

ОБЗОРЫ

УДК:616-092:616-71-007:616-13-004.6

АТЕРОСКЛЕРОЗ, КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СОСУДОВ И ПониЖЕНИЕ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ (Остеопороз): общность патофизиологических механизмов развития заболеваний и поиск новых средств двойной терапии**Долженко А¹, Рихтер Т. ², Сагаловски С³***¹Отдел биохимических научных исследований,
Институт молекулярной медицины университета Мартина Лютера,
Галле-Виттенберг, Генрих-Дамеров Штрассе 1, 06112 Галле, Германия**²Отдел кардиологии клиники Медиан,
Паркштрассе 4, 04651 Бад Лаузик, Германия**³Отдел ортопедии клиники Медиан,
Паркштрассе 4, 04651 Бад Лаузик, Германия*

Атеросклероз и остеопороз представляют собой две важные проблемы мирового здравоохранения, проявляющие прямые эпидемиологические связи и предполагаемые общие механизмы патогенеза, а также общий набор терапевтических средств. Корреляция связи между атеросклерозом и остеопорозом установлена при исследовании патофизиологических механизмов, совпадающих по многим биохимическим путям развития заболеваний, факторам риска, способствующих развитию сосудистых нарушений, ассоциирующихся одновременно со снижением минеральной плотности костей. Многими экспериментальными исследованиями показано, что ядерный фактор кВ (RANK), его лиганд (RANKL) и связывающий лиганд протеин остеопротегерин (OPG) являются избирательно действующими главными регуляторами костного метаболизма, участвующими в развитии костных заболеваний. Установлено также, что RANK-RANKL-OPG система играет важную роль в биологическом развитии сосудов. Отмечено, что молекулы фактора ядерного некроза опухоли (TNF- α) принимают активное участие в процессе кальцификации сосудов. В экспериментах на животных и клинических наблюдениях установлено, что цитокиновая система RANK-RANKL-OPG и протеиназа катепсин К выполняют важную роль как в патогенезе атеросклероза, так и в механизме развития остеопороза. Таким образом, понимание общих механизмов развития атеросклероза, кальцификации сосудов атеросклероза и остеопороза, преимущественное участие в этих процессах RANK-RANKL-OPG системы и катепсина К, позволило разработать новые препараты (деносумаб и оданакатиб) с двойным терапевтическим эффектом.

Ключевые слова: атеросклероз, остеопороз, общие механизмы, RANK-RANKL-OPG система, катепсин К, деносумаб, оданакатиб

БЛАГОДАРНОСТЬ

Настоящая работа выполнена при поддержке гранта P23690 Университета им. Мартина Лютера. Все авторы ознакомились с текстом настоящей статьи в ее конечном варианте. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Долженко Анатолий, профессор, док.мед.наук, профессор-консультант Института молекулярной медицины Университета им. Мартина Лютера Галле-Виттенберг, Германия. Научные интересы – молекулярные механизмы развития нарушений костного метаболизма и взаимосвязь NF- κ B сигнальной системы с системами, обеспечивающими развитие атеросклероза. at.dolzhenko@gmail.com

Рихтер Томас, док. мед., старший врач Отдела кардиологии клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия. Научные интересы сфокусированы на клинических аспектах кальцификации сосудов и механизмах развития атеросклероза. thomasrichter@median-kliniken.de

Сагаловски Станислав, док. мед., старший врач Отдела ортопедии и реабилитации клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия. Научный интерес направлен на исследование механизмов развития нарушений костного метаболизма и роли NF- κ B сигнальной системы в патологии кости. s.sagalovsky@gmail.com

Автор для корреспонденции: E-mail s.sagalovsky@gmail.com

В структуре смертности населения развитых стран ведущее место занимают болезни системы органов кровообращения [1 – 7]. Сердечнососудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), в основе которых лежит атеросклероз, справедливо называют эпидемией XXI в. Последними исследованиями установлено, что сердечнососудистые заболевания и смертность от этой патологии тесно ассоциирует со снижением костной минеральной плотности с последующими частыми переломами костей [8 – 11]. 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 [12]. Остеопороз, по определению рабочей группы ВОЗ, системное заболевание, характеризующееся метаболическими изменениями в структуре костной ткани скелета, приводящими к снижению массы кости и ее прочности, что существенно повышает риск переломов при минимальной травме или без неё [3, 5, 6]. ОП является многофакторным полигенным заболеванием скелета, представляющим собой наиболее распространенную форму метаболических остеопатий [5]. Именно переломы, из которых наиболее тяжелые – переломы шейки 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 [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 постарением населения во всех индустриальных странах мира [7, 8]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в мире [8, 9] и Европе [5,6], отмечают значительное увеличение (до 200 миллионов случаев) заболеваний ОП, при этом 30% всех женщин, страдающих постменопаузальным ОП, проживают в США и Европе.

В США насчитывается более 10 миллионов случаев ОП у женщин и у 34 миллионов отмечается риск развития переломов в результате снижения плотности костной массы. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышении числа женщин, страдающих ОП, с 12 миллионов в 2010 до 14 миллионов в 2020 году. Число случаев остеопоротических переломов за год в США составляет 1,5 миллиона и имеет тенденцию к увеличению до 6,3 миллиона к 2050 году. Исследователи отмечают летальный исход за год у 1 из 5 больных с остеопоротическим переломом бедренной кости [13]. Финан-

совые расходы на лечение переломов у больных ОП ежегодно составляют 17 миллиардов долларов, и эта сумма увеличится до 50 миллиардов к 2040 году в США. Тенденция увеличения прямых расходов на лечение больных с подобными переломами – с 23,1 миллиарда € в 2010 году до 56 миллиардов € в 2050 году, наблюдается и в Европе [14].

Кардиоваскулярные заболевания являются одними из ведущих причин смертельного исхода у больных в развитых странах, составляя 4,35 миллиона в Европе и 35% от числа всех смертей в Великобритании и Соединенных Штатах [15]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) оценивает число летальных исходов у больных кардиоваскулярными заболеваниями в мире более 20 миллионов в 2015 году и увеличение на 30% в последующие годы [16]. Кальцификация артерий и клапанного аппарата сердца повышает в 3 – 4 раза риск развития сердечнососудистых заболеваний и является причиной возникновения инфаркта миокарда и острой сердечной недостаточности [16, 17]. Васкулярная кальцификация существенно понижает эластичность артерий, что способствует развитию артериальной гипертензии, стенозу аорты, гипертрофии миокарда и инсульта [18,19]. Одновременно многие авторы свидетельствуют о положительной корреляционной взаимосвязи сердечнососудистых заболеваний и патологий костной системы [9 -12]. При этом ряд исследователей связывают ОП с прогрессированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией стенок сосудов (Рис. 1) [10,11,12]. У женщин с остеопороти-

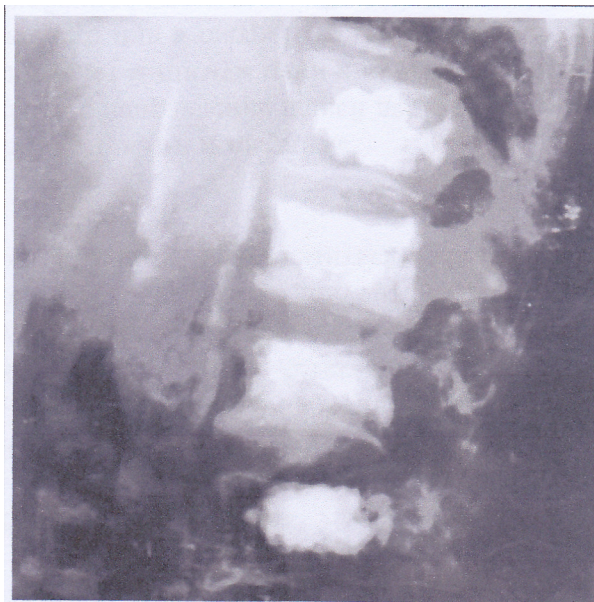


Рис.1.Рентгенограмма больного NN (75 лет), демонстрирующая сочетанность атеросклероза брюшной аорты и остеопоротического перелома позвонков (Т-показатель для позвонков -3,1: DEXA).

ческими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и венечных артерий, выраженность которой коррелирует со снижением минеральной плотности кости (МПК) [26, 56]. D. Reigard и соавторы [17] выявили связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в венечных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. С. Celik и соавторы [11] 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 сердечнососудистой патологии. В других исследованиях также выявлено, что у пациентов со снижением показателей МПК чаще наблюдают повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый атеросклероз венечных артерий, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [12]. 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 [18,19]. Претендентом на роль такого маркера является недавно выявленный белок остеопротегерин (OPG), относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) и входящий в RANKL-RANK-OPG-циткиновую систему, а также протеасомы семейства катепсинов, в частности, катепсин К [12,18,20]. В последние годы внимание исследователей направлено на изучение роли катепсина К в механизмах развития атеросклероза [20, 21] и остеопороза [22,23], а также возможности использования ингибиторов катепсина К в качестве фармакологических средств двойной терапии [24,25,26].

Таким образом, представленные материалы о значительном распространении сердечнососудистых заболеваний, коррелирующих с частотой кальцификации аорты и венечных артерий и развитием патологий костной системы (osteoporosis и osteopati), тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных, несомненно, свидетельствуют о высокой социальной значимости заболеваний и проблем атеросклероза и остеопороза в целом.

КЛЕТочная и молекулярная Патофизиология остеопороза

ОП – заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением

синтеза кости [27, 28]. 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 костного матрикса [29, 30].

КЛЕТКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТИ: ОСТЕОБЛАСТЫ И ФОРМИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кость представляет собой ткань с динамическим развитием в течение жизни, изменяясь под влиянием давления, структурных преобразований и степени регуляции метаболизма костного матрикса. Два основных процесса – моделирование и ремоделирование, лежат в основе развития кости, которые осуществляются в результате синтеза костного матрикса и его разрушения (резорбции) [28]. Остеобласты (ОБ) представляют собой моноядерные клетки из ряда стволовых мезенхимальных клеток, к ряду которых относятся также фибробласты, хондроциты, миобласты и клетки костного мозга, в частности адипоциты [31]. 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 (Рис. 2, А, В) [32, 33]. 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) [34, 35]. У мышей с недостаточностью Cbfa1/RUNX2 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание ОБ-клеток [36, 37,38]. Однако, введение мышам транскрипционного фактора Osterix, представляющего собой мишень для фактора Cbfa 1 / RUNX2, способствует нормализации роста костного матрикса [39]. Введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [40]. Значимая роль, выполняемая Cbfa1/RUNX2 в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов [41], участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа

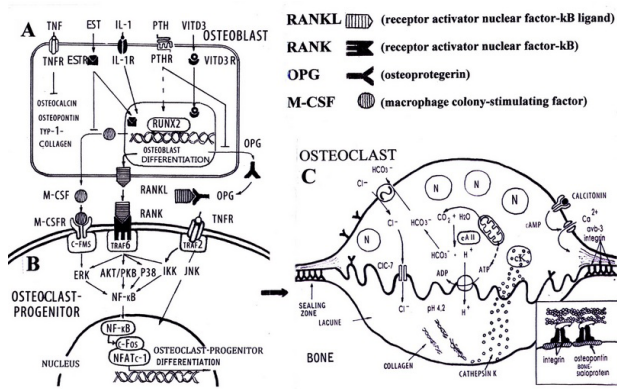


Рис. 2. Схема межклеточного (остеобласт-остеокласт) взаимодействия, роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в развитии остеокластогенеза и клеточно-молекулярный механизм развития резорбции костной ткани с участием остеокласта и катепсина К.

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 D3 – витамин D3 и его рецептор (VitD3R); ADC – аденилатциклаза; PKA – протеинкиназа А; RUNX2 – внутриядерный фактор транскрипции; OPG – остеопротегерин; RANK – рецептор активатора ядерного фактора NF-κB; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (NF-κB); TRAF 6 и TRAF2 – рецепторы фактора некроза опухоли TNF, сопряженные с RANK и TNF соответственно; NFATc1 – ядерный фактор, активируемый Т-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; АКТ/ПКВ – протеины внутриклеточной сигнальной системы – протеинкиназа В и фосфоинозитид 3-киназа; p38 – митогенактивируемая протеинкиназа; IKK – комплекс ферментов, часть NF-κB каскада транскрипции; JNK – внутриклеточный регулятор экспрессии генов. N – ядро клетки; c-AMP – циклический аденозинмонофосфат; ATP – аденозинтрифосфат; ADP – аденозиндифосфат; CIC-7 – протеин, формирующий хлорный канал; CAII – карбоангидраза II; cK – катепсин К; sealing zone – зона прикрепления остеобласта к кости; lacuna – полость, образованная остеокластом.

1, остеооптина (OPN), остеокальцина и сиалопротеина [42, 43, 44], повышающих скорость созревания ОБ. Остеокальцин представляет собой витамин К – зависимый остеобласт-специфический протеин, синтезируемый с участием 1,25 ОН витамина D3, способствующий метаболической активности костных клеток. Значимую роль остеокальцин выполняет в процессе минерализации костного матрикса [43, 44]. Остеопонтин (OPN), фосфорелированный кислый гликопротеин, в значительных количествах присутствует в зрелой костной ткани [43], принимая активное участие в различных физиологических и патологических процессах костного матрикса. Костный сиалопротеин, фосфорелированный и сульфированный белок, активирует процесс дифференциации ОБ и степень минерализации костной ткани [45, 46]. В экспериментах, проведенных на мышах со сниженным содержанием костного сиалопротеина, наблюдали образование зон кости со значительным понижением минеральной плотности кости [46]. Развитие и рост ОБ, выполняющих ведущую роль в механизме моделирования костного матрикса, контролируется также многочисленными локальными и системными биологически активными молекулами. К ним относится ряд факторов роста клеток: модуляторы цитокинов (интерлейкин-1 и интерлейкин-6) [47,48], паратиреоидные гормоны [49], витамин 1,25 (ОН) 2D3 [50], эстрогены [51]. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [52, 53].

КОНТРОЛЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ ОСТЕОБЛАСТАМИ: РОЛЬ RANKL-RANK-OPG СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ОСТЕОКЛАСТОВ.

Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы [53, 54], 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 [55]. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора – активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [56, 57, 58]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными Т-лимфоцитами, который при-

надлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) и является главным стимулом созревания ОК [59]. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG- системы может быть представлена следующим образом (Рис. 2 А, В, С): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток – предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [60, 61]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают макрофагальный стимулирующий фактор (M-CSF) [58]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным транс-мембранным рецептором (с-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя пролиферацию и дифференциацию клетки – предшественницы ОК [63]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина-1, ФНО 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 остеопротегерина (OPG) [32].

ЛИГАНД РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА – КВ (РЕЦЕПТОР АКТИВАТОР OF NUCLEAR FACTOR KAPPA-B LIGAND, RANKL)

RANKL, как и OPG, является биологически активным протеином семейства фактора некроза опухоли (ФНО), представляющего собой гомотримерный гликопротеин, содержащий 316 аминокислот, составляющих две формы – трансмембранную часть и растворимую форму в цитозоле клетки [59]. Факторы, стимулирующие рост и развитие ОБ, экспрессируют синтез RANKL остеобластами и клетками стромы, активированными Т-лимфоцитами, клетками лимфоидной ткани, вилочковой железы и клетками костного мозга [55]. Одновременно RANKL выполняет функцию фактора, стимулирующего рост и развитие дендритных клеток, способствует созреванию Т- лимфоцитов, регулируя процесс пролиферации последних. В отличие от OPG, являющегося растворимым протектором образования кости, RANKL напротив, стимулирует процесс резорбции костного матрикса [60]. Этот прорезорбтивный фактор способствует дифференциации и росту остеокласта (ОК), его созреванию и способности к резорбтивной активности. В экспериментах на линейных мышцах с дефицитом синтеза OPG, активная функция RANKL способствует развитию остеопороза, и напротив, у животных с нарушенным процессом синтеза RANKL в условиях снижения образования зрелых

ОК, отмечается повышение минерализации костного матрикса с развитием остеопетроза [61, 62]. Образование RANKL повышается под влиянием многих биологически активных факторов: интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-17), ФНО- α , витамина D₃, кальция, паратиреоидных гормонов (PTH), глюкокортикоидов, простагландина E₂ и иммуносупрессивных средств [55, 56]. Синтез RANKL его образующими клетками значительно активируется многими специфическими факторами роста, в частности трансформирующим фактором роста – β (TGF- β) [57]. Фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2) стимулирует синтез RANKL остеобластными клетками и прямо или опосредовано угнетает дифференциацию остеокластов во взаимодействии с макрофагальным колонистимулирующим фактором (M-CSF) [58]. Взаимодействие протеина M-CSF, синтезированного на поверхности мембраны ОБ, с его рецептором с-fms на поверхности клетки предшественницы остеокласта, способствует активации процесса пролиферации и роста ОК. Пролиферативная активность M-CSF существенно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина – 1, ФНО и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и OPG [58]. Взаимодействие M-CSF и RANKL обеспечивает, как показывают результаты проведенных экспериментов на животных и в клинических наблюдениях, образование многоядерных ОК [63]. Нарушение функции генов, участвующих в регуляции синтеза M-CSF, его специфического рецептора с-fos, рецептора RANK, аффинного к лиганду RANKL и ядерного фактора – каппа В (NF-kB), приводит к понижению образования зрелых форм ОК и нарушению в целом процесса остеокластогенеза. В экспериментах на животных со сниженной функцией генов, контролирующих синтез и регуляцию протеина TRAF6 (Рис. 2, В) и с-fos, отмечено образование ОК, которые не способны к резорбции костного матрикса, что способствует формированию остеопетроза [64, 65]. RANKL, взаимодействуя с тропным к нему рецептором RANK (receptor for receptor activator of nuclear factor kB) на мембране клетки, предшественницы ОК, активирует сопряженный с RANK протеин TRAF6, соответственно повышающий активность каскада MAP-киназ и ядерного фактора – каппа В посредством деградации I κ B-протеина специфической I κ B-киназой. Этот процесс приводит к высвобождению ядерного фактора транскрипции kB из комплекса с I κ B-протеином и транслокации его из цитоплазмы в ядро остеокластной клетки, где накапливается и стимулирует экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером (Рис. 2, В), запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [66, 67]. 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 [53]. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК.

**ОСТЕОПРОТЕГЕРИН (OSTEOPROTEGERIN, OPG):
РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ**

Остеопротегерин, также известный как остеокластингибирующий фактор или остеокластсвязывающий фактор, является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов и потому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. Остеопротегерин представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО- α), состоящий из 401 аминокислоты, укомплектованных в 7 доменов, функционирующих в двух основных формах: моно – и гомодимера [68, 69]. При этом последняя проявляет более высокую биологическую активность по сравнению с монодимерной формой. Ген, кодирующий образование OPG у человека, расположен в длинном плече 8-й хромосомы и состоит из пяти экзонов [66]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый и высвобождаемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Основная биологическая роль OPG состоит в регулировании резорбции костного матрикса остеокластом. 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 [66, 67, 68]. У животных и людей мРНК остеопротегерина экспрессируется в различных тканях, например, в сердце, легких, почках, костях, печени, плаценте, мозге [69]. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Например, имеются данные о том, что недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени экспрессируют RANKL и в меньшей степени OPG [66]. Повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциируется со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов. Дисбаланс системы RANKL / RANK / OPG приводит к серьезным нарушениям ремоделирования кости, которые лежат в основе резорбции кости при постменопаузальном остеопорозе, болезни Педжета, костных потерях при метастазах рака и ревматоидном артрите [69]. 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 [69]. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение недели восстанавливало показатели МПК. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг в сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [69]. Основными стимуляторами синтеза OPG являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-11), моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, а также регуляторные пептиды (трансформирующий фактор роста- β ; TGF- β , фиброцитарный фактор роста, FGF) [57, 70, 71, 72], гормоны (эстрогены, глюкокортикоиды, паратиреоидные гормоны) [54, 72], витамины (D3) [55, 73], которые обычно не зависят от вида ткани. Так, ИЛ-1 α , ИЛ-18, ФНО- α , витамин D3, эстрадиол способствуют стимуляции экспрессии OPG на поверхности эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток [74], в остеобластах и клетках стромы костной ткани. Напротив, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, глюкокортикостероиды, простагландин E2 препятствуют этому процессу. OPG способен к взаимодействию не только с молекулой RANKL, но также с другим важнейшим представителем суперсемейства ФНО – TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand – ФНО- α -зависимого лиганда, индуцирующего апоптоз клетки). TRAIL функционирует как гомотример и экспрессируется на поверхности клеточных мембран в качестве трансмембранного протеина II типа [75, 76]. Внеклеточный домен TRAIL подвергается протеолитической фрагментации и выступает в качестве растворимого рецептора для многих цитокинов [76, 77]. Биологический потенциал TRAIL реализуется посредством связывания с четырьмя специфическими рецепторами, два из которых (TRAIL receptor 1/death receptor 4 и TRAIL receptor 2/death receptor 5) содержат гомологичные последовательности, специфичные для домена Fas и рецептора-1 ФНО, а также опосредуют апоптоз через активизацию системы каспаз. Рецепторы 3 и 4 TRAIL, взаимодействуя с OPG, модулируют декодинг всех типов рецепторов для TRAIL [75, 76]. Рецепторы 1-го и 2-го типов для TRAIL широко представлены на поверхности эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток меди сосудов [74]. В экспериментах было установлено, что блокада рецепторов 1-го и 2-го типов рекомбинантными антителами обеспечивает пролиферацию и повышенные выживания этих клеток посредством активации

Akt/MAP-киназ и внеклеточного сигналируемого киназного механизма [76, 77]. В физиологических условиях циркулирующий OPG присутствует в плазме крови в низких концентрациях [78, 79]. Ожидаемая концентрация в сыворотке крови у здоровых лиц составляет 35 пг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) – 4–54 пг/мл)

[80]. При этом необходимо иметь в виду, что значительную элевацию циркулирующего уровня OPG (более 100 пг/мл) обычно рассматривают как маркер лимфопролиферативных заболеваний, в частности миеломной болезни, а также она может быть обнаружена при многих злокачественных новообразованиях, таких как аденокарцинома предстательной железы, рак молочной железы и кишечника, инфекционных заболеваниях [81], диабете [78]. Для пациентов с асимптомным атеросклерозом, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сопряженных с перемежающейся хромотой; инфарктом миокарда, мозговым инсультом, ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, системными васкулитами, острой и хронической сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии, фибрилляцией и трепетанием предсердий, а также для лиц, перенесших реконструктивные операции на коронарных или магистральных артериях, элевация уровня OPG более скромная и находится в пределах 55–100 пг/мл. [81, 82].

Проведенные эксперименты подтверждают, 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 [80]. Сопряженность этих двух процессов относительно 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 [81, 82].

ОСТЕОКЛАСТ И РЕЗОРБЦИЯ КОСТНОГО МАТРИКСА

Исследование процесса резорбции кости *in vitro* представилось возможным в результате внедрения в практику экспериментальной биологии и медицины специализированных методов работы с изолированными клетками [83, 84]. Эти методы позволили установить каскад биологически активных молекул, вовлеченных в процесс деструкции костного матрикса остеокластом. Установлено, что зрелые остеокласты активируются и мигрируют к зоне резорбции, прикрепляясь к кости и формируют разные

и уникальные домены мембраны, включая зону прикрепления (sealing zone, SZ), гофрированная зона (ruffled border, RB) и функциональная секреторирующая зона (functional secretory domain, FSD). Важно, что ОК генерируют эти домены только тогда, когда клетки контактируют с минерализованным костным матриксом и не формируют гофрированную кайму в иных условиях. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет в зоне прикрепления, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью (Рис. 2, С). В этом процессе участвует протеин интегрин – $\alpha\text{v}\beta^3$ [85, 86] семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из α - и β -субъединиц. При повышенной активности ОК $\alpha\text{v}\beta^3$ -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 [87]. Поэтому $\alpha\text{v}\beta^3$ -интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом [44, 87]. В последнее время многими исследованиями установлено, что кроме sealing zone в образовании резорбционной полости между ОБ и костным матриксом, принимают активную роль гофрированная мембрана и зона секреторирующей мембраны [88, 89]. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном I типа, остеопонтином и сиалопротеином, претерпевает конформационные 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 [87]. Среди этих белков ключевыми участками передачи внутриклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегринна [89]. 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. Микро-

среда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов [90, 91, 92]. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ через антирезорбтивную мембрану клетки [93]. Ионы HCO_3^- выводятся из клетки в экстрацеллюлярное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстрацеллюлярной жидкости в цитоплазму ОК [94, 95]. 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 [96]. В механизме ионного транспорта хлора в полость резорбции принимают активное участие мембранный канал ClC-7 и вакуолярный тип АТФазы (vacuolar-type H^+ ATPase, V-type ATPase) [96, 97, 98, 99]. 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 ОК и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» остеокласта [100, 101, 102]. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием катепсин К-гена [100, 103, 104] и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (RANKL, ФНО, 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) [104, 105, 106]. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза [100, 104]. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальные условия для деградации органического матрикса костной ткани. Катепсин К преимущественно принимает участие в разрушении типа I коллагена с образованием продукта деградации С-концевого телопептида типа I (C terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTXI), в то время как, N-концевой телопептид (N-terminal telopeptide of type I collagen, C1NP) образуется при деградации кости с участием матрикса металлопротеинкиназ (MMP). Фосфатные группы ряда неколлагеновых белков в зоне резорбции отщепляет кислая тартрат-резистентная фосфатаза (tartrate-resistant acid phosphatase- TRAP). Определенную роль в деградации пептидных цепей играет и су-

пероксидный анион-радикал, активно генерируемые в зоне резорбции. Продукты резорбции минеральной фазы и остеоида удаляются путем трансцитоза мембранных везикул остеокластов и механизмом «разгерметизации» изолированной полости. В результате действия ОК в кости образуются лакуна резорбции [104, 106] – в кортикальной кости появляются конусовидные пустоты, в губчатой кости – углубления, имеющие форму блюдца. Продолжительность фазы резорбции 10–12 суток, которая завершается переходным периодом – фазой реверсии.

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ

Васкулярная кальцификация часто ассоциируется с атеросклерозом, являющегося основой развития многих сердечнососудистых заболеваний. Патологически кальцификацию сосудов, в зависимости от места развития процесса, подразделяют на четыре типа: атеросклеротическая кальцификация интимы, кальцификация меди или артериосклероз Мёнкеберга, кальцификация клапанного аппарата сердца и кальцификационная уремическая артериопатия [107, 108]. Отмечают особенности в развитии процесса васкулярной кальцификации у взрослых и в детском возрасте [109, 110], у больных с хроническими заболеваниями почек и при диабете [111, 112], с поражением сосудистого аппарата конечностей и значительным риском последующей ампутации [113, 114, 115]. Ключевым моментом в инициации процессов васкулярной кальцификации признается формирование остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Последние экспрессируют широкий спектр регуляторных протеинов и сигнальных молекул (морфогенный протеин костной ткани, Msx^2 , ОПГ и ОП), свойственный остеобластам и хондроцитам [116, 117]. Остеогенно трансформированные клетки-мишени продуцируют гидроксиапатит, который включается в эктопические депозиты. Результатом этого процесса является минерализация сосудистой стенки, индукция или модулирование атеромы, кальцификация покрышки атеромы, повышение жесткости сосудистой стенки с утратой ее демпфирующих свойств, что рассматривается как независимый предиктор кардиоваскулярных событий [118, 119]. В отличие от минерализации костной ткани, васкулярная кальцификация является патологическим процессом, развивающимся вследствие дисрегуляции или неадекватной нейрогуморальной/метаболической контррегуляции микроокружения резидентных клеток [120, 121]. В результате системного/локального дисбаланса между ингибиторами и активаторами кальцификации васкулярная преципитация и кальцификация носят прогрессивный характер и потенцируют патологическое васкулярное ремоделирование [122, 123]. Кроме того, ука-

занный дисбаланс приводит к фенотипическим изменениям резидентных клеток, в том числе гладкомышечных клеток стенки сосудов, способствуя их трансформации в клетки с остеогенным потенциалом, способные продуцировать и секретировать гидроксиапатит, входящий в состав преципитатов [123]. Вместе с тем, согласно современным представлениям, фенотипической трансформации резидентных клеток в кальцийпродуцирующие остеоподобные клетки недостаточно для реализации васкулярной кальцификации. Предполагается, что в этом процессе наряду с протеинами внеклеточного матрикса принимают активное участие специфические транскрипционные факторы роста, морфогенный протеин костной ткани, провоспалительные цитокины, половые гормоны, опосредующие формирование, рост и резорбцию эктопических микропреципитатов [117]. Необходимо отметить, что происхождение клеток с остеогенным фенотипом, локализованных в стенке сосудов, не в полной мере изучено. Наиболее часто кандидатами в кальцийпродуцирующие клетки рассматривают гладкомышечные клетки сосудистой стенки, поскольку в экспериментальных условиях установлена идентичность механизмов, лежащих в основе процессов биоминерализации относительно последних и остеоцитов [124]. Действительно, ММП-2 и -9, способствуя деградации эластина, приводят к активации MAP-киназы (митогенактивированная протеинкиназа) сигнального пути и индукции Cbfa1/Runx², что способствует трансформации гладкомышечных клеток стенки сосудов в остеобластоподобные клетки [122, 123]. Более того, экспрессия генов ММП-2 и -9 обеспечивает конститутивную взаимосвязь между резидентными клетками и патологическим васкулярным ремоделированием, ассоциированным с кальцификацией сосудистой стенки [124]. При этом эктопическая тканевая минерализация часто позитивно соотносится с потерей минеральной плотности костной ткани [117, 122, 124]. Тем не менее, вопрос относительно того, является ли взаимоотношение между васкулярной кальцификацией и минерализацией костной ткани разнонаправленными процессами, остается по-прежнему открытым [125]. Необходимо отметить, что существуют доказательства того, что в качестве кальцийпродуцирующих клеток могут выступать резидентные перициты сосудистой стенки, мезенхимальные прогениторные клетки и, возможно, периферические стволовые клетки. Следует отметить, что данные клетки реализуют свой остеогенный потенциал под воздействием провоспалительных цитокинов, продуктов оксидативного стресса, механических факторов (турбулентный поток крови, повышенное артериальное давление и напряжение сдвига на эндотелии), а также факторов роста, опосредующих ангиогенез и неоваскуляризацию [126]. При этом неонан-

гиогенез способен непосредственно индуцировать эктопическую минерализацию через активированные васкулярные перициты. Кальцификация артериальных сосудов является главным патоморфологическим признаком сердечнососудистых заболеваний. Степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильностью, а также с высоким риском развития инфаркта миокарда [117, 123]. Один из типов кальцификации стенки сосудов, кальцификация интимы артерий представляет собой этап в цепи развития атеросклероза, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-клеток (Рис. 3), миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Активированные моноциты/макрофаги синтезируют и высво-

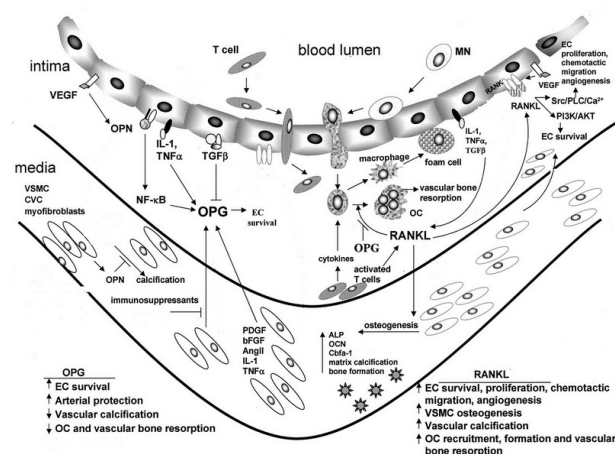


Рис. 3. Схема, отражающая роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в процессе кальцификации и атеросклероза сосудов.

Условные обозначения: АКТ – протеинкиназа В; ALP – щелочная фосфатаза; Ang II – ангиотензин II; CA – кальций; CVC – обызвествленные клетки сосудов; ЦУТ – цитокины; EC – эндотелиальная клетка; ИКК – комплекс ферментов, часть NF-kB каскада транскрипции; IL-1 – интерлейкин-1; MN – моноцит/макрофаг; NF-kB – 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-kB); RANKL – лиганд рецептора ядерного фактора каппа В (NF-kB); 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.

бождают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и другие [116, 117]. Эти изменения способствуют повышенному синтезу и высвобождению матриксных металлопротеиназ (ММП), семейству внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы протеинов внеклеточного матрикса. ММП играют существенную роль в дифференциации и пролиферации клеток, процессе ангиогенеза и ремоделирования тканей [18, 19]. Повышенная активность ММП может быть причиной дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим её разрывом и тромбозом просвета сосуда [118]. Кальцификация средней оболочки артерий (склероз Мёнкеберга), характеризуется концентрическим отложением кальция без развития воспалительной реакции. Одной из биологических функций гладкомышечных клеток, составляющих основу средней оболочки артерий, является образование ингибиторов процесса кальцификации (остеопонтин, матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий протеин, пирофосфаты). Кальцификация средней оболочки артерий сопровождается снижением эластичности сосудов, что приводит к нарушению гемодинамики и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [116]. Риск развития кальцификации средней оболочки артерий значительно возрастает при сахарном диабете [111] и хронической почечной недостаточности [112]. 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 [124, 125]. Было продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани обладают многими идентичными свойствами как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Многими исследованиями [11, 12, 125] установлено, что RANKL-RANK-OPG-цитокиновая система принимает активное участие в регулировании процессов ангиогенеза, неоваскуляризации и ремоделирования стенки сосуда. 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. Это определяется тем, что в процессе эмбрионального развития гемопоэтические клетки, остеобласты, гладкомышечные клетки меди артериальных и венозных сосудов, а также клетки стромы костного мозга, формируются из общей клетки – предшественницы. Если настоящее утверждение справедливо, тогда становится понятной способность данных клеток синтезировать специфические рецепторы, обладающие высокой аффинностью к основным регуляторным протеинам – лигандам остеогенеза/васкулогенеза,

таким как RANKL и остеопротегерин, остеопонтин, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2,4 [124, 125]. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов, в условиях атеросклеротического процесса содержат остеопонтин (OPN), 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 (Рис. 3). 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-цитокиновая система, инициирующая остеобласто- и остеокластогенез в костной ткани, индуцирует в том числе дифференциацию ОБ и ОК, а также процесс минерализации стенки сосуда. Среди компонентов этой системы, непосредственно указывающей на существование взаимосвязи между ОП и атеросклерозом, RANKL-RANK-OPG привлекает наибольшее внимание исследователей [126].

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ RANKL-RANK-OPG ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМОЙ – ФАКТОРАМИ, СПОСОБСТВУЮЩИМИ РАЗВИТИЮ ОСТЕОКЛАСТА

В последнее время получены убедительные доказательства участия цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG в отношении формирования и прогрессирования дисметаболических и кардиоваскулярных заболеваний, включая сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, субклинический атеросклероз, атеротромботическую катастрофу [20, 74, 78]. Также установлено, что васкулярная кальцификация превалирует у больных с атеросклерозом, хроническими заболеваниями почек, при диабете и реализуется в связи с дисбалансом факторов, регулирующих и/или модулирующих процесс эктопической минерализации [127, 128]. Подобно многим патологическим процессам, кальцификация сосудов регулируется множеством молекул-регуляторов/модуляторов, которые действуя по типу положительной или отрицательной обратной связи, координируют развитие этого сложного клеточно-молекулярного механизма [126, 127]. Каскад протеинов, участвующих в процессе ремоделирования кости, определяются в больших количествах и в стенках артерий и вен. Выполненные экспериментальные исследования указывают на ключевую роль системы протеинов RANKL-RANK-OPG в регулировании ангиогенеза, неоваскуляризации и клеточного звена иммунитета [129]. Существенно, что в процессе эм-

бриогенеза гемопоэтические клетки, остеобласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки меди артерий и вен, а также клетки стромы костного мозга формируются из общей клетки-предшественницы [130]. Этим объясняется факт экспрессии на поверхности их мембран специфических рецепторов, опосредующих тропность к основным регуляторным протеинам как остеогенеза, так и ангиогенеза, таким как RANKL, OPG, остеокальцин, остеоопонтин и костный морфогенетический протеин [128, 129]. Ряд исследователей указывают, что OPG является одним из важнейших регуляторов депонирования кальция в стенке артерий, способствуя повышению их жесткости и ригидности [131, 132]. При этом OPG экспрессируется в стенке артерий и в физиологических условиях, тогда как RANKL, его рецептор RANK, остеокласты и подобные им клетки обнаруживаются исключительно при кальцификации меди [133, 134]. RANKL экспрессируется преимущественно остеобластами, гладкомышечными клетками, Т-лимфоцитами и клетками стромы, тогда как OPG экспрессируется кроме этих клеток и клеточными образованиями эндотелия [133]. OPG понижает активность ядерного фактора – κB , транскрипционного фактора регуляции, ингибируя степень иммуно-воспалительных реакций и дифференциации клеток [134]. С другой стороны, синтез OPG повышается клетками эндотелия под влиянием медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, ФНО- α , трансформирующего фактора роста- β и интерферона- γ . OPG стимулирует синтез молекул адгезии, способствуя инфильтрации лейкоцитов в стенки сосудов [135]. Настоящий процесс повышает экспрессию RANKL и пролиферацию гладкомышечных клеток [133, 134]. В экспериментах установлено, что RANKL прямо стимулирует остеогенную дифференциацию этих клеток, одновременно непрямо активирует этот процесс путем повышения секреции ФНО- α или костного морфогенетического протеина [136]. Присутствие RANKL в комбинации с OPG (часто при понижении соотношения OPG/RANKL в плазме крови) повышает активность металлопротеиназ, проявляющих заметную роль в эрозии и последующему разрушению атеросклеротических бляшек [137, 138].

РОЛЬ RANKL/RANK В РАЗВИТИИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (receptor activator of nuclear factor – κB ligand, RANKL) относится к суперсемейству растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин, содержащий 316 аминокислотных остатков [54,55]. Исследования последних лет свидетельствуют, что RANKL играет, как и OPG, ключевую роль в процессе ремоделиро-

вания кости и кальцификации сосудов [133, 135]. Dobnig H. и Hofbauer L. [12] отметили, что RANKL и OPG могут являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза. Растворимый или мембраносвязанный RANKL может продуцироваться эндотелиальными клетками в контакте с CD44, активированными Т-лимфоцитами, проникшими в ткань стенки сосуда, либо гладкомышечными клетками сосудистой стенки (Рис. 3). Взаимодействуя с его аффинным рецептором (RANK), синтезированным на мембранах клеток, предшественниц остеокластов, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, а также клетками эндотелия под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), RANKL индуцирует процесс кальцификации сосудов, стимулируя активность металлопротеиназ 2 и 9 в моноцитах [139, 140], проникновение моноцитов через эндотелиальный барьер с последующим превращением последних в пенистые клетки или остеокласты (Рис. 3). В неизмененных сосудах экспрессия RANKL незначительна или отсутствует, но она определяется у OPG-дефицитных мышей и артериальных клапанах больных с кальцифицированным артериальным стенозом [141, 142]. В дальнейшем, RANKL продуцируется в высоких концентрациях преимущественно в области атеросклеротических бляшек, в то время как OPG синтезируется в неповрежденных эндотелиальных и гладкомышечных клетках [142, 143, 144]. Подобно OPG, синтез и высвобождение RANKL клетками эндотелия осуществляется под влиянием цитокинов воспаления [143], но не в результате воздействия витамина D3 или PTH, которые способны повышать концентрацию RANKL в ОБ или стромальных клетках [142]. Взаимодействие RANKL с его рецептором RANK стимулирует активность канонического и альтернативного NF- κB внутриклеточного сигнального пути, что в свою очередь повышает синтез и активность BMP4, протеина суперсемейства трансформирующего фактора роста (TGF- β) [139, 140]. Известно, что BMP4 стимулирует остеогенное превращение гладкомышечных клеток стенок сосудов, способствуя кальцификации артерий и регуляции отложения минералов в атеросклеротических бляшках [136]. Panizo S. и соав. [136] показали, что использование *in vitro* ингибитора BMP4 ноггина (noggin), понижающего синтез и активность данного протеина, сопровождается одновременно снижением активности NF- κB сигнального пути и угнетению RANKL-обусловленной кальцификации артерий. Повышение концентрации RANKL в артериальных и венозных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия трансформирующего фактора роста 1 (TGF- β) на процесс экспрессии OPG, содержание которого существенно понижа-

ется под влиянием этого фактора [139]. TGF-1 оказывает разнонаправленное влияние на содержание RANKL в кости и сосудах: в костной ткани TGF-1 способствует экспрессии OPG ОБ и, как результат, OPG, связывая RANKL, понижает его концентрацию и активность остеокластогенеза [141]. В стенках сосудов TGF-1 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. 3), стимулирует остеогенез сосудистых клеток, активирует процесс кальцификации, пролиферации и миграции клеток, ремоделирование матрикса [133,139].

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН: РОЛЬ В РАЗВИТИИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Открытый в 1997 году остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) относится к суперсемейству растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин [137, 143,145]. Молекула OPG содержит 401 аминокислотный остаток, скомпонованных в 7 структурных доменов, представленных двумя формами: моно – и гомодимера с молекулярной массой 60 и 120 кДа соответственно, что определяет разную степень их активности. Известно, что OPG экспрессируется не только клетками костной ткани, но и клетками сердечнососудистой системы: миокардиоцитами, гладкомышечными клетками артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов [143, 146, 147]. При этом OPG экспрессируется в стенке артерий и в физиологических условиях [142, 148], тогда как RANKL-RANK и остеокласты обнаруживают исключительно в зоне кальцификации меди [143, 145]. OPG является модулятором кальцификации сосудов, являясь одним из важнейших регуляторов депонирования кальция в стенке артерий, что получило подтверждение в экспериментальной работе S. Могону и соавт. [149], выполненной на интактных мышцах и животных с нарушением/отсутствием гена, обеспечивающего экспрессию OPG. Установлено, что у мышей с нарушенной способностью синтезировать OPG (OPG-/-), в отличие от контрольной группы животных, отмечается активация процесса кальцификации артерий в сочетании с развитием ОП и множественными переломами костей [150, 151, 152]. Так, обнаружена избыточная экспрессия OPG в медиальной части стенок аорты у мышей с ранними признаками остеопороза [149]. Напротив, введение животным с недостаточной экспрессией OPG синтезирующего его гена способствовало угнетению, как процесса резорбции кости, так и кальцификации сосудов [142]. Выраженность кальцификации стенок сосудов положительно коррелирует с экспрессией

OPG [151]. Исследуя протективную роль OPG в отношении кальцификации сосудов ряд авторов [149] показали, что трансгенная экспрессия OPG у OPG-/- мышей предотвращает развитие кальцификации артерий, в то время как экзогенное введение высоких доз человеческого рекомбинантного OPG взрослым (>4 недель возраста) мышам не влияет на процесс кальцификации аорты. На основании полученных результатов, авторы сделали вывод, что OPG может предупреждать развитие кальцификации стенки сосудов, но не устранять уже развившийся эффект. Воспаление играет ключевую роль во всех стадиях развития атеросклероза [142], сопровождающегося существенным повышением в плазме крови концентрации маркеров воспаления – цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α , которые, в свою очередь, индуцируют синтез OPG, опосредуя снижение резорбции костной ткани и кальцификации стенки сосудов [140]. 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, а также рядом регуляторных пептидов (трансформирующий фактор роста- β , сосудистый эндотелиальный фактор роста) [139], гормонов (эстрогены, глюкокортикоиды, паратиреоид, витамин К и D3). В отличие от стромальных клеток, эндотелиальные клетки и гладкомышечная ткань сосудов не реагируют повышением синтеза и высвобождением OPG на изменение содержания витамина D3 или паратгормона (PTH) в плазме крови. OPG предупреждает обусловленную витамином D3 эктопическую кальцификацию в сосудах, одновременно повышая содержание остеопонтина (OPN), основного неколлагенового матриксного белка костей [30], который действует как ингибитор минерализации сосудов и как триггер синтеза и высвобождения эндотелиальными и гладкомышечными клетками OPG [143]. OPN, угнетая процесс образования гидроксиапатитного матрикса (*in vitro*) и кальцификацию сосудов (*in vivo*), в достаточной высокой концентрации синтезируется и высвобождается гладкомышечными клетками медиа стенки сосудов и макрофагами интимы. Синтез OPN осуществляется в местах с преимущественной минерализацией сосудистой стенки и регулируется провоспалительными и остеогенными факторами. Совместно с $\alpha v\beta^3$ -интегрином, синтезируемым клетками эндотелия в местах атерогенеза, OPN обуславливает NF-kB-зависимое влияние OPG на сохранение целостности клеток эндотелия [134]. Таким образом, повышение концентрации в плазме крови и тканях сосудов OPG, наблюдаемое при сердечнососудистых заболеваниях [142], может быть следствием активности клеток эндотелия

как под влиянием маркеров воспаления, так и в результате воздействия OPN/avb³-интегринового механизма. Активация NF-κB в макрофагах артериальной стенки и в ОК также является одним из важных механизмов, связывающих ОП и атеросклероз [143]. Повышение активности NF-κB происходит в результате воздействия цитокинов, высвобождаемых активированными Т-клетками в интиме сосудов, что способствует повышению активности киназы серина/треонина (Akt, протеинкиназы В), важного фактора для функции, в первую очередь, клеток эндотелия сосудов (Рис. 3). Установлено, что в результате повышения активности протеинкиназы В наблюдается стимуляция eNOS и повышение синтеза оксида азота (NO), участвующего в механизме сохранения целостности эндотелиальных клеток [133].

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН (OSTEOPROTEGERIN, OPG) И СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Остеопротегерин (OPG), первоначально исследуемый как ключевой фактор, участвующий в процессе ремоделирования костного матрикса, в настоящее время привлек внимание исследователей в роли протеина, влияющего на процесс кальцификации сосудов и развитие атеросклероза [151, 152, 153]. Эксперименты, выполненные *in vitro* с применением моделей на животных показали, что OPG проявляет свойства ингибитора механизма кальцификации артерий [74, 132, 149]. Проведение ряда экспериментальных исследований способствовало получению доказательств участия OPG в процессах кальцификации артериальной стенки и клапанного аппарата сердца, формировании дисфункции эндотелия артерий и ремоделирования сердечной мышцы, а также атеросклерозе и артериотромбозе. Степень кальцификации сосудистой стенки артерий прямо ассоциировалась с экспрессией OPG. Рядом авторов обнаружена избыточная экспрессия OPG в медиостенках аорты и ее ветвей у больных с ранним тяжелым остеопорозом [155]. Исследователи обратили внимание также на то, что у мышей линии OPG^{+/-} по сравнению с OPG^{-/-} при применении высоких доз фосфатов или витамина D3 выраженность кальцификации артерий была значительно меньше, несмотря на достаточно высокий уровень циркулирующей в плазме крови OPG. Это наблюдение оказало влияние на формирование предположения, что OPG может выступать в качестве протектора кальцификации сосудов при длительном приеме варфарина или витамина D3 [134, 137]. С другой стороны, в экспериментах при использовании атерогенной диеты у мышей линии OPG^{-/-} уровень циркулирующей OPG быстро повышается, в то время как экспрессия RANKL значительно снижалась. В последующем, наблюдая прогрессирование атеросклероза, концентрация OPG в плазме крови оставалась стабильно повышенной,

тогда как мРНК RANKL обнаруживали в возрастающих титрах. При этом, экспрессия последней позитивно коррелировала с количеством атером, но не с общей площадью атеросклеротического поражения. Исследователи пришли к заключению, что OPG является индикатором формирования атеросклероза, но не его тяжести или риска прогрессирования. В связи с этим, несмотря на факт обнаружения OPG в атеромах, на мембранах циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, в цитоплазме пенистых клеток, фибробластах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, роль OPG как модулятора атеросклеротического процесса не совсем определена [154, 155]. Paniso S. и соавт. [136] предположили, что OPG опосредует формирование специфического остеогенного фенотипа для отмеченных выше клеток посредством RANKL-зависимой активации экспрессии костного морфогенетического протеина 2, проявляющего пролиферативный эффект в отношении гладкомышечных клеток стенки сосудов. Таким образом, данные проведенных экспериментов на животных свидетельствуют о протективной роли OPG в процессе ремоделирования сосудов. Вместе с тем, результаты, полученные на животных и данные, определяемые в клинических наблюдениях, парадоксально противоречивы. В клинических исследованиях отмечается повышение концентрации OPG в плазме крови больных с прогрессированием кардиоваскулярных заболеваний [154, 155], что объясняется компенсаторной реакцией организма в ответ на развитие патологического процесса.

РОЛЬ КАТЕПСИНА К В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ

Атеросклероз представляет собой разновидность хронического воспалительного или иммунного процесса, характеризующегося существенным ремоделированием архитектуры экстрацеллюлярного матрикса артериальной стенки, ключевую роль в котором играют макрофаги, трансформированные из мигрирующих в субэндотелиальное пространство моноцитов крови (Рис. 3). Сериновые протеазы (катепсины) и матриксные металлопротеиназы (ММП) являются активными участниками этого патологического процесса [156, 157, 158]. Катепсин К, лизосомальная протеаза, высвобождается активированными макрофагами и пенистыми клетками, а также определяется в больших концентрациях в атеросклеротических бляшках и эндотелиальных клетках [156, 159]. В последнее время катепсины привлекают внимание исследователей как важные факторы развития сердечнососудистых заболеваний [160, 161]. На начальных этапах формирования атеросклеротического процесса наблюдается активация эндотелия, клетки которого начинают экспрессировать на своих мембранах молекулы адгезии (VCAM-1) и макро-

фагальные хемоаттрактантные протеины (MCP-1) для моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов крови, способствующие проникновению последних в интиму сосудов. Дефицит или нарушенная функция этих молекул существенно снижает активность атерогенеза в экспериментальных моделях на животных [156]. Моноциты, мигрирующие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, которые аккумулируют с помощью специфических рецепторов холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образуют пенистые клетки – маркеры атеросклеротического поражения (Рис. 3). Показано, что макрофаги выступают как катализаторы образования окисленных ЛПНП, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток из мышечной оболочки в интиму [160,161]. Адгезия и миграция моноцитов, с последующим превращением последних в макрофаги, играет важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. Эти клетки используют внеклеточные цистеиновые протеазы (катепсины) в качестве вспомогательных факторов миграции. Значимость катепсинов в процессе адгезии и миграции моноцитов, с последующим превращением последних в макрофаги, получило подтверждение в эксперименте *in vivo*, в котором показано, что дефицитные по катепсину S моноциты не способны мигрировать через искусственную мембрану, состоящую из гладкомышечных клеток, коллагенов разных типов и монослоя эндотелиальных клеток [156]. Нагруженные холестерином макрофаги, образующиеся из моноцитов, являются основной составляющей раннего атеросклеротического поражения, и этот процесс стимулируется цитокинами воспаления и катепсинами. Активация моноцитов в атеросклеротической бляшке сопровождается увеличением синтеза и высвобождения катепсина К [156]. Повышенное содержание и активация высвобождения катепсина К способствует протеолитической деградации коллагена типа I интимы и внутренней базальной мембраны, что в свою очередь приводит к разрастанию атеросклеротической бляшки и её разрыву [21]. Деградация экстрацеллюлярного матрикса в интиму сосуда способствует миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму (рис. 3), а также клеток воспаления из просвета сосуда в стенку артерии – процесс, критический для развития атеросклероза. Высвобождение макрофагами катепсина К приводит к разрушению эластина внеклеточного матрикса, выполняющего функцию стабилизации атеросклеротической бляшки, что способствует её разрыву, образованию тромба и развитию инфаркта миокарда [158]. В экспериментах было показано наличие положительной корреляции между присутствием макрофагов в местах разрыва атеросклеротической бляшки, толщиной фиброзного покрова и локальным накоплением катепсина К [158, 159]. Повышение содержания ка-

тепсина К было отмечено у больных с нестабильной стенокардией [162, 163, 164]. Вместе с тем, S. Lutgens и соавт. [21] показали, что дефицит синтеза катепсина К и его высвобождения макрофагами значительно понижает активность образования атеросклеротических бляшек и сужает область их распределения. Настоящее наблюдение получило дальнейшее подтверждение в экспериментах на мышах с генетическим нарушением синтеза катепсина К, у которых отмечалось низкое содержание протеазы в меди сосудов, но было высоким в области образования бляшек после 8 недельного приема пищи, богатой жирами [165, 166]. Все вышеуказанное дает основание предполагать, что катепсин К играет одну из ключевых ролей в формировании атеросклеротического повреждения сосудов путем влияния на дифференциацию моноцитов в макрофаги [167].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДВОЙНОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ОСТЕОПОРОЗА: RANKL-RANK-OPG СИСТЕМА И КАТЕПСИН К КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Достижения в изучении общности патогенеза ОП и атеросклероза дают надежду на обнаружение молекул-мишеней для поиска новых лекарственных средств, которые будут способны существенно замедлять прогрессирование, как атеросклероза, так и ОП. Результатом новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития процесса атеросклерозирования сосудов и повышения резорбции кости при ОП, выяснения ведущей роли цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы и катепсина К в реализации этих заболеваний, явился синтез препаратов нового поколения – деносумаба, оментина и оданакатиба.

ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИИ RANKL (ДЕНОСУМАБ, ОМЕНТИН-1)

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения, выполненные в последнее время, существенно расширили наши представления о механизмах развития процессов кальцификации сосудов (атеросклероз) и нарушения ремоделирования костного матрикса (остеопороз, остеопатии). Выяснение значительной роли RANKL-RANK-OPG цитокиновой системы и протеиназы катепсина К в развитии этих патологических состояний позволили расширить поиск фармакологических средств, воздействующих на установленные молекулы – мишени. Значимая роль лиганда рецептора активатора ядерного фактора – кВ (RANKL), избирательного медиатора, участвующего в развитии, функционировании остеокластов и остеокластоподобных клеток, предопределила введение в практику медицины деносумаба, препарат нового поколения. Деносумаб (Prolia; Amgen Incorporation) – специфическое че-

ловеческое моноклональное антитело с высокой степенью тропности к RANKL, блокирующее функцию этого протеина. В многочисленных лабораторных [168, 169] и клинических [170, 171, 172] исследованиях установлено, что деносуаб, проявляя высокую способность понижать активность RANKL, значительно замедляет и ослабляет степень резорбции кости. С разрешения уполномоченных на то организаций (Food and Drug Administration, USA и European Medicines Agency, EU) в настоящее время деносуаб применяют как препарат первого ряда, наряду с бисфосфонатами, у пациентов с системным ОП с целью предупреждения переломов костей [172]. Внутриклеточный сигнальный RANKL-RANK-OPG путь не является строго специфичным для остеокластов костной ткани, так как в определенной мере этот путь функционирует и во многих клетках сосудистой стенки [173, 174]. В связи с этим, вероятность возможного влияния деносуаба на процесс кальцификации артерий и развитие атеросклероза нуждается в дальнейшем исследовании. Полученные результаты в экспериментах на животных и клеточных исследованиях влияния деносуаба на процесс кальцификации стенки сосудов не всегда коррелирует с данными клинических наблюдений. Так, E.J. Samelson и соавт. [175] отметили отсутствие доказательства значительного влияния деносуаба на степень кальцификации брюшной аорты или увеличения риска сердечно-сосудистых нарушений у 60–90 летних женщин с ОП. Вместе с тем, S. Helas и соавт. [176] установили в опытах на животных и экспериментах с использованием популяции клеток ингибирующее влияние деносуаба на способность RANKL реализовать процесс кальцификации сосудов. Способность деносуаба ингибировать процесс кальцификации клеток сосудов и склерозирования интерстициальных клеток клапанов аорты, и как следствие, снижение степени угрозы развития стеноза аорты, получены в исследованиях ряда авторов [177, 178]. В 2012 г. эдинбургская группа исследователей [179] сообщила о начале четырехлетнего рандомизированного плацебо-контролируемого (SALTIERE II и RANKL Inhibition in Aortic Stenosis) изучения влияния деносуаба в сравнении с алендронатом на процесс кальцификации артерий у женщин с постменопаузальным ОП.

ОМЕНТИН-1 ТОРМОЗИТ ПРОЦЕСС КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И ПОНИЖАЕТ РЕЗОРБЦИЮ КОСТНОГО МАТРИКСА

Оментин (интелектин-1) представляет собой новый адипокин, продуцируемый висцеральной жировой тканью, по данным многих исследователей, стимулирующий пролиферацию и ингибирующий дифференциацию остеобластных клеток в экспериментах на животных. Этот эффект наблюдался также в опытах с использованием клеток остеобластов,

выделенных из крови человека [180, 181]. Степень влияния оментина на процесс пролиферации остеобластов имеет концентрационную зависимость и проявляется в результате изменения функции внутриклеточных сигнальных систем. Проведенный анализ показал, что оментин активирует Akt (протеинкиназа В) в остеобластах животных и человека [182]. Высказанное предположение получило подтверждение в экспериментах с использованием избирательного ингибитора PI3K (фосфатидилинозитол-3 киназа), препарата LY 294002, и НИМО, избирательного ингибитора функции Akt, устраняющих влияние оментина-1 на его способность активировать процесс пролиферации и угнетать дифференциацию остеобластов [183]. В модели на культуре клеток предшественников остеобластов и остеокластов, оментин-1 понижал рост, развитие и дифференциацию преостеокластов в зрелые формы, способные разрушать матрикс костной ткани. Одновременно была отмечена способность оментина-1 активировать синтез и высвобождение остеобластами OPG и угнетать экспрессию RANKL [184]. В опытах на мышах с генетическим нарушением синтеза OPG (OPG $-/-$) оментин-1 предотвращал повышение концентрации в плазме крови RANKL, остеокальцина и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP). Хие Н. и соавт. [183] показали, что оментин-1 предупреждает снижение массы костной ткани, обусловленную дефицитом эсторгенов у мышей, регулируя RANKL/OPG соотношение [183]. В наблюдениях *in vivo* отмечено, что оментин-1 восстанавливал минеральную плотность костной ткани у овариэктомированных мышей, повышая концентрацию в плазме крови OPG и понижая содержание RANKL [183]. Способность оментина-1 повышать плотность костной массы в опытах *in vivo*, по мнению авторов, опосредуется не только понижением концентрации в плазме крови RANKL, связанного OPG, но и снижением его экспрессии остеобластными клетками, уменьшением взаимодействия RANKL с тропным к нему рецептором RANK на мембране преостеокласта, что приводит к понижению активности NF- κ B внутриклеточного сигнального пути и нарушению процесса дифференциации преостеобластных клеток, превращение последних в зрелые формы, способные к резорбции костного матрикса. Полученные данные позволили предположить, что оментин-1 выполняет значимую роль в балансе формирования и резорбции костного матрикса, ремоделирования кости и патогенезе развития остеопороза [183, 184]. Попытки объяснения возможной роли оментина-1 при атеросклерозе были основаны на существовании данных о способности последнего изменять баланс OPG и RANKL, разнонаправленно влияющих на процесс кальцификации сосудов [183]. Полагают, что именно во многом благодаря оментину, способному модулировать процесс превращения мо-

ноцитов в макрофаги и пенистые клетки, снижается интенсивность системной и локальной провоспалительной активации, активность развития атеросклероза и метаболических коморбидных состояний. Так, выявлена тесная корреляция между концентрацией оментина и функциональном классом стабильной стенокардии напряжения у пациентов с документированной ИБС, а также тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцениваемой по суммарной величине стеноза последних и общему количеству вовлеченных в процесс артерий [183]. Отмечено, что содержание оментина-1 в плазме крови больных с верифицированным острым коронарным синдромом или стабильной стенокардией существенно понижено в сравнении с контрольной группой. При этом у пациентов с острым коронарным синдромом плазменное содержание оментина-1 достоверно ниже, чем у здоровых и больных с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС [185]. Таким образом, полученные результаты исследования способности оментина-1 оказывать влияние на процесс ремоделирования костной ткани, повышать плотность костного матрикса [186], при одновременном ингибирующем воздействии на механизм кальцификации артерий и развития атеросклероза [185], предполагают дальнейшее углубленное исследование как потенциального препарата с двойным терапевтическим эффектом.

ОДАНАКАТИБ – ИНГИБИТОР ФУНКЦИИ КАТЕПСИНА К

Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП и сопутствующих ему сердечнососудистых осложнений, обусловленных повышенной кальцификацией сосудов, является оданакатиб (МК-0822) – непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК и макрофагов [187]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделирования кости и деградация хряща [25, 188], одновременно вызывая деградацию коллагена интимы артерий, стимулируя разрастание атеросклеротических бляшек и их разрыв [21]. Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [187]. В преclinical экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [189]. 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 – СТХ, 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% [187]. Прием оданакатиба в течение 36 месяцев понижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3%, в поясничном отделе позвоночника на 10,7% [188, 189, 190]. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполняемое с участием 16713 пациентов в 387 исследовательских центрах 40 стран Америки, Европы и Азиатско-тихоокеанского региона, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным остеопорозом, завершено в 2012 году. Успешный международный опыт клинического применения и значительная доказательная база оданакатиба демонстрируют хороший профиль переносимости препарата и высокую клиническую эффективность, свидетельствуют о несомненных перспективах применения оданакатиба для лечения системного ОП. Высокая клиническая эффективность оданакатиба у больных ОП позволило производителю (Merck) получить разрешение Food and Drug Administration (США), European Medicines Agency и Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare на клиническое применение препарата. Одновременно многие исследователи [191, 192, 193], принимая во внимание общность механизмов развития ОП и атеросклероза сосудов, роль катепсина К в становлении этих патологических процессов, указывают на возможность препарата оказывать положительное влияние на эффект атеросклеротического поражения артерий и развитие сердечнососудистых осложнений, сопутствующих ОП, что нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные изучения общности патогенеза атеросклероза и остеопороза позволили открыть новые молекулы-мишени и предопределили возможность поиска таргетных средств – деносуаба, оментина и оданакатиба, для замедления прогрессирования ОП и атеросклероза сосудов, предупреждения развития сердечнососудистых осложнений при ОП, сохранения здоровья и жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fuster V, Kelly B. B., editors. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World. Washington. National Academies Press. 2010, 482 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 Organization; 2009: 290 p.
4. Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks. *Nat.Rev. Rheumatol.* 2011; 7 (1): P. 80–2.
5. Reda A., Bartoletti M.G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects. *BMC Geriatrics.* 2010; 10 (1): P. 71–75.
6. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF World Congress. Osteoporosis Int. 2010; 21 (5): S1- S6.
7. Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat.Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (1): P. 99–6.
8. Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C., Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation *Indian J. Orthop.* 2011; 45 (1): P. 15–22.
9. Mhlen von, D., Allison M., Jassal S.K., Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study *Osteoporosis Int.* 2009; 20 (12):P. 2071–78.
10. Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32 (4): P. 2–5.
11. Celik C., Altuncan S., Yildirim M.O., Akyuz M. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women *Climacteric.* 2010; 13 (3): P. 254–58.
12. Dobnig H., Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway. *J. Clin. Endocrinol.* 2009; 2 (3):P. 12–16.
13. Wright N, Looker A.C., Saag K.G., Curtis J.P., Detzell E.S., Randall S., Dawson-Hughes B.. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (11): P. 2520–26.
14. Ström O., Borgström E., Kanis E., Compston J., Cooper C., McCloskey E. V., Jönsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunistic in the EU. *Arch. Osteoporos.* Springer, 2011, 254 p.
15. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (42): P. 2950–2959.
16. Fuster V. Global burden of cardiovascular disease. Time to implement feasible strategies and to monitor results. *J.Am. College Cardiol.* 2014; 64 (5):P. 520–22.
17. Periard D., Folly A., Meyer M.A., Gautier E., Krieg M.A., Hayoz D. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures. *Rev.Med. Suisse.* 2010; 6 (271): P. 2200–3.
18. Tabas I., Garcia-Cardena G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis *J. Cell Biol.* 2015; 209 (1): P. 13–22.
19. Manduteanu I., Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *L. Cell Mol.Med.* 2012; 16 (9): P. 1978–90.
20. Bai L., Lutgens E., Heeneman S. Cathepsins in atherosclerosis. In. *Atherosclerosis: molecular and cellular mechanisms.* Eds.S. J. George, J. Johnson. Wiley-Blackwell, 2010. P. 173–91.
21. Lutgens S.P. M., Cleutjens K.B. J. M., Daelmen M.J. A. P., Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J.* 2007; 21 (12): P. 3029–41.
22. Boonen S., Rosenberg E., Claessens F., Van der Schueren D., Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr. Osteoporosis Rep.* 2012; 10 (1): P. 73–79.
23. Langdahl B.L. New treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Sarcopenia* 2015; 1 (1): P. 4–21.
24. Costa A.G., Cusano N.E., Silva B.C., Cremers S., Bilezikian J.P. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nature Rev. Rheumatol.* 2011; 7 (8): P. 447–56.
25. Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation in new frontiers // *Biochem. Biophys. Acta.* 2012; 1824 (1): P. 68–88.
26. Brömme D., Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects// *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2009. Vol. 18, N5. P. 585–600.
27. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5 (1): P. 49–56.
28. Crockett J.C., Rogers M.J., Coxon F.P., Hocking L.J., Helfrich M.H. Bone remodeling at a glance. *J. Cell. Sci.* 2011; 124 (7): P. 991–98.
29. Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis. *Clin.Exp. Pathol.* 2011; 10 (2): P. 146–53.
30. Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A., Tuck S.P., Varanasi S.S. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61 (5): P. 577–87.
31. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (33): P. 25103–108.
32. Jensen E.D., Gopalakrishnan R., Westendorf J.J. Regulation of gene expression in osteoblasts. *Biofactors* 2010; 36 (1): P. 25–32.
33. Fakhry M., Hamade E., Bardan B., Buchet R., Magne D. Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation toward osteoblasts. *World J. Stem. Cells* 2013; 5 (4):P. 136–48.
34. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2. *Osteoimmunology.* 2010; 658 (1): P. 43–9.
35. Wojtowicz A.M., Templeman K.L., Hutmacher D.W., Guldberg R.E., Garcia A.J. RUNX2 overexpression in bone marrow stromal cells accelerates

- bone formation in critical-sized femoral defects. *Tissue Engineering. Part A.* 2010; 16 (9): P. 2795- 2808.
36. Tu Q., Zhang J., James L., Dickson J., Tang J., Yang P., Chen L. Cbfa1/Runx² – deficiency delays bone wound healing and locally delivered Cbfa1/Runx² promotes bone repair in animal models. *Wound Repair Regen* 2007; 15 (3): P. 404–412.
37. James A.W., Review of signaling pathways governing MCS osteogenic and adipogenic differentiation. *Scientifica* 2013; 2013. Article ID 684736, 17 p.
38. Martin J.W., Zielenska M., Stein G.S., Van Wijnen A.J., Squire J.A. The role of RUNX2 in osteosarcoma oncogenesis. *Sarcoma* 2011; 2011. Article ID 282745, 13 p.
39. Zhu F., Friedman M.S., Luo W., Woolf P., Hankenson K.D. The transcription factor Osterix (SP7) regulates BMP6-induced human osteoblast differentiation. *J. Cell Physiol.* 2012; 227 (6):P. 2677–85.
40. Kirkham G.R., Cartmell S.H. Genes and proteins involved in the regulation of osteogenesis. In: *Topics in tissue engineering* Eds.N. Ashammakhi, R. Reis, E. Chiellini. Raven PressVol. 3, 2007. P. 1–22.
41. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res.* 2010; 339 (2): P. 189–95.
42. Van Blitterswijk C.A., De Boer J. *Tissue engineering. Second edition.* N. Y: Academic Press. 2015. 839 p.
43. Kini U., Nandeesh B.N. Physiology of bone formation, remodeling and metabolism. Radionuclide and hybrid bone imaging. Eds.I. Fogelman, G. Gnanasegaran, H. van der Wall. Springer-Verlag, Heidelberg, 2012. P. 29–57.
44. Parra-Torres A.Y., Valdes-Flores M., Orozco L., Valazquez-Cruz R. Molecular aspects of bone remodeling. In: *Topics in osteoporosis.* Valdes-Flores M., ed. INTECH, 2013; P. 1–27..
45. Gordon J.A. R., Tye C.E., Sampaio A.V., Underhill T.M., Hunder G.K., Goldberg H.A. Bone sialoprotein expression enhances osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *Bone* 2007; 41 (5): P. 462–73.
46. Malval L., Wade-Gueye N.M., Boudiffa M., Fei J., Zingibi R., Chen F., Laroche N., Rouse J.P., Burt-Pichart B., Duboeuf F., Boivin C., Jurdic P., Lafage-Proust M.H., Amedee J., Vico L., Rosmant J., Aubin J.E. Bone sialoprotein plays a functional role in bone formation and osteoclastogenesis. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (5): P. 1145–53.
47. Jacques C., Gooset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1RA in joint inflammation and cartilage degradation. In: *Interleukins, vitamins and hormones. Advances in research and application.* Ed. Litwack G.N. Y.:Academic Press, 2012. P. 372–98.
48. Tseng W., Lu J., Bishop G.A., Watson G.A., Sage A.P., Demer L., Tintut Y. Regulation of interleukin-6 expression in osteoblasts by oxidized phospholipids. *J. Lipid Res.* 2010; 51 (10): P. 1010–16.
49. Lombardi G., Di Somma C., Rubino M., Faggiano A., Vuolo L., Guerra E., Contraldi P., Savastano S., Colao A. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J. Endocrinol. Invest.* 2011; 37 (7): P. 18–22.
50. Takahashi N., Udagawa N., Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoblast. *Bone Key Rep.* 2014; 3 (493): P. doi 10.1038.
51. Almedia M., Iyer S., Martin-Millan M., Bartell S.M., Han L., Ambrogini E., Onal M., Xiong J., Weinstein R.S., Jilka R.L., O'Brien C.A., Manolagas S. C, Estrogen receptor- α signaling progenitors stimulates cortical bone accrual. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (1): P. 394–404.
52. Soysa N.S., Alles N., Aoki K., Ohya K. Osteoclast formation and differentiation: an overview. *J. Med. Dent. Sci.* 2012; 59 (1): P. 65–74.
53. Perez-Sayans M., Samoza-Martin J.M., Barros-Anqueira F., Rey J.M., Garcia-Garcia A. RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis. *Oral Surg. Oral Med.* 2010; 109 (5): P. 679–86.
54. Weitzmann N.M. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica* 2013; 2013. Article ID 125705, 29 p
55. Kohli S.S., Kohli V.S. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implication. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (3): P. 175–81.
56. Sims N.A., Martin T.J. Coupling the activates of bone formation and resorption: a multitude of signal within the basic multicellular unit. *Bone Key Rep.* 2014; 3 (481): Article doi: 10.1038.
57. Kasagi S., Chen W. TGF-beta 1 on osteoimmunology and the bone compaunet cells. *Cell Biosci.* 2013; 8 (4): P. Article doi: 10.1186.
58. Lee M.S., Kim H.S., Yeon T., Choi S.W., Chung C.H., Kwak H.B., Oh J. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. *J. Immunol.* 2009; 183 (5): P. 3390–99
59. Nelson C.A., Warren J.T., Wang M.W. H., Teitelbaum S.L., Fremont D.H. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor. *Structure* 2012; 20 (11): P. 1971–82.
60. Tat S.K., Pelletier J.P., Lajeunesse D., Fahmi H., Lavigne M., Martel-Pelletier J. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kB (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblast is an indicator oft he metabolic state of these disease cells. *Clin. Exptl. Reumatol.* 2008; 26 (4): P. 295–304.
61. Pangrazio A., Cassani B., Guerrini M.M., Crockett J.C., Marrella V., Zammataro I., Strina D., Schulz A., Schlack C., Kornak U., Mellis D.J., Duthie A., Hel-

- frich M.H., Durandy A., Noshous D., Vellodi A., Chiesa R., Veys P. RANKL-dependent autosomal recessive osteopetrosis: characterization of five new cases with novel mutation. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 23 (2): P. 342–54.
62. Iacono L.N., Blair H.C., Poliani P.L., Marrella V., Ficara F., Cassani B., Facchetti F., Fontana E., Guerriani M.M., Traggiani E., Schena F., Paulis M., Mantero S., Inforzato A. Osteopetrosis rescue upon RANKL administration to RANKL (-/-) mice: a new therapy for human RANKL-dependent ARO. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (12): P. 2501–10.
63. Hodge J.M., Collier F.M., Pavlos N.J., Kirkland M.A., Nicholson G.C. M-CSF potently augments RANKL-induced receptor activation in mature human osteoclasts. *PLOS one* 2011; 6 (6): E 21462.
64. Darnay B.G., Besse A., Poblenz A., Lamothe B., Jacoby J.J. TRAFs in RANKL signaling. In: *NF receptor associated factors (TRAFs)*. Ed. H. A. O. Wu. Landes Bioscience a. Springer Science. 2007; P. 152–159.
65. Lin F.T., Lin V.Y., Lin V.T. G., Lin W.C. TRIP6 antagonized the recruitment of A20 and CYLD to TRAF6 to promote the LPA2 receptor-mediated TRAF6 activation. *Cell Discovery* 2016; 2 (2016): Article 15048, doi: 10.1038.
66. Boyce B.F., Xing L. Biology of RANK. RANKL and osteoprotegerin. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (1): P. 51.
67. Boyce B.F., Rosenberg E., De Papp A.E., Duong L. The osteoblast, bone remodeling, and treatment of metabolic bone disease. *Eur.J. Clin. Invest.* 2012; 42 (12): P. 1332–41.
68. Labovsky V., Vallone V.B. F., Martinez L.M., Otaegui J., Chasseing N.A. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, stromal cell-derived factor-1 and their receptors in epithelial metastatic breast cancer cell lines. *Cancer Cell Internat.* 2012; 2012 (12): 29 doi:10.1186.
69. Yeung R.S. M. Osteoprotegerin/Osteoprotegerin ligand family: role in inflammation and bone loss. *J. Rheumatol.* 2009; 31 (5): P. 844–46.
70. Kuroyanagi G., Otsuka T., Yamamoto N., Matsushima-Nishiwaki R., Nakakami A., Mizutani J., Kozawa O., Tokuda H. Down-regulation by resveratrol of basic fibroblast growth factor-stimulated osteoprotegerin synthesis through suppression of Akt in osteoblasts. *Int.J. Mol. Sci.* 2014; 15 (10): P. 17886–900.
71. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANKL-osteoprotegerin (OPG) system and growth factors. *Crimean J. Exptl. Clin. Med.* 2013; 3 (1-2): P. 36–43.
72. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissue (review). *Mol.Med. Rep.* 2015; 11 (5): P. 3212–18.
73. Pietschniann P., Mechtcheriakova D., Mechtcheriakova A., Föger-Samwald U., Ellinger I. Immunology of osteoporosis (a mini-review). *Gerontology* 2016; 62 (2): P. 128–37.
74. Van Compenhout A., Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (2): P. 321–29
75. McManus S., Chamoux E., Bisson M., Roux S. Modulation of tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors in a human osteoclast model in vitro. *Apoptosis* 2012; 17 (2): P. 121–31.
76. Sandra F., Hendarmin L., Nakamura S. Osteoprotegerin (OPG) binds with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) suppression of TRAIL-induced apoptosis in ameloblastomas. *Oral Oncol* 2006; 42 (4): P. 415–20.
77. Walsh M.C., Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone and beyond. *Front Immunol.* 2014; 14 (3): P. 251–63.
78. Grigoropoulou P., Eleftheriadou I., Zoupas C., Tentolouris N. The role of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Curr.Med. Chem.* 2011; 18 (31): P. 4813–19.
79. Benslimane- Ahmim Z., Heymann D., Dizier B., Lokaiczky A., Brion R., Laurendeau I., Bieche I., Smadia D.M., Galy-Fauroux I., Collic-Jouault S., Fischer A.M., Boisson-Vidal C. Osteoprotegerin, a new actor in vasculogenesis, stimulates endothelial colony-forming cells properties. *J. Thromb. Haemostat.* 2011; 9 (4): P. 834–43.
80. Wright H.L., McCarthy H. S., Middleton J., Marshall M.I. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr.Rev. Musculoskelet. Med.* 2009; 2 (1): P. 56–64.
81. Kelesidis T., Currier J.S., Yang O.O., Brown T.T. Role RANKL-RANK/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection. *AIDS Rev.* 2014; 16 (3): P. 123–33.
82. Sagalovsky S., Richter T. Pathophysiological entity of cellulomolecular mechanisms of development of osteoporosis and atherosclerosis of vessels. *Int.Med. J.* 2012; 18 (4): P. 71–78.
83. Stevenson J.C. *New techniques in metabolic bone disease*. Wright, London. 2013. 315 p.
84. Kleinhaus C., Schmid F.F., Schmid F.V., Kluger P.J. Comparison of osteoclastogenesis and resorption activity of human osteoclasts on tissue culture polystyrene and on natural extracellular bone matrix in 2D and 3D. *J. Biotech.* 2015; 205 (2): P. 101–10.
85. Zou W., Teitelbaum S.L. Integrins, growth factors, and the osteoclast cytoskeleton. *Ann.N. Y.Acad.Sci.* 2010; 1192: P. 27–31.
86. Lowin T., Straub R.H. Integrins and their ligands in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Therapy* 2011; 13: P. 244–56.
87. Florencio-Silva R., Da Silva Sasso G.R., Sasso-Cerri E, Simones M.J., Cerri P.S. Biology of bone tissue:

- structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: Article ID 421746, 17 p.
88. Boyce B.F., Yao Z., Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition bone resorption. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19 (3): P. 171–80.
89. Ross P.F. Osteoclast biology and bone resorption In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Eds. C. J. Rosen, P.F. Ross. 7 nd ed. ASBMR, 2013; P. 16–22.
90. Schaller S., Henriksen K., Sørensen M.G., Karsdal M.A. The role of chloride channels in osteoclasts: CIC-7 as a target for osteoporosis treatment. *Drug News Perspect* 2005; 18 (8): P489–95.
91. Hall B.K. Bones and cartilage: development and evolutionary skeletal biology. Second edition, Acad. Press, 2015; 869 p.
92. Heinz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: Article ID 615486, 10 p.
93. Margolis D.S., Szivek J.A., Lai L.W., Lien Y.H. H. Phenotypic characteristics of bone in carbonic anhydrase II-deficient mice. *Calcif. Tissue Int.* 2008; 82 (1): P. 66–76.
94. Qin A., Cheng T.S., Pavlos N.J., Lin Z., Dai K.R., Zheng M.H.. V-ATPases in osteoclasts: structure, function and potential inhibitors of bone resorption. *Int.J. Biochem.Cell.Biol.* 2012; 44 (9): P. 1422–35.
95. Holliday S.L. Vacuolar H⁺-ATPase: an essential multitasking enzyme in physiology and pathophysiology. *New J.Sci.* 2014; 2014: Article ID 675430, 21 p.
96. Blair H.C., Simonet S., Lacey D.I., Zaidi M. Osteoclast biology. In: *Fundamentals of osteoporosis*; Eds. R. Marcus, D. Feldman, D. Nelson, C.J. Rosen. Acad. Press, 2010; P. 113–30.
97. Shinohara C., Yamashita K., Matsuo T., Kitamura S S., Kawano F. Effects of carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide (AZ) in osteoclasts and bone structure. *J. Hard Tissue Biol.* 2007; 2007 (1): P. 115–23.
98. Henriksen K., Sørensen M.G., Jensen V.K., Dziewiel M.H., Nosiean O., Karsdal M.A. Ion transporters involved in acidification of the resorption lacuna in osteoclasts. *Calcif. Tissue Int.* 2008; 83 (3): P. 230–42.
99. Morethson P. Extracellular fluid flow and chloride content modulate H⁺ transport by osteoclasts. *BMC Cell Biol.* 2015; 16 (1): P. 20–27.
100. Duong L.T. Inhibition of cathepsin K: blocking osteoclast bone resorption and more. *IBMS Bone Key* 2013; 2013: Article 396.
101. Wilson S.R., Peters C., Saftig P., Brömme D. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (4): P. 2584–92.
102. Brömme D., Wilson S. Role of cysteine cathepsins in extracellular proteolysis. In: *Extracellular matrix degradation.* Eds. W. C. Parks, R.P. Mecham. Springer, Heidelberg, 2011; P. 23–52.
103. Duong L.T. Therapeutic inhibition of cathepsin K-reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bone Key Rep.* 2012; 1: Article 67.
104. Brömme D. Bone remodeling: cathepsin K in collagen turnover. In: *Matrix proteasomes in health and disease.* Ed. N. Behrendt. Wiley-VCH. 2012; P. 74–92.
105. Hayman A.R. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy // *Autoimmunity.* 2008. Vol. 41, N3. P. 218–23.
106. Blumer M.J. F., Hausott B., Schwarzer C., Nayman A.R., Stempel J., Fritsch H. Role of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in long bone development. *Mechanisms Development.* 2012; 129 (5-8): P. 162–76.
107. O'Rourke C., Shelton G., Hutcheson J.D., Burke M.F., Martyn T., Thayer T.E., Shakartzi H.R., Buswell M.D., Tainsh R.E., Yu B., Baqchi A., Rhee D.K., Wu C. Calcification of vascular smooth muscle cells and imaging of aortic calcification and inflammation. *J. Vis. Exp.* 2016; 111: P. e. 54017.
108. Lanzer P., Boehm M., Sorribas V., Thiriet M., Janzen J., Zeller T., St. Hilaire C., Shanahan C. Medial vascular calcification revised: review and perspectives. *Eur. Heart J.* 2014; 163: P. 1515–25.
109. Ferreira C., Ziegler S., Gahl W. Generalized arterial calcification of infancy. In: *Gene Reviews.* Eds. R. A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger. Seattle, WA. 1993–2015. P. 25–36.
110. Nitschke I., Baujat G., Botschen U., Witkamp T., Du Moulin M., Stella J., Le Merrer M., Guest G., Lambot K., Tazaroute-Pinturier M.F., Chassaing N., Roche O. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am.J. Human Gen.* 2012; 90 (1): P. 25–39.
111. Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V., Reutelingspreger C., Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (1): P. 31–39.
112. Dolzhenko A.T., Richter T., Sagalovsky S. Role of nuclear factor (NF- κ B) protein in atherosclerosis and diabetes: a potential therapeutic target. *Probl. Endocrinol. Pathol.* 2015; 54 (4): P. 87–104.
113. Pajak A., Kozela M. Cardiovascular disease in Central and East Europe. *Public Health Rev.* 2012; 33 (2): P. 416–35.
114. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur. Heart J.* 2015; 35 (5): P. 2950–59.
115. Huang C.L., Wu I.H., Wu Y.W., Hwang J.J., Wang S.S., Chen W.J., Lee W.J., Yang W.S. Association of lower extremity arterial calcification with amputation and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. *PLoS One.* 2014; 9 (2): P. e 90201.
116. Zhu D., Mackenzie N.C. W., Farguharson C., MacRoe V.E. Mechanisms and clinical consequences

of vascular calcification. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2012; 3 (1): P. 95–110.

117. Sage A.P., Tintut J., Demer L.L. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat.Rev. Cardiol.* 2010; 7 (9): P. 528–36.

118. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Acute coronary syndromes compendium. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Res.* 2014; 114 (12): P. 1852–66.

119. Kanwar S.S., Stone G.W., Singh M., Wirmani R., Olin J., Akasaka T., Narula J. Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (5): P. 257–65.

120. Angelovich T., Hearps A.C., Jaworowski A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2015; 93 (7): P. 683–93.

121. Buckley M.L., Ramji D.P. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1857 (7): P. 1498–1510.

122. Thompson B., Towler D.A. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nature Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (9): P. 529–43.

123. Cecelja M., Chowieńczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Disease.* 2012; 1 (4): P. 11–21.

124. D'Amelio P., Isaia C., Isaja G. C. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32 (4): P. 6–9.

125. Papadopouli A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol. Histopathol.* 2008; 23 (4): P. 497–506.

126. Byon C.H., Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: the link between bone and vasculature. *Curr. Osteoporosis Rep.* 2015; 13 (4): P. 206–15.

127. Kapelouzou A., Tsourelis L., Kaklamanis L, Kostakis A., Cokkinos D.V. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Global Cardiol. Sci Pract.* 2015; 49: P. 1–16.

128. Lee S.H., Choi Y. Communication between the skeletal and immune systems. *Osteoporosis Sarcopenia* 2015; 1 (2): P. 81–91.

129. Heymann M.F., Herisson F., Davaine J.M., Charrier C., Battaglia S., Passuti N., Lambert G., Goueffic Y., Heymann D. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcification of the atheromatous plaque: comparison between carotid and femoral beds. *Cytokine.* 2012; 58 (2): P. 300–6.

130. Kiechl S., Werner P., Knoflach M., Furtner M., Willeit Y., Schett G.. The osteoprotegerin / RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4 (6): P. 801–11.

131. Nakamichi Y., Udagawa N., Kobayashi Y., Nakamura M., Yamamoto Y., Yamashita T., Mizoguchi T., Sato M., Mogi M., Penninger J.M., Takahashi N. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF- κ B ligand derived from osteoblasts. *J. Immunol.* 2007; 178 (1): P. 192–200.

132. Zhou S., Fang X., Xin H., Li w., Qiu H., Guan S. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jk/Msx² signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8 (7): P. e68987.

133. Liberman M., Pesaro A.E. P., Carmo L.S., Serrano C.V. Vascular calcification: pathophysiology and clinical implications. *Einstein (Sao Paulo)* 2013; 11 (3): P. 376–82.

134. De Ciriza P.C., Lawrie A., Varo N. Osteoprotegerin in cardiometabolic disorders. *Int.J. Endocrinol.* 2015; 2015: Article ID564934., 15 p.

135. Byon C.H., Sun Y., Chen J., Yuan K., Mao X., Heath J.M., Anderson P.G., Tintut Y., Demer L.L., Wang D., Chen Y. RUNX2-upregulated RANKL in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 36 (6): P. 1387–96.

136. Panizo S., Cardus A., Encinas M., Parisi E., Valcheva P., Lopez-Ongil S., Coll B., Fernandez E., Valdiviolsó J.M. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circulation Res.* 2009; 104 (9): P. 1041–48.

137. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A.. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J.Am. Cell Cardiol.* 2010; 55 (19): P. 2049–61.

138. Wasilewska A., Rybi-Szuminska A., Zoch-Zwierz W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. *Pediatric Nephrol.* 2010; 25 (10): P. 2067–75.

139. Pardoli E., Ten Dijke P. TGF- β signaling and cardiovascular disease. *Int.J. Biol. Sci.* 2012; 8 (2): P. 195–213.

140. Deuell K.A., Callegari A., Giachelli C.M., Rosenfeld M.E., Scatena M. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence of IL-6 and TNF- α . *J. Vasc. Res.* 2012; 49 (6): P. 510–21.

141. Di Bartolo B.A., Kavurma M.M. Regulation and function of RANKL in arterial calcification. *Curr. Pharm. Res.* 2014; 20 (37): P. 5853–61.

142. Demer L.L., Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation.* 2008; 117 (22): P. 2938–48.

143. Caidahl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.* 2010; 30 (9): P. 1684–86.

144. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Massaro J.M., Lipinska I., Keaney J.F., Rong J., Corey D., Hoffmann U.,

- Fox C.S., Vasan R.S., Benjamin E.J., O'Donnell C., Kathiresan S. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (9): P. 1849–54.
145. Vik A., Mathiesen E., Brox J., Hansen J.B. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease, and mortality in a general population: the Tromsø Study. *J. Thromb. Haemostatic.* 2011; 9 (4): P. 638–44.
146. Bennet B.J., Scatena M., Kirk E.A., Rattazzi M., Varon R.M., Averill M., Schwartz S.M., Giachelli C.M., Rosenfeld M.E. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (9): P. 2117–24.
147. Ren M.J., Sui S.J., Zhang Y. et al. Increased plasma osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of acute coronary syndrome. *Acta Cardiol.* 2008; 63 (5):615–622.
148. Zauli G., Rimondi E., Nicolini V., Melloni E., Celeghini C., Secchiero P. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) blocks osteoclastic differentiation induced by RANKL plus M-CSF. *Blood* 2004; 104 (7):2044–50.
149. Morony S., Tintut J., Zhang Z., Cattley R.C., Van G., Dwyer D., Stolina M., Kostenuik P.J., Demmer L.L. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in Id1^{-/-} mice. *Circulation.* 2008; 117 (3): P. 411–20.
150. Özkök A., Caliskan Y., Sakaci T., Erten G., Karahan G., Ozel A., Unsal A., Yildiz A. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (6): P. 965–73.
151. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N., Papa A., Lang T.F., Sirlin C., Gapstur S.M., Ouyang P., Carr J.J., Crigui M.H. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (2): P. 186–94.
152. Song S.O., Park K.-W., Yoo S.-H., Koh W.J., Kang B.S., Kim T.H., Kim H.J., Cho Y.H., Cho D.K., Kim S.H. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol. Metab.* 2012; 27 (1): P. 39–44.
153. Naves M., Rodriguez-Garcia M., Diaz-Lopez J.B., Gomez-Alonso C., Cannata-Andia J.B. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (8): P. 1161–66.
154. Sagalovsky S., Richter T. Link between serum osteoprotegerin, receptor activator nuclear kappa B ligand levels, coronary artery calcification and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. *Exptl. Clin. Physiol. Biochem.* 2013; 61 (1.): P. 52–6.
155. Demir P., Erdenen F., Aral H., Emre T., Kose S., Altunoglu E., Dolgun A., Inal B.B., Turkmen A. Serum osteoprotegerin levels with cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 2016: Article: doi. 10.1002.
156. Samokhin A.O., Lythgo P.A., Gautier J.Y., Percival M.D., Brömme D. Pharmacological inhibition of cathepsin S decreases atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 56 (1): P. 98–105.
157. Izumi Y., Hayashi M., Morimoto R., Cheng X.W., Wu H., Ishii H., Yasuda Y., Yoshikawa D., Izawa H., Matzuo S., Oiso Y., Murohara T. Impact of circulating cathepsin K on the coronary calcification and the clinical outcome in chronic kidney disease patients. *Heart and Vessels* 2016; 31 (1): P. 6–14.
158. Guo J., Bot I., De Nooijer R., Hofman S.T., Stroup G.B., Biessen E.A., Benson G.M., Groot P.H., Van Eck M., Van Berkel T.J. Leucocyte cathepsin K affects atherosclerotic lesion composition and bone mineral density in low-density apoprotein receptor deficient mice. *Cardiovasc. Res.* 2009; 81 (3): P. 278–85.
159. Barascuk N., Skjöt-Arkil H., Register T.C., Register T.C., Larsen L., Byrjalsen I., Christiansen C., Karsdal M.A. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovasc. Disorders.* 2010; 10 (1): P. 1–9.
160. Mackey L.C., Homeister J.W. Targeted moleculartherapeutics for atherosclerosis. In: *Atherosclerosis: risks, mechanisms and therapie. Rds.H. Wang., C. Patterson.* First edition. John Wiley Inc. 2015. P. 533–44.
161. Sjöberg S., Shi G.P. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis and abnormal aneurysm. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2011; 9 (2): P. 138–47.
162. Li X., Li Y., Jin D., Cui L., Li X., Rei Y., Jiang H., Zhao H., Yang G., Zhu E., Nun Y., Cheng X. Increase serum cathepsin K. in patient with coronary artery disease. *Younsei Med. J.* 2014; 55 (4): P. 912–9.
163. Cheng X.W., Kikuchi R., Ishii H., Yoshikawa D., Hu L., Takahashi R., Shibata R., Ikeda N., Kuzuya M., Okumara K., Murohara T. Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 228 (1): P. 211–16.
164. Hua Y., Nair S. Proteases in cardiometabolic diseases: pathophysiology, molecular mechanisms and clinical application. *Biochem. Biophys. Acta Mol. Basis Disease.* 2015; 1852 (2): P. 195–208.
165. Hofnagel O., Robenek H. Cathepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability/ *Cardiovasc Res* 2008;81 (2): P. 242–3.
166. Cheng X.W., Shi G.P., Kuzuya M., Sasaki T., Okumara K., Murohara T. Role for cysteine protease cathepsins in heart disease. Focus on biology and mechanisms with clinical implication. *Circulation* 2012; 125 (12): P. 1551–62.

167. Samokhin A.O., Brömme D. Role of cathepsin K, L and S in blood vessel remodeling. In: Aneurysmal disease of the thoracic and abdominal aorta. Editor R. Bush. 2011. Intech Eur., Croatia, P. 193–210.
168. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162). *Clin. Calcium*. 2011; 21 (1): P. 46–53.
169. Varenna M., Gatti D. The role of RANKL-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Reumatismo*. 2010; 62 (3): P. 163–71.
170. Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (12): P. 2807–12.
171. Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Aging*. 2011; 28 (1): P. 63–82.
172. Baron R., Ferrari S., Russel R.G. G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48 (4): P. 677–92.
173. Yuan L.Q., Zhu J.H., Wang H.W. RANKL is a downstream mediator for insulin-induced osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011; 6 (12): P. e29037.
174. Tintut Y., Abedin M., Cho J., Choe A., Lim J., Demer L.L. Regulation of RANKL-induced osteoclastic differentiation by vascular cells. *J. Med. Cell Cardiol.* 2005; 39 (2): P. 389–93.
175. Samelson E.J., Miller P.D., Christiansen C., Daizadeh N.S., Grazette L., Anthony M.S., Egbuna O., Wang A., Siddhanti S.R., Cheung A.M., Franchimont N., Kiel D.P. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (2): P. 450–57.
176. Helas S., Goettsch C., Schoppet M., Zeitz U., Hempel U., Morawietz H., Kostenuik P.J., Erben R.G., Hofbauer L.C. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Amer. J. Pathol.* 2009; 175 (2): P. 473–78.
177. Lerman D.A., Prasad S., Alotti N. Denosumab could be a potential inhibitor of vascular interstitial cells calcification in vitro. *Int. J. Cardiovasc. Res.* 2016; 5 (1): P. 1–7.
178. Dimitrow P.P. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Polskie Arch. Med.* 2016; 126 (3): P. 121–23.
179. University of Edinburgh. Study investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on the progression of calcific aortic stenosis (SALTIRE II). 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NOT02132026>. Accessed May 27, 2015.
180. Zhou J.Y., Chan L., Zhou S.W. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014; 12 (1): P. 236–43.
181. Duan X., Yuan M., Ma Y. Effect and mechanism of omentin on the differentiation of osteoblasts into calcifying vascular smooth muscle cells. *Chinese J. Osteoporosis*. 2015; 21 (3): P. 269–74.
182. Duan X.Y., Xie O.L., Ma Y.L., Tang S.Y. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids*. 2011; 41 (5): P. 1223–31.
183. Xie H., Xie P.L., Wu X.P., Chen S.M., Zhou H.D., Yuan L.Q., Sheng Z.F., Tang S.Y., Luo X.H., Liao E.Y. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc. Res.* 2011; 92 (2): P. 296–306.
184. Hiromatsu-Ito M., Shbata R., Ohashi K. et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc. Res.* 2016; 110 (1): 107–117.
185. Stejskal D., Vaclavik J., Smekal A., Svobodova G., Richterova R., Svestak M. Omentin-1 levels in patients with premature coronary disease, metabolic syndrome and healthy controls. Short communication. *Biomed. Pap. Med.* 2016; 160 (1): P. 1–3.
186. Liu Y., Song C.Y., Wu S.S., Liang Q.H., Yuan L.Q., Liao E.Y. Novel adipokines and bone metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: Article ID 895045.
187. Bone H.G., Dempster D.W., Eisman J.A., Greenspan S.L., McClung R. M., Nakamura T., Papapoulos S., Shin W.J., Rybik-Felglin A., Santora A.C., Verbruggen N., Leung A.T., Lombardi A. Olanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristic of LOFT, the long-term olanacatib fracture trial. *Osteoporosis Int.* 2015; 26 (2): P. 699–21.
188. Bonnick S., DeVilliers T., Odio A., Palacios S., Chapurlat R., Da Silva C., Scott B.B., Le Bailly De Tillegem C., Leung A.T., Gurner D. Effects of olanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 93 (12): P. 4727–35.
189. Langdahl B.L. New treatments of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2015; 1 (1): P. 4–21.
190. Lin T., Wang C., Cai X.Z., Zhao X., Shi M.M., Ying Z.M., Yuan F.Z., Guo C., Yan S.G. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (4): P. 399–408.
191. Silöos M., Ben Aissa M., Thatcher G.R. J. Cysteine proteases as therapeutic targets: does selectivity matter? A systematic review of calpain and cathepsin inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2015; 5 (6): P. 506–19.
192. Podgorski I. Future of anticathepsin K drugs: dualtherapy for skeletal disease and atherosclerosis. *Future Med. Chem.* 2009; 1 (1): P. 21–31.
193. Patent EP1841730A1 (USA). Cathepsin K inhibitors and atherosclerosis / M.D. Persival, publication 10.10.2007

**ATHEROSCLEROSIS, VASCULAR CALCIFICATION
AND BONE LOSS (OSTEOPOROSIS): COMMON PATHOPHYSIOLOGICAL
MECHANISMS DEVELOPMENT OF THE DISEASES
AND RESEARCH NOVEL DRUGS FOR DUAL THERAPY**

Dolzhenko A. ¹, Richter T. ², Sagalovsky S. ³

¹*Biomedical Research Unit, Institute of Molecular Medicine Martin-Luther University
Halle-Wittenberg, Heinrich-Damerow-Straße 1, ZAMED 06112 Halle, Germany
at.dolzhenko@gmail.com*

²*Department of Cardiology Clinic Median, Parkstraße 4, 04651 Bad Lausick, Germany
thomas.richter@kliniken-median.de*

³*Department of Orthopedics Clinic Median, Parkstraße 4, 04651 Bad Lausick; Germany
s.sagalovsky@gmail.com*

Atherosclerosis and osteoporosis are public health problems, with several epidemiological links, and they might be related to each other in terms of pathogenesis and therapeutic agents. The correlation between atherosclerosis and osteoporosis is being established by studies of the underlying pathophysiological mechanisms, which seem to coincide in many biochemical pathways, and of the risk factors for vascular disease, which have also been associated with a higher incidence of low bone mineral density. Many experiments showing that the receptor activator of NF- κ B (RANK), its ligand (RANKL), and the decoy osteoprotegerin receptor (OPG) are essential, central regulators of bone metabolism were significant turning points in our understanding of bone disease. Moreover, one emerging area in vascular biology involves the RANKL-RANK-OPG system, molecules of the tumor necrosis factor-related family recently discovered to be critical regulators of vessels calcification process. Animal and human studies results confirm the RANKL-RANK-OPG role in pathogenesis of vascular calcification and osteoporosis. Thus, these molecules may play a central role in regulation the development of vascular calcification coincident with declines in skeletal mineralization. Understanding cellular and molecular mechanisms of vascular calcification and osteoporosis may potentially lead to therapeutic opportunities for treating people with osteoporosis and cardiovascular diseases.

Keywords: *atherosclerosis, osteoporosis, common mechanisms, RANKL-RANK-OPG system, cathepsin K, denosumab, odanacatib.*

*Статья поступила 11 сентября 2016 г.
Принята в печать 21 ноября 2016 г.*