СТАРЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153

УДК: 616.71

Браилова Н.В.¹, Кузнецова В.А.², Дудинская Е.Н.¹, Ткачева О.Н.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, студент, Москва, Россия

Резюме

Данная обзорная статья посвящена теме изменений, происходящих в костной ткани в процессе старения организма. Затрагиваются адипогенез и остеогенез на молекулярном уровне, описываются белки и гены, в которых в процессе старения может произойти соматическая мутация, приводящая как к незначительным изменениям, так и к активной потере минеральной плотности кости. Перечисляются факторы, которые влияют на изменение минеральной плотности костей, преимущественно у людей пожилого возраста, и существующие лекарственные препараты, которые могут замедлить остеопороз. Знание клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе старения костной ткани, будет способствовать созданию таргетной терапии остеопороза, замедляющей старение кости и предотвращающей падения и переломы у людей пожилого возраста.

Ключевые слова: старение; остеогенез; остеопороз; переломы; костная ткань; витамин D

Для цитирования: Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. СТАРЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 2: 147–153.

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153

AGING BONE

Brailova N.V.¹, Kuznetsova V.A.², Dudinskaya E.N.¹, Tkacheva O.N.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, student, Moscow, Russia

Abstract

This review article deals with the topic of changes in bone tissue in the process of aging of the body. Adipogenesis and osteogenesis are affected at the molecular level, proteins and genes are described, in which somatic mutation can occur during the aging process, resulting in both minor changes and an active loss of bone mineral density. The factors that affect the change in bone mineral density mainly in the elderly, and existing drugs that can slow down osteoporosis are listed. Knowledge of the cellular and molecular mechanisms underlying the aging of bone tissue will contribute to the creation of targeted therapy for osteoporosis, which slows down bone aging and prevents falls and fractures in the elderly people.

Keywords: aging; osteogenesis; osteoporosis; fractures; bone; vitamin D

For citation: Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. AGING BONE. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 2: 147–153.

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153

ВВЕДЕНИЕ

Старение является естественным физиологическим процессом, который, несмотря на многочисленные исследования, изучен не полностью. В 1961 году Хейфликом был обнаружен предел деления соматической клетки в результате наступления

критической длины теломер, после достижения которой проявлялись все признаки старения клетки и наступал апоптоз. Как и в любой ткани, в кости, включающей в себя клетки и внеклеточный матрикс, состоящий из неколлагеновых белков и коллагеновых волокон, минерализующихся

с фосфатом кальция и гидроксипатитом, при старении происходит уменьшение числа остеобластов и остеоцитов за счет апоптоза и увеличения количества жировой ткани. В костных клетках происходят и качественные изменения. Например, у остеобластов во время старения постепенно снижается продукция коллагена I типа (органический матрикс костей), а поздние пассажи старых клеток приобретают неправильную форму, уплощаются и заполняются продуктами жизнедеятельности клетки [1, 2]. Кость претерпевает изменения на протяжении всей жизни, резорбция и образование происходят постоянно. Набор массы костной ткани достигает максимума к 20–30 годам, после 35–40 лет процесс костной резорбции начинает преобладать над процессом костеобразования, костная масса начинает постепенно уменьшаться, становится более тонкой, порозной и к 80 годам общая костная масса тела составляет 50% от ее пикового значения (сенильный остеопороз).

РОЛЬ ГЕНА PPARG В КОСТНОЙ ТКАНИ

Если кратко охарактеризовать цепь событий, происходящих при эмбриональном остеогенезе, то можно выделить основные этапы: стволовые клетки дифференцируются в хондроциты, после чего происходит минерализация внутриклеточного матрикса и образование остеобластов, параллельно данным процессам идет ангиогенез [4, 3]. Позже основным источником остеобластов и адипоцитов становятся мезенхимальные стволовые клетки (МСК) костного мозга. Дифференцировка происходит при помощи сложных сигнальных путей и, например, при сдвиге линии дифференцировки МСК в сторону адипоцитов, уменьшается количество остеобластов и происходит потеря костной массы [4, 5]. Ген PPARG является одним из ключевых генов, который управляет адипогенной дифференцировкой МСК. Ген PPARG кодирует лиганд-активируемый ядерный рецептор PPAR γ : γ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами, который признан центральным среди факторов транскрипции и единственным фактором, регулирующим адипогенез. В ходе многочисленных исследований было выяснено, что даже эктопическая экспрессия PPAR γ стимулирует адипогенез, а отсутствие данного рецептора у мышей приводило к отсутствию терминально дифференцированных жировых тканей, жировой дистрофии печени и липодистрофии. Соматические мутации гена PPARG, активирующие процесс старения, у людей приводят к метаболическим нарушениям с формированием резистентности к инсулину и развитием артериальной гипертензии, а селективные лиганды PPAR γ , в частности препараты тиазолидинона, применяются для лечения сахарного диабета 2 типа в результате подавления инсулинорезистентности. Интересно,

что в проводившихся экспериментах при длительных инъекциях троглитазона (тиазолидинон с низким сродством) мышам происходило увеличение количества адипоцитов без влияния на костную массу, в то время как инъекции росглитазона (тиазолидинон с высоким сродством), кроме нарастания числа адипоцитов, ассоциировались со снижением минеральной плотности кости. Именно этим и еще стимулированием апоптоза остеобластов и остеоцитов объясняется повышение частоты переломов у людей, у которых в качестве терапии сахарного диабета применяют тиазолидиноны. У мышей было выявлено 2 изоформы – PPAR γ 1 и PPAR γ 2. Экспрессия PPAR γ 2 осуществлялась только в пределах жировой ткани, а другая изоформа экспрессировалась в различных других тканях. И несмотря на то, что регуляция экспрессии в процессе адипогенеза была хорошо изучена, остаются неизвестными функциональные различия двух изоформ в адипогенезе и в зрелых жировых клетках.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ PPAR γ БЕЛКА В КОСТЯХ

Не только дефекты самого гена PPARG, но и мутации белков, влияющих на него, являются частью процессов старения. Например, положительные регуляторы адипогенеза, которые путем прямой или косвенной активации экспрессируют PPAR γ , – проадипогенные транскрипционные факторы, к которым относятся белки C/EBP α , C/EBP β и PPAR γ , также связывающиеся с энхансероподобными участками в локусе гена, отвечающего за выработку PPAR γ . Считается, что C/EBP β функционирует на ранних стадиях адипогенеза, связываясь с областями адипогенного энхансера, он облегчает присоединение других транскрипционных факторов, таких как глюкокортикоидный рецептор. Фибробласты с выключенным геном C/EBP α демонстрируют или серьезные дефекты PPAR γ -стимулированного адипогенеза в отсутствие синтетических лигандов PPAR γ , или частичные дефекты в присутствии этих лигандов, что позволяет предположить, что C/EBP α также необходим для PPAR γ -стимулированного адипогенеза. И в дальнейшем в зрелых адипоцитах C/EBP α , связанный с локусом гена PPARG, индуцирует и поддерживает экспрессию PPAR γ через обратную положительную связь. Также еще одним из ранних регуляторов PPAR γ является EBF1 (ранний В-клеточный фактор), который определяет дальнейшую судьбу В-клеток, а EBF2 регулирует дифференцировку остеокластов. Они оба индуцируются во время адипогенеза белых преадипоцитов, но с разными паттернами экспрессии. В качестве еще одних важных факторов упоминаются KLF (Крюппелеподобные факторы), среди которых выделяют KLF5 и KLF9, демонстрирующие различные паттерны

экспрессии в процессе адипогенеза, но, вероятно, имеющие одну и ту же область на промоторе PPAR γ 2. Регуляция экспрессии PPAR γ в процессе адипогенеза также регулируется ремоделированием хроматина и модификациями гистонов, такими как ацетилирование и метилирование [6, 7]. Стоит упомянуть сигнальный путь Wnt, который является важным регулятором эндокринных функций. Активация передачи сигналов Wnt блокирует формирование адипоцитов путем ингибирования экспрессии PPAR γ и C/EBP α . Передача сигналов Wnt осуществляется внутриклеточно и включает сложные взаимодействия между различными белками. Выделяют два вида путей: канонический и неканонический. Канонический путь передачи сигналов инициируется связыванием внеклеточных лигандов Wnt, таких как Wnt3a, с мембранным рецептором семейства Frizzled, который образует комплексы с другими белками, включая корецептор липопротеинов низкой плотности (LRP5/6) и белки семейства Dishevelled (DSH), ингибирующие мультибелковый «деструктирующий комплекс». Wnt-индуцированное комплексообразование приводит к активации DSH, которая одновременно ингибирует второй комплекс белков, включающий цитоплазматический «поддерживающий» белок аксин, протеинкиназу 3 (GSK3) и белок – супрессор опухолей – adenomatous polyposis coli (APC). GSK3 является конститутивно активной киназой, которая фосфорилирует цитоплазматический β -катенин, белок, который регулирует активность и субклеточную локализацию многих транскрипционных факторов. Ингибирование аксина, GSK3, APC стабилизирует цитоплазматический пул β -катенина и приводит к увеличению его количества, позволяя проникнуть в ядро, где он активирует T-клеточные факторы (TCF), направляющие β -катенин на гены-мишени Wnt, регулирующие экспрессию множества генов. Каноническая передача сигналов Wnt, как полагают, способствует развитию костей за счет нескольких механизмов, включая обновление стволовых клеток, стимуляцию пролиферации остеобластов и индукцию остеобластогенеза. В качестве эксперимента мышам производили разрушение β -катенина в мезенхимальных клетках-предшественниках хондроцитов и остеобластов, что приводило к полному отсутствию у эмбриона скелетной кости. Активация передачи сигналов β -катенина через канонический путь ингибирует адипогенез прежде всего путем блокирования индукции критических адипогенных факторов транскрипции C/EBP α и PPAR γ (даже при их избытке адипогенез подавлен, что вероятнее всего связано с тем, что β -катенин не только блокирует индукцию этих транскрипционных факторов, но также мешает их транскрипционной активности). Подобно каноническому пути, в неканоническом Wnt-сигнальные пути инициируются связыванием его представителей – Wnt1 и Wnt5a с мембранным

рецептором семейства Frizzled, однако потом он не зависит от β -катенина. Неканонические пути более неоднородны и включают огромное количество внутриклеточных медиаторов. Примерами являются кальцийзависимый путь Wnt/Ca $^{2+}$ и путь планарной клеточной полярности (PCP), который является DSH-зависимым. Также исследования костей человека показывают, что в регуляции ингибирования развития адипоцитов в мезенхимальных клетках костного мозга важную роль играют не только Wnt-сигнальные пути, но и BMP (костный морфогенетический белок). Выделяют более 20 разных костных морфогенетических белков (КМБ), из них BMP-2, BMP-4, BMP-6 и BMP-7 являются хорошо известными медиаторами дифференцировки остеобластов и/или адипоцитов из МСК. Их делят на 2 типа: рецептор BMP II типа (BMPR-II) или рецептор активина II типа (ActR-II) и рецептор BMP I типа. Несколько членов семейства BMP секретируют остеобласты и принимают участие в аутокринной и паракринной регуляции, вызывая остеобластную дифференциацию МСК за счет усиления функции дифференцированных остеобластов в производстве матрикса. BMP I типа делится на несколько подтипов: так, активация BMPR-IA считается адипогенной, а BMPR-IB – остеобластогенной. Однако это деление условно. Фосфорилирование BMPR I типа инициирует последующее фосфорилирование и активацию нижестоящих внутриклеточных сигналов в цитозоле (SMAD-белки, являющиеся преобразователями сигналов и транскрипционными модуляторами), которые в конечном итоге приводят к образованию олигомерных белковых комплексов, перемещающихся в ядро, где регулируют транскрипцию генов-мишеней (PPARG) [1, 4].

АДИПОКИНОВОЕ ВЛИЯНИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Адипоциты выделяют ряд белков (адипокинов), которые функционируют как гормоны через эндокринный путь, например лептин. В исследованиях, проведенных на мышах, с возрастом потеря прочности кости сопровождалась снижением лептина в сыворотке крови. Также у мышей с дефицитом лептина бедренные кости были короче, содержание минералов в них было ниже и снижалась минеральная плотность бедренных костей, в то же время повышалось содержание минералов в поясничном отделе позвоночника. Предполагается, что лептин дифференциально регулирует хондрогенную пролиферацию и дифференцировку в апендикулярной и осевой областях скелета. Так, у мышей культивировали первичные эпифизарные хондроциты большеберцовой кости, которые пролиферировали быстрее, чем эпифизарные хондроциты позвоночника. Лептин ингибирует апоптоз в хондроцитах эпифизарной пластинки большеберцовой кости, но способствует апоптозу в позвоночной

эпифизарной пластинке хондроцитов. Он регулирует развитие остеокластов, снижая продукцию RANK и RANK-лигандов. Результаты исследования показывают, что уровень BMP-7 в эпифизарных хондроцитах большеберцовой кости намного выше, чем в позвоночных эпифизарных хондроцитах. Таким образом, уровень Wnt3 в фиброцитах большеберцовой кости был зависим от пути STAT, в то время как в позвоночных хондроцитах его уровень зависел от пути ERK (один из ключевых сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ). В мезенхимальных клетках, полученных от доноров с остеопорозом в менопаузальном периоде, связывание лептина уменьшалось. Однако это лишь локальные эффекты лептина, направленные на сохранение скелета и жизненно необходимые для людей с большой жировой массой (далее об этом будет сказано более подробно). Центральные эффекты связаны с основной мишенью лептина – гипоталамусом (дугообразное ядро в гипоталамусе отвечает за регуляцию энергетического гомеостаза), но периферические эффекты лептина стоит считать доминирующими [1, 8].

Кроме лептина, значимым белком, который вырабатывается адипоцитами, является адипонектин (сам белок и его рецепторы были обнаружены в МСК). Он достаточно хорошо изучен. Известно, что он повышает чувствительность к инсулину и участвует в регулировании плотности костей – повышает активность остеобластов и подавляет функцию остеокластов. Однако в отличие от других белков, вырабатываемых адипоцитами, он уменьшается с ожирением и ингибирует дифференцировку адипоцитов с помощью COX-2-опосредованного пути [1].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Существует широкий спектр экзогенных и эндогенных факторов, регулирующих адипогенез и остеогенез, однако уровень их влияния меняется с возрастом. Бурая жировая ткань, преобладающая у новорожденных, помогает им поддерживать нормальную температуру тела с минимальными затратами энергии. Жировая ткань в костном мозге имеет схожие черты с бурой жировой тканью. Экспериментально доказано, что в условиях анемии гипоксическое воздействие снижает уровень ожирения в пределах костного мозга, а индуцированная полицитемия – увеличивает. Самыми важными факторами, пожалуй, являются генетические [1]. Так, у пожилых женщин хуже поддерживается дифференцировка МСК в остеобласты, что было хорошо показано в исследовании возрастной группы мышечной и на модели мышечной преждевременного старения. У них повышалась экспрессия гена PPAR γ и снижалась экспрессия гена Runx2, отвечающего за выработку транскрипционного фактора, ассоциированного с дифференцировкой

остеобластов. Экспериментально в биопсиях гребня подвздошной кости у пожилых женщин с остеопорозом было отмечено заметное накопление адипоцитов.

В группе женщин пожилого возраста эпигенетические факторы сопоставимы с генетическими. Физическая активность имеет прямое отношение к костной массе и здоровью костей. Например, регулярные физические нагрузки положительно коррелируют с повышенным образованием костной ткани и прочностью костей, т. е. улучшают метаболизм и ремоделирование костной ткани, в то время как постельный режим связан со снижением костной массы. Таким образом, на процессы развития остеопороза у пожилых людей, наряду с гормональными изменениями, большую роль играет сниженная физическая активность и частый постельный режим: люди старшей возрастной группы чаще имеют хронические заболевания, не позволяющие им вести активный образ жизни.

У пожилых людей уменьшается биосинтез витамина D $_3$ и его активных метаболитов как в связи с уменьшением инсоляции и синтеза витамина D $_3$ в коже, так и в связи с недостаточностью процессов гидроксирования в печени и почках. Предпринимались попытки компенсировать дефицит витамина посредством обогащения молочных продуктов витамином D $_3$, однако для многих пожилых пациентов это оказалось недостаточно эффективно в связи с непереносимостью лактозы или вкусовыми предпочтениями. В настоящее время начали появляться исследования, направленные на профилактику высокого риска остеопении (считается доклинической стадией остеопороза), связанной со старением, через питание и добавление в рацион определенных продуктов. Например, было проведено Корейское исследование на модели мышечной преждевременного старения 6 (SAMP6) для оценки эффективности потребления сои и эффекта ферментации против потери костной массы с определением возможного механизма. Было выяснено, что в процессе брожения соевых бобов происходит превращение глюкозидного типа в агликоновый тип изофлавоноидов, который оказывает положительное воздействие на костную ткань. При выполнении анализа сыворотки крови мышечной SAMP6, у которых в рационе были ферментированные соевые бобы, было выявлено повышение костно-специфической щелочной фосфатазы в 1,69 раз по сравнению с группой мышечной, в рационе которой бобовые отсутствовали. Костно-специфический ALP продуцируется остеобластами, и его синтез положительно коррелирует с образованием кости. Было высказано предположение, что соевые бобы оказывали остеогенное действие через передачу сигналов BMP2-Smad-Runx2. Процесс ферментации гидролизует изофлавоноидные глюкозиды в соевых бобах в агликоны, в связи с чем в ферментированных бобах отмечается более высокий уровень

агликонов. Также на основе QRT-ПЦР-анализа большеберцовых костей мышей была выявлена активация нескольких генов остеогенеза, включая ALP (в 5,4 раза). В том числе было выяснено, что экспрессия Runx2 усиливается добавкой неферментированных соевых бобов в рацион в 3,90 раза и ферментированных в 5,51 раза [1, 9].

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА КОСТИ

Ожирение бывает центральным (абдоминальным, андронидным) и периферическим (гиноидным). Ожирение у пожилых людей достаточно часто сопровождается метаболическим синдромом, и основной критерий – это абдоминальное ожирение, когда у женщин окружность талии более 80 см, у мужчин – более 94 см). Если потребление энергии в процессе питания превышает потребности организма в ней, то это приводит к ожирению, которое обычно коррелирует с изменением костной массы. Согласно исследованиям, изменение веса тела лучше отражает динамику минеральной плотности костной ткани по сравнению с индексом массы тела (ИМТ). Ожирение может быть связано не только с погрешностью в питании, но и с повышенным уровнем гормона паращитовидной железы, который также увеличивает формирование кости путем защиты остеобластов от апоптоза на моделях грызунов. Было выявлено положительное влияние ожирения на линейный скелетный рост и плотность костей у детей, т. е. при увеличении базовой массы жира в организме увеличивается костная масса и площадь.

Изучалась частота переломов у пожилых людей с избытком жировой массы. Результаты метаанализа показали, что избыток жировой массы защищал как от тотальных переломов, так и от остеопоротических, причем гендерных различий выявлено не было. Вероятнее всего, данные процессы связаны с гиперинсулинемией, так как инсулин, как и секретирующийся совместно с ним амилин, сильно ингибируют резорбцию кости. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП или GIP), усиливающий постпрандиальную секрецию инсулина, также связан с данным процессом. Несмотря на то, что ГИП непосредственно не сильно влияет на резорбцию кости, он стимулирует пролиферацию остеобластов, в связи с чем снижает потерю костной массы. У пациентов с гиперинсулинемией также увеличивается свободная концентрация половых гормонов в крови, что способствует снижению активности остеокластов и, вероятно, имеет положительное влияние на остеобласты. Например, исследование Tromso показало, что риск переломов позвонков прогрессивно снижается на 50% у лиц с наибольшей инсулинорезистентностью. В последнее время исследуется и такой гормон, как прептин, который также вырабатывается в β -клетках, и его местное введение

взрослым мышам приводит к увеличению образования костей, положительно влияя на костную массу. Однако, несмотря на положительное действие на костную ткань всех этих гормонов, центральным на настоящий момент для исследований остается лептин. Так, например, исследование крыс показало, что при введении низкой дозы лептина имеется положительное влияние на костную ткань без влияния на массу тела, а высокие дозы способствуют уменьшению жировой массы тела и костной ткани. Было выяснено, что у молодых людей лептин положительно связан с показателями образования костной ткани и обратно связан с костной резорбцией. У женщин в менопаузальном периоде циркулирующий лептин обратно связан с резорбцией костей независимо от жировой массы и напрямую коррелирует с минеральной плотностью костей бедра, позвоночника и предплечья [8, 10, 11, 12].

СТАРЕНИЕ И ОСТЕОПОРОЗ

В связи с несколько различающимися механизмами развития остеопороза выделяют 2 типа. 1 тип – эстроген-зависимая ускоренная потеря костной массы, наступает вскоре после менопаузы. 2 тип известен как сенильный остеопороз, когда снижается скорость обмена костной ткани.

Менопауза связана с быстрым снижением циркулирующего гормона эстрогена и, как следствие, со снижением плотности костей. Парадоксально то, что происходит увеличение размера кости за счет увеличения периостального диаметра, что частично сохраняет прочность костей. Процессы костной резорбции и костеобразования продолжают, но преобладает резорбция костной ткани, связанная с увеличением активности остеокластов в губчатой кости. Трабекулы начинают истончаться, теряют свою пластинчатую структуру, становятся цилиндрическими и при сохраняющейся нагрузке на них разрушаются. Данные исследований показывают, что изменения в уровне эстрогенов связаны с секрецией иммунных факторов мононуклеарными клетками и предполагается, что изменения в локальном производстве костеобразующих цитокинов могут лежать в основе изменений в обмене костной ткани. Более ярко это представлено при хирургически вызванной менопаузе, когда происходит сильное и быстрое снижение уровня эстрогена. Среди цитокинов, участвующих в данных провоспалительных процессах, особая роль отводится интерлейкину-1 (ИЛ-1), интерлейкину-6 (ИЛ-6), гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ) и фактору некроза опухоли альфа (ФНО α). Однако полностью механизмы остаются недостаточно изученными. ФНО α обладает эффектами стимулирования резорбции кости и ингибирует образование новой кости. ИЛ-6 и ИЛ-11 регулируются половыми гормонами, прекращение выработки которых приводит к увеличению активности остеобластов

и остеокластов в костном мозге посредством увеличения концентрации ИЛ-6, что подтверждается в исследованиях на мышках. Образование остеокластов в ответ на ИЛ-6 либо на ИЛ-11 было значительно выше в культурах костного мозга от мышечей с проведенной овариэктомией, чем в культурах от мышечей, подвергавшихся фиктивным операциям, даже когда культуры имели одинаковое количество остеобластов и уровень ИЛ-6. Эти данные показывают, что не только продукция предшественников остеокластов, но и их чувствительность к ИЛ-6 усиливается в отсутствие эстрогенов, а также увеличивается с возрастом [1, 13].

ВОЗМОЖНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА?

В настоящее время нет лекарственных препаратов, которые полностью бы решали проблему остеопороза. Лечение сенильного остеопороза с низкоэнергетическими переломами сопровождается маломобильностью пациентов, что способствует формированию замкнутого круга и осложняет механизм восстановления костной ткани с увеличением возраста. Однако в качестве лекарственной терапии можно использовать бисфосфонаты, которые оказывают антиапоптотическое действие на остеобластах через механизмы, включающие внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERKs) и каналы коннексина 43, который составляет коннексон, являющийся основой полуканалов и щелевых соединений. Еще один препарат, подавляющий резорбцию костной ткани, деносумаб – таргетный препарат, являющийся моноклональным человеческим антителом к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппабета (RANKL) – основной молекулы формирования и жизнедеятельности зрелых остеокластов. В отличие от бисфосфонатов, деносумаб приостанавливает образование остеокластов из преостеокластов, не влияя на функцию зрелых клеток, не накапливается в костной ткани и потому обладает обратимым действием [14]. Оба препарата подавляют маркеры костного обмена, повышают минеральную плотность костной ткани и снижают риск позвоночных, внепозвоночных переломов и переломов бедра.

Препаратом, оказывающим принципиально другое действие на костную ткань, является терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, ПТГ 1-34). Исследования, в которых изучалось терапевтическое использование гормона роста у пациентов с остеопорозом, выявили четкую корреляцию между его дозой и уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке с увеличением минеральной плотности костной ткани. Инъекции терипаратида увеличивают уровень циркулирующего ИФР-1, что определяет терапевтическое применение данного препарата в качестве анаболического костного агента

в режиме пульсирующего введения. Стабильно высокий уровень терипаратида в крови, напротив, ведет к снижению минеральной плотности костей [1, 13].

После открытия сигнального пути Wnt был разработан новый подход к лечению остеопороза, который основывался на внутриклеточных ингибиторах этого пути – склеростине и Dickkopf-1, которые секретируются остеоцитами, подавляют остеобластную активность и при помощи RANKL усиливают резорбцию костной ткани. Препаратом, ингибирующим склеростин, является ромосозумаб (AMG-785), человеческое моноклональное антитело, которое быстро приводит к увеличению трабекулярной, кортикальной костной массы, жесткости и прочности всей кости. Однако данный препарат обладает высокими рисками сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем его применение ограничено, особенно у пожилых людей [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J.M. Gimble, Z. Floyd E., M. Kassem, M.E. Nuttall. Aging and Bone. In: Duque, Gustavo, Kiel, Douglas P, eds. *Osteoporosis in Older Persons*. Springer International Publishing. 2016: 23–42. DOI: 10.1007/978-3-319-25976-5.
2. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*. 1961; 25: 585–621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
3. Olsen B.R. *Bone embryology, 6th edition*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research. 2006.
4. Muruganandan S., Roman A.A., Sinal C.J. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Cross talk with the osteoblastogenic program. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 6(2): 236–253. DOI: 10.1007/s00018-008-8429-z.
5. Rosen E.D., Walkey C.J., Puigserver P., Spiegelman B.M. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev*. 2000; 14: 1293–1307.
6. Stachecka J., Nowacka-Woszek J., Kolodziejewski P.A., Szczerbal I. The importance of the nuclear positioning of the PPAR γ gene for its expression during porcine in vitro adipogenesis. *Chromosome Research*. 2019 (Epub ahead of print). DOI:10.1007/s10577-019-09604-2
7. Lee J.E., Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of PPAR expression during adipogenesis. *Cell Biosci*. 2014; 4: 29. DOI: 10.1186/2045-3701-4-29.
8. Li X., Shi S., Chen J., Zhong G., Li X., Liu Z. Leptin differentially regulates endochondral ossification in tibial and vertebral epiphyseal plates. *Cell Biology International*. 2017; 42(2): 169–179. DOI: 10.1002/cbin.10882.
9. Nirmala F.S., Lee H., Kim J., Jung C.H., Ha T., Jang Y.J., Ahn J. Fermentation Improves the Preventive Effect of Soybean Against Bone

Loss in Senescence Accelerated Mouse Prone 6. *Journal of Food Science*. 2019; 84(2): 349–357. DOI: 10.1111/1750-3841.14433.

10. Reid I.R. Relationships between fat and bone. *Osteoporosis International*. 2007; 19(5): 595–606. DOI: 10.1007/s00198-007-0492-z.

11. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P., Eisman J.A., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16(11): 1330–8. DOI: 10.1007/s00198-005-1863-y.

12. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fonnebo V., Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int*. 2009; 20(5): 839. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0003-z>.

13. Lau A.N., Adachi J.D. Bone Aging. In: Nakasato Y, Yung R, eds. *Geriatric Rheumatology*. New York: Springer. 2011: 11–16. DOI: 10.1007/978-1-4419-5792-4_2.

14. Reid I.R., Miller P.D., Brown J.P., et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(10): 2256–2265. DOI: 10.1002/jbmr.149.

15. Anagnostis P., Gkekakos N.K., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiridis E., Goulis D.G. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2019; 120: 1–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.010.