

Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани

И.С. Дыдыкина, Е.С. Веткова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Дыдыкина Ирина Степановна
dydykina_is@mail.ru

Contact: Irina Stepanovna Dydykina
dydykina_is@mail.ru

Поступила



И.С. Дыдыкина –
старший научный сотрудник
лаборатории по изучению
безопасности антиревматических
препаратов ФГБУ «НИИР
им. В.А. Насоновой» РАМН,
канд.мед. наук



Е.С. Веткова –
клинический ординатор
ФГБУ «НИИР
им. В.А. Насоновой» РАМН

Склеростин – история открытия

Изучение редких генетических заболеваний, таких как склерозирующие дисплазии (склеростеоз, болезнь ван Бухема) позволило выявить чрезвычайно важный сигнальный путь в остеците, благодаря которому происходит процесс регуляции формирования кости. Клинические проявления этих заболеваний в общем схожи; изменения наиболее выражены в костях черепа и характеризуются расширением или утолщением костей лицевого скелета, что приводит к деформации лица, повышению внутричерепного давления, ущемлению черепных нервов [1].

Склеростеоз характеризуется гиперостозом, синдактилией, параличом лицевого нерва, глухотой и отсутствием ногтей, тогда как при болезни ван Бухема кроме гиперостоза и паралича лицевого нерва обращают на себя внимание выдающийся подбородок и высокий лоб пациента. Больные склеростеозом, так же как и лица, гетерозиготные по этому заболеванию, имеют повышенную плотность костей [2]. Дефект, приводящий к склеростеозу, был определен в гене, названном *SOST*, который локализуется в хромосоме 17q12-21 и кодирует белок склеростин [1]. У группы датских пациентов с болезнью ван Бухема мутация в этом гене была определена как 52-kb делеция [3]. В эмбриогенезе мРНК *SOST* экспрессируется во многих тканях, в постнатальном периоде склеростин (СКС) вырабатыва-

ется только остеоцитами, минерализованными гипертрофированными хондроцитами и цементами (дентальными клетками).

По данным биопсии костной ткани, СКС не вырабатывается остеоцитами у больных со склеростеозом и болезнью ван Бухема, так как у них поврежден ген, отвечающий за экспрессию СКС. Добавление экзогенного СКС к остеогенной культуре клеток как мышей, так и человека вызывало уменьшение пролиферации и дифференцировки, а затем и апоптоз остеобластов (ОБ) [3]. В исследовании на мышах с индуцированной мутацией в гене *SOST* (модель склеростеоза у человека) было показано, что, несмотря на отсутствие у них фенотипа, характерного для больных склеростеозом (синдактилия, глухота, отсутствие ногтей, ущемление VII нерва), наблюдались типичные признаки гиперостоза – значительное увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), увеличение кортикального и трабекулярного объемов кости, скорости формирования костной ткани и прочности кости [4].

Механизм действия склеростина

СКС является компонентом семейства гликопротеинов DAN (differential screening-selected gene aberrant in neuroblastoma – дифференцированные скрининг-селективные абберантные гены нейробластомы). Оно включает группу антагонистов активности костных морфогенетических белков (bone

morphogenetic protein — BMP), которые, в свою очередь, индуцируют дифференцировку предшественников ОБ в зрелые ОБ. Следует отметить, что СКС не относят к классическим антагонистам BMP [1, 5].

По данным D.G. Winkler и соавт. [6], СКС подавляет BMP-индуцированное фосфорилирование Smad-белков (посредники BMP-сигнала) [1]. Однако в более позднем исследовании R. L. van Bezooijen и соавт. [7] эти данные не подтвердились. Они доказали, что СКС связывается с рецептором липопротеинов очень низкой плотности 5 (LRP5; основной мембраносвязанный кофактор Wnt сигнального пути), а также с тесно взаимодействующим с ним корецептором LRP6 и таким образом может ингибировать эту сигнальную систему, необходимую для регуляции функции ОБ. Продукты активации Wnt сигнального пути требуются для BMP-индуцированной активации костной щелочной фосфатазы в нескольких клеточных линиях ОБ. Таким образом, СКС оказывает опосредованное влияние на BMP-стимулированное образование костной ткани [7].

Регуляция секреции склеростина

Некоторые локальные и системные факторы могут регулировать экспрессию СКС остеокитами. В исследовании I. Kramar и соавт. [9] было показано, что прерывистое введение паратиреоидного гормона (ПТГ) трансгенным мышам, в геноме которых «присутствовал» человеческий ген *SOST*, вызывало снижение уровня экспрессии продукта этого гена — СКС — на 50%, что соответствовало уровню экспрессии СКС у мышей в норме. Однако по сравнению с контрольной группой обычных мышей у трансгенных мышей не наблюдалось повышения трабекулярного объема костной ткани (BV/TV — Bone Volume/Total Volume), несмотря на снижение уровня СКС. Но при этом у трансгенных мышей наблюдалось повышение гистоморфометрических параметров. N.A. Sims [10] на основании проведенного I. Kramar и соавт. исследования предположила, что полученные данные объясняются, возможно, тем, что при росте и развитии скелета у трансгенных мышей закладывается костная ткань более низкого качества по сравнению с обычными мышами, следовательно, процесс ее резорбции остеокластами (ОК) происходит быстрее, чем у обычных мышей.

Следует отметить, что I. Kramar и соавт. в своем исследовании также представили данные по прерывистому введению ПТГ мышам, в геноме которых «отсутствовал» ген *SOST* (как модель болезни ван Бухема и склеростеоза), при этом было установлено, что даже в 6–8-недельном возрасте у таких мышей трабекулярный объем и трабекулярная плотность костной ткани очень высоки и даже при использовании очень высоких доз и длительном введении ПТГ не было повышения BV/TV и МПКТ. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что прерывистое введение рекомбинантного терипаратида [Human PTH (1-34) — человеческий ПТГ (паратгормон) 1-34] вызывает анаболический эффект, а непрерывное введение ПТГ (1-34) характеризуется в основном катаболическим действием, так как при этом активность процесса резорбции кости выше, чем активность ПТГ-индуцированного остеобластогенеза. Следует отметить, что как в случае прерывистой терапии, так и при постоянном введении ПТГ (1-34) подавлялась экс-

прессия СКС в остеокитах [9]. Более того, проведенные эксперименты на животных, а затем и первые клинические исследования по прерывистому введению ПТГ (1-34) в дозах 20 и 40 мкг подкожно подтвердили гипотезу о том, что ПТГ оказывает анаболический эффект на костную ткань за счет ингибирования экспрессии СКС, а следовательно, усиления остеобластогенеза. С 2002 г. ПТГ (1-34) под названием «терипаратид» («Фортео») разрешен к использованию в США как препарат для лечения остеопороза (ОП). К 2005 г. более 205 тыс. пациентов прошли лечение прерывистыми дозами терипаратида, при этом нежелательные реакции (НР) в виде повышения концентрации кальция в плазме регулировались соответствующим изменением потребления как кальция, так и витамина D. В 2010 г. группа исследователей наблюдала ускорение репарации переломов дистального отдела лучевой кости у женщин в постменопаузе при применении обычных доз терипаратида (20 мкг) — для лечения ОП [11, 12].

Таким образом, ПТГ является ингибитором экспрессии *SOST*, что обуславливает мощный анаболический эффект терипаратида. Помимо ПТГ важную роль в регуляции экспрессии СКС играют эстрогены, причем как у женщин, так и у мужчин. Уровень циркулирующего СКС, а следовательно, и экспрессия его остеокитами снижается под воздействием эстрогенов у лиц обоего пола [13].

Характер влияния глюкокортикоидов (ГК) на экспрессию *SOST* зависит от экспериментальных моделей. *In vitro* дексаметазон подавляет экспрессию *SOST*, в то время как *in vivo* введение мышам преднизолона сопровождалось ее повышением в большеберцовой кости. Полученные данные позволили предположить, что под воздействием ГК (введенных в организм или содержащихся в избыточной концентрации эндогенных ГК при болезни/синдроме Кушинга) экспрессия СКС увеличивается, а следовательно, активность остеобластогенеза, ассоциированного с Wnt каноническим сигнальным путем, снижается и развивается так называемый стероидный ОП. В связи с этим применение анаболической терапии при лечении ГК-индуцированного ОП многие специалисты считают чрезвычайно перспективным [14].

Антитела к склеростину — новый терапевтический подход в лечении остеопороза

Открытие СКС, специфического продукта синтеза остеокитов, и установление его биологической роли как негативного регулятора остеобластогенеза не могли не вызвать интерес с позиции разработки нового терапевтического подхода к лечению ОП.

На сегодняшний день уже созданы гуманизированные моноклональные антитела к СКС (АСКС), действие которых было апробировано на грызунах, нечеловекообразных обезьянах. Проведено первое клиническое испытание этих моноклональных антител у людей [15]. При этом был получен убедительный положительный эффект, и в настоящее время изучение их продолжается.

В эксперименте применение АСКС у овариэктомизированных (ОВЭ) крыс продемонстрировало существенное ускорение процессов формирования кости, повышение костной массы и костной прочности. ОВЭ крысы — широко используемая модель гипогонадного дефицита эстрогенов, который вызывает потерю костной массы, что приво-

дит к развитию ОП, аналогичного постменопаузальному (ПМОП). Эта модель рекомендована Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США для доклинической оценки новых препаратов для лечения ПМОТ.

В соответствии с дизайном цитируемого исследования [16], в 6-месячном возрасте у крыс были удалены оба яичника, затем в течение года они не получали заместительную терапию эстрогенами, а также витамин D и кальций. В результате у этих крыс развился ОП, ассоциированный с дефицитом эстрогенов. В предшествующих публикациях сообщалось, что применение у таких животных антирезорбтивных препаратов [эстрогенов, селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (SERMs), бисфосфонатов] из-за слишком длительно существующего дефицита эстрогенов дает минимальный эффект. В то же время лечение ОБЭ крыс ПТГ обеспечивало повышение формирования костной ткани, увеличение костной массы и МПКТ.

Эффект 5-недельного использования АСКС на модели гипогонадного костного истощения у крыс (ПМОП) оценивался по результатам определения МПКТ с помощью сканирования, гистоморфометрического исследования и тестов прочности кости. Введение АСКС восстанавливало трабекулярную МПКТ и костный объем дистального отдела бедренной кости до уровня, наблюдающегося у интактных крыс.

Эффективность применения АСКС для профилактики потери костной массы также была продемонстрирована у мышей с длительно иммобилизованными конечностями. Ускорение заживления переломов под влиянием АСКС наблюдалось у взрослых крыс с переломами бедренных костей [17].

АСКС применяли у мышей с индуцированным колитом, сопровождающимся потерей костной плотности [18, 19]. Точные механизмы, посредством которых системное воспаление приводит к потере костной массы, не понятны. Предполагают, что фактор некроза опухоли α (ФНО α) подавляет образование ОБ, за счет активации Е3-убиквитин лигазы (Smurf1 — Smad ubiquitin regulatory factor-1) и запускает в зрелых остеобластах процессы апоптоза через сигнальный путь ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [20]. Применение АСКС существенно не повлияло на воспаление кишечника, но обеспечило восстановление костной массы и предупредило дальнейшее разрушение трабекулярной кости, что позволило восстановить ее объем и плотность до уровня здоровых мышей контрольной группы [18].

Гуманизированные СКС-нейтрализующие моноклональные антитела вводились гонадо-интактным самкам мартышек дважды с месячным интервалом по 3, 10 и 30 мг/кг [21]. После введения препарата отмечалось увеличение прочности костей поясничных позвонков в сравнении с особями, не получавшими лечение ($p < 0,05$). Прочность костей оценивали с помощью тестов на компрессию тел III и IV поясничных позвонков. С помощью компьютерной томографии и гистоморфометрического исследования было установлено дозозависимое повышение образования трабекулярной, перистальной, эндокортикальной и интракортикальной костной ткани. Рентгеновская денситометрия показала, что введение АСКС приводит к значительному повышению минерального содержания кости и/или МПКТ

в различных участках скелета (шейке бедра, метафизе лучевой и большеберцовой костей). Кроме того, в группе, получавшей высокие дозы АСКС, обнаружено значительное повышение толщины и прочности трабекулярной костной ткани в поясничных позвонках.

С декабря 2006 г. по июль 2007 г. в США проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование AMG785, моноклональных АСКС, которые вводились однократно, при этом участники были разделены на когорты, получающие различные дозы исследуемого препарата [15].

Участники получали AMG785 или плацебо (ПЛ) — 3:1 — подкожно (в дозе 0,1; 0,3; 1; 3; 5 или 10 мг/кг) или внутривенно (1 или 10 мг/кг). Когорты с подкожным введением препарата получали дозы последовательно. Решение о введении следующей, более высокой, дозы участникам соответствующей когорты принималось исследователями после того, как всем участникам предыдущей когорты, которая должна была получить менее высокую дозу, вводился исследуемый препарат и проводился мониторинг его безопасности в течение >6 сут.

Все 72 добровольца закончили исследование (18 из них получали ПЛ и 54 — AMG785). Из них 56 (14 из группы ПЛ и 42 — AMG785) получали исследуемый препарат подкожно и 16 (4 — ПЛ и 12 — AMG785) — внутривенно. Большинство участников составляли женщины-латиноамериканки.

После введения AMG785 наблюдалось повышение маркеров формирования костной ткани (PINP, костной щелочной фосфатазы и остеокальцина) максимально при введении препарата в дозе 10,0 мг/кг подкожно и 5,0 мг/кг внутривенно. Максимально значимое снижение СТХ (маркера резорбции кости) было при введении 10,0 мг/кг подкожно и 5,0 мг/кг внутривенно.

В сравнении с ПЛ однократное подкожное введение AMG785 повысило МПКТ в поясничных позвонках и бедренной кости во всех когортах. Она измерялась на 29, 57 и 85-й день. Повышение МПКТ было дозозависимым. Самое значительное повышение МПКТ в поясничных позвонках (на 5,3%) и бедренной кости (на 2,8%) наблюдалось на 85-й день в когорте, получавшей препарат в дозе 10,0 мг/кг подкожно. При этом в когорте, получавшей его внутривенно в дозе 5,0 мг/кг, на 85-й день наибольшее повышение МПКТ в поясничных позвонках составило 5,2%, а в бедре — 1,1%.

НР были отмечены у 60% добровольцев, получавших ПЛ, и 64% получавших AMG785 подкожно. При внутривенном введении они зафиксированы у 50 и 25% соответственно. Большинство НР, по мнению исследователей, были умеренными. 58 участников, получавших исследуемый препарат подкожно, часто отмечали НР в виде постинъекционной эритемы кожи, геморрагии в месте инъекции, боли в спине, головной боли, запоров, артралгии, головокружения. Лишь у одного участника, который получал AMG785 в дозе 10,0 мг/кг подкожно, наблюдалось серьезное НР в виде неспецифического гепатита, о чем свидетельствовало увеличение уровней печеночных ферментов начиная с первого дня после введения препарата; тошнота и рвота ночью после введения. Это НР полностью прекратилось на 26-й день. 16 добровольцев, из тех, кто получал исследуемый препарат внутривенно, сообщили лишь о незначительных НР (запоры, головная боль, кашель и приливы).

На сегодняшний день в США существует только один одобренный анаболический агент — терипаратид (ПТГ) для лечения ОП, о котором было сказано выше. Соответственно эффективность исследуемого препарата сравнивалась с лечебным эффектом терипаратида [15]. Повышение уровня маркеров формирования костной ткани в течение месяца после введения одной дозы AMG785 было сопоставимо с эффектом 6-месячного курса лечения терипаратидом. Повышение МПКТ в поясничных позвонках и бедре через 3 мес после однократного введения 10 мг/кг AMG785 подкожно также было сопоставимо с эффектом 6-месячного ежедневного лечения терипаратидом.

Таким образом, ингибирование СКС приводит к значительной активации процессов костного формирования, повышает костную плотность и прочность, при этом мало влияя на процесс резорбции костной ткани.

Циркулирующий склеростин как биомаркер костного метаболизма

В ряде исследований последних лет изучалась сывороточная концентрация (СК) СКС в различных возрастных группах [13, 22]. Она была несколько выше у девочек в препубертате, затем наблюдалась тенденция к ее снижению у лиц обоего пола в течение пубертатного периода. У мальчиков и юношей 12–21 года СК СКС была значительно выше, чем у девочек и девушек соответствующего возраста. Отмечена небольшая отрицательная корреляция между СК СКС и трабекулярной плотностью костей запястья, которая оценивалась с помощью количественной компьютерной томографии (QCT). Отрицательная корреляция установлена между СК СКС и толщиной кости, а также объемной МПКТ у девочек ($r=-0,34$; $p=0,007$ для обоих показателей); положительная — с показателем кортикальной порозности как у девочек ($r=0,30$; $p=0,02$), так и у мальчиков ($r=0,41$; $p=0,002$). Эти данные позволили предположить, что у детей СКС играет важную роль в детерминации костной плотности и структуры.

При обследовании женщин в возрасте от 39 до 88 лет СК СКС коррелировала с возрастом, при этом у женщин в постменопаузе она была значительно выше, чем в пременопаузе [23]. СК СКС не коррелировала с МПКТ бедренных костей и поясничных позвонков и отрицательно коррелировала с объемом трабекулярной костной ткани и уровнем инсулиноподобного фактора роста у 40 женщин в пременопаузе [24]. В исследовании OFELY СК СКС не была сопряжена с риском перелома. Связь этого показателя с риском переломов у мужчин еще предстоит изучить. У женщин концентрация СКС не коррелировала с маркером образования костной ткани PINP сыворотки и маркером резорбции сывороточным СТХ. При раздельном анализе этих показателей у женщин в пре- и постменопаузе наблюдались схожие результаты. Отсутствие взаимосвязи между СКС и маркерами резорбции (СТХ и TRAP5b — активная изоформа сывороточной тартрат-резистентной кислой фосфатазы) и образования кости (остеокальцином) было установлено при обследовании 18 здоровых женщин в пременопаузе, 20 женщин в постменопаузе, 20 мужчин и 64 женщин в пременопаузе с идиопатическим ОП на фоне сохраненного менструального цикла [24].

F.S. Mirza и соавт. [25] обследовали 20 женщин в пременопаузе и 20 женщин в постменопаузе, не получавших эстрогены. СК СКС была значительно выше у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе ($1,16 \pm 0,38$ против $0,48 \pm 0,15$ нг/мл; $p<0,0001$). Другая группа исследователей измеряла СК СКС в популяционной выборке из 123 женщин в пременопаузе, 152 женщин в постменопаузе, не получавших эстрогены, и 318 мужчин в возрасте 21 года до 97 лет [26]. У женщин и мужчин пожилого возраста СК СКС была повышена в среднем в 2,4 и 4,6 раз соответственно ($p<0,0001$). Эти данные позволили предположить, что повышение продукции СКС остеocytes может быть связано с возрастными изменениями костной ткани. Была обнаружена положительная корреляция между СК СКС и общей МПКТ у пожилых женщин и мужчин, в отличие от женщин в пременопаузе и молодых мужчин. У женщин в постменопаузе СК СКС отрицательно коррелировала с общим и свободным эстрадиолом и ПТГ [27]. Свободный эстрадиол и ПТГ независимо друг от друга влияли на СК СКС в сложной варибельной модели. Подтверждает наличие этой перекрестной связи эффект от введения эстрадиола и прерывного введения ПТГ на СК СКС у женщин в постменопаузе. В результате 4-недельного лечения трансдермальным 17-β эстрадиолом СК СКС снизилась на 27% ($p<0,001$ по сравнению с контролем) [28]. Она также значительно уменьшилась у 27 женщин в постменопаузе, страдающих ОП, принимающих терипаратид в течение 14 дней ($-12,7\%$; $p=0,017$) [29].

Бисфосфонаты (алендронат, резидронат и ибандронат) и кальцитонин не оказывали существенного влияния на СК СКС, при заметном снижении обычных маркеров костной резорбции [30].

В целом результаты этих исследований показывают, что СК СКС:

- повышается в пожилом возрасте как у мужчин, так и у женщин, что, возможно, связано с возрастным снижением образования костной ткани;
- слабо коррелирует с маркерами костного метаболизма и не изменяется под влиянием терапии, направленной на ингибирование процесса костной резорбции, включающей применение бисфосфонатов и кальцитонина.

Определение СК СКС пока еще не вошло в стандартный перечень биохимических показателей состояния костной ткани, однако она может служить дополнительным маркером костного метаболизма.

Сывороточный склеростин и метаболические заболевания костной ткани, не связанные с остеопорозом

Снижение костной массы, обусловленное длительной иммобилизацией конечности

Иммобилизационная остеопения обычно обнаруживается у людей, по какой-либо причине лишенных возможности двигаться, и характеризуется быстрой потерей костной ткани в результате преобладания процесса резорбции над процессом формирования кости. При обследовании 40 женщин в постменопаузе, имеющих в анамнезе инсульт и >6 мес находящихся на постельном режиме без физической активности [31], выявлено, что СК СКС у них была в 2,9 раза выше, чем в контрольной группе, состоя-

шей из 40 женщин соответствующего возраста в постменопаузе. Следует отметить, что СК СКС достоверно отрицательно коррелировала с маркером костного формирования — сывороточной щелочной фосфатазой ($r=-0,91$; $p<0,0001$) — и умеренно положительно коррелировала с маркером костной резорбции — сывороточным СТХ ($r=0,391$; $p=0,012$).

Заболевания суставов

Анкилозирующий спондилит (АС) сопровождается пролиферацией кости в местах прикрепления связок и сухожилий и может служить моделью для изучения локальной патологической избыточной пролиферации кости. Экспрессия СКС остеобlastами в поясничных позвонках у больных АС существенно снижена по сравнению со здоровым контролем и больными РА [32], и это снижение ассоциируется с существенно более низкой СК СКС. Следует отметить, что на фоне повышенного местного образования костной ткани экспрессия *SOST* тоже снижена. У больных АС низкий уровень СКС позволяет прогнозировать анкилоз позвоночника. Снижение экспрессии СКС в остеобlastах субхондральных участков бедренной кости наблюдалось также у пациентов с остеоартрозом [33].

Первичный гиперпаратиреоз

СК СКС была значительно снижена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) по сравнению со здоровыми людьми. В то же время у больных после паратиреоидэктомии она была такой же, как у здоровых [34].

У пациентов с ПГПТ, получающих и не получающих лечение, СК СКС отрицательно коррелировала с уровнем сывороточного ПТГ ($r=-0,44$; $p<0,0001$), но не с обычными маркерами костного метаболизма. Эти данные согласуются с представлениями об ингибирующем эффекте ПТГ на *SOST* мРНК *in vitro* и на СК СКС при прерывистом введении ПТГ женщинам в постменопаузе [29].

Почечная остеодистрофия

Для пациентов с почечной остеодистрофией характерны изменения костного ремоделирования, которые, по данным гистоморфометрии, могут варьировать в зави-

симости от течения и стадии заболевания. Может наблюдаться повышенное костное ремоделирование, как, например, при вторичном гиперпаратиреозе, или очень низкое, как у пациентов с адинамической болезнью кости. Так как ПТГ, один из регуляторов экспрессии СКС, является ключевым фактором коррекции нарушений процесса костного ремоделирования при почечной остеодистрофии, измерение СК СКС может быть использовано для идентификации этого заболевания. Недавно продемонстрировано, что у пациентов с заболеваниями почек на гемодиализе СК СКС негативно коррелировала с ПТГ и являлась строгим предиктором интенсивной перестройки кости и изменения числа ОБ. Определение СК СКС, ПТГ и маркеров костного метаболизма может быть использовано для оценки процессов перестройки костной ткани при почечной остеодистрофии.

Заключение

Открытие СКС — специфического белкового продукта экспрессии гена *SOST* в остеобlastах, регулятора остеобlastогенеза — внесло большой вклад в исследование метаболизма костной ткани и позволило получить новые знания о процессах костного образования и резорбции в норме и при патологии на генетическом, молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Разрабатываются препараты, которые блокируют ингибирующее действие СКС, получены результаты доклинических и ранних клинических исследований, которые представляются перспективными. Измерение СК СКС может быть особенно полезным при изучении биологических механизмов, ответственных за костные изменения у пациентов с хроническими заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, АС и остеоартроз) и почечной остеодистрофией. Оно также может иметь значение при проведении мониторинга пациентов, получающих ПТГ (1-34) или деносумаб. Наконец, планируются и уже проводятся доклинические и клинические исследования по изучению клинической значимости определения СК СКС у пациентов с миеломой, сердечно-сосудистыми заболеваниями, у больных на гемодиализе.

ЛИТЕРАТУРА

- Garnero P. Sclerostin — a specific biochemical marker of osteocyte function. TECOmedical group, Clinical and Technical Review. INSERM Unit, 1033, Lyon, France, April/2011.
- Canalis E., Giustina A., Bilezikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *New Engl J Med* 2007;357:905–16.
- Wergedal J.E., Vescovic K., Hellan V. et al. Patients with Van Buchem disease, an osteosclerotic genetic disease, have elevated bone formation markers, higher bone density, and greater derived polar moment of inertia than normal. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5778–83.
- Li X., Ominsky M.S., Qing-Tian Niu et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:860–8.
- Li X., Zhang, Kang H. et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883–7.
- Wincler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C. et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. *J Dent Res* 2009;98:569–74.
- Van Bezooijen R.L., Roelen B.A., Visser A. et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exper Med* 2004;199:805–14.
- Van Bezooijen R.L., Svensson J.P., Eefting D. et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res* 2007;21:19–28.
- Kramer I., Loots G.G., Studer A. et al. Parathyroid Hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in *SOST* overexpressing and deficient mice. *J Bone Miner Res* 2010;25:178–89.
- Sims N.A. Building bone with a *SOST*-PTH partnership. *J Bone Miner Res* 2010;25:175–7.
- Genant H.K., Johansson T., Nino A. et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures per aspenberg. *J Bone Miner Res* 2010;25:404–14.
- Tashjian A.N. Jr, Gagel R.F. Perspective. Teriparatide [Human PTH(1–34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:354–65.
- Mödder U.I.L., Clowes J.A., Hoey K. et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone and Miner Res* 2011;26:27–34.
- Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*

- 2007;357:2028–39.
15. Ominsky M.S., Vlasseros F., Jollette J. et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010;25:948–59.
16. Padhi D., Jang G., Stouch B. et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19–26.
17. Li X., Ominsky M.S., Warmington K.S. et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:578–88.
18. Li C.Y., Tan H.L., Barrero M. et al. Sclerostin antibody treatment enhances fracture healing and increases bone mass and strength in non-fractured bones in an adult rat closed femoral fracture model. *J Bone Miner Res* 2010;(Suppl 1):S129.
19. Eddleston A., Marenzana M., Moore A.R. et al. Short treatment with an antibody to sclerostin can inhibit bone loss in an ongoing model of colitis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1662–71.
20. Byrne F.R., Morony S., Warmington K. et al. CD4+CD45RB^{hi} T cell transfer induced colitis in mice is accompanied by osteopenia which is treatable with recombinant human osteoprotegerin. *Gut* 2005;54:78–86.
21. Guo R., Yamashita M., Zhang Q. et al. Ubiquitin ligase Smurf1 mediates tumor necrosis factor-induced systemic bone loss by promoting proteasomal degradation of bone morphogenetic signaling proteins. *J Biol Chem* 2008;283: 23084–92.
22. Kirmani S., Moedder U., Hoey K. et al. Gender differences in circulating sclerostin levels are established during puberty and correlate with cortical porosity. *J Bone Miner Res* 2010;25(Suppl 1):S54.
23. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C., Delmas P.D. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:337–49.
24. Shane E., Cohen A., Cremers S. et al. Serum sclerostin is inversely associated with bone remodeling in normal premenopausal women but not in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* (Suppl 1):S311.
25. Mirza F.S., Padhi I.D., Raisz L.G., Lorenzo J.A. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1991–7.
26. Mödder U.I., Clowes J.A., Hoey K. et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2010 (In press).
27. Mödder U.I., Hoey K.A., Amin S. et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2010 (in press).
28. Drake M.T., Srinivasan B., Mödder U.I. et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 (in press).
29. Eastell R., Hannon R., Gossiel F. Regulators of bone formation in postmenopausal osteoporosis: Effect of bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* (Suppl 1):S31.
30. Gaudio A., Pennisi P., Bratengeier C. et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2248–53.
31. Appel H., Ruiz-Heiland G., Listing J. et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2009;60:3257–62.
32. Power J., Poole K.E., van Bezooijen R. et al. Sclerostin and the regulation of bone formation: Effects in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. *J Bone Miner Res* 2010;25:1867–76.
33. Van Lierop A.H., Witteveen J.E., Hamdy N.A.T., Papapoulos S.E. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010;163:833–7.
34. Cejka D., Herberth J., Branscum A.J. et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:877–82.