной целостности [42]. TNF-α, IL-1, IL-4 и IL-6 модулируют отношение RANKL / RANK путем стимуляции и усиления экспрессии RANKL на Т-клетках. Перекрестное регулирование между костными и иммунными клетки рассматривается как костная иммунологическая ниша [43].

Зрелые остеобласты заполняют резорбционную полость, вырабатывая разнообразные белки костного матрикса и коллаген I типа, в результате чего образуется органический матрикс-остеоид, который в дальнейшем минерализуется. Остеоид представлен преимущественно коллагеном I типа, который образуется из проколлагена I типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами. Проколлаген типа I имеет N-концевой и C-концевой пропептиды (Procollagen type 1 carboxy-terminal propeptide, PICP; Procollagen type 1 amino-terminal propeptide, PINP), которые удаляются конкретными протеазами при конверсии проколлагена в коллаген. N-концевой пропептид проколлагена I типа высвобождается в межклеточное пространство и кровоток в процессе образования коллагена I типа и встраивания его в матрикс кости, является одним из маркеров костного формирования [44].

Часть остеобластов, погружаясь в остеоид, превращается в остеоциты, другая часть дифференцируется в покровные клетки, а остальные (до 80%) подвергаются апоптозу. Клетки «kozyрька», составлявшие ранее тентовое покрытие зоны резорбции, возвращаются в исходное положение. Вновь образованные остеоциты восстанавливают синцитий и начинают секретировать склеростин. В результате все процессы дифференциации клеток окончательно прекращаются [45].

Ремоделирование кости происходит в базовой многоклеточной единице (БМЕ), которая представляет собой микрополость, в которой находятся остеокласты, остеобласты и остеоциты. При нормальном ремоделировании резорбированная кость полностью замещается новой в том же объеме и в той же локализации [12]. Факторы, контролируемые эти процессы — это молекулы, экскретируемые остеокластами, которые индуцируют костеобразование на уровне БМЕ либо путем привлечения остеопрогениторных клеток и остеобластов, либо стимулируя их дифференцировку и активацию.

Трансформирующий фактор роста b (TGF-b) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) высвобождаются из внеклеточного матрикса при резорбции кости, тогда как такие факторы, как кардиотрофин-1, сфингозин-1-фосфат, BMP6 и Wnt10b секретируются остеокластами [46]. EphrinB1 и ephrinB2 расположены на клеточной мембране и функционируют только локально для осуществления перехода от костной резорбции к фазе остеогенеза в БМЕ [47].



**Рисунок 2.** *Cell Adhesion & Migration* 6:2, 148–156; March/April 2012; © 2012 Landes Bioscience: Стимуляторы и ингибиторы взаимодействия остеобластов и остеокластов при ремоделировании кости. Костная матрица содержит TGF- $\beta$  (желтые звезды) и IGF-I (желтые круги), которые высвобождаются при резорбции костной ткани остеокластами, чтобы стимулировать взаимодействие. Клетки в линии остеокластов (окрашены красным) продуцируют различные стимуляторы связи и ингибиторы, которые действуют на остеобласты или на их предшественники (окрашены синим).

**Figure 2.** *Cell Adhesion & Migration* 6:2, 148–156; March/April 2012; © 2012 Landes Bioscience: Coupling stimulators and inhibitors during bone remodeling. Bone matrix contains TGF- $\beta$  (yellow stars) and IGF-I (yellow circles), which are released by osteoclastic bone resorption to stimulate coupling. Cells in the osteoclast lineage (red) produce various coupling stimulators and inhibitors that act on osteoblasts or their progenitors (blue).

Eph-рецепторы относятся к семейству рецепторов тирозинкиназ, активирующихся лигандами-эфринами. И Ephs, и ephrins делятся на две группы: А и В. Как правило, EphA-рецепторы (EphA1–A8, A10) взаимодействуют с ephrinA (ephrinA1–A5), EphB-рецепторы (EphB1–B6) взаимодействуют с лигандами ephrinB (ephrinB1–B3), за некоторыми исключениями [48]. В качестве исключения EphA4 связывается с ephrinB2, ephrinB3, ephrin As. Eph-рецепторы взаимодействуют с ephrin-лигандами на поверхности клетки, инициируя двунаправленную сигнализацию: прямую через Eph-рецепторы и реверсивную через эфрин-лиганд [49]. Двунаправленная сигнализация между лигандами ephrinB2 остеобластов и рецепторами EphB4 остеокластов подавляет остеокластическую резорбцию кости и увеличивает остеобластогенез, осуществляя переход между этими двумя состояниями (рисунок 2). Паратиреоидный гормон (ПТГ) индуцирует образование ephrinB2 в остеобластах и усиливает костеобразование. В противоположность к ephrinB2, ephrinA2 действует как ингибитор костного формирования [50].

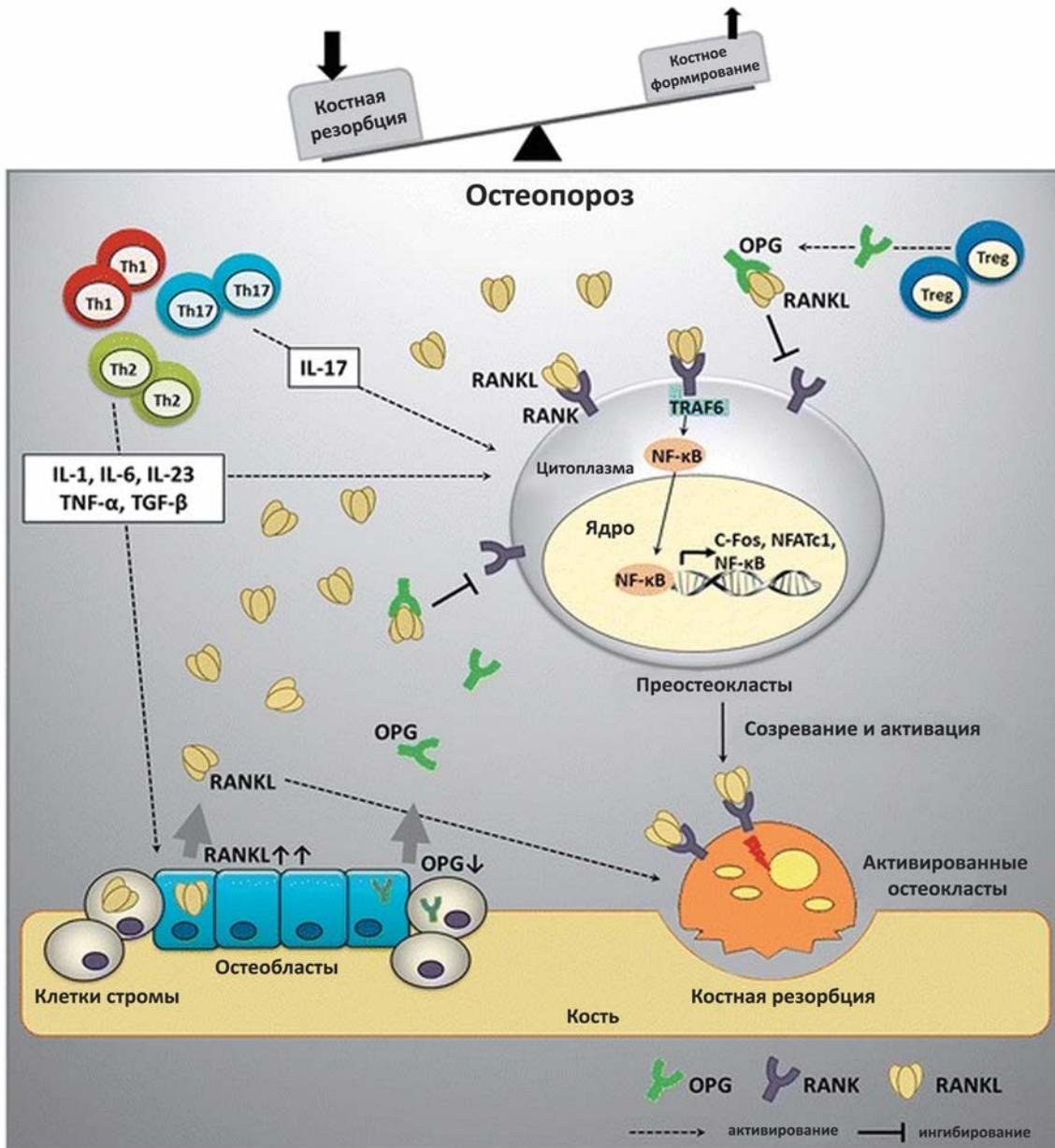
Ремоделирование в губчатых костях в среднем длится около 200 дней, резорбция продолжается 30–40 дней, период формирования — около 150 дней [51]. В кортикальном слое ремоделирование происходит быстрее и занимает около 120 дней [52].

## Особенности костного ремоделирования при первичном остеопорозе

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от образа жизни, генетической предрасположенности, наличия сопутствующих заболеваний, физической активности, приема лекарственных препаратов, эндокринологического статуса, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [53].

Генетические исследования показали, что полиморфизмы Wnt10b оказывают влияние на снижение уровня костной массы и риск развития остеопороза [54]. Wnt10b, по-видимому, является модулятором регенерации кости и гомеостаза. Дефицит  $\beta$ -катенина приводит к остановке развития остеобластов на ранней стадии в мезенхимальных остеобластических предшественниках и нарушению созревания и минерализации остеобластов [55].

Есть доказательства, что мезенхимальные стволовые клетки у пациентов с остеопорозом имеют нарушение функции и это повреждение связано с сигнализацией BMP [56]. Однако были описаны антагонисты BMP, включая noggin (NOG) и грелин (GREM). Сверхэкспрессия NOG, как показано



**Рисунок 3.** ©Copyright. Phetfong et al. Cellular & Molecular Biology Letters (2016) 21:12. Регуляция гомеостаза кости с помощью системы OPG / RANK / RANKL. RANKL, который секретируется активированными Т-клетками, функционирует как фактор, активирующий остеокласт при связывании с его рецептором RANK, который экспрессируется преостеокластами. Связывание RANKL-RANK стимулирует активацию нескольких факторов транскрипции в преостеокластах и инициирует несколько сигнальных путей, что приводит к дифференциации и созреванию остеокластов. OPG, который секретируется остеобластами, стромальными клетками костного мозга и Т-клетками, действует как растворимый рецептор, который может связываться с RANKL и впоследствии препятствует связыванию RANKL-RANK. В физиологических условиях соотношение OPG / RANKL находится в равновесии и сохраняет гомеостаз костей. В условиях остеопороза RANKL повышается, что связано со снижением OPG. Некоторые провоспалительные цитокины секретируются Т-хелперными клетками (Th1 / Th2 / Th17), стимулирующими и усиливающими экспрессию RANKL и опосредующими образование и активность остеокластов, что связано с увеличением резорбции кости.

**Figure 3.** ©Copyright. Phetfong et al. Cellular & Molecular Biology Letters (2016) 21:12. Bone homeostasis regulation by OPG/RANK/RANKL system. RANKL which secreted by activated T cells functions as an osteoclast-activating factor by binding to its receptor, RANK, which is expressed on preosteoclasts. RANKL-RANK binding induces the activation of several transcription factors in preosteoclasts and initiates several downstream signaling pathways that drive osteoclast differentiation and maturation. OPG which secreted by osteoblasts, bone marrow stromal cells, and T-cells acts as a soluble receptor that can bind to RANKL and subsequently prevents RANKL-RANK binding. Under physiologic conditions, OPG/RANKL is in equilibrium and preserves bone homeostasis. Under osteoporotic conditions, RANKL is upregulated, which is associated with downregulation of OPG. Several proinflammatory cytokines are secreted from T helper cells (Th1/Th2/Th17) stimulating and upregulating RANKL expression and mediating osteoclast formation and activity, which are linked to increased bone resorption.

в исследованиях трансгенных мышей, приводит к уменьшению BMD из-за повышенного ингибирования образования костей [57]. Одноклеточные нуклеотидные полиморфизмы в NOG-гене ассоциированы с фенотипами пациентов, страдающих остеопорозом [58]. GREM обнаруживается в скелете, и его избыточная экспрессия вызывает остеопению и переломы [59]. Генетические варианты GREM2 ассоциируются с минеральной плотностью костной ткани (BMD), а GREM2 считается геном, увеличивающим риск остеопороза [60].

У пациентов с дефицитом OPG наблюдается остеопороз с чрезмерным количеством остеокластов [61]. В условиях остеопороза RANKL повышается, что связано со снижением OPG [62]. Кроме того, некоторые цитокины повышаются при остеопорозе, и в частности, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4 и IL-6 [63]. Данные литературы показали, что нарушение субпопуляций Т-клеток и их провоспалительных цитокинов связаны с развитием остеопороза. На уровне костной ткани Th1 и Th2 — клетки влияют на образование и активность остеокластов опосредованно через секретируемые ими цитокины, включая RANKL [64]. Кроме того, Th17-клетки, особая линия провоспалительных Т-хелперов, была недавно определена как потенциальная субпопуляция Т-клеток, которая играет роль в разрушении кости [65]. Было обнаружено, что увеличение числа Th17-клеток происходит при многих костных заболеваниях и особенно при остеопорозе. Th17-клетки продуцируют IL-17, одной из функций которого является опосредованное влияние на дифференцировку остеокластов [66]. Показательно, что Th17-хелперы также продуцируют RANKL, что напрямую способствует потере кости [65]. Кроме того, популяция Th17 в костном мозге и периферической крови находится в большом количестве при постменопаузальном остеопорозе [67]. В совокупности Th1 / Th2 / Th17-клетки и их цитокины могут играть ключевую роль как сильные проостеокластогенные медиаторы, лежащие в основе патогенеза развития остеопороза (рисунок 3).

## Маркеры костного ремоделирования

Маркеры костного обмена (bone turnover markers (BTMs)) можно измерить в крови или в моче, и они отражают метаболическую активность остеобластов или остеокластов соответственно. Маркеры костного ремоделирования не являются специфическими для определенного заболевания.

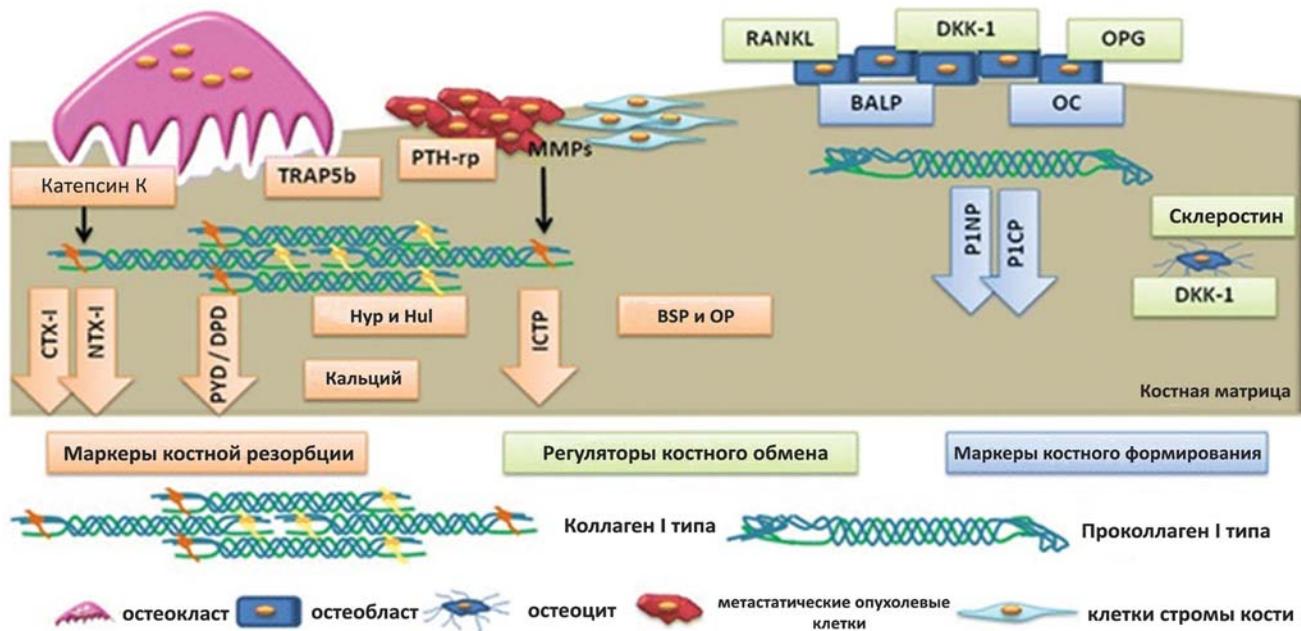
Маркеры костного обмена включают маркеры костного формирования, резорбции кости и регуляторы костного обмена. Костный метаболизм изучается с помощью определения ферментов, белков и побочных продуктов во время процесса ремоделирования кости [68].

Маркерами формирования кости являются ферменты остеобластов или побочные продукты активных остеобластов, продуцирующиеся во время различных фаз их развития. Маркеры костного образования включают общую щелочную фосфатазу (ALP), костно-специфическую щелочную фосфатазу (BALP), остеокальцин (OC), N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) и C-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1CP). P1NP имеет несколько функциональных преимуществ — он имеет низкую внутрииндивидуальную вариабельность и относительно стабилен в сыворотке при комнатной температуре, является маркером выбора. P1NP высвобождается в трехмерной структуре, но быстро расщепляется на мономерные формы во время термической деградации.

Маркеры костной резорбции — гидроксипролин (HYP), гидроксизин (HYL), дезоксипиридинолин (DPD), пиридинолин (PYD), костный сиалопротеин (BSP), остеопонтин (OP), тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b), карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX или  $\beta$ -CrossLaps), аминокс-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX) и катепсин К (CTSK). Большинство маркеров костной резорбции являются продуктами деградации костного коллагена (HYP, HYL, DPD, PYD, CTX, NTX), ферментами остеокластов (TRAP 5b, CTSK). Ранние исследования костного метаболизма основывались на определении мочевых DPD и PYD, заключались в сборе мочи в течение 24 часов, что было громоздким и трудоемким, приводило к неточностям в их исследовании. В настоящее время стали доступны плазменные маркеры костной резорбции, изучение которых более предпочтительно, маркером выбора является CTX.

Регуляторами костного обмена являются лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), остеопротегерин (OPG), диккопф-1 (DKK-1) и склеростин (SCL). DKK-1 и SCL вырабатываются остеоцитами и ингибируют wnt-сигнал. Исследования последнего десятилетия доказывают, что остеоциты играют ключевую роль в регуляции костного обмена благодаря способности обнаруживать изменения в костной морфологии, в особенности микротрещин за счет механорецепторов. Они регулируют костный обмен за счет прямого контакта с другими костными клетками и за счет продукции различных факторов, таких как диккопф-1 (DKK-1) и склеростин (SCL), белок матрикса дентина 1 (dentin matrix protein 1 (DMP1)), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)) [44] (рисунок 4).

За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в идентификации и оценке специфических маркеров костного обмена для их использования в клинических испытаниях лекарственных



**Рисунок 4.** Copyright © 2015, Nature Publishing Group. Биохимические биомаркеры костного обмена. Синие прямоугольники/стрелки представляют собой маркеры формирования кости: костно-специфическая щелочная фосфатаза (BALP); остеокальцин (OC); пропептиды коллагена I типа (P1NP и P1CP). Оранжевые прямоугольники/стрелки представляют маркеры резорбции кости: пиридинолин (PYD); дезоксипиридолин (DPD); C-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-1); N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTX-1); гидроксипролин (HYP); гидроксильсин (HYL); костный сиалопротеин (BSP); остеопонтин (OP); тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b); катепсин К (CTSK). Зеленые прямоугольники представляют собой регуляторы костного оборота: лиганд рецептора-активатор лиганда NF-κB (RANKL), остеопротегерин (OPG), диккопф-1 (DKK-1) и склеростин.

**Figure 4.** Copyright © 2015, Nature Publishing Group. Biochemical biomarkers of bone turnover. Blue boxes/arrows represent bone formation markers: bone-specific alkaline phosphatase (BALP); osteocalcin (OC); propeptides of type I procollagen (P1NP and P1CP). Orange boxes/arrows represent bone resorption markers: pyridinoline (PYD); deoxypyridoline (DPD); carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen (CTX-1); amino-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen (NTX-1); hydroxyproline (HYP); hydroxylysine (HYL); bone sialoprotein (BSP); osteopontin (OP); tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b); cathepsin K (CTSK). Green boxes represent regulators of bone turnover: receptor activator of NF-κB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), dickkopf-1 (DKK-1) and sclerostin.

средств и мониторинга консервативной терапии остеопороза. Использование маркеров костного обмена обычно не рекомендуется для выбора лиц, подверженных риску переломов, частично из-за их степени изменчивости. Однако исследование маркера резорбции СТХ рекомендуется до начала антирезорбтивного лечения, например, бисфосфонатов или деносумаба, и может быть проведено повторно через 3-6 месяцев для того, чтобы проверить эффективность лечения и приверженность пациента к терапии. Аналогично маркер костного формирования образования P1NP может использоваться для мониторинга анаболической терапии. Исследование маркеров костного ремоделирования также может быть полезно при мониторинге во время лекарственных «каникул» и для принятия решения о том, когда следует возобновить терапию [69].

Рекомендуется рассмотреть инициацию терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопе-

нией при уровне маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала [3]. Следовательно, комбинация исследования МПК с помощью DXA и костных маркеров имеет большой потенциал для улучшения ранней диагностики лиц с высоким риском развития остеопороза.

### Заключение

Нормальный физиологический процесс костного ремоделирования кости включает в себя баланс между резорбцией кости и костным формированием. При остеопорозе этот процесс становится несбалансированным, что приводит к постепенным потерям костной массы и плотности из-за усиленной костной резорбции и/или недостаточного костного формирования. Было идентифицировано несколько сигнальных путей, лежащих в основе первичного остеопороза — это остеопротегерин/рецептор ядерного фактора B (RANK)/ RANK лиганд (RANKL),

костные морфогенные белки, канонический wnt-сигнальный путь. Генетические полиморфизмы Wnt10B, NOG-гена, GREM2 оказывают влияние на снижение уровня костной массы и риск развития остеопороза. Нарушение субпопуляций Т-клеток и их провоспалительных цитокинов связаны с развитием остеопороза.

В настоящее время исследование маркеров костного ремоделирования позволяет неинвазивно изучать функцию остеобластов, остеокластов, остеоцитов в норме и при первичном остеопорозе; дает возможность провести раннюю оценку эффективности проводимого антиостеопоротического лечения, выделить лиц с высоким риском развития остеопороза в комбинации с измерением МПК, в будущем дает перспективы в подборе таргетной терапии.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы/References:

- Kanis J.A., on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008
- Pisani P, Renna MD, Conversano F et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е. и др. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2016; 104 с. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, J.E. Belaya et al. Osteoporosis. Clinical recommendations. 2016; 104 p. [in Russian].
- Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017; 5: 18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.
- Harvey N.C., Gluer C.C., Binkley N. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015; 78: 216–224.
- Patsch J.M., Burghardt A.J., Kazakia G. et al. Noninvasive imaging of bone microarchitecture. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1240: 77–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.
- Gomes C.C., Freitas D.Q., Medeiros Araújo A.M. et al. Effect of Alendronate on Bone Microarchitecture in Irradiated Rats With Osteoporosis: Micro-CT and Histomorphometric Analysis. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2017. pii: S0278-2391(17)31439-8. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.019.
- Arnold M., Zhao S., Ma S. et al. Microindentation — a tool for measuring cortical bone stiffness? A systematic review. *Bone Joint Res*. 2017; 6(9): 542-549. doi: 10.1302/2046-3758.69.BJR-2016-0317.R2.
- Cardoso L., Herman B.C., Verborgt O. et al. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J. Bone Mineral Res. J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 597-605. doi: 10.1359/jbmr.081210.
- Остеопороз. Диагностика и лечение. / под ред. Дейла Стоувэлла; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М: ГЭОТАР — Медиа. 2015; 288 с. Edited by Dale Stowewall; trans. with English. Ed.O. Lesnyak. Osteoporosis. Diagnosis and treatment. M: GEOTAR — Media. 2015; 288 p. [in Russian].
- Marotti G., Ferretti M., Muffia M.A. et al. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface on rabbit tibiae. *Bone*. 1992; 13: 363-368.
- Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(4): 219-227. doi: 10.1007/s11154-010-9153-1.
- Brandi M.L., Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(2): 183-192. doi: 10.1359/JBMR.050917
- Veilette C.J., von Schroeder H.P. Endothelin-1 down-regulates the expression of vascular endothelial growth factor-A associated with osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Bone*. 2004; 34(2): 288-296. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.009
- Lian J.B., Stein G.S., Javed A. et al. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7(1-2): 1-16. doi: 10.1007/s11154-006-9001-5.
- Wang Z.M., Luo J.Q., Xu L.Y. et al. Harnessing low-density lipoprotein receptor protein 6 (LRP6) genetic variation and Wnt signaling for innovative diagnostics in complex diseases. *Pharmacogenomics J*. 2017. doi: 10.1038/tpj.2017.28.
- Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015; 2: 15-19. Maylyan E.A.. Multifactority of etiopathogenesis of osteoporosis and the role of genes of the canonical WNT-signaling pathway. *Osteoporosis and osteopathy*. 2015; 2: 15-19 [in Russian].
- Беляя Ж.Е. WNT-сигнальный путь в исследованиях костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2016; 1: 13-14. Belaya J.E.. WNT-signaling pathway in studies of bone. *Osteoporosis and osteopathy*. 2016; 1: 13-14 [in Russian].
- Гребенникова Т.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. Вестник РАМН. 2015; 70 (5): 541–548. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440. Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Epigenetic aspects of osteoporosis. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (5): 541–548. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440 [in Russian].
- 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: 1544–52.
- Böttcher Y., Unbehauen H., Klötting N. et al. Adipose tissue expression and genetic variants of the bone morphogenetic protein receptor 1A gene (BMPRI1A) are associated with human obesity. *Diabetes*. 2009; 58(9): 2119–2128. doi: 10.2337/db08-1458
- Hayashi H., Ishisaki A., Suzuki M. et al. BMP-2 augments FGF-induced differentiation of PC12 cells through upregulation of FGF receptor-1 expression. *J Cell Sci*. 2001; 114(Pt 7): 1387-95.
- Chen D., Ji X., Harris M.A., Feng J.Q. et al. Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol*. 1998; 142: 295–305.
- Knight M.N., Hankenson K.D. Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2: 306–316. doi: 10.1089/wound.2012.0420
- Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int. J. Biol. Sci*. 2012; 8: 272–88. doi: 10.7150/ijbs.2929.
- Jeong H.M., Jin Y.H., Kim Y.J. et al. Akt phosphorylates and regulates the function of Dlx5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 409: 681–6.
- Daluiski A., Engstrand T., Bahamonde ME. et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet*. 2001; 27: 84–8.
- Haasters F., Docheva D., Gassner C. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014; 452: 118–23. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.055.
- Takayanagi H., Kim S., Koga T. et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002; 3: 889–901.
- Asagiri M., Sato K., Usami T. et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. *J Exp Med*. 2005; 202: 1261–1269. doi: 10.1084/jem.20051150

31. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29: 155–92. doi: 10.1210/er.2007-0014.
32. Hodge J.M., Collier F.M., Pavlos N.J. et al. M-CSF potently augments RANKL-induced resorption activation in mature human osteoclasts. *PLoS One.* 2011; 6:e21462. doi: 10.1371/journal.pone.0021462.
33. Martin T.J., Gooi J.H., Sims N.F. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(1): 73–88.
34. Hou W.S., Li Z., Gordon R.E. et al. Cathepsin k is a critical protease in synovial fibroblast-mediated collagen degradation. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(6): 2167–2177. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63068-4.
35. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 203–303. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001.
36. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 Suppl 3:S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
37. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am. J. Pathol.* 2007; 170(2): 427–435. doi: 10.2353/ajpath.2007.060834.
38. Boyce B.F., Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporosis Rep.* 2007; 5: 98–104.
39. Zais M.M., Sarter K., Hess A. et al. Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3-transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8): 2328–38. doi: 10.1002/art.27535.
40. Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J. Exp. Med.* 2000; 192(4): 463–474.
41. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89: 309–19.
42. Rogers A., Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(11): 6323–6331. doi: 10.1210/jc.2005-0794
43. Yuan F.L., Li X., Lu W.G. et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39(1): 771–774. doi: 10.1007/s11033-011-0797-z.
44. Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark. Res.* 2017; 5: 18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.
45. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. *Нефрология.* 2015; 19(1): 8–17.  
Smirnov A.V., Romyantsev A. Sh. Bone tissue function and structure in normal and pathological condition. *Message II. Nephrology.* 2015; 19(1): 8–17 [in Russian].
46. Henriksen K., Neutzsky-Wulff A.V., Bonewald L.F. et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone.* 2009; 44(6): 1026–33. doi: 10.1016/j.bone.2009.03.671.
47. Zhao C., Irie N., Takada Y., Shimoda K. et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab.* 2006; 4(2): 111–21. doi: 10.1016/j.cmet.2006.05.012.
48. Pitulescu M.E., Adams R.H. Eph/ephrin molecules—a hub for signaling and endocytosis. *Genes Dev.* 2010; 24(22): 2480–92. doi: 10.1101/gad.1973910.
49. Davy A., Soriano P. Ephrin signaling in vivo: look both ways. *Dev Dyn.* 2005; 232(1): 1–10. doi: 10.1002/dvdy.20200.
50. Matsuo K., Otaki N. Bone cell interactions through Eph/ephrin Bone modeling, remodeling and associated diseases. *Cell Adh Migr.* 2012; 6(2): 148–56. doi: 10.4161/cam.20888.
51. Eriksen E.F., Gundersen H.J., Melsen F. et al. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1984; 5: 243–252.
52. Agerbaek M.O., Eriksen E.F., Kragstrup J. et al. A reconstruction of the remodelling cycle in normal human cortical iliac bone. *Bone Miner.* 1991; 12: 101–12.
53. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б. и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение Москва, 2010, Клинические рекомендации (Второе издание, переработанное и дополненное).  
Evstigneeva L.P., Solodovnikov A.G., Ershova O.B. et al. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment Moscow, 2010, Clinical recommendations (Second edition, revised and supplemented) [in Russian].
54. Perez-Castrillon J.L., Olmos J.M., Nan D.N. et al. Polymorphisms of the WNT10B gene, bone mineral density, and fractures in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2009; 85(2): 113–118. doi: 10.1007/s00223-009-9256-4.
55. Chen J., Long F. Beta-catenin promotes bone formation and suppresses bone resorption in postnatal growing mice. *J. Bone Miner. Res.* 2013 May; 28(5):1160-9. doi: 10.1002/jbmr.1834.
56. Haasters F., Docheva D., Gassner C. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 452(1): 118–23. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.055.
57. Devlin R.D., Du Z., Pereira R.C., Kimble R.B. et al. Skeletal overexpression of noggin results in osteopenia and reduced bone formation. *Endocrinology.* 2003; 144(5): 1972–8. doi: 10.1210/en.2002-220918
58. Moffett S.P., Dillon K.A., Yerges L.M. et al. Identification and association analysis of single nucleotide polymorphisms in the human noggin (NOG) gene and osteoporosis phenotypes. *Bone.* 2009; 44(5): 999–1002. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.024.
59. Gazzero E, Pereira R.C., Jorgetti V. et al. Skeletal overexpression of gremlin impairs bone formation and causes osteopenia. *Endocrinology.* 2005; 146(2): 655–665. doi: 10.1210/en.2004-0766.
60. Cheung C., Lau K.S., Sham P.C., Tan K.C., Kung A.W. Genetic variants in GREM2 are associated with bone mineral density in a southern Chinese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Sep; 98(9): E1557-1561. doi: 10.1210/jc.2013-1983.
61. Mizuno A., Amizuka N., Irie K. et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 247: 610–5.
62. Mainini G., Inconorato M., Urso L. et al. Serum osteoprotegerin correlates with age and bone mass in postmenopausal, but not in fertile age women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38(4): 355–9.
63. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF-alpha. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64: 1–7.
64. Yuan F.L., Li X., Lu W.G. et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39(1): 771–4. doi: 10.1007/s11033-011-0797-z.
65. Sato K., Suematsu A., Okamoto K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* 2006; 203(12): 2673–82. doi: 10.1084/jem.20061775.
66. Tyagi A.M., Srivastava K., Mansoori M.N. et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44552. doi: 10.1371/journal.pone.0044552.
67. Zhao R. Immune regulation of bone loss by Th17 cells in oestrogen-deficient osteoporosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013 Nov; 43(11): 1195–202. doi: 10.1111/eci.12158.
68. Eastell R., Hannon R.A. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67(2): 157–62. doi: 10.1017/S002966510800699X.
69. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med.* 2013 Aug 29; 11: 201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.

A

Статья получена/Article received 15.01.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
26.02.2018 г.