

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЕДИНСТВО КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА И АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ

С. САГАЛОВСКИ<sup>1</sup>, Т. РИХТЕР<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение ортопедии, <sup>2</sup> Отделение кардиологии клиники Медиан, Баг Лаузик, Германия

**Представлены современные литературные данные о клеточно-молекулярных механизмах развития патогенеза остеопороза и кальцификации сосудов (атеросклероза) с освещением роли RANKL-RANK-OPG-цитокриновой системы в этих процессах. Показаны клеточные и молекулярные механизмы развития остеопороза и атеросклероза, позволившие разработать новый препарат деносуаб для лечения этих заболеваний.**

*Ключевые слова:* остеопороз, атеросклероз, RANKL-RANK-OPG-цитокриновая система, деносуаб.

В структуре смертности населения развитых стран ведущее место занимают болезни системы органов кровообращения [1, 2]. Сердечнососудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), в основе которых лежит атеросклероз, справедливо называют эпидемией XXI в. По данным ВОЗ, в мире за год от сердечнососудистых заболеваний погибает более 17 млн человек и к 2015 г. число смертельных исходов увеличится до 20 млн [3]. Наряду с этим одной из лидирующих причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослого населения является остеопороз (ОП) — самое известное и часто встречающееся в мире заболевание костной системы с возраст-ассоциированной распространенностью [4]. ОП является многофакторным полигенным заболеванием скелета, представляющим собой наиболее распространенную форму метаболических остеопатий. Заболевание характеризуется потерей массы костей, нарушением их микроархитектоники (разрушением трабекул), снижением прочности и сопровождается высоким риском переломов [5]. Именно переломы, из которых наиболее тяжелые — переломы шейной, бедренной кости и лучевой кости в нижней трети предплечья, — определяют медицинскую и медико-социальную значимость заболевания, в том числе повышение смертности и связанные с ними значительные экономические потери [6, 7]. Особенность ОП заключается в том, что это заболевание поражает преимущественно лиц пожилого и старческого возраста. Существенное повышение заболеваемости ОП, наблюдающееся со второй половины XX в., закономерно отражает демографические изменения, которые происходят в популяции и проявляются старением населения во всех индустриальных странах мира [8]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время

в мире [9, 10] и Европе [11, 12], свидетельствуют о положительной корреляционной взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и патологий костной системы. При этом многие авторы связывают ОП с прогрессированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией стенок сосудов [13, 14]. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и коронарных артерий, выраженность которой коррелирует со снижением минеральной плотности кости (МПК) [15, 16]. Исследованиями S. O. Song и соавт. [17] выявлена связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в коронарных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. M. Naves и соавт. [18] установили, что у женщин с постменопаузальным ОП снижение МПК на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43% и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. В других исследованиях также выявлено, что у пациентов со снижением показателей МПК чаще наблюдается повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый коронарный атеросклероз, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [19]. Приведенные данные позволяют предположить, что нарастание частоты ОП, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов имеет общую патогенетическую основу. Концепция, в соответствии с которой кардиоваскулярные заболевания и ОП связаны посредством маркеров, одновременно влияющих на сосудистые и костные клетки, нашла подтверждение в широких экспериментальных исследованиях [10, 12, 13]. Претендентом на роль такого маркера является недавно выявленный белок остеопротегерин (OPG), относящийся к семейству рецепторов фактора

некроза опухоли и входящий в RANKL-RANK-OPG-цитокиновую систему.

### РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ И РОЛЬ RANKL-RANK-OPG-СИСТЕМЫ

ОП — заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [20]. 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. ОБ играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. Они секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых влияют на процесс созревания клетки — предшественницы ОК, превращая ее 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 осуществляются под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor  $\alpha 1$ ; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [21]. У мышей с недостаточностью Cbfa1/RUNX2 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание ОБ-клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [22]. Значимая роль, выполняемая Cbfa1/RUNX2 в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа 1, остеопонтина (OPN), остеокальцина и сиалопротеина. На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез OPN и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток, модуляторы цитокинов, гормональные биологически активные вещества [23]. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [24, 25]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой RANKL-

RANK-OPG-системы [26], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза ОП, 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 OPG на фоне пермиссивного действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [27]. RANKL — это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными Т-лимфоцитами, который принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) и является главным стимулом созревания ОК. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис. 1): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток — предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [24]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают M-CSF [27]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя пролиферацию и дифференциацию клетки — предшественницы ОК [28]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D<sub>3</sub>, интерлейкина 1 (IL-1), TNF и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и OPG. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [29]. OPG — растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый и высвобождаемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. OPG 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, понижая активность резорбции костной ткани [24, 27]. 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 — предшественницы ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (рис. 1). RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF- $\kappa$ B) через сопряженный

с рецептором протеин TRAF6, который активирует и транслокирует NF- $\kappa$ B из цитоплазмы в клеточное ядро [20]. Накопление активированного NF- $\kappa$ B повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [30]. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью [24]. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH ОК поддерживается с участием карбоангидразы II посредством обмена ионами  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в полости достигает величин 4,2–4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальные условия для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина K, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» ОК [31]. Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПК скелета. Введение рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих — существенной потере костной массы и снижению показателей МПК [32]. 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. Напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПК, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков [33]. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг/сут в течение недели восстанавливало показатели МПК. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг/сут) в течение 9 дн в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [33]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL. 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 исследователями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза ОП [24, 26, 27].

### РОЛЬ RANKL-RANK-OPG-ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ

Предположение о наличии общей для ОП и атеросклероза патогенетической основы, определенном сходстве между механизмами развития ОП и кальцификации сосудов находит подтверждение во многих экспериментальных и клинических наблюдениях [34, 35]. Было продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани обладают многими идентичными свойствами как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Костная ткань и костный мозг содержат эндотелиальные клетки, преостеобласты и остеокласты — производные моноцитов, при этом все они являются также нормальными компонентами клеточных популяций сосудистой стенки. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов в условиях атеросклеротического процесса содержат OPG, остеокальцин, морфогенетический костный протеин, матриксный Gla-протеин, коллаген типа I, а также матриксные везикулы. В патогенезе атеросклероза и ОП задействованы моноциты с дифференциацией в макрофаги с пенистой цитоплазмой в пределах сосудистой стенки и в остеокласты в костной ткани. В сосудистой стенке находятся клеточные элементы, дифференцирующиеся в ОБ в соответствии со стадиями образования костных ОБ, продуцирующих минеральный компонент кости. Принципиально значимым является факт, что RANKL-RANK-OPG-цитокиневая система, инициирующая остеообласто- и остеокластогенез в костной ткани, индуцирует в том числе дифференциацию ОБ и ОК, а также процесс минерализации стенки сосуда [36]. Среди компонентов этой системы, непосредственно указывающей на существование взаимосвязи между ОП и атеросклерозом, OPG привлекает наибольшее внимание исследователей [37]. Известно, что OPG экспрессируется не только клетками костной ткани, но и клетками сердечнососудистой системы: миокардиоцитами, гладкомышечными клетками артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов [38]. OPG является модулятором кальцификации сосудов, что получило подтверждение в экспериментальной работе S. Morony и соавт. [39], выполненной на интактных мышах и животных

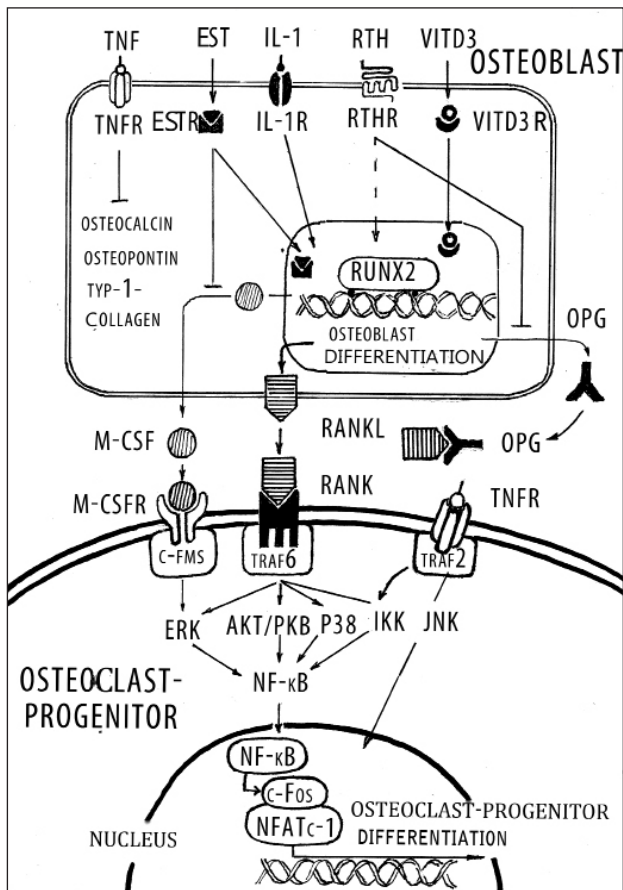


Рис. 1. Схема межклеточного (остеобласт-остеокласт) взаимодействия и роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в развитии остеокластогенеза.

Условные обозначения: 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 D<sub>3</sub> — витамин D<sub>3</sub> и его рецептор (VitD<sub>3</sub>R); ADC — аденилатциклаза; PKA — протеинкиназа A; RUNX2 — внутриядерный фактор транскрипции; OPG — остеопротегерин; RANK — рецептор активатор ядерного фактора NF-kB; RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа B (NF-kB); TRAF 6 и TRAF2 — рецепторы фактора некроза опухоли TNF, сопряженные с RANK и TNF соответственно; NFATc1 — ядерный фактор, активируемый T-лимфоцитом; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; c-fms — протеин, сопряженный с рецептором макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); c-Fos — фактор транскрипции; ERK — протеин, переносящий сигнал от рецептора к ДНК, регулятор трансляции и транскрипции; AKT/PKB — протеины внутриклеточной сигнальной системы — протеинкиназа B и фосфоинозитид 3-киназа; p38 — митогенактивируемая протеинкиназа; IKK — комплекс ферментов, часть NF-kB каскада транскрипции; JNK — внутриклеточный регулятор экспрессии генов

с нарушением/отсутствием гена, обеспечивающего экспрессию OPG. Установлено, что у мышей с нарушенной способностью синтезировать OPG (OPG<sup>-/-</sup>), в отличие от контрольной группы животных отмечается активация процесса кальцификации артерий в сочетании с развитием ОП и множественными переломами костей. Напротив, введение животным с недостаточной экспрессией OPG синтезирующего его гена способствовало угнетению как процесса резорбции кости, так и кальцификации сосудов [40, 41].

Воспаление играет ключевую роль во всех стадиях развития атеросклероза [42], сопровождающегося существенным повышением в плазме крови концентрации маркеров воспаления — цитокинов (интерлейкина-1, α-TNF), которые, в свою очередь, индуцируют резорбцию костной ткани [25]. Согласно воспалительной природе развития атеросклероза экспрессия и высвобождение в ток крови и окружающие ткани OPG клетками эндотелия и гладкомышечными клетками стенок сосудов осуществляются под влиянием указанных провоспалительных факторов (рис. 2). В отличие от стромальных клеток, эндотелиальные клетки и гладкомышечная ткань сосудов не реагируют повышением синтеза и высвобождением OPG на изменение содержания витамина D<sub>3</sub> или паратгормона (PTH) в плазме крови. OPG предупреждает обусловленную витамином D<sub>3</sub> эктопическую

кальцификацию в сосудах, одновременно повышая содержание OPN, основного неколлагенового матричного белка костей, который действует как ингибитор минерализации сосудов и как триггер синтеза и высвобождения эндотелиальными и гладкомышечными клетками OPG [43]. OPN, угнетая процесс образования гидроксиапатитного матрикса (in vitro) и кальцификацию сосудов (in vivo), в достаточно высоких концентрациях синтезируется и высвобождается гладкомышечными клетками media стенки сосудов и макрофагами интимы. Синтез OPN осуществляется в местах с преимущественной минерализацией сосудистой стенки и регулируется провоспалительными и остеогенными факторами [44]. Совместно с avb3-интегрином, синтезируемым клетками эндотелия в местах атерогенеза, OPN обуславливает NF-kB-зависимое влияние OPG на сохранение целостности клеток эндотелия [36]. Таким образом, повышение концентрации в плазме крови и тканях сосудов OPG, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях, может быть следствием активности клеток эндотелия как под влиянием маркеров воспаления, так и в результате воздействия OPN/avb3-интегринового механизма. Активация NF-kB в макрофагах артериальной стенки и в ОК также является одним из важных механизмов, связывающих ОП и атеросклероз [45]. Повышение активности NF-kB происходит в ре-



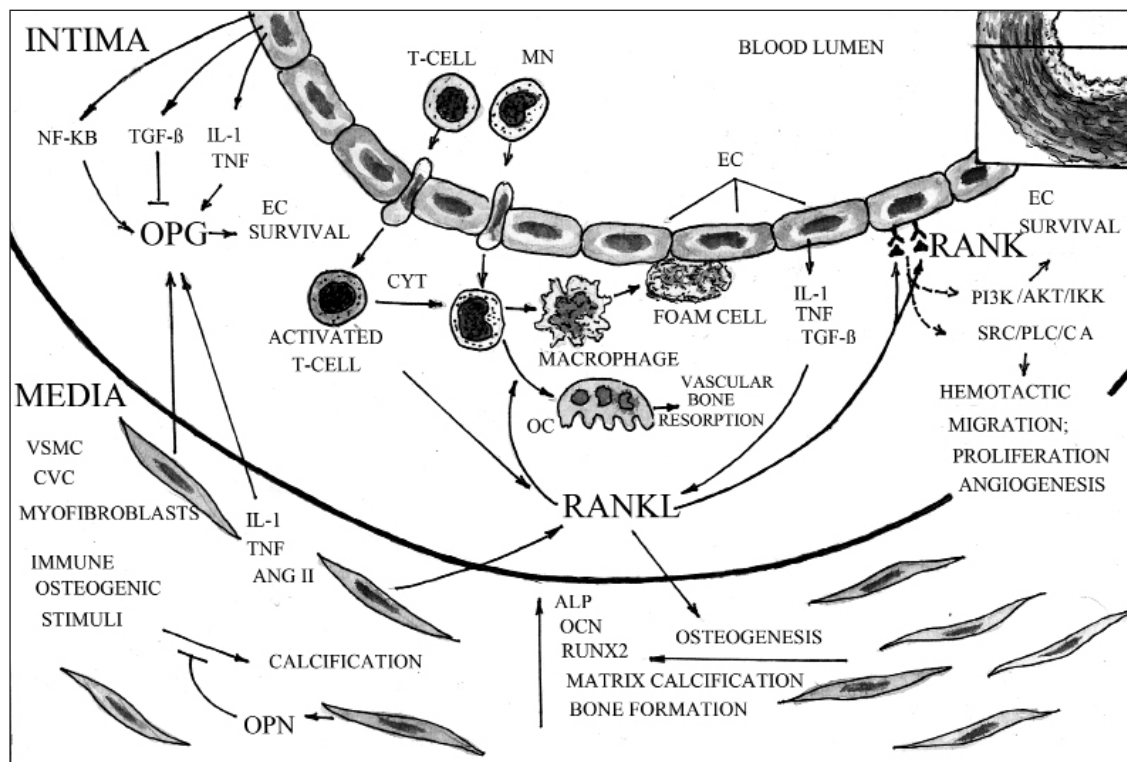


Рис. 2. Схема, отражающая роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в процессе кальцификации (атеросклероза) сосудов.

Условные обозначения: АКТ — протеинкиназа В; ALP — щелочная фосфатаза; Ang II — ангиотензин II; CA — кальций; CVC — обызвествленные клетки сосудов; CYT — цитокины; EC — эндотелиальная клетка; IKK — комплекс ферментов, часть NF-κB каскада транскрипции; IL-1 — интерлейкин-1; MN — моноцит/макрофаг; NF-κB — ядерный фактор каппа В; OC — остеокласт; OCN — остеокальцин; OPG — остеопротегерин; OPN — остеопонтин; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PLC — фосфолипаза С; RANK — рецептор лиганда ядерного фактора каппа В (NF-κB); RANKL — лиганд рецептора ядерного фактора каппа В (NF-κB); RUNX2 — внутриядерный фактор транскрипции; Src — тирозин-протеин киназа; T-cell — Т-лимфоидная клетка; TGF-β — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор (альфа) некроза опухоли; VSMC — гладкомышечные клетки стенки сосуда

зультате воздействия цитокинов, высвобождаемых активированными Т-клетками в интимае сосудов, что способствует повышению активности киназы серина/треонина (Akt, протеинкиназа В), важного фактора для функции, в первую очередь, клеток эндотелия сосудов (рис. 2). Установлено, что в результате повышения активности протеинкиназы В наблюдается стимуляция eNOS и повышение синтеза оксида азота (NO), участвующего в механизме сохранения целостности эндотелиальных клеток [46]. Подобно OPG, синтез и высвобождение RANKL клетками эндотелия осуществляется под влиянием цитокинов воспаления, но не в результате воздействия витамина D<sub>3</sub> или PTH, которые способны повышать концентрацию RANKL в ОБ или стромальных клетках [47]. Повышение концентрации RANKL в артериальных и венозных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия трансформирующего фактора роста β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>) на процесс экспрессии OPG, содержание которого существенно понижается под влиянием этого фактора [36, 48]. TGF-β<sub>1</sub>

оказывает разнонаправленное влияние на содержание RANKL в кости и сосудах: в костной ткани TGF-β<sub>1</sub> способствует экспрессии OPG ОБ и, как результат, OPG, связывая RANKL, понижает его концентрацию и активность остеокластогенеза. В стенках сосудов TGF-β<sub>1</sub> повышает соотношение RANKL/OPG и, как следствие, содержание RANKL, взаимодействуя с его рецептором RANK на поверхности мембран клеток эндотелия при участии внутриклеточных сигнальных систем (рис. 2), стимулирует остеогенез сосудистых клеток, активирует процесс кальцификации, пролиферации и миграции клеток, ремоделирование матрикса [48, 49]. Результатом новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП и процесса атеросклерозирования, выяснения ведущей роли цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в реализации этих заболеваний, явился синтез препарата нового поколения — деносумаба. Деносумаб (Prolea; Amgen Incorporation) — специфическое человеческое

моноклональное антитело с высокой степенью тропности к RANKL, блокирующий функцию этого протеина. В многочисленных лабораторных [50, 51] и клинических [52, 53] исследованиях установлено, что деносумаб, проявляя высокую способность понижать активность RANKL, значительно замедляет и ослабляет степень резорбции кости. В настоящее время деносумаб применяют как препарат первого ряда, наряду с бисфосфонатами, у пациентов с системным ОП

с целью предупреждения переломов костей [54]. Одновременно S. Helas и соавт. [55] установили ингибирующее влияние деносумаба на способность RANKL реализовать процесс кальцификации сосудов. Таким образом, полученные данные открывают новые возможности для замедления прогрессирования ОП и атеросклероза сосудов, предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений при ОП, сохранения здоровья и жизни пациентов.

## Литература

1. Institute of medical committee on preventing the global epidemic of cardiovascular disease: meeting the challenges in developing countries / Ed. by K. Fuster, B. V. Kelly.— Washington: National Academies Press, 2010.— 112 p.
2. Ireland R. Recent trends in cardiovascular epidemiology in Europe. Euro Heart Conference.— Brussels, 2009.
3. WHO. World health statistics 2009.— Geneva: World Health Organisation, 2009.— 290 p.
4. Dennison E. M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // Nat. Rev. Rheumatol.— 2011.— Vol. 7, Suppl. 1.— P. 80–82.
5. Reda A., Bartoletti M. G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects // BMC Geriatrics.— 2010.— Vol. 10, Suppl. 1.— P. 71–75.
6. IOF World Congress on Osteoporosis and 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // IOF World Congress. Osteoporosis Int.— 2010.— Vol. 21, Suppl. 5.— P. 1–6.
7. Harvey N., Dennison E. M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // Nat. Rev. Rheumatol.— 2010.— Vol. 6, Suppl. 1.— P. 99–105.
8. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation / D. K. Dhanwal, E. M. Dennison, N. C. Harvey et al. // Indian J. Orthop.— 2011.— Vol. 45, Suppl. 1.— P. 15–22.
9. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study / D. von Mühlen, M. Allison, S. K. Jassal, E. Barrett-Connor // Osteoporosis Int.— 2009.— Vol. 20, Suppl. 12.— P. 2071–2078.
10. Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease // J. Endocrinol. Invest.— 2009.— Vol. 32, Suppl. 4.— P. 2–5.
11. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women / C. Celik, S. Altuncan, M. O. Yildirim, M. Akyuz // Climacteric.— 2010.— Vol. 13, Suppl. 3.— P. 254–258.
12. Dobnig H., Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway // J. Clin. Endocrinol.— 2009.— Vol. 2, Suppl. 3.— P. 12–16.
13. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis / D. den Uyl, M. T. Nurmohamed, L. H. van Tuyl et al. // Arthritis Res. Ther.— 2011.— Vol. 13, Suppl. 1.— P. 5.
14. Lee H. T. The relationship between coronary artery calcification and bone mineral density in patient according to their metabolic syndrome status // Korean Circ. J.— 2011.— Vol. 41, Suppl. 2.— P. 76–82.
15. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures / D. Periard, A. Folly, M. A. Meyer et al. // Rev. Med. Suisse.— 2010.— Vol. 6, Suppl. 271.— P. 2200–2203.
16. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density / J. A. Hyder, M. A. Allison, N. Wong et al. // Am. J. Epidemiol.— 2009.— Vol. 169, Suppl. 2.— P. 186–194.
17. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women / S. O. Song, K.- W. Park, S.- H. Yoo et al. // Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 27, Suppl. 1.— P. 39–44.
18. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures / M. Naves, M. Rodriguez-Garcia, J. B. Diaz-Lopez et al. // Osteoporosis Int.— 2008.— Vol. 19, Suppl. 8.— P. 1161–1166.
19. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox // Trends Mol. Med.— 2009.— Vol. 15, Suppl. 9.— P. 405–416.
20. Raggatt L. J., Partridge N. C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling // J. Biol. Chem.— 2010.— Vol. 285, Suppl. 33.— P. 25 103–25 108.
21. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2 // Osteoimmunology.— 2010.— Vol. 658, Suppl. 1.— P. 43–49.
22. RUNX2 overexpression in bone marrow stromal cells accelerates bone formation in critical-sized femoral defects / A. M. Wojtowicz, K. L. Templeman, D. W. Huttmacher et al. // Tissue Engineering. Part A.— 2010.— Vol. 16, Suppl. 9.— P. 2795–2808.
23. The cell biology of bone metabolism / H. K. Datta, W. F. Ng, J. A. Walker et al. // J. Clin. Pathol.— 2008.— Vol. 61, Suppl. 5.— P. 577–587.
24. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling // Clin. Cases Miner. Bone Metab.— 2008.— Vol. 5, Suppl. 1.— P. 49–56.
25. Bone remodeling at a glance / J. C. Crockett, M. J. Rogers, F. P. Coxon et al. // J. Cell. Sci.— 2011.— Vol. 124, Suppl. 7.— P. 991–998.
26. Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis // Clin. Exp. Pathol.— 2011.— Vol. 10, Suppl. 2.— P. 146–153.
27. Hofbauer L., Racher T. Die rolle des RANKL-RANK-OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel // Fortbildung Osteologie.— 2010.— Vol. 3, Suppl. 8.— P. 118–121.

28. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway / M. S. Lee, H. S. Kim, T. Yeon et al. // *J. Immunol.*— 2009.— Vol. 183, Suppl. 5.— P. 3390–3399.
29. *Kato S.* Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling // *Clin. Calcium.*— 2009.— Vol. 19, Suppl. 7.— P. 951–956.
30. NFATc1: functions in osteoblasts / Q. Zhao, X. Wang, Y. Liu et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*— 2009.— Vol. 42, Suppl. 5.— P. 576–579.
31. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption / S. R. Wilson, C. Petersilso, P. Saftig, D. Brömme // *J. Biol. Chem.*— 2009.— Vol. 284, Suppl. 4.— P. 2584–2592.
32. *Jules J., Ashley J. W., Feng X.* Selective targeting of RANKL signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis // *Expert. Opin. Ther. Targets.*— 2010.— Vol. 14, Suppl. 9.— P. 923–934.
33. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease / H. L. Wright, H. S. McCarthy, J. Middleton, M. J. Marshall // *Curr. Rev. Musculoskelet Med.*— 2009.— Vol. 2, Suppl. 1.— P. 56–64.
34. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification / M. K. Osako, H. Nakagami, N. Koibuchi et al. // *Circ. Res.*— 2010.— Vol. 107, Suppl. 4.— P. 466–475.
35. *Demer L. L., Tintut J.* Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification // *Curr. Osteoporosis Rep.*— 2009.— Vol. 7, Suppl. 2.— P. 42–46.
36. *Sage A. P., Tintut J., Demer L. L.* Regulatory mechanisms in vascular calcification // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2010.— Vol. 7, Suppl. 9.— P. 528–536.
37. *Caidahl K., Ueland T., Aukrust P.* Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30, Suppl. 9.— P. 1684–1686.
38. *Van Compenhout A., Golledge J.* Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 204, Suppl. 2.— P. 321–329.
39. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in Id1r (-/-) mice / S. Morony, J. Tintut, Z. Zhang et al. // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117, Suppl. 3.— P. 411–420.
40. *Fili S., Karalaki M., Schaller B.* Therapeutic implications of osteoprotegerin // *Cancer Cell Int.*— 2009.— Vol. 9, Suppl. 1.— P. 26.
41. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development on new animal model / J. Orita, H. Jamamoto, N. Kohno et al. // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.*— 2007.— Vol. 27, Suppl. 12.— P. 2058–2064.
42. The mechanism of vascular calcification — a systematic review / W. Karwowski, B. Naumnik, M. Szczepariski, M. Mysliwiec // *Med. Sci. Monit.*— 2011.— Vol. 18, Suppl. 1.— P. 1–11.
43. Osteoprotegerin, but not osteopontin, as a potential predictor of vascular calcification in normotensive subjects / E. Stepien, D. Fedok, P. Klimeczek et al. // *Hypertens. Res.*— 2012.— Vol. 35, Suppl. 5.— P. 531–538.
44. *Lund S. A., Giachelli C. M., Scatena M.* The role of osteopontin in inflammatory process // *J. Cell Commun. Signal.*— 2009.— Vol. 3, Suppl. 3–4.— P. 311–322.
45. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcification of the atherosclerotic plaques: comparison between carotid and femoral beds / M. F. Heymann, F. Herisson, J. M. Dovaine et al. // *Cytokine.*— 2012.— Vol. 58, Suppl. 2.— P. 300–306.
46. *Fukumara D., Jain R. K.* Novel function of RANKL: eNOS activator // *Blood.*— 2007.— Vol. 109, Suppl. 4.— P. 1339–1340.
47. *Hsu J. J., Tintut Y., Demer L. L.* Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 3, Suppl. 5.— P. 1542–1547.
48. *Pardoli E., ten Dijke P.* TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease // *Int. J. Biol. Sci.*— 2012.— Vol. 8, Suppl. 2.— P. 195–213.
49. *Demer L. L., Tintut J.* Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117, Suppl. 22.— P. 2938–2948.
50. *Sugimoto T.* Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) // *Clin. Calcium.*— 2011.— Vol. 21, Suppl. 1.— P. 46–53.
51. *Varenna M., Gatti D.* The role of RANKL-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Reumatismo.*— 2010.— Vol. 62, Suppl. 3.— P. 163–171.
52. *Lewiecki E. M.* Clinical use of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2010.— Vol. 26, Suppl. 12.— P. 2807–2812.
53. *Moen M. D., Keam S. J.* Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Drug Aging.*— 2011.— Vol. 28, suppl. 1.— P. 63–82.
54. *Baron R., Ferrari S., Russel R. G.* Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // *Bone.*— 2011.— Vol. 48, Suppl. 4.— P. 677–692.
55. Inhibition of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice / S. Helas, C. Goettsch, M. Schoppet et al. // *Amer. J. Pathol.*— 2009.— Vol. 175, Suppl. 2.— P. 473–478.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ЄДНІСТЬ КЛІТИННО-МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ Й АТЕРОСКЛЕРОЗУ СУДИН

С. САГАЛОВСЬКІ, Т. ПІХТЕР

Наведено сучасні літературні дані щодо клітинно-молекулярних механізмів розвитку патогенезу остеопорозу і кальцифікації судин (атеросклерозу) з висвітленням ролі RANKL-RANK-OPG-цитокінової системи у цих процесах. Показано клітинні та молекулярні механізми розвитку остеопорозу й атеросклерозу, що дали змогу розробити новий препарат деносуаб для лікування цих захворювань.

Ключові слова: остеопороз, атеросклероз, RANKL-RANK-OPG-цитокінова система, деносуаб.

**PATHOPHYSIOLOGICAL ENTITY OF CELLULOMOLECULAR MECHANISMS  
OF DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS AND ATHEROSCLEROSIS OF VESSELS**

S. SAGALOVSKY, T. RICHTER

**Up-to-date literature data about cellulomolecular mechanisms of the pathogenesis of osteoporosis and vascular calcification (atherosclerosis) are presented featuring the role of RANKL-RANK-OPG-cytokine system in these processes. Cellular and molecular mechanisms of development of osteoporosis and atherosclerosis, which allowed to work out a new drug Denosumab for treatment of these diseases, are shown.**

*Key words: osteoporosis, atherosclerosis, RANKL-RANK-OPG-cytokine system, Denosumab.*

Поступила 13.08.2012

---