

ОСТЕОПОРОЗ: КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. САГАЛОВСКИ

Отделение ортопедии клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия
 Department of the Orthopaedic clinic Median, Bad Lausick, Germany

В обзоре литературы отражены современные представления о клеточно-молекулярном механизме развития остеопороза. Отражена значимость цитокиновой RANKL-RANK-OPG системы и Wnt/ β -катенин сигнального пути в развитии процесса остеобласто- и остеокластогенеза. Отмечена ключевая роль в процессе остеогенеза ряда молекул сигнальных клеточных систем и их антагонистов, представляющих интерес как молекулы-мишени для поиска новых лекарственных средств лечения остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, RANKL-RANK-OPG система, Wnt/ β -катенин сигнальный путь, молекулы-мишени.



Остеопороз (ОП), по образному определению президента Международного Фонда Остеопороза (International Osteoporosis Foundation — IOF) профессора Джона Кэниса (John A. Kanis) — это «тихая эпидемия», охватившая все страны без исключения заболеванием, характеризующимся изменением в структуре костной ткани, снижением костной массы и её прочности, что часто служит причиной переломов и необходимости оперативного вмешательства. В материалах Всемирного конгресса по остеопорозу и X Европейского конгресса, посвященного клиническим и экономическим аспектам остеопороза [18], отмечается, что это состояние является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологическими процессами занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в мире [7] и Европе [8], показали, что заболеваемость ОП регистрируется повсеместно. Так, по данным Häussler и соавторов [14], в Германии с населением в 82 млн человек, ОП страдает до 7,8 млн старше 50-летнего возраста. В настоящее время в Российской Федерации остеопорозу подвержены около 14 млн человек, что составляет 10% населения страны, 50% из которых впоследствии становятся инвалидами [26]. В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS установлено, что частота выявления ОП у женщин составляет 34%, у мужчин — 26,4%. Частота ОП в шейке бедренной кости достигает 19,3% у женщин и 15,6% у мужчин, и в поясничном отделе позвоночника — 23,0 и 9,8% соответственно [8]. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ОП является перелом проксимального отдела бедренной кости, приводящий к инвалидности и смертности. Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют от 20 до 40%, и этот показатель существенно выше у мужчин, чем у женщин [8]. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, они нуждаются в длительном постоянном уходе. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными ОП, в клиниках Европы достигает свыше 3 млрд евро ежегодно, в США — 17 млрд долларов [13].

Риск переломов коррелирует с абсолютными показателями минеральной плотности костной ткани (МПК) шейки бедра и позвоночника. Вероятность перелома, которая, главным образом, связана у пожилых людей с низкой МПК, увеличивается с возрастом. Степень риска перелома бедра возрастает в 2–3 раза при каждом снижении МПК шейки бедренной кости на одно стандартное отклонение в соответствии с критериями ВОЗ. Переломы позвонков также являются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических нарушений целостности кости. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОП позвоночника в Европе (EVOS), частота переломов позвонков составляет в среднем 4,9% у мужчин и 7,6% у женщин соответственно [12].

Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающийся вследствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринных, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также как осложнение при длительном, неконтролируемом приеме ряда медикаментозных средств: кортикостероидов, иммунодепрессантов, тиреоидных гормонов и др. [39]. При этом снижение МПК часто достигает критических величин ОП (- 2,5 SD и более по Т-критерию). Таким образом, представленные материалы о значительном распространении ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных, несомненно, свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом.

ОП — многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования [53]. Образование кости превышает резорбцию в течение роста скелета, и, напротив, резорбция превалирует в течение последующего периода жизни человека. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ — из мезенхимальных стволовых клеток, ОК — из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ — мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. Остеобласты играют фундаментальную роль в инициации костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых они влияют на процесс созревания клетки-предшественника ОК, превращая его в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, т. е. рассасывании костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляется под влиянием различных (рис. 1) специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor alpha1; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [22]. У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в не-остеогенных клетках генов, присущих ОБ. Значимая роль, выполняемая протеином Cbfa1 (RUNX2) в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности этого белка регулировать функцию многих генов, участвующих в

* e-mail: stanislav.sagalovsky@median-kliniken.de

синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина.

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриклеточной транскрипции, синтез остеопонтина и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток (фактор роста фибробластов — FGF; инсулиноподобный фактор роста — IGF), модуляторы цитокинов (β-катенин), гормональные биологи-

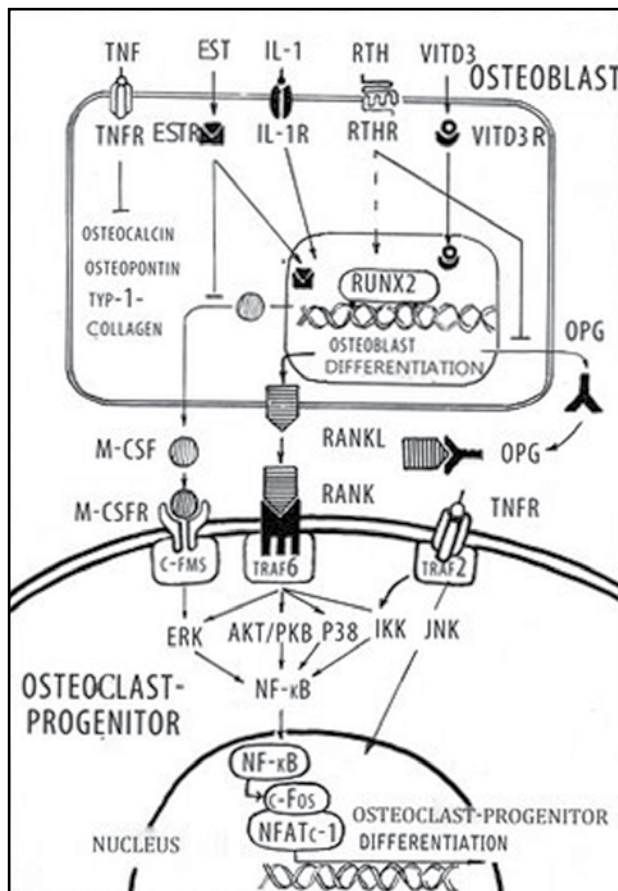


Рис. 1. Схема межклеточного (остеобласт-остеокласт) взаимодействия и роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG системы в развитии остеокластогенеза

Аббревиатуры: TNF — фактор некроза опухоли и его рецептор (TNFR); EST — эстроген и его рецептор (TSTR); IL-1 — интерлейкин-1 и его рецептор (IL-1R); PTH — паратиреоидный гормон и его рецептор (PTHr); Vit D3 — витамин D3 и его рецептор (VitD3R); ADC — аденилатциклаза; PKA — протеинкиназа A; RUNX2 — внутриядерный фактор транскрипции; OPG — остеопротегерин; RANK — рецептор активатора ядерного фактора NF-κB; RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора NF-κB; TRAF 6 и TRAF2 — рецепторы фактора некроза опухоли TNF, сопряженные с RANK и TNF соответственно; NFATc1 — ядерный фактор, активируемый T-лимфоцитом; M-CSF — макрофагальный колонистимулирующий фактор; c-fms — протеин, сопряженный с рецептором макрофагального колонистимулирующего фактора (M-CSF); c-Fos — фактор транскрипции; ERK — протеин, переносящий сигнал от рецептора к ДНК, регулятор транскрипции и транскрипции; AKT/PKB — протеины внутриклеточной сигнальной системы — протеинкиназа B и фосфоинозитид 3-киназа; p38 — митогенактивируемая протеинкиназа; IKK — комплекс ферментов, часть NF-κB каскада транскрипции; JNK — внутриклеточный регулятор экспрессии генов.

чески активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон). Паратгормон (ПТГ), секретируемый в основном главными клетками околощитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (ПТГ-Р) ОБ, сопряженным с G-протеином (см. рис. 1). При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка происходит активация внутриклеточной части ГТФ-связывающего протеина (G-протеина), приводящая к диссоциации комплекса α-β-γ-субъединиц, составляющих G-протеин, с образованием активированной α-субъединицы, нагруженной ГТФ. Альфа-субъединица активирует два эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции — аденилатциклазу и фосфолипазу C, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназ типа A и C, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы A и C регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клетки, участвуют в процессе высвобождения синтезированных клеткой биологически активных веществ.

В период активной фазы предшественник ОК представляет собой округлую одноядерную клетку моноцитарно-макрофагального ряда костного мозга, которая в последующем под влиянием активных факторов, продуцируемых ОБ, превращается в многоядерную клетку, активный ОК, резорбирующий костную ткань. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [42, 53]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [16, 46], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [19] на фоне перmissive действия макрофагального колонистимулирующего фактора (M-CSF) [47]. RANKL — это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными T-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) [16] и является главным стимулом для созревания ОК.

Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис. 1): RANKL, экспрессируемый на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [19]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [53]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК [47]. Проллиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (TNF) и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина (OPG) [19, 52]. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно снижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [17]. OPG — растворимый рецептор для

RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Остеопротегерин действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, подавляя активность резорбции костной ткани [19]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки-предшественника ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (см. рис. 1). RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) через сопряженный с рецептором протеин TRAF 6, который активирует и транслоцирует NF- κ B из цитоплазмы в клеточное ядро [6]. Накопление активированного ядерного фактора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [60]. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью (рис. 2). В этом процессе участвует интегрин — avb3 [55] семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из α - и β -субъединиц. При повышенной активности ОК avb3-интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности, с коллагеном типа I, остеопонтином и сиалопротеином. Поэтому avb3-интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном I типа, остеопонтином и сиалопротеином, претерпевает кон-

формационные изменения и индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня ионизированного кальция и pH, а также фосфорилирование по тирозину ряда протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевыми участками передачи внутриклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлекать в последовательную цепь передачи сигналов другим молекулам: ГТФ-связывающим белкам (G-протеинам), цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки остеокласта. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность. Гофрированная часть мембраны ОК, обращенная в полость резорбции, обозначается как резорбтивная мембрана в отличие от остальной части — антирезорбтивной мембраны клеточной цитоплазмы. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы HCO_3^- выводятся из клетки в экстраклеточное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстраклеточной жидкости в цитоплазму ОК. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величин 4,2 — 4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми

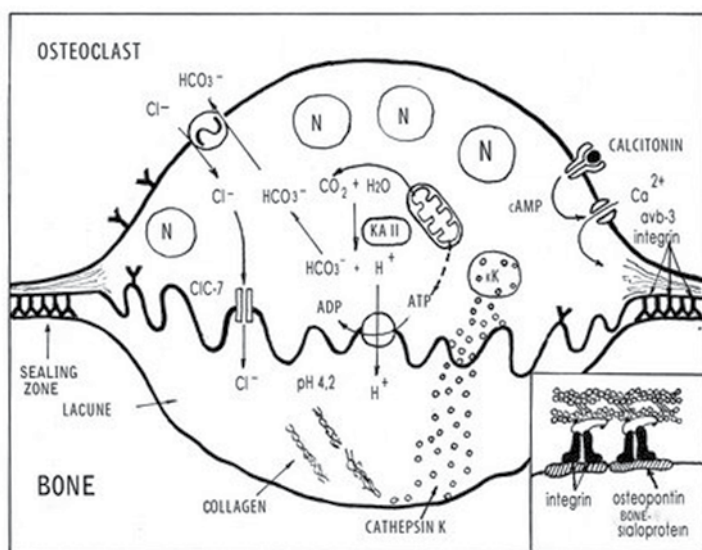


Рис. 2. Клеточно-молекулярный механизм развития резорбции костной ткани с участием остеокласта (на врезке представлена схема прикрепления клетки остеокласта в sealing zone к кости с участием интегрин)

Аббревиатуры: N — ядро клетки; c-AMP — циклический аденозинмонофосфат; ATP — аденозинтрифосфат; ADP — аденозиндифосфат; CIC-7 — протеин, формирующий хлорный канал; CA II — карбоангидраза II; kK — катепсин К; sealing zone — зона прикрепления остеокласта к кости; lacune — полость, образованная остеокластом.

везикулами» остеокласта. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием CTSK-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (RANKL, TNF, ИЛ-1), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1), провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы, в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264-7 в качестве клеток-предшественников ОК, значительно стимулировал экспрессию катепсина К и карбоангидразы (КА II) [10]. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза. Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПК скелета. Введение мышам рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих — к существенной потере костной массы и снижению показателей МПК. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК, и напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПК, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотно-

сти костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение семи дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL [42, 53]. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между RANKL и OPG является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANK-OPG как конечного пути формирования и дифференциации ОК многими исследованиями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза остеопороза, что открывает возможности в поиске новых подходов в лечении данного заболевания [46, 52].

Традиционная патогенетическая терапия включает в свой арсенал препараты, замедляющие костную резорбцию (биофосфонаты, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, андрогены, анаболические стероиды), и препараты многопланового действия (витамин D, стронция ранелат, статины). Фармакотерапевтическая эффективность этих групп лекарственных средств в достаточной степени представлена в систематизированных обзорных работах Рожинской Л.Я. и соавторов [43], Yang R.S и Liu S.H. [58].

Результатом разработки новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП стал синтез специфического человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2; деносуаба) с высокой степенью аффинности к RANKL [27, 50]. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносуаб проявляет высокую способность ингибировать активность RANKL. Связывая RANKL подобно OPG, деносуаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс дифференциации и активности ОК. Подавление активности ОК под воздействием деносуаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [23]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносуаба в лабораторных условиях, получили подтверждение в клинических наблюдениях.

В предварительных клинических исследованиях первой фазы было установлено, что эффективной дозой является 60 мг деносуаба, содержащихся в 1 мл и вводимых подкожно один раз в 6 месяцев.

Наблюдения, в которых деносуаб сравнивали с другими человеческими моноклональными антителами, показали, что препарат имеет нелинейную фармакокинетику. Клиренс деносуаба осуществляется двумя способами: один из них — прямое связывание с RANKL, второй — неспецифический катаболизм препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы. Биологическая доступность при подкожном введении составляет 61%. При исследовании фармакокинетики с повышением доз при единичной инъекции деносуаба у 49 здоровых женщин, отмечались три этапа: продолжительная фаза адсорбции с максимальным содержанием в сыворотке крови (Смакс.=7,73 мкг/л) на 3-26 день после инъекции; длительная β-фаза с периодом полураспада 32 дня при максимальной дозе и быстрая завершающая фаза,

при которой содержание препарата в плазме крови снижалось ниже концентрации 1000 нг/мл.

Результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых второй и третьей фаз исследований деносуаба у женщин с верифицированным ОП были суммированы в систематизированных обзорах [5, 27, 34].

В результате проведенных клинических исследований [21, 23, 27,] было доказано, что при назначении деносуаба в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПК и значительно снижается риск переломов костей. Данные рандомизированного плацебо контролируемого исследования FREEDOM, направленного на оценку эффективности и безопасности деносуаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин с установленным остеопорозом, убедительно показали снижение риска переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости на 40% по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [5].

Проведенная терапия деносуабом в течение 36 месяцев (больные получали препарат один раз в 6 месяцев) сопровождалась повышением показателей МПК поясничного отдела позвоночника на 9,2%, бедренной кости на 6,0%. Проведенное в ходе исследования третьей фазы программ DECIDE [2] и STAND [21] сравнение клинической эффективности деносуаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении остеопороза) зафиксировало преимущество деносуаба более быстро и существенно подавлять процесс костной резорбции, а также значимо повышать показатели МПК на всех участках скелета в сравнении с алендронатом. В ходе исследования оценивали влияние препаратов на МПК и показатели концентраций маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой. В исследовании приняли участие 1189 женщин (две равные группы по 594 человека) в постменопаузе с Т-показателем бедренной кости и поясничного отдела позвоночника от -2,0 и ниже. Участницы одной группы получали 1 мл раствора деносуаба (60 мг) каждые 6 месяцев и таблетку плацебо внутрь еженедельно, другой группе раз в полгода делали инъекцию 1 мл плацебо и раз в неделю испытываемые получали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D₃. Среднее процентное изменение МПК в общем показателе бедра за 12 месяцев с начала исследования у принимавших деносуаб составило 3,5%, у принимавших алендронат — 2,6% (p<0,0001). Деносуаб способствовал повышению МПК вертела бедренной кости на 4,5% (3,4% для алендроната), поясничного отдела — на 5,3% (4,2% для алендроната; p<0,0002 во всех точках). Исследования DECIDE [2] и STAND [21] показали быстрое снижение концентрации маркеров костной резорбции в плазме крови при лечении деносуабом. Максимальное снижение наблюдалось в первый месяц после приема препарата для СТХ: 89% против 61% у женщин, получавших алендронат (p<0,0001); к третьему месяцу — 89% против 66% (p<0,0001). Снижение показателей маркеров костной резорбции аминотерминального пропептида протоколлагена I типа (P1NP) также было более значимо в группе против 11% для принимавших алендронат. Максимальное снижение концентрации P1NP было отмечено через 3 месяца — на 76% в группе женщин, получавших деносуаб, против 56% в группе алендроната и сохранялось на протяжении 12 месяцев лечения (p<0,0001). Содержание P1NP в группе принимавших деносуаб в первый месяц после приема снизилось на 26% и отличалось от такового в контрольной группе. В настоящее время клинически подтверждено, что деносуаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным Leonard M. и соавторов [25], частота нежелательных явлений у пациентов, получавших терапию деносуабом, не отличалась

от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований и 6-летнего изучения деносуема свидетельствует о том, что лечение препаратом хорошо переносится и в целом безопасно для больных ОП [29].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база деносуема демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с ОП. Потенциальная возможность применения деносуема в качестве монотерапии у пациентов с ОП, удобство применения (один раз в 6 мес. подкожно) свидетельствуют о несомненных перспективах использования препарата для лечения и профилактики системного остеопороза и предупреждения переломов костей на фоне этого заболевания. Деносуем (Prolia, «Amgen Incorporation») является первым препаратом, представляющим собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к RANKL. Он разрешен к применению в США (FDA, 9 августа 2009) и странах ЕС (EMA, 2 июня 2010), в России с октября 2011 г. В настоящее время лечение деносуемом получают 520000 пациентов более чем в 58 странах мира. Введение в практику деносуема позволяет больным системным остеопорозом с оптимизмом смотреть в будущее.

Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП, является оданакатиб (МК-0822) — непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК [36]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделирования кости и деградации хряща. При резорбции костной ткани после разрушения гидроксипапатитов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорбции кости в кровотоки попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых мостиков-сшивок, а также C-телопептидов коллагена типа I (CTX). Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [42].

В преклинических экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [25, 40]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 месяцев 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы — CTX, NTX и PINP на 50%, 60% и 25% соответственно в сравнении с исходными показателями. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы бедренной кости на 5,8%, вертела бедренной кости на 5,0% и поясничного отдела позвоночника на 7,9% [9, 40]. Прием оданакатиба в течение 36 месяцев снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3%, в поясничном отделе позвоночника на 10,7%. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, выполняемое с участием 16000 пациентов, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным остеопорозом, должно завершиться в 2012 году.

До настоящего времени для лечения ОП применяются в основном препараты, ингибирующие костную резорбцию, в результате чего подавляется активность остеокластов с уменьшением полостей резорбции и снижается костный метаболизм. Однако препараты, подавляющие разрушение

кости, не повышают существенно массу костной ткани, эквивалентом которой при денситометрических измерениях служит МПК. Восстановление массы костной ткани и структуры кости не достигает уровня нормы при использовании только антирезорбтивных препаратов и требует присоединения анаболических лекарственных средств [43].

Существенным достижением в остеологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику группы препаратов, объединенных общим термином — биологические агенты (biologics), оказывающих анаболическое влияние на развитие костной ткани. В отличие от традиционных средств лечения постменопаузального ОП [43, 58], биологические агенты оказывают более селективное действие на молекулярные и клеточные компоненты, участвующие в развитии заболевания. Среди чрезвычайно широкого спектра биологически активных факторов, принимающих участие в развитии остеобласто- и остеокластогенеза, особое внимание исследователей привлечено к семейству рецепторов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и молекулам Wnt/ β -катенин внутриклеточной сигнальной системы. Они рассматриваются как основные мишени для получения новых лекарственных средств лечения остеопороза, обладающих анаболическими свойствами [20, 30].

В серии ранее проведенных экспериментальных работ [24, 54] было установлено, что Wnt/ β -катенин сигнальный путь играет ключевую роль в дифференциации и пролиферации пре- и остеобластных клеток, воздействуя через различные сигнальные молекулы на гены-мишени в ядре клетки. В этих преклинических исследованиях [24] была установлена важная роль Wnt/ β -катенин сигнального пути в регуляции развития и функции остеобластов, в формировании костного скелета и его прочности, достижения уровня костной массы.

Лиганд Wnt, представляющий собой богатый цистеином гликопротеин, входящий в состав семейства из 19 членов, взаимодействует с тропным к нему Frizzled-рецепторным комплексом, состоящим из трансмембранного протеина Frizzled (Fzd) и сопряженного с ним ко-рецептора липопротеина низкой плотности (LRP 5/6) (рис. 3, А). Активация молекулой Wnt рецепторного комплекса приводит к повышению функции сопряженного с Frizzled-рецептором цитоплазматического компонента, белка Disheveled (Dsh), ингибирующего, в свою очередь, связанные с ним протеины GSK-3, APC и AXIN. Снижение активности киназы гликогенсинтазы (GSK-3), важного регулятора «канонического» Wnt/ β -катенин сигнального пути в пре- и остеобластной клетке, представляющего собой киназу, фосфорилирующую аминоконцевую часть β -катенина, приводит к стабилизации β -катенина, его накоплению в цитоплазме и последующей транслокации в ядро клетки. β -катенин, попадая в ядро, вступает во взаимодействие с транскрипционными факторами TCF/LEF/RUNX2 и регулирует экспрессию генов, необходимых для стимуляции регенерации костной ткани [24, 59]. В течение ряда лет внимание исследователей было сфокусировано на выяснении биохимических механизмов, контролирующих активность β -катенин/TCF/LEF комплекса. Установлено, что при снижении (ингибции) активности молекул Wnt или блокаде рецепторного Frizzled-LRP 5/6 комплекса (рис. 3, В, С) наблюдается существенное повышение функции киназы гликогенсинтазы (GSK-3) и как следствие фосфорилирование β -катенина с последующей его протеосомальной деградацией [15]. Разрушение β -катенина сопровождается снижением активности процессов транскрипции многих генов-мишеней Wnt/ β -катенин сигнального пути, в число которых входят ген остеокальцина, остеопонтина и коллагена I типа, а также гены костных морфогенетических белков 2 и 4 (BMP 2/4) (рис. 3, А) [24, 54]. Выявление значимой роли киназы гликогенсинтазы в функции Wnt/ β -катенин внутриклеточного сигнального

пути позволило предположить, что угнетение активности GSK-3 будет способствовать процессу костеобразования и росту кости. В исследованиях, выполненных на интактных мышцах C57BL6 и мышцах линии SAMP6 с экспериментально вызванным остеопорозом, введение лития хлорида, ингибирующего функцию GSK-3, оказывало стимулирующее влияние на повышение активности процессов дифференциации и пролиферации остеобластных клеток, роста и развития костей. В другой серии опытов на крысах, подвергнутых овариэктомии и с развившимся экспериментальным остеопорозом, введение в течение 2 месяцев *per os* препарата LY603281-31-8, ингибирующего активность киназы гликогенсинтазы, способствовало процессу костеобразования при одновременном снижении числа остеокластов и резорбции кости в результате повышения соотношения OPG/RANKL [1, 51].

Фосфорилированный киназой гликогенсинтазы (GSK-3) в комплексе каркасных протеинов APC и AXIN, β -катенин сопрягается с белком убиквитином и при участии 20S протеасом подвергается деградации в цитоплазме остеобласта. Понижение концентрации β -катенина, вследствие его разрушения, приводит к деактивации внутриядерного транскрипционного комплекса TCF/LEF/RUNX2 и замедлению процессов дифференциации и пролиферации остеобласта, роста и развития костной ткани. Участие убиквитин-протеасомального механизма в регуляции экспрессии генов и факторов транскрипции, влияние на дифференциацию и рост костной ткани, стимулировало поиск ингибиторов протеасом как лекарственных средств лечения костной патологии [45]. В результате проведенных преclinical экспериментов, выполненных *in vitro* и *in vivo*, клинических наблюдений, синтезированный препарат бортезомиб (Velcade, Millenium Pharmaceuticals), ингибитор функции протеасом, разрешен к применению в США (FDA, июнь 2004) и странах Западной Европы (EMA, 26 апреля 2004) как средство лечения костной патологии, сопровождаемой остеопорозом.

Функция «канонической» Wnt/ β -катенин сигнальной системы в физиологических условиях регулируется рядом молекул, обладающих модулирующим или ингибирующим воздействием на лиганд Wnt либо Wnt-тропный рецептор. К таким сигнальным-ингибирующим молекулам относятся протеины sFRP, DKK1, Kremen 1 и 2, и SOST (склеростин) [20, 24, 31, 45] (см. рис. 3, B, C). sFRP (secreted Frizzled-related protein) угнетают Wnt/ β -катенин «канонический» сигнальный путь, непосредственно связываясь с лигандом Wnt, нарушая способность последнего вступать во взаимодействие с тропным к нему Frizzled-LRP 5/6-рецепторным комплексом (см. рис 3, B). Блокирование лиганда Wnt протеином sFRP сопровождается повышением активности киназы гликогенсинтазы (GSK-3) и фосфорилированием β -катенина с последующей его протеасомальной деградацией. Moore W.J. и соавторы [35], проведя скрининг среди 440000 соединений с целью выявления малых молекул, способных ингибировать активность sFRP, установили, что пиперидинил дифенилсульфонил сульфонамиды проявляют высокую аффинность к связыванию с протеином sFRP. Из этой группы веществ соединение WAY-316606 связывало sFRP с $KD=0,08$ мкМ и угнетало активность протеина в концентрации $EC_{50}=0,65$ мкМ. В экспериментах, выполненных на культуре остеобластных клеток мышей, соединение WAY-316606 в концентрациях порядка 0,0001 мкМ угнетало активность sFRP и в опытах *in vivo* стимулировало процесс костеобразования и рост костей [35].

Негативное влияние на активность Wnt/ β -катенин сигнальной системы оказывает протеин Dickkopf-1 (DKK-1), который, в сопряжении с его ко-рецептором Kremen 1/2 (Krm 1/2), вступает во взаимодействие с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP 5/6), вызывая его деградацию (см. рис 3, C) [31]. В преclinical исследованиях

установлено, что DKK-1 вовлекается в процесс развития остеопороза, обусловленного длительным введением глюкокортикоидов либо дефицитом гормона эстрогена [41]. Ингибирующее влияние DKK-1 на функцию Wnt/ β -катенин сигнальной системы устраняется при использовании моноклонального антитела к DKK-1. Введение грызунам моноклонального антитела к DKK-1 в течение четырех недель способствовало повышению МПК, увеличению числа остеобластных клеток, повышению соотношения OPG/RANKL и снижению резорбтивной активности остеокластов [41].

В серии ранее проведенных экспериментальных исследований было установлено, что протеин склеростин (SOST, Scl), продуцируемый и высвобождаемый остеocytes и

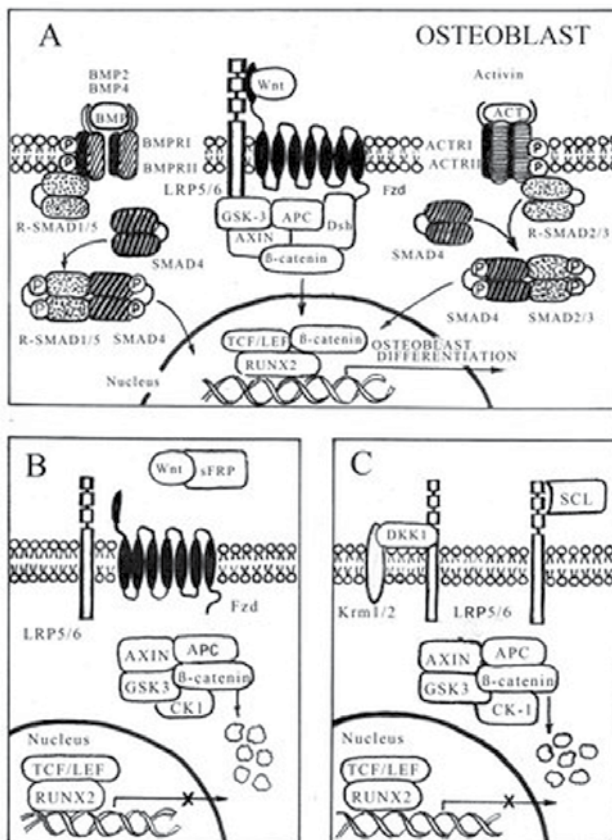


Рис. 3. Влияние цитокинов BMP, Wnt и активина (ACT) на процесс дифференцировки остеобласта (A) и механизм действия антагонистов Wnt-сигнальной системы sFRP (B) и DKK-1/Kremen-1/Sclerostin (C)

Аббревиатуры: BMP 2/4 — морфогенетический костный протеин; BMP I и BMP II — рецепторы I и II типа для BMP-лиганда; LRP 5/6 — рецептор липопротеина низкой плотности 5 и 6; Wnt-протеин-лиганд, разновидность мышинного опухолевого вируса; Fzd — Frizzled, рецептор для Wnt; ACTRI и ACTRII — рецепторы I и II типа для активина; DSH — Dishevelled, белок, сопрягающий рецептор Fzd с ферментным комплексом β -катенина; GSK-3 — киназа гликогенсинтазы; APC — белок аденоматозного полипа; AXIN — основной ингибирующий белок; CK-1 — киназа казеина 1; SMAD — внутриклеточный белок, переносящий внеклеточный сигнал к ядру клетки и участвующий в экспрессии генов; TCF — фактор внутриядерной транскрипции генов; LEF1 — лимфоидный фактор 1, повышающий процесс связывания внутриядерных компонентов; RUNX2 — внутриядерный фактор транскрипции; sFRP — белок, связывающий Wnt; DKK1 — Dickkopf, белок, блокирующий способность молекулы Wnt взаимодействовать с Fzd-рецептором; SCL — склеростин; Krm 1/2 — Kremen 1/2, трансмембранный ко-рецептор DKK1.

остеобластами, выполняет ключевую роль в механизме торможения развития костной ткани по принципу отрицательной обратной связи [49]. Склеростин, сильный ингибитор остеокластогенеза, связывается с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP 5/6), представляющим собой ко-рецептор трансмембранного Frizzled-рецептора (см. рис. 3, С). Блокада ко-рецептора LRP 5/6 склеростином способствует распаду рецепторного комплекса Frizzled-LRP 5/6, что приводит к нарушению взаимодействия последнего с лигандом Wnt. Тормозное влияние склеростина на функцию Wnt/ β -катенин сигнальной системы сопровождается повышением процесса фосфорилирования β -катенина цитоплазматическим комплексом GSK-3/APC/AXIN с последующей убиквитин-протеосомальной деградацией β -катенина. Снижение концентрации β -катенина в цитоплазме и ядре остеобласта сопровождается угнетением процесса пролиферации и дифференциации клетки, замедлением роста и развития кости. В клинических наблюдениях установлено, что уровень концентрации склеростина в плазме крови женщин с постменопаузальным остеопорозом значительно превышает показатели здоровых женщин [49]. Экспериментальные исследования, выполненные на разных моделях в условиях *in vitro* и *in vivo*, показали высокую ингибирующую склеростин функцию препарата Scl-AbII (AMG-785) — моноклонального человеческого антитела к склеростину [28, 37, 38]. Препарат вводили подкожно в дозах 3,10 и 30 мг/кг в течение двух месяцев самкам Cynomolgus monkeys, а также овариэктомизированным крысам с развившимся экспериментальным остеопорозом. Scl-AbII в дозо-зависимой эффективности увеличивал процесс костеобразования, повышая число трабекул и рост кости. Авторы отмечали также рост МПК в бедренной кости и позвоночнике. Выполненные Li X. и соавт. [28], другими исследователями [3,38,49] пре-клинические эксперименты подтвердили предположение, что молекула склеростина может быть мишенью для поиска новых анаболических средств лечения остеопороза. В ходе начатой в 2010 году клинической II фазы исследований с применением моноклонального полностью человеческого антитела к склеростину (AMG-785) у женщин с постменопаузальным остеопорозом получены обнадеживающие результаты (сообщение Cummings S.R., 2011).

Семейство костных морфогенетических белков (BMP 2/4) относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста β (TGF β), являющихся чрезвычайно важными регуляторными протеинами, индуцирующими процессы развития кости и репарацию переломов [32,56]. Протеины BMP 2/4 являются лигандами TGF β -сигнального пути в пре- и остеобластной клетке, через которые они индуцируют транскрипцию гена RUNX2, имеющего важное значение в регуляции процессов костного ремоделирования, дифференциации и пролиферации остеобласта, ускорения процесса костеобразования [22]. Протеины суперсемейства TGF β взаимодействуют с двумя типами специфических трансмембранных рецепторных серин/треониновых киназ (BMPRI и BMPRII, рис. 3, А). Взаимодействие лиганда BMP 2/4 с рецепторами ведет к образованию внутриклеточного комплекса-тетрамера, обуславливающего фосфорилирование рецептора BMPRI типа рецептором BMPRII типа, следствием чего происходит индукция активности киназы BMPRI типа. В последующей передаче сигнала участвуют протеины Smad 1/5 и ко-медиаторы (Co-Smad 4). Протеины Smad 1/5 после активации киназами BMPRI типа, образуют комплекс с Co-Smad 4. Образованный комплекс затем транслоцируется в ядро остеобласта, где, вступая во взаимодействие с RUNX2, изменяет его транскрипционную активность [57]. Природными ингибиторами внутриклеточного сигнального пути, индуцируемого лигандами BMP 2/4, являются ноггин, хордин, фоллистатин, BAMBI [20]. В пре-клинических исследованиях на грызунах с экспериментальным остеопорозом

показано, что внутрибрюшинное введение рекомбинантного человеческого BMP2 (rhBMP2) повышает количество пре- и остеобластных клеток, стимулирует дифференциацию и пролиферацию остеобластов, активирует процесс образования кости [11].

Активины, подобно другим молекулам семейства TGF β , передают свои сигналы через рецепторы типа I (ACTRI) и II (ACTRII) киназы серин/треонина (рис. 3, А). Взаимодействие активина с рецептором типа IIA (ACTRIIA) или типом IIB (ACTRIIB) вызывает фосфорилирование активин типа I рецептора и последующего процесса фосфорилирования цитоплазматических протеинов Smad2/3. Внутриклеточные сигнальные протеины Smad2/3, образуя комплекс с ко-фактором Smad4, проникают в ядро остеобласта и стимулируют экспрессию NF-kB лиганда (RANKL), повышая процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани. В проведенных лабораторных исследованиях, выполненных на культуре остеобластных клеток мышей, установили, что применение препарата ACE-011, представляющего собой внеклеточный домен ACTRIIA, стабилизированный доменом человеческого IgG-Fc, приводит к стимуляции развития остеобласта и процесса костеобразования [11,29]. В первую фазу клинических наблюдений, проведенных на 48 женщинах в постменопаузе, введение единичных доз (3 мг/кг внутривенно в течение 4 мес.) ACE-011 способствовало повышению в плазме крови костной щелочной фосфатазы на 16,6% в сравнении с контрольной группой и снижению показателей маркеров костной резорбции [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз по своему генезу является мультифакторным заболеванием, в формирование которого существенный вклад вносят факторы, принимающие участие в процессах костного ремоделирования и являющиеся молекулами-мишенями для поиска новых лекарственных средств. К их числу относят молекулы цитокиновой RANKL/RANK/OPG системы, Wnt/ β -катенин сигнального пути, протеины семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) — BMPs и активин, а также ряд белков, проявляющих свойства агонистов или антагонистов указанных молекул-мишеней.

SUMMARY

In a review of the literature reflects the modern understanding of the cellular-molecular mechanism development of osteoporosis. Reflects the importance of cytokine RANKL-RANK-OPG sistem and Wnt/ β -catenin signaling pathway in the development process of osteoblasto- and osteoclastogenesis. Noting the key role in the process of bone formation a number of molecules of cell signaling pathway and their antagonists are of interest as a target molecule to search for new drugs treatment for osteoporosis.

Key words: *osteoporosis, RANKL-RANK-OPG sistem, Wnt/ β -catenin signaling pathway, target molecules.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Baron R., Rawadi G. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton // *Endocrinol.* — 2007. — Vol. 148, N6. — P. 2635–2643.
2. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blindet; phase 3 trial // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 24, N1. — P.153–161.
3. Canalis E. Update in new anabolic therapies for osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, N4. — P. 1496–1504.
4. Choi S.C., Han J.K. Negative regulation of activin signal transduction // *Vitam. Horm.* — 2011. — Vol.85, N2. — P.79–104.
5. 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. — Vol.361, N8. — P. 756–765.
6. Darnay B.G., Besse A., Poblenz A. et al. TRAFs in RANK signaling // *Adv. Exp. Med.Biol.* — 2007. — Vol.597, N1. — P. 152–159.

- 7.Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2011. — Vol.7, N1. — P. 80—82.
- 8.Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C. et al. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation // *Indian J. Orthop.* — 2011. — Vol.45, N1. — P. 15—22.
- 9.Eisman J.A., Bone H.G., Hosking D.J. et al. Olanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — Vol.26, N2. — P. 242—251.
- 10.Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand induced the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells // *Life Sci.* — 2007. — Vol.30, N4. — P. 1311—1318.
- 11.Gallagher J.C., Sai A.J. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis // *Maturitas.* — 2010. — Vol.65, N4. — P. 301—307.
- 12.Gruber R. Osteoporosetherapie und Frakturheilung // *J. Für Mineralstoffwechsel.* — 2010. — Bd.17, N1. — S. 6—10.
- 13.Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol.6, N1. — P. 99—105.
- 14.Häussler B., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology; treatment and costs of osteoporosis in Germany- the Bone EVA Study // *Osteoporosis Int.* — 2007. — Vol.18, N1. — P. 77—84.
- 15.Hoepfner L.H., Secreto F.J., Westendorf J.J. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases // *Expert. Opin. Ther. Targets.* — 2009. — Vol.13, N4. — P. 486—496.
- 16.Hofbauer L., Racher T. Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel // *Fortbildung Osteologie.* — Bd.3, N5. — S. 118—121.
- 17.Imai Y., Kondoh S., Kouzmenko A., Kato S. Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor-alpha // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol.24, N5. — P. 877—885.
- 18.IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // *Osteoporosis Int.* — 2010. — Vol.21, N5. — S1—S6.
- 19.Jabbar S., Drury J., Nordham J.N. et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol.64, N4. — P.354—357.
- 20.Jacob F. Neue targets in der Osteoporosetherapie // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2011. — Bd.136, N17. — S. 898—903.
- 21.Kendler D.L., Benhamou C.I., Brown J.P. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol.25, N1. — P.72—81.
- 22.Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2 // *Osteoimmunology.* — 2010. — Vol.658, N1. — P. 43—49.
- 23.Kosteniuk P.J., Nguyen H.Q., McCabe J. et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol.24, N2. — P. 182—195.
- 24.Kubota T., Michigami T., Ozono K. Wnt signaling in bone // *Clin. Pediatric Endocrinol.* — 2010. — Vol.19, N3. — P. 49—56.
- 25.Leonard M., Lehmann M.K., White D.A., Wyman M. Denosumab: a new therapy for osteoporosis // *Pharmacotherapy Update.* — 2010. — Vol.13, N1. — P. 10—19.
- 26.Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives // *Rheumatol. Sci. Pract.* — 2010. — Vol.4, N1. — P. 14—18.
- 27.Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2010. — Vol.26, N2. — P. 2807—2812.
- 28.Li X., Ominsky M.S., Warrington K.S. et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in rat model of postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol.24, N4. — P. 578—588.
- 29.Lotinun S., Pearsall R.S., Horne W.C. et al. Activin receptor signaling: a potential therapeutic target for osteoporosis // *Curr. Mol. Pharmacol.* — 2011. — Vol.4, N3. — P. 105—115.
- 30.Marie P.J., Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol.165, N1. — P.1—10.
- 31.Mason J.J., Williams B.O. SOST and DKK: antagonists of LRP family signaling as target for treating bone disease // *J. Osteoporose.* — 2010. — Vol. 2010: 460120.
- 32.Matsumoto T., Abe M. TGF- β -related mechanisms of bone destruction in multiple myeloma // *Bone.* — 2011. — Vol.48, N2. — P. 129—134.
- 33.Mikosch P. Osteoporosetherapie mit Denosumab: 6-Jahres-Daten zu Knochendichte, Knochensatz und Verträglichkeit // *J. für Mineralstoffwechsel.* — 2011. — Bd.18, N1. — S. 56—57.
- 34.Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of menopausal osteoporosis // *Drug Aging.* — 2011. — Vol.28, N1. — P. 63—82.
- 35.Moore W.J., Kern J.C., Bhat R. et al. Modulation of Wnt signaling through inhibition of secreted Frizzled-related protein 1 (sFRP-1) with N-substituted piperidinyl diphenylsulfonyl sulfonamides: part II // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — Vol.18, N1. — P. 190—204.
- 36.Nagase Y., Tanaka S. Olanacatib (MK-0822) // *Clin. Calcium.* — 2011. — Vol.21, N1. — P. 59—62.
- 37.Ominsky M.S., Vlasseros F., Jolette J. et al. Two doses of sclerostin antibody in Cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol.25, N5. — P. 948—959.
- 38.Padhi D., Jang G., Stouch B., Fang L., Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — Vol.26, N1. — P. 19—26.
- 39.Pereira R.M.R., de Carvalho J.F., Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases // *Clinics.* — 2010. — Vol.65, N11. — P. 1197—1205.
- 40.Perez-Castrillon J.L., Pinacho F., De Luis D. et al. Olanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women // *J. Osteoporosis.* — 2010. — Vol.2010: 401581.
- 41.Pinzone J.J., Hall B.M., Thudi N.K. et al. The role of Dkk1 in bone development, homeostasis, and disease // *Blood.* — 2009. — Vol. 119, N3. — P.517—525.
- 42.Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol.285, N33. — P. 25103—25108.
- 43.Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E. Treatment of osteoporosis: advances and perspectives // *Profilac. Med.* — 2009. — N6. — P. 21—26.
- 44.Ruckle J., Jacobs M., Kramer W. et al. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIa-IgG1) in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol.24, N4. — P.744—752.
- 45.Ruschak A.M., Slassi M., Kay L.E., Schimmer A.D. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance // *J. Natl. Cancer Invest.* — 2011. — Vol.103, N13. — P. 1007—1017.
- 46.Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis // *Clin. Exptl. Pathol.* — 2011. — Vol.10, N2. — P. 146—153.
- 47.Sarahrudi K., Mousavi M., Thomas A. et al. Elevated level of macrophage colony-stimulating factor in human fracture healing // *J. Orthoped. Res.* — 2010. — Vol.28, N5. — P. 671—676.
- 48.Schulze J., Seitz S., Saito H. et al. Negative regulation of bone formation by the transmembrane Wnt antagonist Kremen-2 // *PLoS ONE.* — 2010. — Vol.5, N4. — e10309.
- 49.Silverman S.L. Sclerostin // *J. Osteoporosis.* — 2010. — Vol.2010: 941419.
- 50.Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) // *Clin. Calcium.* — 2011. — Vol.21, N1. — P.46—51.
- 51.Trivedi R., Goswami R., Chattopadhyay N. Investigational anabolic therapies for osteoporosis // *Expert. Opin. Invest. Drugs.* — 2010. — Vol. 19, N8. — P. 995—1005.
- 52.Trouvin A.-P., Goeb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss // *Clin. Intervent. Aging.* — 2010. — Vol.5, N4. — P. 345—354.
- 53.Umland E.M. An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology // *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy.* — 2008. — Vol.5, N7. — P.210—214.
- 54.Valkenburg K.C., Graveel C.R., Zylstra-Diegel C.R. et al. Wnt/ β -catenin signaling in normal and cancer stem cells // *Cancers.* — 2011. — Vol.3, N2. — P. 2050—2079.
- 55.Wadas T.J., Deng H., Sprague J.E. et al. Targeting the avb3 integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases // *J. Nucl. Med.* — 2009. — Vol.50, N11. — P.1873—1880.
- 56.Wagner D.O., Sieber C., Bhushan R. et al. BMPs: from bone to body morphogenetic proteins // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol.3, N107:mr 1.
- 57.Wang L., Zhang X., Guo Y. et al. Involvement of BMPs/Smad signaling pathway in mechanical response in osteoblasts // *Cell Physiol. Biochem.* — 2010. — Vol.26, N6. — P. 1093—1102.
- 58.Yang R.S., Liu S.H. Current pharmacological approaches to prevent and treated postmenopausal osteoporosis // *Recent Patents on Endocrine, Metab. Immune. Drug Discov.* — 2009. — Vol.3, N1. — P. 42—53.
- 59.Zeng X., Huang H., Tamai K. et al. Inhibition of Wnt signaling: control Wnt coreceptor LRP 6 phosphorylation/activation via Frizzled, Dishevelled and Axin function // *Development.* — 2008. — Vol.135, N2. — P. 367—375.
- 60.Zhao Q., Wang X., Liu Y. et al. NFATc1: functions in osteoporosis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2010. — Vol.42, N5. — P. 576—579.