

Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата

Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева, Е.Л. Насонов

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

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Елена Михайловна Зайцева
zay.ele@yandex.ru

Contacts: Elena Zaitseva
zay.ele@yandex.ru

Поступила 26.11.13



Е.М. Зайцева – научный сотрудник лаборатории остеоартроза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук



Л.И. Алексеева – заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, доктор мед. наук, профессор



Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, академик РАН, доктор мед. наук, профессор

Остеоартроз (ОА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний, основными его симптомами являются боль и нарушение функции сустава. И хотя ОА – это прогрессирующее заболевание, исходом которого является инвалидизация больных, его быстрое прогрессирование наблюдается далеко не у всех пациентов. По данным разных авторов, прогрессирующее течение гонартроза свойственно 34–55% больных, что, возможно, объясняется вариативностью факторов риска прогрессирования болезни, имеющихся у каждого пациента. По мере более глубокого изучения причин прогрессирования ОА в последние годы изменились взгляды на патогенез заболевания. Если первоначально приоритет отдавался поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной кости (СХК) рассматривались как вторичный процесс, то сегодня СХК отводится иницирующая роль в эволюции заболевания. Установлено, что ускорение метаболических процессов в СХК при ОА приводит к неполноценной минерализации кости и снижению ее биомеханических свойств. Полученные данные повлекли за собой поиск новых подходов к терапии ОА. В настоящее время активно изучается большое количество лекарственных препаратов, которые потенциально способны замедлить прогрессирование заболевания. Среди них значительное место отводится средствам, влияющим на процессы ремоделирования костной ткани. Помимо бисфосфонатов и кальцитонина, эффективность которых при ОА изучалась в последние десятилетия, в настоящее время большое внимание уделяется препаратам стронция, в частности стронция ранелата (СР). На сегодняшний день доказано, что СР способствует репликации преостеобластов, дифференцировке остеобластов, синтезу коллагена I-го типа и минерализации костного матрикса. В то же время СР ингибирует дифференцировку и активность остеокластов. В итоге происходит снижение резорбции СХК, что является потенциально важным эффектом при лечении ОА. Помимо влияния на СХК, СР способен оказывать воздействие на хрящевую ткань. В ходе исследований было установлено, что СР достоверно усиливает формирование хрящевого матрикса, а именно синтез высокомолекулярных протеогликанов как в нормальном суставном хряще, так и при ОА. В клинических исследованиях продемонстрирован симптоматический эффект СР, а также доказано достоверное замедление сужения суставной щели на фоне лечения препаратом (по сравнению с плацебо).

Ключевые слова: остеоартроз; субхондральная кость; сужение суставной щели; стронция ранелат.

Для ссылки: Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):696–702.

PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS AND SUBSTANTIATION OF THE USE OF STRONTIUM RANELATE

E.M. Zaitseva, L.I. Alekseeva, E.L. Nasonov

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases, pain and joint dysfunction being its main symptoms. Although OA is a progressive disease causing disability, rapid progression is observed only in some patients. According to the data obtained by different authors, the progressive course of gonarthrosis is typical of 34–55% patients, which is likely to be attributed to variability of the risk factors of disease progression that every single patient has. As the reasons behind OA progression have been studied more thoroughly, the notion of the disease pathogenesis has recently changed. While articular cartilage lesion was considered to be the main reason and the joint space narrowing and concomitant changes in the subchondral bone (SCB) were regarded as a secondary process SCB is now believed to play the initiating role in disease evolution. It was found that acceleration of metabolic processes in SCB in OA patients causes incomplete mineralization of bone and reduces its biomechanical properties. These data initiated the search for new approaches to therapy for OA. A large number of medications that are potentially able to inhibit disease progression are being actively studied. Special attention is paid to the agents affecting the processes of bone tissue remodeling. In addition to bisphosphonates and calcitonin (whose effectiveness in treating OA has been studied over the past decades), much attention has recently been paid to strontium derivatives, in particular, to strontium ranelate (SR). It has been proved that SR stimulates preosteoblast replication, osteoblast differentiation, type I collagen synthesis, and mineralization of bone matrix. Meanwhile, SR inhibits osteoclast differentiation and activity, resulting in the reduction of SCB resorption, which is a potentially significant effect in OA therapy. In addition to its effect on SCB, SR can influence the bone tissue. It was found during the studies that SR reliably enhances the formation of bone matrix (namely, synthesis of high molecular weight proteoglycans) both in the normal articular cartilage and in patients with OA. The symptomatic effect of SR has been demonstrated in clinical trials. A reliable deceleration of joint space narrowing in patients who received SR therapy (compared to those who received placebo) has also been proved.

Keywords: osteoarthritis; subchondral bone; joint space narrowing; strontium ranelate.

For references: Zaitseva EM, Alekseeva LI, Nasonov EL. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate.

Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):696–702.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>

Остеоартроз (ОА) — чрезвычайно распространенное заболевание, основными симптомами которого являются боль и нарушение функции сустава. Согласно современным представлениям, ОА рассматривается не как изолированное поражение суставного хряща, а как комплексное заболевание, в которое вовлекаются все ткани сустава.

ОА называют болезнью пожилых людей. Действительно, то, что объем хрящевой ткани убывает с возрастом, является вполне естественным процессом. Не случайно возраст указывается в первом ряду причин как возникновения, так и прогрессирования ОА (см. таблицу). Но где грань между естественным старением и патологической потерей хрящевой ткани? Изучение данного вопроса продолжается не одно десятилетие. Уже давно установлено, что рентгенологические изменения в суставах, появляющиеся в пожилом возрасте и характерные для ОА, далеко не всегда сопровождаются клиническими проявлениями заболевания.

То же можно сказать и о дальнейшем развитии ОА. Хотя, согласно определению, ОА — это прогрессирующее заболевание, исходом которого является инвалидизация больных, не у всех пациентов наблюдается быстрое прогрессирование болезни. У довольно значительной части больных симптомы ОА — как клинические, так и рентгенологические — могут оставаться неизменными в течение очень длительного времени.

J.S. Hernborg и B.D. Nilsson [1] по итогам 15-летнего наблюдения 84 больных сообщают о прогрессировании ОА коленных суставов только у 55% пациентов. Еще меньшее значение приводят J.S. Schouten и соавт. [2], которые наблюдали 142 больных в течение 12 лет, — лишь 34%. Говоря о возможных причинах таких различий, можно предположить вариативность факторов риска прогрессирования ОА, имеющих у конкретного пациента. И, конечно, не следует забывать о различиях во времени начала и схемах терапии, что, несомненно, влияет на эволюцию заболевания.

В таблице приведены факторы риска возникновения и прогрессирования ОА различных локализаций, обобщенные и опубликованные в 2011 г. J.W.J. Bijlsma и соавт. [3].

Следует заметить, что за последние годы взгляды на причинно-следственные аспекты в патогенезе ОА существенно изменились. Если первоначально приоритет отдавался поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной

кости (СХК) рассматривались как вторичный процесс, то сегодня СХК отводится иницирующая роль в эволюции заболевания.

Естественно, в развитии ОА имеют значение изменения, происходящие и в суставном хряще, и в СХК. Суставной хрящ — метаболически малоактивная ткань, состоящая из экстрацеллюлярного матрикса и только одного типа клеток — хондроцитов, лишенная кровеносных и лимфатических сосудов, а также нервов. Хондроциты занимают около 1% объема хряща и различаются по размеру и метаболической активности — в зависимости от зоны хряща, в которой они расположены [4].

Механические способности суставного хряща обеспечиваются правильной структурной организацией хрящевого матрикса, т. е. концентрацией и взаимодействием воды и макромолекул — коллагена, протеогликанов и неколлагеновых белков, что, в свою очередь, зависит от нормального функционирования хондроцитов. С возрастом функциональная активность хондроцитов, т. е. способность синтезировать макромолекулы матрикса, а также отвечать на стимулирующее действие факторов роста, снижается [5, 6]. В конечном итоге это обуславливает неспособность сохранения нормального соотношения компонентов суставного хряща и прогрессирование его дегенерации. Говоря о взаимодействии хондроцитов и хрящевого матрикса, важно отметить, что это не односторонний процесс, заключающийся в синтезе или деградации хондроцитами компонентов матрикса. Деградируемые молекулы матриксной сети, продукты метаболизма, цитокины и факторы роста, в свою очередь, также влияют на функциональную активность хондроцитов. Механизм данного взаимодействия, задачей которого является поддержание равновесия процессов синтеза и деградации хрящевого матрикса, четко не описан.

Активно изучаются отдельные звенья данного взаимодействия, в частности, роль цитокинов. Среди обширного семейства этих молекул выделен целый ряд цитокинов, значение которых в развитии ОА считается очень важным. Основными провоспалительными цитокинами и медиаторами считаются интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), онкостатин М (ОСМ), ИЛ6, 17 и 18, оксид азота (NO), простагландины (ПГ) и лейкотриены (ЛТ).

Таблица 1 Факторы риска возникновения и прогрессирования ОА [3]

Факторы риска	Коленные суставы	Тазобедренные суставы	Суставы кистей
Возникновения ОА	Возраст	Возраст	Возраст
	Пол	Спортивные нагрузки	Спортивные нагрузки
	Спортивные нагрузки	ИМТ	Генетические факторы
	ИМТ	Травмы суставов	Сила сжатия кисти
	МПКТ	Генетические факторы	
	Травмы суставов		
Прогрессирования ОА	ГЗТ		
	Уровень витамина D		
	Варусная/вальгусная деформация		
	Возраст	Возраст	Неизвестно
	ИМТ	Пол	
	Варусная/вальгусная деформация	Спортивные нагрузки	
	Хронический синовит		
	Спортивные нагрузки		
	Отек костного мозга (по МРТ)		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа, МРТ — магнитно-резонансная томография.

ИЛ1 β индуцирует экспрессию матриксных металло-протеиназ (ММП) и эйкозаноидов, которые способны вызывать деградацию матриксных макромолекул, ингибирует синтез коллагена и протеогликанов. ОСМ выполняет как физиологические, так и патологические функции, может выступать как синергист других медиаторов воспаления — ИЛ1, ИЛ17 и ФНО α [7]. ФНО α также может активироваться рядом агреканиз (в частности, ADAM17), концентрация которых минимальна в нормальном суставном хряще и значительно возрастает при ОА [8].

ОСМ также индуцирует синтез ИЛ6. Однако роль последнего в деградации хряща, по мнению некоторых авторов [9], остается неясной. Формально он относится к воспалительным цитокинам, но также индуцирует продукцию ингибиторов ММП и антагониста рецептора ИЛ1, которые снижают активность этих медиаторов.

Также обсуждается роль NO, который активирует ММП, индуцирует синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и ПГЕ2, ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, а также антагониста рецептора ИЛ1.

ПГ — продукт метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. В отношении ОА наиболее важен ПГЕ2, который способен влиять на дегенеративные процессы в суставном хряще как напрямую, так и посредством стимуляции провоспалительных цитокинов (в частности, ММП).

Другой важный путь превращения арахидоновой кислоты — липооксигеназный, конечным продуктом которого являются ЛТ. Наиболее изученный из них — ЛТВ4 — потенциально стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β и ФНО α) [10].

Ряд цитокинов продуцируется хондроцитами, в частности, ИЛ1, ИЛ1 β -превращающий фермент и тип 1 рецептора ИЛ1. Источником цитокинов также является СХК, из которой они транспортируются в вышележащий хрящ.

Значение ММП при ОА продолжает изучаться. На сегодняшний день установлено, что ММП задействованы не только в деградации хрящевой ткани, но участвуют и в поддержании гомеостаза нормального хряща. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мРНК ММП1, 3 и 13 постоянно экспрессируются в суставном хряще [11]. Кроме того, ММП и продукты деградации агреканов присутствуют в синовиальной жидкости здоровых людей [12, 13].

В исследовании, в котором использовались ингибиторы различных ММП, было показано, что ММП13 играет важнейшую роль в деградации коллагена II типа [14]. Данный фермент в 5–10 раз активнее в отношении коллагена II типа, чем ММП1 и 8 [15, 16].

Интересно отметить, что ММП13 является «топически привязанным» ферментом, т. е. синтезируется преимущественно в глубоких слоях хряща больных ОА, в то время как ММП1, например, экспрессируется главным образом в поверхностных зонах [17]. Может быть, это имеет какое-то дополнительное значение при развитии заболевания? Ведь, по данным генетических исследований, на ранних стадиях ОА повышается уровень мРНК коллагена II типа (COL2A1) [18], за исключением поверхностных зон суставного хряща, где экспрессия COL2A1 снижена. Это компенсаторный механизм, обуславливающий усиление продукции коллагена II типа именно в глубоких слоях суставного хряща. И, возможно, гиперсекреция ММП13 в этих слоях, вместе со снижением экспрессии COL2A1 в поверхностной

зоне, сводит на нет компенсаторные усилия во всей толще хряща. Разумеется, это только предположение.

Возвращаясь к факторам риска возникновения и прогрессирования ОА, следует отметить роль статических нагрузок. Исследования *in vitro* демонстрируют, что статические нагрузки в рамках физиологического уровня могут обратимо ингибировать синтез компонентов матрикса [19, 20]. Если нагрузка воспринимается как травма, то происходит усиленный выброс воспалительных медиаторов. Активация рецепторов хондроцитов, в том числе к фрагментам коллагена II типа, стимулирует продукцию протеаз и воспалительных цитокинов и, следовательно, дегенерацию хрящевого матрикса [21].

На этой стадии происходит повреждение макромолекулярной сети хрящевого матрикса, снижение агрегации протеогликанов и концентрации агрекана, а также уменьшение длины гликозамин-гликановых цепей, что сопровождается повышением концентрации воды. Это приводит к снижению прочности матрикса. На второй стадии хондроциты реагируют на нарушение осмоларности и структуры хрящевой ткани, что проявляется повышением их функциональной активности и усилением пролиферации. Деградация коллагена (в первую очередь) дестабилизирует матриксную сеть. Повреждения в поверхностной зоне хряща приводят к увеличению стресса на нижележащую коллагеновую сеть и хондроциты. Одновременно с этими событиями происходит и репаративный ответ, который может отсрочить появление клинической картины ОА на несколько лет. На третьей стадии окончательно преобладают процессы деградации и происходит прогрессивная потеря ткани суставного хряща.

Поддержание нормальной костной структуры обеспечивается сохранением баланса между формированием и резорбцией кости. В регуляции этого процесса принимает участие целый ряд гормонов, факторов роста и цитокинов.

Большинство авторов признают, что ключевую роль в регуляции метаболизма костных клеток играет молекулярная триада: остеопротегерин / рецептор, активирующий фактор транскрипции NF κ B / лиганд этого рецептора (OPG/RANK/RANKL) [22]. Одним из факторов, регулирующих функционирование данной триады, является уровень половых гормонов.

В недавнем обзоре Z. Saidak и P.J. Marie [23] описали механизмы усиления резорбции кости при остеопорозе (ОП). Одним из таких механизмов является как раз дефицит половых гормонов, что также может иметь значение и при ОА, поскольку ОА, как и ОП, чаще всего развивается в период менопаузы.

Гормональная недостаточность ведет к повышению экспрессии RANKL стромальными клетками. RANKL, связываясь с RANK, экспрессируемым на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток [24, 25]. Также при этом снижается экспрессия антагониста RANK — OPG стромальными клетками и остеобластами [26].

Одновременно с этим происходит замедление костеобразования — уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и трансформирующего фактора роста β (ТФР β). Возможно, также имеет значение снижение, по сравнению с нормальным хрящом, уровня костного морфогенного протеина человека (BMP7) — члена семейства ТФР β [27],

потенциально способного усиливать костеобразование. В то же время выявлено повышение содержания антагонистов BMP [28].

Установлено, что ускорение метаболических процессов в СХК при ОА [29] приводит к неполноценной минерализации кости и снижению ее биомеханических свойств [30, 31]. Еще одним следствием этого процесса является изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов СХК [32, 33], которые продуцируют различные цитокины, факторы роста, ПГ и ЛТ, инициирующие деградацию суставного хряща [34, 35]. Усиление локального синтеза ИЛ1, ИЛ6, ФНО и ИЛ17 также способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [36, 37].

C. Sanchez и соавт. [32] дают подробную фенотипическую характеристику остеобластов из склерозированной зоны СХК при ОА. Авторы выявили значительное повышение экспрессии и активности щелочной фосфатазы в зоне остеосклероза и снижение минерализации матрикса. Также значимо увеличивался синтез остеокальцина, остеопонтинина, ИЛ6, ИЛ8 и ТФРβ, в то время как экспрессия рецепторов паратиреоидного гормона, наоборот, была значительно снижена.

Авторами изучен еще один важный фактор, влияющий на минерализацию, — нарушение экспрессии гена *AKHN*, усиление которой наблюдается в остеобластах пациентов с ОА. Считается, что данное нарушение может быть ответственным за локальную аккумуляцию PPi — ингибитора неорганического пирофосфата, блокирующего образование кристаллов гидроксиапатита, и, как следствие, снижение минерализации кости [38].

Изменения в СХК, формирующиеся вследствие ОА, подтверждены рядом гистологических исследований. D.G. Yu и соавт. [39] изучали структуру СХК с использованием микро-КТ на модели ОА у крыс. Через 6 нед после оперативного вмешательства в СХК лабораторных животных наблюдалось уменьшение толщины трабекул и увеличение их сепарации, также снижалось соотношение минералы/коллаген (достоверно по отношению к неоперированным крысам).

Изменения в СХК, описанные D.G. Yu и соавт., подтверждаются результатами других исследований. Так, B. Li и R.M. Aspden [30] на основании изучения образцов головок бедренных костей пациентов с ОА и ОП сообщили о значимом снижении процента содержания минеральных веществ в СХК (рис. 1).

Описанные фрагменты патогенеза ОА свидетельствуют о том, что заболевание характеризуется дисбалансом

дегенеративных и регенеративных процессов в суставном хряще и СХК. Изменения могут быть локальными или распространенными; по-видимому, от обширности процесса зависит время появления клинических симптомов.

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза ОА, лечение заболевания представляет собой большую проблему. В настоящее время активно изучается большое количество лекарственных препаратов, которые потенциально способны замедлить прогрессирование ОА.

Рис. 2 иллюстрирует ряд возможных направлений в лечении ОА (по D.J. Hunter [40]).

Как видно из рис. 2, значительное место среди препаратов, использование которых возможно при лечении ОА, отводится средствам, влияющим на процессы ремоделирования костной ткани. Помимо бисфосфонатов и кальцитонина, эффективность которых при ОА изучалась несколько лет назад, в настоящее время большое внимание уделяется препаратам стронция, в частности, стронция ранелату (СР).

Эффективность СР при ОА изучалась в ряде экспериментальных исследований. Одной из последних является работа D.G. Yu и соавт. [39], в которой оценивался эффект различных доз препарата в экспериментальной модели ОА у крыс (с оперативной деструкцией медиального мениска). Лечение проводилось по двум схемам: 625 и 1800 мг/кг в сутки. Результат оценивали через 6 нед с использованием самых современных методов оценки. Проводили иммуногистохимический анализ структуры суставного хряща и анализ степени апоптоза хондроцитов, изучалась микроархитектоника СХК, включая оценку минеральной плотности, механических свойств кости и соотношение минералов и коллагена с использованием микро-КТ и микроспектроскопии.

Через 6 нед у крыс, получавших высокую дозу СР — 1800 мг/кг, степень деградации суставного хряща была достоверно ниже (по сравнению с крысами, получавшими 625 мг/кг СР и не получавшими лечения). Кроме того, было выявлено значимое уменьшение апоптоза хондроцитов. Помимо этого, отмечено влияние СР на процессы ремоделирования в СХК.

СР способствовал репликации преостеобластов, дифференцировке остеобластов, синтезу коллагена I-го типа и минерализации костного матрикса. В то же время СР ингибировал дифференцировку и активность остеокластов. Вследствие этого у крыс, получавших 1800 мг/кг СР, отмечали значительное улучшение микроархитектоники СХК, повышение ее минерализации и улучшение механических (амортизационных) свойств.

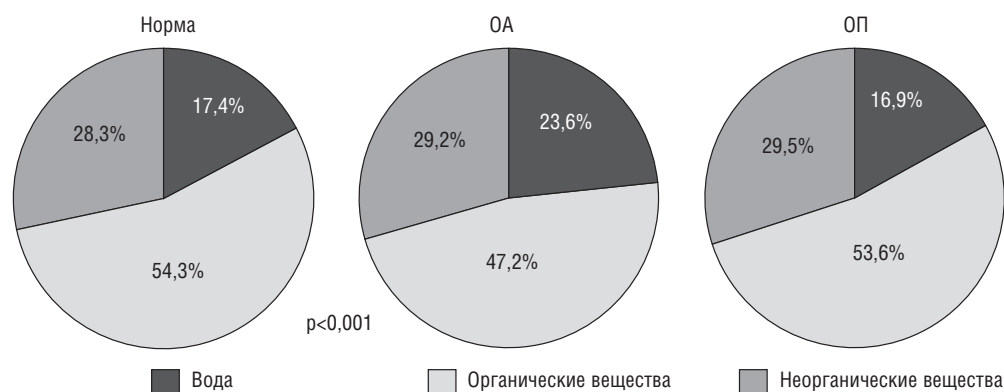


Рис. 1. Сравнение механических свойств образцов головок бедренной кости при ОА, ОП и в норме

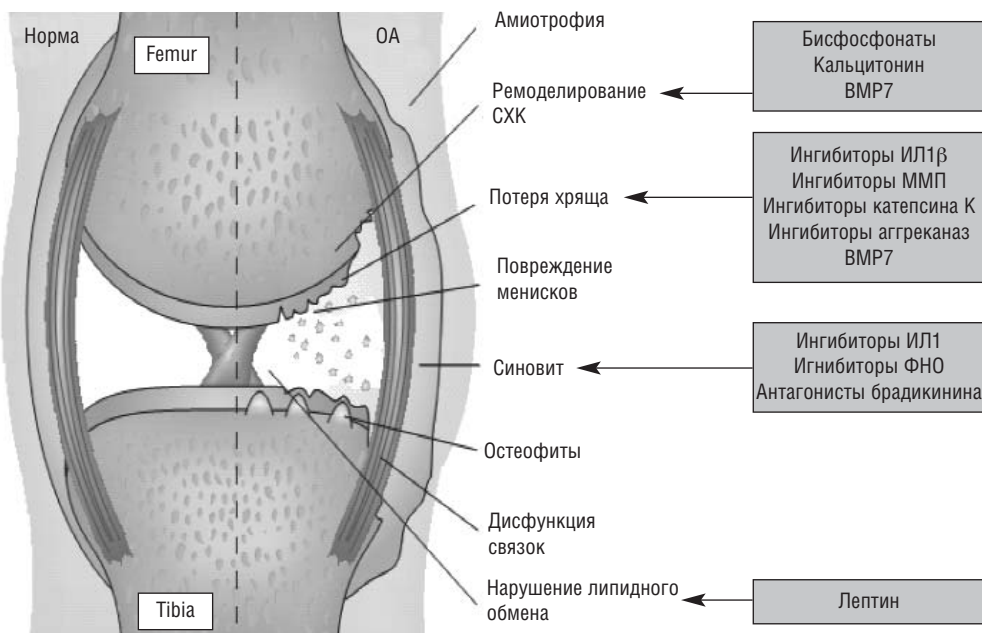


Рис. 2. Потенциальные направления терапии ОА [40]

Исследование свойств СР проводили и на культуре остеобластов СХК человека. S. Kwan Tat и соавт. [41] опубликовали данные по влиянию СР на костную резорбцию. Субхондральные остеобласты человека культивировали в среде, содержащей СР, после чего определялся уровень экспрессии ММП2, ММП9 и RANKL (ответственных за резорбцию кости), а также OPG. Определение экспрессии проводилось в субхондральных остеобластах нормальной кости и кости пациентов с ОА. В нормальных клетках, в отличие от клеток, выделенных у пациентов с ОА, экспрессия гена *MMP9* и *RANKL* не определялась, экспрессия *MMP2* была на минимальном уровне, а экспрессия *OPG* — высокой. Было установлено, что СР статистически значимо уменьшал экспрессию *MMP2* и *MMP9* субхондральными остеобластами при ОА. Также было выявлено статистически значимое ($p \leq 0,02$) уменьшение уровня мембранного RANKL и увеличение экспрессии OPG. Таким образом, было подтверждено, что СР значимо снижал резорбцию СХК, что является потенциально важным эффектом при лечении ОА.

Молекулярные механизмы действия СР подробно изучены и в ряде других исследований *in vitro*, в которых установлено, что СР активирует несколько патофизиологических механизмов, воздействуя на остеобласты и остеокласты.

Способность СР ингибировать дифференцировку остеокластов и их функциональную активность посредством NFκB-пути подтверждена A. Caudrillier и соавт. [42]. T.C. Brennan и соавт. [43] в экспериментальной модели РА у крыс показали, что СР повышал репликацию преостеобластов и активность функционирующих клеток и, следовательно, синтез костного матрикса. Это подтверждено и в работе P.J. Marie [44].

Следует отметить, что СР не просто стимулирует репликацию предшественников остеобластов, но и контролирует дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток (МСК), которые также могут дифференцироваться в адипоциты и хондроциты.

В исследовании С. Fournier и соавт. [45] было показано, что СР *in vitro* редуцирует экспрессию генов адипоцитов в МСК и, следовательно, ингибирует адипогенез. Параллельно СР стимулирует дифференцировку МСК в остеобласты.

Усиление экспрессии маркеров генов остеобластов (*Runx2*, *BSP*) при лечении СР отмечено в работе L.L. Zhu и соавт. [46].

Говоря о молекулярных механизмах действия СР, следует отметить, что помимо сигнального пути OPG/RANK/RANKL большое значение имеет взаимодействие с Ca^{2+} -рецепторами. Ca^{2+} -рецепторы играют важнейшую роль в формировании нормальной гистологической структуры кости и ее минерализации и могут быть чувствительны к другим бивалентным катионам, в частности к Sr^{2+} , структура которого схожа с Ca^{2+} . Следовательно, Sr^{2+} может действовать через эти рецепторы. Именно активация Ca^{2+} -рецепторов стронцием приводит к усилению пролиферации остеобластов и их дифференцировки [47] и, с другой стороны, к снижению дифференцировки остеокластов и усилению их апоптоза.

Имеют значение и другие механизмы, такие как Wnt-и NFATc-сигнальные пути. Wnt-сигнальный путь играет большую роль в контроле дифференцировки остеобластов и процесса костеобразования. Семейство Wnt-протеинов стабилизирует цитозольный β-катепсин, являющийся ключевым компонентом данного пути, и способствует его транслокации в ядро. Показано, что Sr^{2+} способствует этому процессу [48]. Помимо этого, Sr^{2+} уменьшает экспрессию склеростина — ингибитора Wnt-сигнального пути, который негативно влияет на костеобразование, так как ингибирование Wnt-рецепторов приводит к снижению экспрессии генов остеобластов.

NFAT вовлечен в дифференцировку различных типов клеток, в том числе остеобластов и остеокластов. У мышей с дефицитом этого фактора наблюдаются дефекты костеобразования. Активация NFAT стронцием усиливает экспрессию генов, участвующих в дифференцировке остеобластов, включая *Colla1* [49]. Этот путь также участвует в дифференцировке МСК в остеобласты. Механизм активации Sr^{2+} этого пути еще не ясен.

Помимо влияния на СХК, СР способен оказывать воздействие на хрящевую ткань. Y. Henrotin и соавт. в 2001 г.

представили данные лабораторного исследования, в котором СР усиливал формирование хрящевого матрикса [50]. При этом было отмечено увеличение синтеза высокомолекулярных протеогликанов как в нормальном суставном хряще ($p < 0,001$), так и при ОА ($p = 0,02$). СР способен оказывать как прямой эффект на синтез протеогликанов, так и опосредованное стимулирующее действие через ИФР1 [51].

Далее в исследованиях СР при ОП было отмечено, что СР уменьшает деградацию суставного хряща, что подтверждалось снижением уровня СТХ-II в моче. У 2617 пациентов, в течение 3 лет принимавших СР в дозе 2 г/сут или плацебо, в группе СР зафиксировано снижение уровня СТХ-II в моче на 15–20%. Различия между группами были достоверными и выявлялись уже с 3-го месяца приема СР [52].

И совсем недавно представлены данные завершившегося 3-летнего международного проспективного исследования эффективности и безопасности СР у больных с ОА коленных суставов [53]. Было рандомизировано 1683 больных с ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрону, средний возраст которых составил $62,9 \pm 7,5$ года, длительность ОА — около 6,5 года. Большинство обследованных — женщины (70%). Исследование закончил 1371 пациент, 445 из них принимали СР в дозе 1 г/сут, 454 — СР 2 г/сут и 472 — плацебо; длительность терапии составила 3 года. На осно-

вании рентгенологического исследования доказано, что СР достоверно замедляет сужение суставной щели по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Также было показано влияние препарата на симптомы ОА: в финале исследования отмечено достоверное снижение индекса WOMAC у больных, принимавших СР ($p = 0,045$). Авторы статьи указывают на более выраженное уменьшение симптомов ОА при приеме СР в дозе 2 г/сут, а также предполагают, что только эта доза способна значимо уменьшать интенсивность боли в коленных суставах. Авторы основывают свою теорию на результатах доклинических исследований *in vitro*, в ходе которых было обнаружено, что СР оказывает ингибирующее действие на резорбцию СХК [41], воздействуя таким образом на один из компонентов формирования болевого синдрома при ОА. Помимо симптоматического эффекта, данный механизм также может объяснять влияние СР на прогрессирование ОА, поскольку, как уже говорилось выше, изменения в СХК (как в архитектонике, так и биохимические) способны инициировать деструкцию суставного хряща.

В данный момент наблюдение за больными, участвовавшими в исследовании, продолжено с целью оценить снижение риска эндопротезирования коленных суставов на фоне лечения СР, и есть все основания ожидать хороших результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hernborg JS, Nilsson BD. The natural course of untreated osteoarthritis of the knee. Clin Orthop Relat Res. 1977 Mar–Apr;(123):130–7.
- Schouten JS, van den Ouwel FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 1992;51(8):932–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.8.932>.
- Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafey PJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115–26. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2).
- Aylette MD, Schumacher BL, Kuettner KE. Heterogeneity of articular chondrocytes. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, editors. Articular Cartilage and Osteoarthritis. New York: Raven Press; 1992. P. 237–49.
- Martin JA, Buckwalter JA. Human chondrocyte senescence and osteoarthritis. Biorheology. 2002;39(1–2):145–52.
- Buckwalter JA, Roughley PJ, Rosenberg LC. Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies. Microsc Res Tech. 1994;28(5):398–408. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.1070280506>.
- Barksby HE, Hui W, Wappler I, et al. Interleukin-1 in combination with oncostatin M up-regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. Arthritis Rheum. 2006;54(2):540–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21574>.
- Patel IR, Attur MG, Patel RN, et al. TNF-alpha convertase enzyme from human arthritis-affected cartilage: isolation of cDNA by differential display, expression of the active enzyme, and regulation of TNF-alpha. J Immunol. 1998;160(9):4570–9.
- Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. Best Practice Res Clin Rheumatol. 2008;22(2):351–84. DOI: [10.1016/j.berh.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.02.001).
- He W, Pelletier J, Martel-Pelletier J, et al. Synthesis of interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human OA synovial membrane explants: interactions with anti-inflammatory cytokines. J Rheumatol. 2002;29(13):546–53.
- Chubinskaya S, Kuettner KE, Cole AA. Expression of matrix metalloproteinases in normal and damaged articular cartilage from human knee and ankle joints. Lab Invest. 1999;79(12):1669–77.
- Manicort D, Fujimoto N, Obata K, Thonar EJM. Serum levels of collagenase, stromelysin-1, and TIMP-1. Arthritis Rheum. 1994;37(12):1774–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780371211>.
- Lohmander LS, Hoerner LA, Lark MW. Metalloproteinases, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. Arthritis Rheum. 1993;36(2):181–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360207>.
- Dahlberg L, Billingham RC, Manner P, et al. Selective enhancement of collagenase-mediated cleavage of resident type II collagen in cultured osteoarthritic cartilage and arrest with a synthetic inhibitor that spares collagenase 1 (matrix metalloproteinase 1). Arthritis Rheum. 2000;43(3):673–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C673::AID-ANR25%3E3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C673::AID-ANR25%3E3.0.CO;2-8).
- Mitchell PG, Magna HA, Reeves LM, et al. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. J Clin Invest. 1996;97(3):761–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118475>.
- Catterall JB, Carrere S, Koshy PJ, et al. Synergic induction of matrix metalloproteinase 1 by interleukin-1alpha and oncostatin M in human chondrocytes involves signal transducer and activator of transcription factors via a novel mechanism. Arthritis Rheum. 2001;44(10):2296–310. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10%3C2296::AID-ART392%3E3.0.CO;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10%3C2296::AID-ART392%3E3.0.CO;2-9).
- Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Lascau-Coman V, et al. Collagenase-1 and collagenase-3 synthesis in normal and early experimental osteoarthritic canine cartilage: an immunohistochemical study. J Rheumatol. 1998;25(8):1585–94.
- Aigner T, Fundel K, Saas J, et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3533–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22174>.
- DeMicco M, Kim YJ, Grodzinsky AJ. Response of the chondrocyte to mechanical stimuli. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander S, editors. Osteoarthritis. Oxford (England): Oxford University Press; 2003.
- Urban JP. Present perspectives on cartilage and chondrocyte mechanobiology. Biorheology. 2000;37(1–2):185–90.
- Pulai JJ, Chen H, Im HJ, et al. NF-kappa B mediates the stimulation of cytokine and chemokine expression by human articular

- chondrocytes in response to fibronectin fragments. *J Immunol.* 2005;174(9):5781–8.
22. Upton AR, Holding CA, Dharmapalan AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):535–40. DOI: 10.1007/s00296-010-1733-6. Epub 2011 Jan 23.
23. Saidak Z, Marie PJ. Strontium signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. *Pharmacol Ther.* 2012;136(2):216–26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.009. Epub 2012 Jul 20.
24. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic-cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bonemass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(4):1566–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.4.1566>.
25. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 1997;390(6656):175–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/36593>.
26. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):2–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>.
27. Griffith DL, Keck PC, Sampath TK, et al. Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(2):878–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.2.878>.
28. Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2521–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20441>.
29. Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):51–70. DOI: 10.1016/j.berh.2009.08.004.
30. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Mineral Res.* 1997;12(4):641–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.641>.
31. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.* 2004;41(3–4):349–58.
32. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcene A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):442–55. DOI: 10.1002/art.23159.
33. Chan TF, Couchourel D, Abed E, et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Mineral Res.* 2011;26(7):1399–410. DOI: 10.1002/jbmr.358.
34. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):628–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200309000-00018>.
35. Prasadam I, van Gennip S, Friis T, et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1349–60. DOI: 10.1002/art.27397.
36. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115–37.
37. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss-revisited. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):231–9. DOI: 10.1002/jbmr.1500.
38. Harmey D, Hesse L, Narisawa S, et al. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *Am J Pathol.* 2004;164(4):1199–209. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63208-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63208-7).
39. Yu DG, Ding HF, Mao YQ, et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Mar;34(3):393–402. DOI: 10.1038/aps.2012.167. Epub 2013 Jan 21.
40. Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):13–22. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.178. Epub 2010 Nov 16.
41. Kwan Tat S, Pelletier J-P, Mineau F, et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone.* 2011;49(3):559–67. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.005. Epub 2011 Jun 12.
42. Caudrillier A, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, et al. Strontium ranelate decreases RANKL-induced osteoclastic differentiation in vitro: involvement of the calcium sensing receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;78(4):569–76. DOI: 10.1124/mol.109.063347. Epub 2010 Jun 28.
43. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009;157(7):1291–300. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x. Epub 2009 Jun 25.
44. Marie PJ. Strontium ranelate in osteoporosis and beyond: identifying molecular targets in bone cell biology. *Mol Interv.* 2010;10(5):305–12. DOI: 10.1124/mi.10.5.7.
45. Fournier C, Perrier A, Thomas M, et al. Reduction by strontium of the bone marrow adiposity in mice and repression of the adipogenic commitment of multipotent C3H10T1/2 cells. *Bone.* 2012;50(2):499–509. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.038. Epub 2011 Aug 2.
46. Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(2):307–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.120>. Epub 2007 Jan 30.
47. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(3):438–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.04.020>. Epub 2007 Apr 27.
48. Rybchyn MS, Slater M, Conigrave AD, Mason RS. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate-induced osteogenic effects in human osteoblasts. *J Biol Chem.* 2011;286(27):23771–9. DOI: 10.1074/jbc.M111.251116. Epub 2011 May 12.
49. Fromiguet O, Hay E, Barbara A, et al. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8B):2189–99. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00673.x.
50. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.299>.
51. Gulhan I, Bilgili S, Gunaydin R, et al. The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth factor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(5):437–41. DOI: 10.1007/s00404-008-0611-x. Epub 2008 Mar 6.
52. Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone.* 2007;40(1):218–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.07.028>. Epub 2006 Sep 28.
53. Reginster J-Y, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis. Results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):179–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202231>.