

УДК: 616-092:616-71-007:616-13-004.6

# Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии

С. Сагаловски, Т. Рихтер

*Клиника «Медиан», Бад Лаузик, Германия***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кальцификация сосудов, остеопороз, молекулярные механизмы, деносумаб, оданакатиб

В структуре смертности населения развитых стран ведущее место занимают болезни системы органов кровообращения [27, 29]. Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), в основе которых лежит атеросклероз, справедливо называют эпидемией XXI в. По данным ВОЗ, в мире за год от сердечно-сосудистых заболеваний погибает более 17 млн человек [76]. 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]. ОП является многофакторным полигенным заболеванием скелета, представляющим собой наиболее распространенную форму метаболических остеопатий. Заболевание характеризуется потерей массы костей, нарушением их микроархитектоники (разрушением трабекул), снижением прочности и сопровождается высоким риском переломов [60]. 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 [20, 28]. 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 [14]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в мире [7, 47] и Европе [5, 16], свидетельствуют о положительной корреляционной взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и патологий костной системы. При этом многие авторы связывают ОП с прогрессированием атеросклероза (рис. 1), в том числе с кальцификацией стенок сосудов [35, 71]. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и венечных артерий, выраженность которой коррелирует со снижением минеральной плотности кости (МПК) [26, 56]. S.O. Song и соавторы [66] выявили связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в венечных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. M. Naves и соавторы [48] установили, что у женщин с постменопаузальным ОП снижение МПК на одно стандарт-



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

ное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43 % и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. В других исследованиях также выявлено, что у пациентов со снижением показателей МПК чаще наблюдают повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый атеросклероз венечных артерий, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [57]. 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 [7, 16, 71]. 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-цитокинную систему.

### Ремоделирование кости и роль RANKL-RANK-OPG-системы

ОП – заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирова-

ния с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [59]. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ – из мезенхимальных стволовых клеток, ОК – из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ – мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. ОБ играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. Они секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых влияют на процесс созревания клетки – предшественницы ОК, превращая ее в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, то есть рассасывании костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляются под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor  $\alpha$ ; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [34]. У мышей с недостаточностью Cbfa1/RUNX2 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание клеток ОБ. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [78]. Значимая роль, выполняемая Cbfa1/RUNX2 в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа 1, остеопонтина (OPN), остеокальцина и сиалопротеина. На рост и функциональную способность ОБ влияют также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез OPN и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток, модуляторы цитокинов, гормональные биологически активные вещества [9] (рис. 2). Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследователь-

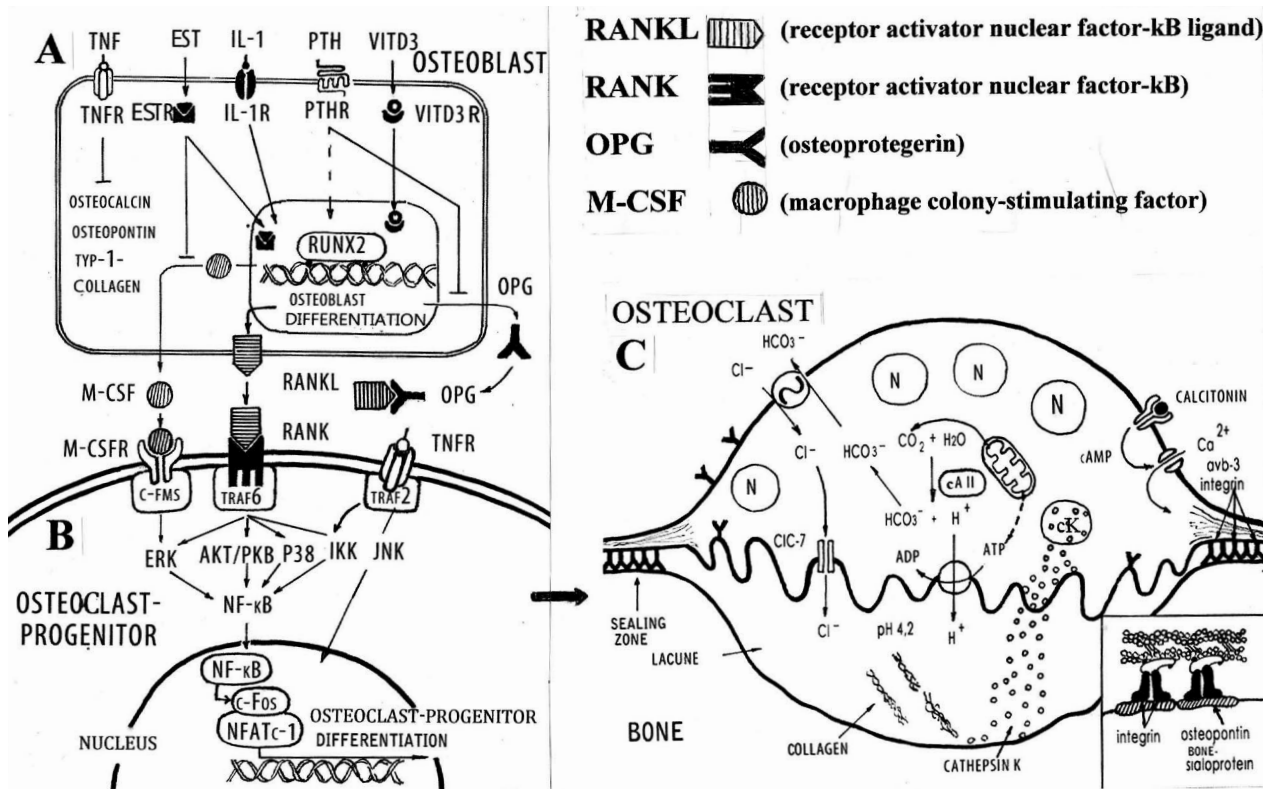


Рис. 2. Схема межклеточного (остеобласт – остеокласт) взаимодействия, роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в развитии остеокластогенеза и клеточно-молекулярный механизм развития резорбции костной ткани с участием остеокласта и катепсина К.

TNF – фактор некроза опухоли; TNFR – рецептор TNF; EST – эстроген; TSTR рецептор TST; IL-1 – интерлейкин-1; IL-1R – рецептор IL-1; PTH – паратиреоидный гормон; PTHR рецептор PTH; Vit D3 – витамин D3; VitD3R рецептор VitD3R; ADC – аденилатциклаза; PKA – протеинкиназа A; RUNX2 – внутриядерный фактор транскрипции; OPG – остеопротегерин; RANK – рецептор активатора ядерного фактора NF-κB; RANKL – лиганд рецептора активатора NF-κB; TRAF 6 и TRAF2 – рецепторы TNF, сопряженные с RANK и TNF соответственно; NFATc1 – ядерный фактор, активируемый T-лимфоцитом; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; c-fms – протеин, сопряженный с рецептором макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); c-Fos – фактор транскрипции; ERK – протеин, переносящий сигнал от рецептора к ДНК, регулятор трансляции и транскрипции; AKT/PKB – протеины внутриклеточной сигнальной системы – протеинкиназа B и фосфоинозитид 3-киназа; p38 – митогенактивируемая протеинкиназа; IKK – комплекс ферментов, часть NF-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 K; sealing zone – зона прикрепления остеобласта к кости; lacune – полость, образованная остеокластом.

ских работах [8, 61]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы [64], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза ОП, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов:

лиганда рецептора – активатора ядерного фактора κB – NF-κB (RANKL) и OPG на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [23]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными T-лимфоцитами, который принадлежит к суперсемейству лигандов ФНО и является главным стимулом созревания ОК. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (см. рис. 2):

RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток – предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [61]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают M-CSF [23]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя пролиферацию и дифференциацию клетки – предшественницы ОК [36]. 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 OPG [32]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый и высвобождаемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. OPG действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [23, 61]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки – предшественницы ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (см. рис. 2). RANK воздействует на NF-κB через сопряженный с рецептором протеин TRAF6, который активирует и транслоцирует NF-κB из цитоплазмы в клеточное ядро [59]. Накопление активированного NF-κB повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [80]. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать

изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью [61]. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность (см. рис. 2). Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH ОК поддерживается с участием карбоангидразы II посредством обмена ионами HCO<sub>3</sub>/Cl через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в полости достигает величин 4,2–4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальные условия для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» ОК [77]. 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 [30]. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК. Напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПК, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков [79]. 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 [79]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL.

В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между RANKL и OPG является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANK-OPG как конечного пути формирования и дифференциации ОК многими исследователями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза ОП [36, 61, 64].

### **Роль RANKL-RANK-OPG-цитокиновой системы в процессе кальцификации сосудов**

Кальцификация артериальных сосудов является главным патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний. Степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в венечных артериях и их нестабильностью, а также с высоким риском развития инфаркта миокарда [16, 65]. Кальцификация стенки артерии подразделяется на два типа: кальцификация внутренней оболочки (интимы) артериальной стенки и средней оболочки (медии) артерий. Кальцификация интимы артерий представляет собой этап в цепи развития атеросклероза, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-клеток, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Активированные моноциты/макрофаги синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  и другие [31]. 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 [1, 33, 72]. Повышенная активность ММП может быть причиной дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом и тромбозом просвета сосуда [1]. Кальцификация средней оболочки артерий (склероз Менкеберга) характеризуется концентрическим отложением кальция без развития

воспалительной реакции. Одной из биологических функций гладкомышечных клеток, составляющих основу средней оболочки артерий, является образование ингибиторов процесса кальцификации (OPN, 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 [31]. Риск развития кальцификации средней оболочки артерий значительно возрастает при сахарном диабете [6] и хронической почечной недостаточности [49]. 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 [10, 51]. Продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани обладают многими идентичными свойствами как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Многими исследованиями [22, 54, 73] 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 медии артериальных и венозных сосудов, а также клетки стромы костного мозга формируются из общей клетки-предшественницы [31, 61]. Если настоящее утверждение справедливо, тогда становится понятной способность данных клеток синтезировать специфические рецепторы, обладающие высокой аффинностью к основным регуляторным протеинам – лигандам остеогенеза/вакулогенеза, таким как RANKL и OPG, OPN, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2,4 [11, 22, 31]. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов, в условиях атеросклеротического процесса содержат 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. В стенке сосуда 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-циткиновая система, инициирующая остеобласто- и остеокластогенез в костной ткани, индуцирует в том числе дифференциацию ОБ и ОК, а также процесс минерализации стенки сосуда [65]. Среди компонентов этой системы, непосредственно указывающей на существование взаимосвязи между ОП и атеросклерозом, OPG привлекает наибольшее внимание исследователей [4, 62].

#### **Остеопротегерин: роль в развитии кальцификации сосудов и атеросклероза**

Открытый в 1997 г. остеопротегерин относится к суперсемейству растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$ , представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин [4, 79]. Молекула OPG содержит 401 аминокислотный остаток, скомпонованный 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 сердечно-сосудистой системы: миокардиоцитами, гладкомышечными клетками артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов [73, 75]. При этом OPG экспрессируется в стенке артерий и в физиологических условиях, тогда как RANKL-RANK и остеокласты обнаруживают исключительно в зоне кальцификации меди [4]. OPG является модулятором кальцификации сосудов, являясь одним из важнейших регуляторов депонирования кальция в стенке артерий, что получило подтверждение в экспериментальной работе S. Morony и соавторов [46], выполненной на интактных мышах и животных с нарушением/отсутствием гена, обеспечивающего экспрессию OPG. Установлено, что у мышей с нарушенной способностью синтезировать OPG (OPG<sup>-/-</sup>), в отличие от контрольной группы животных, отмечается активация процесса кальцификации артерий в сочетании с развитием ОП и множественными переломами

костей [46]. Так, обнаружена избыточная экспрессия OPG в медиальной части стенок аорты у мышей с ранними признаками остеопороза [73]. Напротив, введение животным с недостаточной экспрессией OPG синтезирующего его гена способствовало угнетению как процесса резорбции кости, так и кальцификации сосудов [18, 50]. Выраженность кальцификации стенки сосудов положительно коррелирует с экспрессией OPG [73, 75]. Исследуя протективную роль OPG для кальцификации сосудов, ряд авторов [4, 46, 73] показали, что трансгенная экспрессия OPG у мышей с OPG<sup>-/-</sup> предотвращает развитие кальцификации артерий, в то время как экзогенное введение высоких доз человеческого рекомбинантного OPG взрослым (возраст – больше 4 нед) 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 [31], сопровождающегося существенным повышением в плазме крови концентрации маркеров воспаления – цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , которые, в свою очередь, индуцируют синтез OPG, опосредующего снижение резорбции костной ткани и кальцификации стенки сосудов [8]. 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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), сосудистый эндотелиальный фактор роста) [54], гормонов (эстрогены, глюкокортикоиды, паратироид [51], витамин К и D3 [25, 68]. 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 OPN, основного неколлагенового матриксного белка костей, который действует как ингибитор минерализации сосудов и как триггер синтеза и высвобождения эндотелиальными и гладкомы-

шечными клетками OPG [41, 67]. OPN, угнетая процесс образования гидроксиапатитного матрикса (*in vitro*) и кальцификацию сосудов (*in vivo*), в достаточно высоких концентрациях синтезируется и высвобождается гладкомышечными клетками медики стенки сосудов и макрофагами интимы [41]. Синтез OPN осуществляется в местах с преимущественной минерализацией сосудистой стенки и регулируется провоспалительными и остеогенными факторами [41]. Совместно с avb3-интегрином, синтезируемым клетками эндотелия в местах атерогенеза, OPN обуславливает NF-κB-зависимое влияние OPG на сохранение целостности клеток эндотелия [65]. Таким образом, повышение концентрации в плазме крови и тканях сосудов OPG, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях [62], 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 [22, 45]. Повышение активности NF-κB происходит в результате воздействия цитокинов, высвобождаемых активированными Т-клетками в интимае сосудов, что способствует повышению активности киназы серина/треонина (Akt, протеинкиназы B), важного фактора для функции, в первую очередь, клеток эндотелия сосудов. Установлено, что в результате повышения активности протеинкиназы B наблюдается стимуляция eNOS и повышение синтеза оксида азота (NO), участвующего в механизме сохранения целостности эндотелиальных клеток [19].

### **Роль RANKL/RANK в развитии кальцификации сосудов и атеросклероза**

Лиганд рецептора-активатора NF-κB (RANKL) относится к суперсемейству растворимых рецепторов к ФНО-α, представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин, содержащий 316 аминокислотных остатков [40]. Исследования последних лет свидетельствуют, что RANKL играет, как и OPG, ключевую роль в процессе ремоделирования кости и кальцификации сосудов [53]. L.C. Hofbauer и соавторы [16] 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. 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 [1], проникновение моноцитов через эндотелиальный барьер с последующим превращением последних в пенистые клетки или остеокласты. В неизмененных сосудах экспрессия RANKL незначительна или отсутствует, но она определяется у OPG-дефицитных мышей и артериальных клапанах больных с кальцифицированным артериальным стенозом [46]. В дальнейшем RANKL продуцируется в высоких концентрациях преимущественно в области атеросклеротических бляшек, в то время как OPG синтезируется в неповрежденных эндотелиальных и гладкомышечных клетках [50, 73]. Подобно OPG, синтез и высвобождение RANKL клетками эндотелия осуществляется под влиянием цитокинов воспаления [15], но не в результате воздействия витамина D3 или PTH, которые способны повышать концентрацию RANKL в ОБ или стромальных клетках [25]. 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 TGF-β [54]. Известно, что BMP4 стимулирует остеогенное превращение гладкомышечных клеток стенок сосудов, способствуя кальцификации артерий и регуляции отложения минералов в атеросклеротических бляшках [13]. S. Panizo и соавторы [52] показали, что использование *in vitro* ингибитора BMP4 ноггина, снижающего синтез и активность данного протеина, сопровождается одновременно снижением активности NF-κB сигнального пути и угнетением RANKL-обусловленной кальцификации артерий. Повышение концентрации RANKL в артериальных и венозных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия

TGF- $\beta$ 1 на процесс экспрессии OPG, содержание которого существенно понижается под влиянием этого фактора [54, 65]. TGF- $\beta$ 1 оказывает разнонаправленное влияние на содержание RANKL в кости и сосудах: в костной ткани TGF- $\beta$ 1 способствует экспрессии OPG ОБ и, как результат, OPG, связывая RANKL, снижает его концентрацию и активность остеокластогенеза [63]. В стенках сосудов TGF- $\beta$ 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, стимулирует остеогенез сосудистых клеток, активизирует процесс кальцификации, пролиферации и миграции клеток, ремоделирование матрикса [11, 54].

### **Роль катепсина К в процессе развития атеросклероза**

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. Сериновые протеазы (катепсины) и ММП являются активными участниками этого патологического процесса [1, 33, 42, 43]. Катепсин К, лизосомальная протеаза, высвобождается активированными макрофагами и пенистыми клетками, а также определяется в больших концентрациях в атеросклеротических бляшках и эндотелиальных клетках. В последнее время катепсины привлекают внимание исследователей как важные факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 42, 43]. На начальных этапах формирования атеросклеротического процесса наблюдается активация эндотелия, клетки которого начинают экспрессировать на своих мембранах молекулы адгезии (VCAM-1) и макрофагальные 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 [2]. Моноциты, мигрирующие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, которые акку-

мулируют с помощью специфических рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образуют пенистые клетки – маркеры атеросклеротического поражения. Показано, что макрофаги выступают как катализаторы образования окисленных ЛПНП, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток из мышечной оболочки в интиму [45]. 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, подтверждена 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 [69]. 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 [2]. Повышенное содержание и активация высвобождения катепсина К способствуют протеолитической деградации коллагена типа I интимы и внутренней базальной мембраны, что, в свою очередь, приводит к разрастанию атеросклеротической бляшки и ее разрыву [2, 24]. Деградация экстрацеллюлярного матрикса в интиму сосуда способствует миграции гладкомышечных клеток 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 ее разрыву, образованию тромба и развитию инфаркта миокарда [24]. В экспериментах показано наличие положительной корреляции между присутствием макрофагов в местах разрыва атеросклеротической бляшки, толщиной фиброзного покрова и локальным накоплением катепсина К [2]. Повышение содержания



катепсина К отмечено у больных с нестабильной стенокардией [39, 43]. Вместе с тем, S. Lutgens и соавторы [43] показали, что дефицит синтеза катепсина К и его высвобождения макрофагами значительно снижает активность образования атеросклеротических бляшек и сужает область их распределения. 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.

### **Молекулы-мишени для поиска средств двойной таргетной 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 и оданакатиба. Деносумаб – специфическое человеческое моноклональное антитело с высокой степенью тропности к RANKL, блокирующее функцию этого протеина. В многочисленных лабораторных [70, 74] и клинических [17, 38, 44] исследованиях установлено, что деносумаб, проявляя высокую способность снижать активность RANKL, значительно замедляет и ослабляет степень резорбции кости. В настоящее время деносумаб применяют как препарат первого ряда, наряду с бисфосфонатами, у пациентов с системным ОП с целью предупреждения переломов костей [3, 17]. 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. В связи с этим вероятность возможного влияния деносумаба на процесс кальцификации артерий и развитие атеросклероза нуждается в дальнейшем исследовании. S. Helas и соавторы [21] установили ингибирующее влияние деносумаба на способность RANKL реализовать процесс кальцифика-

ции сосудов. Способность деносумаба ингибировать процесс кальцификации клеток сосудов и склерозирования интерстициальных клеток клапанов аорты, и как следствие, снижение степени угрозы развития стеноза аорты, выявлены в исследованиях D. Lerman и соавторов [37]. В 2012 г. эдинбургская группа исследователей [55] сообщила о начале четырехлетнего рандомизированного плацебо-контролируемого изучения влияния деносумаба по сравнению с алендронатом на процесс кальцификации артерий у женщин с постменопаузальным ОП. Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП и сопутствующих ему сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных повышенной кальцификацией сосудов, является оданакатиб (МК-0822) – непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК и макрофагов [58]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделировании кости и деградациии хряща [79], одновременно вызывая деградацию коллагена интимы артерий, стимулируя разрастание атеросклеротических бляшек и их разрыв [42, 43]. Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [10]. В преclinical экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [32]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 мес 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечено снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы – СТХ, NTX и PINP на соответственно 50, 60 и 25 % по сравнению с исходными показателями. Одновременно отмечали 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 % [20]. Прием оданакатиба в течение 36 мес снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3 %, в поясничном отделе позвоночника – на 10,7 %. Успешный международный опыт клинического применения и значительная доказательная база оданакатиба демонстрируют хороший профиль переносимости препарата и высокую клиническую эффективность, свиде-

тельствуют о несомненных перспективах применения оданакатиба для лечения системного ОП. Одновременно многие исследователи [24, 42, 43, 58], 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 сердечно-сосудистых осложнений, сопутствующих ОП, что нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

Таким образом, изучение общности патогенеза ОП и атеросклероза позволило открыть новые молекулы-мишени и предопределило возможность поиска таргетных средств – деносуаба и оданакатиба – для замедления прогрессирования ОП и атеросклероза сосудов, предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений при ОП, сохранения здоровья и жизни пациентов.

## Литература

- Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (34). – P. 121–122.
- Bai L., Lutgens E., Heenemann S. Cathepsins in atherosclerosis // *Molecular and cellular mechanisms* / Eds. S.J. George, J. Johanson Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010. – P. 173–192.
- Baron R., Ferrari S., Russel R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // *Bone.* – 2011. – Vol. 48 (4). – P. 677–692.
- Caidahl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30 (9). – P. 1684–1686.
- Celik C., Altunkan S., Yildirim M.O., Akyuz M. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women // *Climacteric.* – 2010. – Vol. 13 (3). – P. 254–258.
- Chait A., Bomfeldt K.E. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50 (Suppl.). – P. S335–S339.
- Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – Vol. 32 (4). – P. 2–5.
- Crockett J.C., Rodgers M.J., Coxon F.P. et al. Bone remodeling at a glance // *J. Cell. Sci.* – 2011. – Vol. 124 (7). – P. 991–998.
- Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A. et al. The cell biology of bone metabolism // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61 (5). – P. 577–587.
- Demer L.L., Tintut J. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification // *Curr. Osteoporosis Rep.* – 2009. – Vol. 7 (2). – P. 42–46.
- Demer L.L., Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (22). – P. 2938–2948.
- Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 80–82.
- Derwall M., Malhorta R., Lai C.S. et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32 (3). – P. 613–622.
- Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C., Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation // *Indian J. Orthop.* – 2011. – Vol. 45 (1). – P. 15–22.
- Di Bartolo B.A., Kavurma M.M. Regulation and function of RANKL in arterial calcification // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20 (37). – P. 5853–5861.
- Dobnig H., Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway // *J. Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 12–16.
- Dobnig H., Penninger J., Leibbrandt A. et al. Denosumab: postmenopausal Osteoporose // *Arzneimittel PROFIL, Medizin Medien, Austria*, 2010. – 11 p.
- Fili S., Karalaki M., Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin // *Cancer Cell. Int.* – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 26–33.
- Fukumara D., Jain R. K. Novel function of RANKL: eNOS activator // *Blood.* – 2007. – Vol. 109 (4). – P. 1339–1340.
- Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 99–105.
- Helas S., Goettsch C., Schoppr M. et al. Inhibition of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice // *Amer. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 175 (2). – P. 473–478.
- Heymann M.F., Herisson F., Dovaine J.M. et al. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcification of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 58 (2). – P. 300–306.
- Hofbauer L., Rachner T. Die rolle des RANKL-RANK-OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel. // *Fortbildung Osteologie.* – 2010. – Vol. 3 (8). – P. 118–121.
- Hofnagel O., Robenek H. Cathepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81 (2). – P. 242–243.
- Hsu J. J., Tintut Y., Demer L. L. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3 (5). – P. 1542–1547.
- Hyder J.A., Allison M.A., Wong N. et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169 (2). – P. 186–194.
- Institute of medical committee on preventing the global epidemic of cardiovascular disease: meeting the challenges in developing countries / Ed. by K. Fuster, B. B. Kelly, Washington: National Academies Press, 2010. – 112 p.
- IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF World Congress // *Osteoporosis Int.* – 2010. – Vol. 21 (5). – P. 1–6.
- Ireland R. Recent trends in cardiovascular epidemiology in Europe // *Euro Heart Conference.* – Brussels, 2009.
- Jules J., Ashley J. W., Feng X. Selective targeting of RANKL signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis // *Expert. Opin Ther. Targets.* – 2010. – Vol. 14 (9). – P. 923–934.
- Karwowski W., Naumnik B., Szepariski M., Mysliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 1–11.
- Kato S. Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling // *Clin. Calcium.* – 2009. – Vol. 19 (7). – P. 951–956.
- Khokha R., Murthy A., Weiss A. Metalloproteinase and their natural inhibitors in inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (5). – P. 649–665.
- Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2 // *Osteoimmunology.* – 2010. – Vol. 658 (1). – P. 43–49.
- Lee H.T. The relationship between coronary artery calcification and bone mineral density in patient according to their metabolic syndrome status // *Corean Circ. J.* – 2011. – Vol. 41 (2). – P. 76–82.
- Lee M.S., Kim H.S., Yeon T. et al. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclast by activating the Ras/ERK pathway // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183 (5). – P. 3390–3399.

37. Lerman D., Mackenzi NCW., Zhu D. et al. Investigating novel regulators and inhibitors of aortic valve calcification // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 32 (1).– P. 1049–1049.
38. Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2010.– Vol. 26 (12).– P. 2807–2812.
39. Li X., Li Y., Jin J., Jin D. et al. Increased serum cathepsin K in patients with coronary artery disease // *Yonsei Med. J.*– 2014.– Vol. 55 (4).– P. 912–919.
40. Liu C., Walter TS., Huang P. et al. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling // *J. Immunol.*– 2010.– Vol. 184 (12).– P. 6910–6919.
41. Lund S.A., Giachelli C.M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory process // *J. Cell. Commun. Signal.*– 2009.– Vol. 3 (3–4).– P. 311–322.
42. Lutgens S.P.M. Functional genomics in atherosclerosis: focus on cathepsin K. Maastricht, Uni. Pres. Maastricht, 2007.– 100 p.
43. Lutgens S.P., Cleutjens K.B.J.M., Daemen M.J.A.P., Heene-man S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // *The FASEB J.*– 2007.– Vol. 21 (12).– P. 3029–3041.
44. Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Drug Aging.* – 2011.– Vol. 28 (1).– P. 63–82.
45. Moore K., Tabas I. The cellular biology of macrophages in atherosclerosis // *Cell* – 2011.– Vol. 145 (3).– P. 341–355.
46. Morony S., Tintut J., Zhang Z. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *Ildr* (-/-) mice // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117 (3).– P. 411–420.
47. Mühlhen 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.– Vol. 20 (12).– P. 2071–2078.
48. Naves M., Rodriguez-Garcia M., Diaz-Lopez J.B. et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures // *Osteoporosis Int.*– 2008.– Vol. 19 (8).– P. 1161–1166.
49. Olechnowicz-Tietz S., Gluba A., Paradowska A. et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.*– 2013.– Vol. 45 (6).– P. 1605–1612.
50. Orita J., Jamamoto H., Kohno N. et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development on new animal model // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.*– 2007.– Vol. 27 (12).– P. 2058–2064.
51. Osako M.K., Nakagami H., Koibuchi N. et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification // *Circ. Res.*– 2010.– Vol. 107 (4).– P. 466–475.
52. Panizo S., Cardus A., Encinas M. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway // *Arc. Res.*– 2009.– Vol. 104 (9).– P. 1041–1048.
53. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature // *Histol. Histo-pathol.*– 2008.– Vol. 28 (4).– P. 497–506.
54. Pardoli E., ten Dijke P. TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012.– Vol. 8 (2).– P. 195–213.
55. Pawade T.A., Newby D.E. Treating aortic stenosis: arresting the snowball effect // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2015.– Vol. 13 (5).– P. 461–463.
56. Periard D., Folly A., Meyer M.A. et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures // *Rev. Med. Suisse.*– 2010.– Vol. 6 (271).– P. 2200–2203.
57. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox // *Trends Mol. Med.*– 2009.– Vol. 15 (9).– P. 405–416.
58. Podgorski I. Future of antihypertensive K drugs: dual therapy for skeletal disease and atherosclerosis // *Future Med. Chem.*– 2009.– Vol. 1 (1).– P. 21–34.
59. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* – 2010.– Vol. 285 (33).– P. 25103–25108.
60. Reda A., Bartoletti M.G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects // *BMC Geriatrics.*– 2010.– Vol. 10 (1).– P. 71–75.
61. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*– 2008.– Vol. 5 (1).– P. 49–56.
62. 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.– Vol. 61 (1).– P. 52–56.
63. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANKL-RANK-Osteoprotegerin (OPG) system and growth factors // *Crimean J. Exp. Clin. Med.*– 2013.– Vol. 3 (1–2).– P. 36–44.
64. Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis // *Clin. Pathol.*– 2011.– Vol. 10 (2).– P. 146–153.
65. Sage A.P., Tintut J., Demer L.L. Regulatory mechanisms in vascular calcification // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2010.– Vol. 7 (9).– P. 528–536.
66. Song S.O., Park K.-W., Yoo S.-H. et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women // *Endocrinol. Metab.*– 2012.– Vol. 27 (1).– P. 39–44.
67. Stepien E., Fedak D., Klimeczek P. et al. Osteoprotegerin, but not osteopontin, as a potential predictor of vascular calcification in normotensive subjects // *Hypertens. Res.*– 2012.– Vol. 35 (5).– P. 531–538.
68. Stojanovic OI., Lazovic M., Lazovic M., Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D // *Arch. Med. Sci.*– 2011.– Vol. 7 (2).– P. 179–188.
69. Suchova G., Zhang Y., Pan J.H. et al. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice // *J. Clin. Invest.*– 2003.– Vol. 111 (6).– P. 897–906.
70. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) // *Clin. Calcium.*– 2011.– Vol. 21 (1).– P. 46–53.
71. Uyl den D., Nurmohamed M.T., Tuyl van L.H et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis // *Arthritis Res. Ther.*– 2011.– Vol. 13 (1).– P. 5.
72. Vacek TP., Rehman S., Neamtu D. et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxidase, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2015.– Vol. 11 (2).– P. 173–183.
73. Van Compenhout A., Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2009.– Vol. 204 (2).– P. 321–329.
74. Varenna M., Gatti D. The role of RANKL-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Reumatism.*– 2010.– Vol. 62 (3).– P. 163–171.
75. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55 (19).– P. 2049–2061.
76. WHO. World health statistics 2009, Geneva: World Health Organisation, 2009.– 290 p.
77. Wilson S.R., Petersilco C., Saftig P., Brömme D. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption // *J. Biol. Chem.*– 2009.– Vol. 284 (4).– P. 2584–2592.
78. Wojtowicz A.M., Templeman K.L., Hutmacher D.W. et al. RUNX2 overexpression in bone marrow stromal cells accelerates bone formation in critical-sized femoral defects // *Tissue Engineering. Part A.*– 2010.– Vol. 16 (9).– P. 2795–2808.
79. Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.J. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease // *Curr. Rev. Musculoskelet Med.*– 2009.– Vol. 2 (1).– P. 56–64.
80. Zhao Q., Wang X., Liu Y., He A., Jia R. NFATc1: functions in osteoclasts // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*– 2009.– Vol. 42 (5).– P. 576–579.

**Кальцифікація судин і остеопороз: від розуміння єдності клітинних та молекулярних механізмів до пошуку молекул як потенційних мішеней для терапії**

С. Сагаловські, Т. Ріхтер

*Клініка Медіан, Бад Лаузік, Німеччина*

Наведено сучасні дані літератури щодо клітинно-молекулярних механізмів розвитку патогенезу кальцифікації судин (атеросклерозу) та остеопорозу. Ключова роль деяких молекул клітинної сигнальної системи і їх антагоністів у розвитку єдиних механізмів кальцифікації судин (атеросклерозу) та остеопорозу зумовила пошук нових засобів для лікування. Відкриття цитокінової RANKL-RANK-OPG системи і значної ролі катепсину К у розвитку процесів ремоделювання кістки і кальцифікації судин дозволило розробити нові препарати – деносумаб, моноклональне антитіло до RANKL та інгібітор катепсину К – оданакатиб.

**Ключові слова:** кальцифікація судин, остеопороз, молекулярні механізми, деносумаб, оданакатиб.

**Vascular calcification and osteoporosis: from understanding common cellular and molecular mechanisms to search molecules as potential therapeutic targets**

S. Sagalovsky, T. Richter

*Median Clinic, Bad Lauzik, Germany*

The article presents contemporary view on the cellular and molecular mechanisms of vascular calcification and osteoporosis pathogenesis. The key role of a number of molecules of signal cellular system and their antagonists, which are of particular interest as target molecules in the development of vascular calcification (atherosclerosis), and osteoporosis is noted. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of cathepsin K in the process of bone and vessel remodeling made possible to develop drugs of the novel generation – denosumab, a completely human monoclonal antibody to RANKL and inhibitor of cathepsin K – odanacatib that inhibits bone tissues resorption and vascular calcification.

**Key words:** vascular calcification, osteoporosis, molecular mechanisms, denosumab, odanacatib.