

М.В. Воронцова^{1, 2}, К.Ю. Кулебякин¹, Н.В. Маказан²,
Л.С. Созаева^{1, 2}, П.А. Тюрин-Кузьмин¹



¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — ключевой гормон, регулирующий гомеостаз кальция в организме. Поскольку основным депо кальция в организме является костная ткань, ПТГ оказывает определяющее влияние на ее гомеостаз. При этом гормон способен активировать как образование, так и резорбцию кости. Таким образом, ПТГ может обеспечивать сопряжение анаболических и катаболических процессов, что необходимо для обновления костной ткани, которая находится под постоянной механической нагрузкой. В то же время использование ПТГ в медицинской практике достаточно невелико, несмотря на его высокий потенциал в качестве основы для терапии различных патологий, связанных с нарушением обмена кости. В представленном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы действия ПТГ на клетки костной ткани, описаны сигнальные внутриклеточные каскады. В отдельном разделе рассматриваются клеточные механизмы действия ПТГ на гомеостаз кости, обсуждается, как воздействие гормона на разные типы клеток обеспечивает сопряжение между процессами синтеза и резорбции. Кроме того, в обзоре рассматриваются заболевания, связанные с нарушением гомеостаза костной ткани, а также роль ПТГ и нарушения его сигналинга в их этиологии.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, костная ткань, ремоделирование кости

Для цитирования: Воронцова М.В., Кулебякин К.Ю., Маказан Н.В., Созаева Л.С., Тюрин-Кузьмин П.А. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии. *Вестник РАМН.* 2021;76(5):506–517. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1440>

Ремоделирование кости

Процессы ремоделирования постоянно происходят в кости взрослого человека. Скелет человека полностью замещается несколько раз в течение жизни, не меняя существенно формы и объема. В детском возрасте тоже проходят процессы ремоделирования, но, в отличие от взрослых, параллельно происходят процессы и моделирования, что обеспечивает увеличение костной массы.

Выделяют такое понятие, как костная единица ремоделирования (basic multicellular unit, BMU). Это группа клеток, которая принимает участие в удалении и заме-

щении структурной единицы костной ткани — остеона или трабекулы.

В состав костной единицы ремоделирования входят остеокласты и остеобласты, которые обеспечивают необходимые процессы для резорбции имеющейся костной ткани (остеокласты) и закладки новой (остеобласты). Тонкий баланс между резорбцией и образованием костной ткани контролируется множеством факторов — эндо-, пара- и аутокринных. Дисбаланс между этими процессами вследствие нарушений на различных уровнях регуляции костного ремоделирования является причиной целого ряда патологий.

M.V. Vorontsova^{1, 2}, K.Y. Kulebyakin¹, N.V. Makazan², L.S. Sozaeva^{1, 2}, P.A. Tyurin-Kuzmin¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Growth and Resorption in Health and Disease

Parathyroid hormone (PTH) is a key hormone responsible for regulation of calcium homeostasis in the body. Since the main body calcium depot is bone tissue, PTH has a decisive effect on its homeostasis. In this case, the hormone can activate both bone formation and resorption. Thus, PTH can ensure the conjugation of anabolic and catabolic processes, which is necessary for the renewal of bone tissue, which is had to function under constant mechanical stress. At the same time, the use of PTH in medical practice is rather small, despite its high potential as a basis for the treatment of various pathologies associated with impaired bone homeostasis. Presented review, describes the intracellular signaling cascades and molecular mechanisms that underlie the action of PTH on bone tissue cells, and intracellular signaling cascades are described. A separate section examines the cellular mechanisms of the action of PTH on bone homeostasis, discusses how the effect of the hormone on different types of cells provides an interface between the processes of synthesis and resorption. In addition, the review examines diseases associated with impaired bone homeostasis, as well as the role of PTH and impaired signaling in their etiology.

Keywords: parathyroid hormone, bone tissue, bone remodeling

For citation: Vorontsova MV, Kulebyakin KY, Makazan NV, Sozaeva LS, Tyurin-Kuzmin PA. Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Growth and Resorption in Health and Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):506–517. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1440>

В данной статье подробно освещен паратиреоидный гормон (ПТГ) как один из ключевых гормонов в регуляции гомеостаза костной ткани. Рассмотрены строение и функция ПТГ, его роль в норме и патологии кости. Кроме того, обсуждается потенциал для более широкого использования ПТГ в терапии различных заболеваний.

ПТГ и ПТГ-подобный пептид

Паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ) — пептид, который состоит из 84 аминокислотных остатков и является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Ключевые физиологические эффекты ПТГ реализуются при связывании с его рецептором в почках и костной ткани. В то же время целый ряд других тканей организма [1] экспрессирует рецепторы к ПТГ, что может лежать в основе ряда побочных действий препаратов, связанных с ПТГ-зависимым сигналингом. Суммарное действие ПТГ на ряд мишеней приводит к повышению уровня кальция и понижению уровня фосфатов в крови.

Этот гормон синтезируется клетками паращитовидных желез в виде про-ПТГ, который в ходе нескольких ферментативных реакций превращается в ПТГ. Гормон концентрируется в секреторных везикулах и гранулах и далее поступает в кровотока в ответ на снижение концентрации ионов кальция в крови.

В почках ПТГ участвует в реабсорбции кальция путем активного транспорта в дистальных извитых и соединительных канальцах, активируя селективные каналы TRPV5, кальций-связывающий белок calbindin-D28K и натрий-кальциевый обменник NCX1. На реабсорбцию фосфатов в почках ПТГ оказывает ингибирующее действие как в проксимальных, так и дистальных почечных канальцах. Помимо этого, ПТГ стимулирует синтез активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) в проксимальных почечных канальцах путем индуцирования транскрипции гена 1α -гидроксилазы, а также подавляет транскрипцию гена 24-гидроксилазы, который инактивирует $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [2, 3].

Помимо ПТГ, физиологическим лигандом его рецепторов является паратгормон-подобный пептид (ПГПП). Этот паракринный фактор секретируется целым рядом тканей и клеток организма человека (молочные железы, кожа, желудочно-кишечный тракт, матка). ПГПП, наряду с ПТГ, является участником кальций-фосфорного обмена в организме. Его роль в регуляции кальция в здоровом организме остается предметом обсуждения. Вместе с тем известно, что гиперсекреция ПГПП различными опухолями приводит к гиперкальциемии. Гормон индуцирует мобилизацию кальция в молоко при грудном вскармливании, а также аутокринно регулирует расслабление гладкомышечных клеток. Важное значение данный фактор имеет для формирования костной ткани у эмбриона человека. ПГПП может иметь вид разных транскриптов, состоящих из 139, 141 и 173 аминокислотных остатков.

Молекулярные основы действия ПТГ

Рецепторы ПТГ

Рецепторы ПТГ являются G-белок-ассоциированными рецепторами (GPCR) и относятся к классу В (рецепторы семейства секретина). Выделяют несколько изоформ рецепторов, способных связывать ПТГ:

- тип 1 — классический рецептор ПТГ, который в основном экспрессируется в костной ткани и почках и может быть активирован как ПТГ, так и ПГПП [4]. ПТГР1 играет ключевую роль в кальций-фосфорном обмене;
- тип 2 — рецептор, который в основном экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и поджелудочной железе. Основным лигандом для данного типа рецептора является не ПТГ, а нейропептид ТР39 (tuberoinfundibular peptide of 39 residues) [5];
- тип 3 — рецептор, который не встречается у млекопитающих.

Сам ПТГР1 представляет собой белок с семью трансмембранными α -спиралями, в котором функционально выделяют два домена. Внеклеточный N-домен отвечает за связывание лиганда и рецептора, трансмембранный J-домен — за активацию рецептора и последующую передачу сигнала. N-терминальный участок (91–34 аминокислотных остатка) ПТГ и ПГПП связывается с трансмембранным J-доменом, а C-терминальные участки этих гормонов — с внеклеточным N-доменом рецептора. Именно взаимоотношения между лигандом и J-доменом рецептора играют решающую роль в конформационных изменениях, приводящих к активации рецептора [6]. Важность N-концевого пептида обоих гормонов подтверждается также тем, что первые 13 аминокислотных остатков в молекулах ПТГ и ПГПП высококонсервативны, а 9 из них — идентичны в обоих гормонах.

Особенности действия рецептора ПТГ

ПТГР1 при помощи G-белка сопрягается с эффекторными системами, которые активируют вторичные посредники. Рецептор связывается со своим лигандом (в данном случае с гормоном) и активирует тримерный G-белок. В процессе активации G-белок утрачивает сродство к гуанозиндифосфату (ГДФ), что приводит к диссоциации ГДФ и замещению его на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Будучи связанным с ГТФ, G-белок меняет свою конформацию и отделяется от рецептора, его α -субъединица диссоциирует от димера β - и γ -субъединиц и запускает внутриклеточные сигнальные каскады.

Основным внутриклеточным эффектором рецептора ПТГР1 является G-белок с α_s -субъединицей, при активации которой происходит повышение внутриклеточного уровня цАМФ. Этот вторичный мессенджер имеет три ключевые внутриклеточные мишени.

Первая классическая мишень — протеинкиназа А (ПКА) — серин/треониновая протеинкиназа, которая при активации фосфорилирует множество мишеней в цитоплазме. От концентрации, продолжительности синтеза и локализации в цитоплазме цАМФ зависит как уровень активации самой ПКА, так и тип ее клеточных мишеней. При длительной активации ПКА может проникать в ядро и фосфорилировать там транскрипционный фактор CREB (cAMP response element binding protein). Экспрессия многих важных генов регулируется этим транскрипционным фактором (например, гены адренергических рецепторов) [7].

Второй мишенью цАМФ является белок Ерас (exchange factor directly activated by cAMP). По функциям он представляет собой фактор обмена гуанидиновых нуклеотидов малых G-белков и активирует их путем замены ГДФ на ГТФ. Ерас также активирует ряд цитоплазматических мишеней, может регулировать транскрипционные факторы и, следовательно, экспрессию генов.

Третьей мишенью цАМФ являются кальциевые каналы цитоплазматической мембраны, регулируемые вторичными посредниками — циклическими нуклеотидами. При появлении в цитоплазме цАМФ указанные каналы открываются.

Уровень продукции цАМФ при активации ПТГР1 зависит от действующего лиганда

Уровень продукции цАМФ зависит от того, какой лиганд связался с рецептором ПТГР1. ПТГ вызывает продолжительный рост уровня цАМФ в цитоплазме, в то время как ПГПП активирует рецептор транзиторно. Это связано с тем, что связывание ПТГ с рецептором приводит к эндоцитозу гормон-рецепторного комплекса, который не теряет своей активности и в составе эндосом. ПГПП, в свою очередь, способен активировать рецептор, но не вызывает его интернализации. В этом случае сигнал быстро терминируется, цАМФ синтезируется транзиторно, в течение непродолжительного времени [8]. Данное свойство ПТГР1 существенно отличает его от большинства семидоменных рецепторов, интернализация которых приводит к терминации их сигналинга [9].

Интернализация ПТГР1 происходит по классическому пути, ассоциированному с β-аррестином [9]. И если в «классическом» случае β-аррестин, связываясь с С-концевым доменом рецептора, ограничивает его взаимодействие с G-белком, тем самым останавливая сигнализацию рецептора, то в случае ПТГР1 ситуация

иная. После β-аррестин-зависимой интернализации рецептора под действием ПТГ G-белок сохраняет свою связь с рецептором в эндосомах, а степень его активации даже увеличивается. Более того, β-аррестин сам по себе, как каркасный белок, собирает на себе и активирует ряд сигнальных молекул и сигнальных путей, классически относимых к тирозинкиназным рецепторам. β-аррестин связывает компоненты MAP-киназного сигнального каскада Raf/MEK/Erk. Этот каскад в данном случае ингибирует активность фосфодиэстераз, усиливая цАМФ-зависимый сигнал [10]. Таким образом, интернализация ПТГР1 не только не прекращает его сигналинг, но и является ключевым событием, определяющим разницу в физиологических эффектах нативных лигандов рецептора, ПТГ и ПГПП (рис. 1).

Альтернативные сигнальные каскады, активируемые ПТГР1

Интересной особенностью рецептора ПТГР1 является то, что он может передавать сигнал через несколько различных тримерных G-белков. Несмотря на то что основным эффектором этого рецептора является G_s-белок, показана также рецептор-опосредованная активация G_q-белка. α-субъединица этого G-белка активирует фосфолипазу С (ФЛС) β-изоформы, которая, в свою очередь, расщепляет мембранный липид фосфатидил-инозитол-(4,5)-бисфосфат (PIP₂) до инозитол-(1,4,5)-трисфосфата

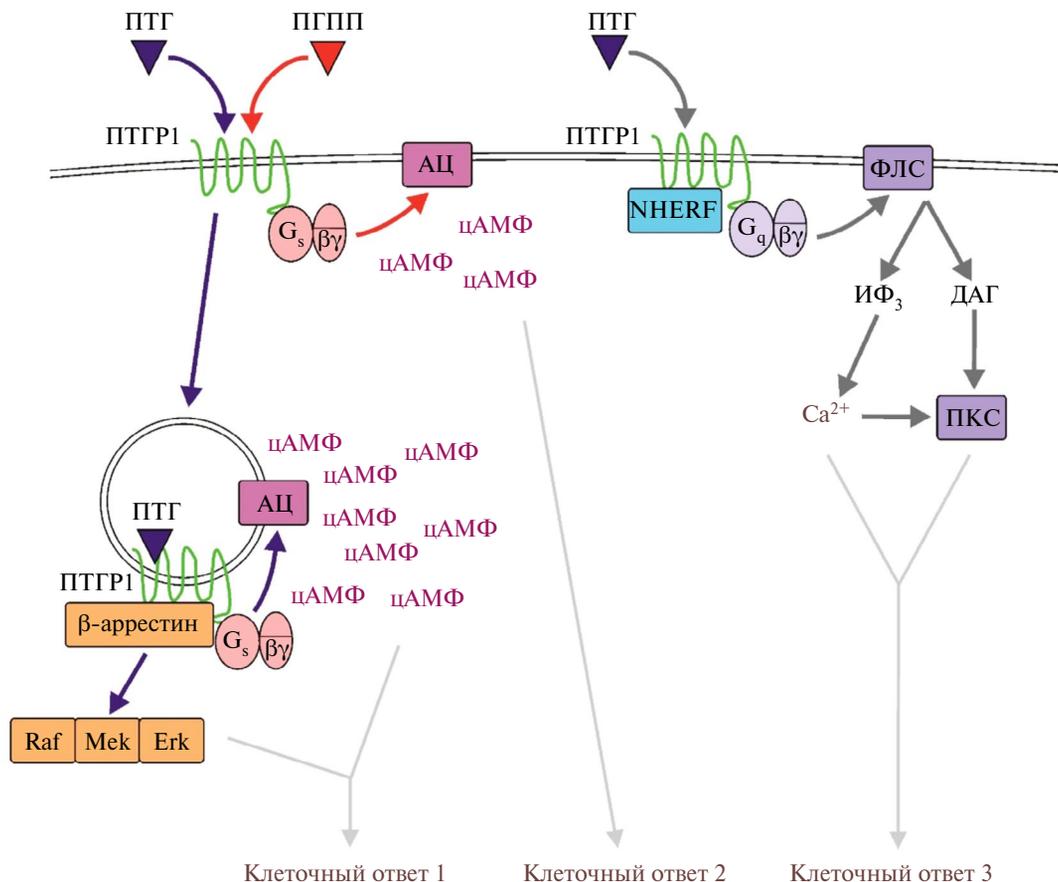


Рис. 1. Ключевые сигнальные каскады, активируемые ПТГР1 при стимуляции ПТГ и ПГПП. В зависимости от того, какой лиганд действует на рецептор и какие дополнительные каркасные белки экспрессируются к цитоплазме, ПТГР1 активирует различные сигнальные каскады. АЦ — аденилатциклаза; DAG — диацилглицерол; ИФ₃ — инозитол-трисфосфат; ПГПП — паратгормон-подобный пептид; ПКС — протеинкиназа С; ПТГ — паратгормон; ПТГР1 — рецептор паратгормона 1 типа; ФЛС — фосфолипаза С; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; NHERF — каркасный белок (Na⁺/H⁺-exchange regulatory cofactor).

(ИФ₃) и диацилглицерола (ДАГ). ИФ₃ открывает кальциевые каналы на эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к выходу кальция из него. Кальций, поступающий в цитоплазму, играет роль вторичного посредника.

Одной из основных мишеней кальция в клетке является протеинкиназа С (ПКС). Ее активатором является ДАГ совместно с кальцием. Другой мишенью ионов кальция в клетке является кальмодулин, который действует на свои сигнальные процессы, например на кальмодулин-зависимую протеинкиназу. Если в обычных условиях преимущественным сигнальным путем, активируемым рецептором ПТГР1, является цАМФ-зависимый каскад, то кальций-зависимый путь становится доминирующим при появлении в цитоплазме ряда каркасных белков. Каркасный белок NHERF (Na⁺/H⁺-exchange regulatory cofactor), связываясь с рецептором ПТГР1 после его активации, приводит к сопряжению G_q-белка с этим рецептором и активации Ca²⁺-зависимого сигнального каскада [11]. Таким образом, повышение концентрации внутриклеточного кальция — это одна из точек пересечения альтернативных сигнальных каскадов семидоменных рецепторов — каскадов, активируемых через белки G_{α_s} и G_{α_q}.

Явление активации различных сигнальных каскадов при стимуляции одного и того же рецептора различными лигандами получило название смещенного агонизма и стало многообещающим фактором для использования в медицинских целях. Различные модификации ПТГ могут изменять характер активируемых в клетках-мишенях сигнальных каскадов, что может быть востребовано при подборе агонистов для терапии ПТГ-зависимых болезней, таких как гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз и частично остеопороз. Вместе с тем стоит помнить, что тип сигнального каскада и продолжительность его активации определяются не только связавшимся с ПТГР1 лигандом, но и паттерном экспрессии самого рецептора в различных типах клеток, наличием или отсутствием в клетках ряда каркасных белков, а также превалирующим гомеостатическим состоянием организма [12].

ПТГР1 как сенсор кальциемии

ПТГР1 выступает в роли своеобразного сенсора внеклеточного растворимого кальция в кости. Во внеклеточном домене рецептора имеется сайт связывания кальция. В случае если этот сайт занят ионом кальция, время жизни лиганд-рецепторного комплекса существенно повышается. Как следствие, повышаются длительность активации рецептора при появлении гормона и вероятность интернализации рецептора. Как было сказано выше, интернализированный рецептор синтезирует цАМФ на существенно более высоком уровне и более продолжительное время. Такое изменение внутриклеточной сигнализации при появлении высокого уровня внеклеточного кальция в кости лежит в основе работы рецептора ПТГР1 в качестве сенсора уровня кальция [13].

Особенности сигналинга и эффекты ПТГ в клетках костной ткани

В костной ткани ПТГ вызывает сложные, местами противоречащие друг другу эффекты в связи с наличием нескольких групп клеток, которые по-разному реагируют на данный лиганд. Так, ПТГ оказывает прямое действие

на остециты и остеобласты, а также регулирует резидентные стволовые клетки кости — предшественники остеобластов (мезенхимные стволовые клетки, МСК), в то время как действие ПТГ на остеокласты является опосредованным (рис. 2).

Кроме того, было показано, что при постоянном введении ПТГ в большой концентрации усиливаются процессы резорбции кости и мобилизации кальция из костей. При этом интермиттирующее введение ПТГ активирует костеобразование. Данная двойственность действия ПТГ может определять его роль как координатора баланса в процессах ремоделирования кости. Вместе с тем молекулярные механизмы, лежащие в основе столь отличных друг от друга процессов, изучены недостаточно.

Далее будут рассмотрены особенности рецепции и сигналинга ПТГ и его влияние на различные клетки костной ткани.

Резидентные стволовые клетки кости

Большинство тканей организма содержит в своем составе резидентные стволовые клетки, обеспечивающие обновление и поддержание постоянства клеточного состава ткани. В кости данный тип клеток представлен мезенхимными стволовыми клетками (МСК). Они, с одной стороны, способны дифференцироваться в клетки костной ткани — остеобласты, а с другой — продуцируют широкий спектр пара- и аутокринных факторов, определяющих гомеостаз ткани [14]. Вследствие того, что МСК играют такую важную роль в поддержании функции костной ткани, они находятся под строгим контролем со стороны системно действующих в организме гормональных факторов.

ПТГ, являясь одним из ключевых гормонов ремоделирования костной ткани, ожидаемо регулирует активность МСК. При этом эффекты ПТГ на эти клетки реализуются как напрямую, через взаимодействие с рецептором на поверхности МСК [15, 16], так и опосредованно, через активацию других клеточных типов, которые, в свою очередь, регулируют стволовые клетки [17, 18].

Прямое действие ПТГ на МСК приводит к двум основным последствиям. С одной стороны, происходит увеличение количества прогениторных клеток. Показано, что ПТГ способен напрямую воздействовать на «истинно стволовую» нестин-положительную популяцию МСК, активируя ее пролиферацию [15, 17]. Несмотря на то что точный механизм данного действия остается неизвестным, в последнее время появляются данные, что он сопряжен с активацией сигналинга через G_{α_s}, так как нокаут данного G-белка в мышечных моделях приводит к накоплению адипоцитарных предшественников в костной ткани [16, 19]. С другой стороны, прямое действие ПТГ на резидентные стволовые клетки костной ткани приводит к активации проостеогенных транскрипционных факторов, приводящих к индукции дифференцировки стволовых клеток в остеобласты и формирование кости (подробнее данный процесс разобран в разделе, посвященном остеобластам).

Непрямое действие ПТГ на МСК может реализовываться через гормон-зависимую стимуляцию CD8⁺ T-клеток костного мозга. Под действием ПТГ данные клетки начинают продуцировать большие количества фактора Wnt10b, который активирует пролиферацию и дифференцировку МСК [18, 20]. Кроме того, ПТГ способен контролировать васкуляризацию костной ткани. За счет повышения локальной продукции ангиогенного фактора VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) и его

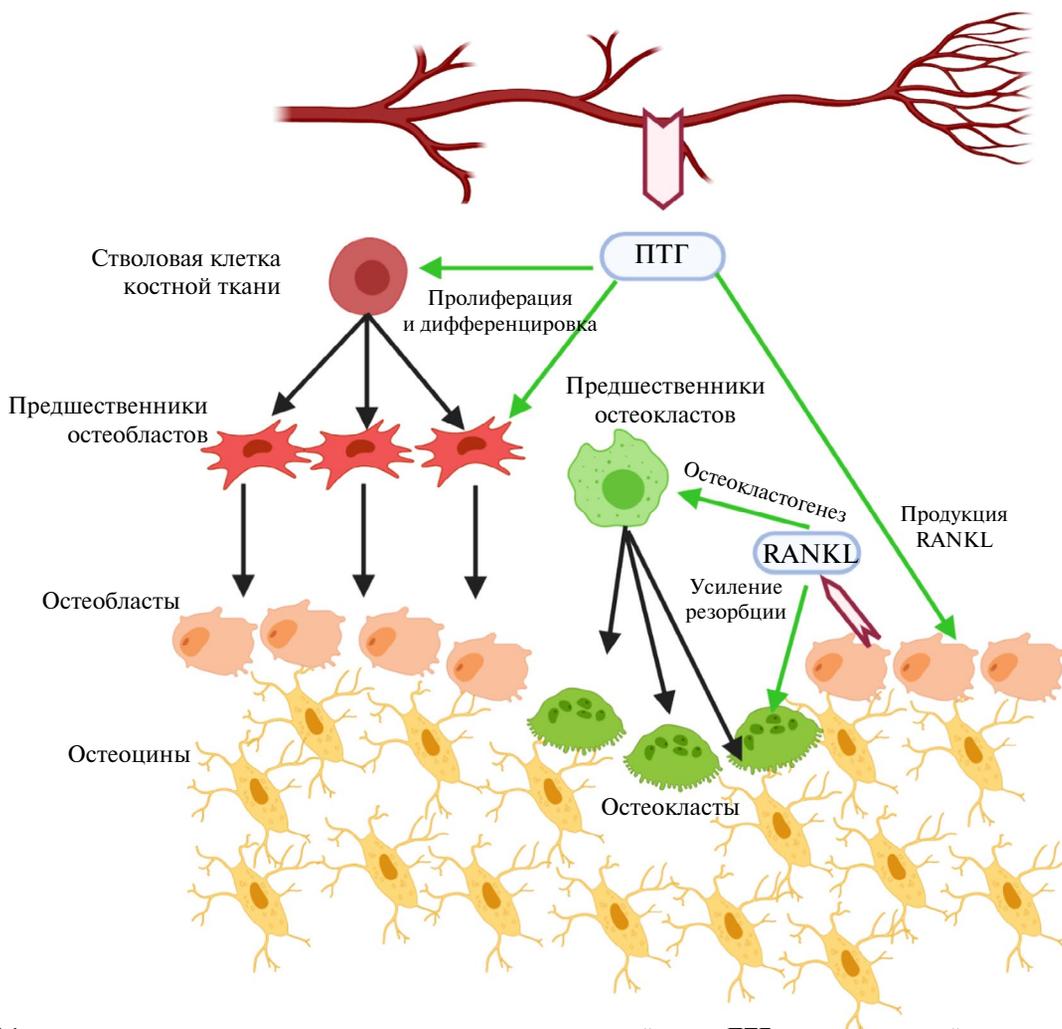


Рис. 2. Эффект паратиреоидного гормона на различные типы клеток костной ткани. ПТГ — паратиреоидный гормон.

рецепторных белков нейропептинов 1 и 2 ПТГ стимулирует перемещение малых капилляров костного мозга ближе к области остеогенеза, тем самым обеспечивая доступ питательных веществ и метаболитов для активных резидентных стволовых клеток [21].

Остеобласты

Один из эффектов ПТГ в костной ткани — активация анаболических процессов, что ведет к увеличению числа остеобластов и повышению их активности. Основным сигнальным каскадом, определяющим данное анаболическое действие, является $G\alpha_s$ /цАМФ/ПКА.

ПТГ-зависимая активация ПКА ведет к фосфорилированию транскрипционного фактора cAMP response element-binding protein (CREB), который, в свою очередь, взаимодействует с транскрипционными факторами раннего ответа c-jun и c-fos, участвующими в формировании комплекса инициации транскрипции. Таким образом осуществляется ПТГ-зависимое повышение экспрессии ключевых генов, ответственных за остеогенную дифференцировку, таких как Runx2, остеокальцин и щелочная фосфатаза [22]. Кроме того, ПКА может фосфорилировать дополнительные мишени, обеспечивающие экспрессию генов остеогенеза. К этим мишеням относятся транскрипционный фактор α NAC (nascent polypeptide-associated complex α -subunit), участвующий в ПТГ-зависимой экспрессии остеокальцина [23], а также митоген-активируемая

протеинкиназа p38, участвующая в реализации анаболического действия ПТГ [24].

Важную роль в реализации анаболического действия ПТГ играет кросс-активация сигнального каскада Wnt/катенин- β — одного из основных промоторов остеогенной дифференцировки остеобластов. Катенин- β является мишенью для ПКА, и его фосфорилирование ведет к увеличению стабильности молекулы [25]. Одновременно ПТГР1 димеризуется с корецептором Wnt-LRP6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6), что также ведет к активации сигнального пути Wnt/катенин- β . Кроме того, ПТГ сигналинг участвует и в механизме инактивации обсуждаемого сигнального каскада. Под действием ПКА происходит фосфорилирование и выключение киназы гликоген синтазы 3 (GSK3), которая совместно с белком аксином-2 способна связывать катенин- β в ингибиторный комплекс и останавливать передачу сигнала по пути Wnt/катенин- β [26]. И наконец действие ПТГ на остеобласты приводит к снижению экспрессии белков склеростина и Dickkopf 1 (Dkk1) [25] — известных ингибиторов канонического Wnt сигналинга.

Остеоциты

Остеоциты происходят из остеобластов и представляют собой самую многочисленную группу клеток кости [27]. На поверхности остеоцитов имеются рецепторы к ПТГ [28]. Подобно процессам, протекающим и в их предшественниках, ПТГ повышает внутрикле-

точный уровень цАМФ, fos-белка, а также мРНК c-fos, c-jun и интерлейкина-6 [29]. Известно, что остециты реагируют на механические сигналы с поверхности кости и переводят их в химические сигналы, которые влияют на процессы ремоделирования костной ткани. Считается, что ПТГ может модулировать продукцию сигнальных молекул остеocytes в ответ на механическую нагрузку. На модели животных после паратиреоидэктомии было показано, что отсутствие ПТГ в значительной степени снижает способность кости к ремоделированию под действием механической нагрузки, при этом введение ПТГ животным восстанавливает эту способность [30].

Кроме того, к эффектам, которые ПТГ оказывает на остеocytes, относится стимуляция продукции фактора роста фибробластов 23 (FGF23) — гормона, регулирующего обмен фосфата в организме [31, 32]. В данных клетках усиление экспрессии FGF23 реализуется по Wnt-зависимому механизму [33].

Суммарно ПТГ способен формировать сильный анаболический сигнал в клетках, ответственных за формирование костной ткани, что позволяет этому гормону сопрягать процессы остеогенеза с процессами остеорезорбции, о которых пойдет речь далее.

Остеокласты

Остеокласты происходят из гемопоэтических клеток и относятся к моноцитарно-макрофагальной линии.

На остеокласты ПТГ оказывает опосредованное влияние через колониестимулирующий фактор макрофагов (МКСФ, macrophages colony-stimulating factor 1, MCF1) и RANKL (ligand of receptor activator of nuclear factor κ B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета), которые усиливают остеокластогенез. RANKL дополнительно влияет на активацию зрелых остеокластов [34].

MCF1 в костной ткани секретируется мезенхимальными стромальными клетками, остеобластами, Т-лимфоцитами под влиянием ПТГ, TNF α (Tumor necrosis factor alpha, фактора некроза опухоли альфа), IL1 (interleukin-1, интерлейкин-1). Указанный фактор стимулирует пролиферацию и препятствует апоптозу ранних предшественников остеокластов, взаимодействуя со своим рецептором M-CSFR (macrophage colony-stimulating factor receptor). В норме этот процесс обеспечивает остеокластогенез, но при патологии MCF1 вносит заметный вклад в развитие остеопороза при воспалительных заболеваниях.

RANKL относится к суперсемейству факторов некроза опухоли и представляет собой гомотримерный трансмембранный белок, имеющий сродство к двум рецепторам, таким как:

- 1) мембранный рецептор RANK, который локализуется на мембране преостеокластов и остеокластов;
- 2) растворимый рецептор остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) — рецептор-ловушка для предотвращения связывания RANKL с RANK.

Связывание RANK с его лигандом приводит к его олигомеризации с ко-рецептором TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6), что запускает сигнальные каскады протеинкиназы JNK (c-jun N-terminal kinase) и фактора NF- κ B (nuclear factor каппа- β). Итогом являются пролиферация и дифференцировка остеокластов, а также активация их резорбтивной способности.

Активация остеокластов может происходить по нескольким механизмам. Первый — воспалительный процесс, способствующий костной резорбции. В основе

данного вида резорбции лежит повышенная секреция RANKL и MCF1, что и приводит к активации остеокластов. Вторым механизмом является комбинация сигналов с рецепторов для TNF α , TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий ростовой фактор бета) и IL6 (interleukin-6, интерлейкин-6), которая приводит к интенсификации дифференцировки остеокластов без участия RANKL [35, 36].

Отрицательная обратная связь — важная составляющая регуляции сигнала, поступающего от RANKL/RANK. Главным механизмом является секреция OPG, который конкурентно связывается с RANKL, препятствуя соединению его с рецептором RANK. Кроме того, возможно повышение экспрессии IFN- β (type I interferon beta, интерферон бета) за счет сигнализации непосредственно от комплекса RANKL/RANK, а IFN- β , в свою очередь, оказывает блокирующее действие на сигнальный путь с RANK. Третий механизм: RANKL взаимодействует не только с RANK и OPG, но и с G-белок-ассоциированным рецептором LGR4 (leucine rich repeat containing G-protein-coupled receptor 4), активация которого также приводит к блокировке сигналинга RANK/RANKL.

Выше описаны механизмы, с помощью которых ПТГ, влияя на секрецию RANKL и OPG, опосредованно оказывает действие на остеокластогенез. Тем не менее в последнее время появляются данные, что сигналинг RANK/RANKL способен регулировать и активность остеобластов. Показано, что RANK остеокластов может секретироваться в везикулах, связываться с RANKL на поверхности остеобластов и запускать в них остеогенную дифференцировку при помощи активации Runx2, что в итоге способствует костеобразованию. Данный постоянный «диалог» клеток, в частности модулируемый ПТГ, обеспечивает баланс процессов между костеобразованием и резорбцией кости [37].

Заболевания, связанные с патологией передачи сигнала с ПТГ

Сбой в работе системы ПТГ–ПТГР1 1 типа является причиной некоторых редких состояний со значимыми изменениями в костной ткани, таких как псевдогипопаратиреоз, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, хондродисплазия Блумстранда и др. Изменения костной ткани наблюдаются также при гиперпаратиреозе (первичном и вторичном) и гипопаратиреозе.

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз — распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся гиперкальциемией и высоким или высоконормальным уровнем ПТГ. Наиболее частой причиной первичного гиперпаратиреоза являются ПТГ-секретирующие аденомы паращитовидных желез. Постоянное повышение уровня ПТГ приводит к поражению скелета с развитием фиброзной остеодистрофии (паратиреодная остеодистрофия, фиброзный остейт).

В основе патогенеза фиброзной остеодистрофии лежит постоянная стимуляция остеобластов паратиреоном, приводящая к повышенной секреции RANKL и ингибированию образования остеопротегерина, в связи с чем происходят избыточная активация остеокластов и нарушение баланса между образованием и резорбцией кости, что приводит к снижению костной массы и развитию фиброзно-кистозной остеодистрофии [38, 39]. Со-

гласно гистоморфометрическим исследованиям, данным количественной компьютерной томографии, у пациентов с гиперпаратиреозом страдает преимущественно кортикальная костная ткань — происходит ее истончение и увеличение пористости. В трабекулярной ткани толщина и расположение трабекул сохранены, но отмечается снижение минеральной плотности [40].

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз, как правило, является осложнением оперативного лечения, проведенного по поводу заболеваний щитовидной или паращитовидных желез. Может возникать при некоторых редких состояниях — аутоиммунном полигландулярном синдроме, врожденной гипоплазии паращитовидных желез, нарушении работы кальций-чувствительного рецептора и т.д.

Для лечения гипокальциемии используют активные формы витамина D, которые позволяют поддерживать уровень кальция в пределах целевых значений, но не способны имитировать эффекты паратгормона на костную ткань, что со временем приводит к аномалиям. Изменения костной ткани при гипопаратиреозе клинически не столь выражены, как при гиперпаратиреозе. Вместе с тем отмечаются особенные изменения кости, которые представляют интерес с позиции изучения влияния ПТГ на костную ткань и раскрытия новых патогенетических механизмов.

При помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии получены данные, согласно которым у пациентов с гипопаратиреозом в некоторых костях (лучевой и большеберцовой) повышается костная минеральная плотность и уменьшается порозность костной ткани [41]. Гистоморфометрические данные также подтверждают изменения в структуре костной ткани [42]: у пациентов с гипопаратиреозом по сравнению со здоровым контролем отмечалось увеличение объема губчатой ткани и утолщение трабекул, при этом количество трабекул и их расположение не менялись. Также на экспериментах по поглощению тетрациклина было показано снижение процессов ремоделирования костной ткани у пациентов с гипопаратиреозом.

Наблюдается также снижение уровня биохимических маркеров костного ремоделирования, таких как костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I типа, тартрат-устойчивая кислая фосфатаза 2b [43].

В настоящий момент нет убедительных данных о влиянии гипопаратиреоза на увеличение риска переломов. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдение за этой группой пациентов для оценки вклада изменений костной ткани при гипопаратиреозе в клиническую картину.

Редкие наследственные заболевания, связанные с нарушением ПТГ-сигнального пути

Несмотря на принятое название, внутриклеточный ПТГ-сигнальный путь работает как механизм передачи сигнала от лиганда к ядру клетки-мишени не только от паратгормона, но и от других пептидных гормонов и нейромедиаторов, среди которых — тиреотропный гормон (ТТГ), гонадотропные гормоны, гормон роста — рилизинг гормон (ГР-РГ), катехоламины, глюкагон, адренкортикотропный гормон и др. Такая универсальность

сигнальной трансдукции служит основой для развития скелетных дисплазий в составе мультисистемных заболеваний при любом варианте патологии ПТГ-сигнального пути.

Хондродисплазия Блумстранда

Хондродисплазия Блумстранда (ОМIM 215045) — тяжелая, крайне редкая склерозирующая скелетная дисплазия, обусловленная гомозиготными или компаунд-гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене ПТГ-рецептора I типа, *PTH1R*, что ведет к неконтролируемой дифференцировке хондроцитов и внутриутробному закрытию зон роста. У детей с хондродисплазией Блумстранда отмечается выраженное укорочение всех сегментов конечностей (проксимальных, средних, дистальных сегментов конечностей), сопровождающееся другими врожденными аномалиями развития в виде гипоплазии легких, пороков сердца, кальцификации хрящей, мальротации кишечника [44, 45].

Синдром Эйкена

Синдром Эйкена (ОМIM #600002), как и хондродисплазия Блумстранда, представляет собой склерозирующую скелетную дисплазию, обусловленную мутациями в гене ПТГ-рецептора I типа, *PTH1R*, но гораздо более мягкого течения, описанная М. Эйкеном только в одной турецкой семье. Мутация приводит к укорочению белка ПТГ-рецептора на 108 аминокислот и обуславливает нарушение взаимосвязанной работы двух сигнальных путей, регулируемых ПТГ-рецептором, — сохранная способность активировать аденилатциклазный путь и сниженная активность фосфолипазного пути. У детей с этими заболеваниями отмечается неравномерная задержка костного возраста в различных зонах роста. Клинически проявляется укорочением конечностей с диспропорциональным телосложением, нарушением развития пястных и плюсневых костей, ускорением костного возраста во время пубертата [46].

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (ПГП, ОМIM 103580, 603233) — это группа редких мультикомпонентных заболеваний, обусловленная инактивацией стимулирующей α -субъединицы G-белка. Компонентами ПГП являются фенотипические особенности, объединенные в понятие наследственной остеоидистрофии Олбрайта, и мультигормональная резистентность [47]. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта проявляется в виде брахидактилии, эктопической оссификации, низкорослости, раннего ожирения, умственной отсталости, лунообразного лица. Гормональная резистентность при ПГП представляет собой нечувствительность тканей к ПТГ с возможностью развития также резистентности к ТТГ, гонадотропным гормонам и ГР-РГ. Стимулирующую α -субъединицу G-белка кодирует комплексный ген *GNAS*, импринтинг которого обеспечивает тканеспецифическую экспрессию. Данные особенности приводят к тому, что различные варианты молекулярно-генетических дефектов в *GNAS* (мутации или эпимутации, наследование от матери или от отца) обуславливают широкий спектр и полиморфизм клинических проявлений с различными вариантами сочетания компонентов заболевания [48, 49].

Прогрессирующая остеоидная гетероплазия

Прогрессирующая остеоидная гетероплазия (ПОГ) — клинически отличный от ПГП вариант дефектов в *GNAS*, проявляющийся эктопическим образованием костной тка-

ни от подкожно-жировой клетчатки до мышечной ткани, в стенках сосудов, в хрящевой ткани суставов. При ПОГ выявляются те же мутации в *GNAS*, что и при ПГП, с ауто-сомно-доминантным наследованием, но всегда по отцовскому аллелю. Одним из объяснений, отличным от ПГП фенотипа, является предположение о возможной второй постзиготной инактивирующей мутации в *GNAS* [50].

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева (синдром МОБ, OMIM 174800) — по своей природе состояние, обратное ПГП, так как обусловлено активирующими соматическими мутациями в *GNAS*, приводящими к конститутивной активности *Gas* с повышением внутриклеточного содержания цАМФ. Основными компонентами этого мультисистемного заболевания являются фиброзная дисплазия скелета, пятна «кофе-с-молоком», автономная гиперфункция различных эндокринных желез (соматотрофы гипофиза, фетальной коры надпочечников, щитовидной железы, половых желез), гипофосфатемический рахит и ряд других проявлений повышенной активности цАМФ (тахикардии, патологии гепато-билиарной системы, новообразований эндокринных желез) [51].

Изучение редких заболеваний костной системы, в частности эффектов ПТГ при различных нарушениях его сигналинга, а также исследование влияния ПТГ на клеточных культурах остеобластов и мезенхимальных стромальных клетках *in vitro* позволит раскрыть механизмы работы ПТГ и обнаружить факторы, влияющие на выбор сигнального пути.

Ремоделирование кости при патологии и современная терапия: за и против

Остеопороз

Одним из самых распространенных заболеваний костной ткани является остеопороз, в патогенезе которого важен ряд факторов: ПТГ и ПГПП, витамин D, эстрогены, интерлейкины -1, -6 и -11 (ИЛ-1, -6, -11), макрофагальный колониестимулирующий фактор, рецептор RANK и его лиганд RANKL, инсулиноподобные факторы роста (ИФР), фактор некроза опухоли (ФНО, TNF — tumor necrosis factor), глюкокортикоиды и др. [52, 53].

Нарушения процессов ремоделирования кости — главная патогенетическая причина остеопороза. Подробное описание патогенеза остеопороза не является целью данного обзора, но видится необходимым осветить имеющиеся достижения и недочеты современной терапии, в частности с точки зрения перспектив применения ПТГ и изучения новых мишеней для терапии.

Терапия при остеопорозе делится на два типа — антирезорбтивная и анаболическая [54]. К первому классу препаратов относятся бисфосфонаты, антитела к RANKL (деносумаб), эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Представители всех перечисленных классов доказали свою эффективность для лечения остеопороза в той или иной степени. Вместе с тем главное отрицательное действие антирезорбтивной терапии заключается в самой ее сути, так как, предотвращая резорбцию путем воздействия на остеокласты, она неминуемо нарушает тонкий и малоисследованный баланс в процессах ремоделирования костной ткани и, как следствие, приводит к нарушениям анаболических процессов кости.

Также важнейшей причиной для дальнейшего совершенствования терапии является эффективность лечения,

которая заключается в снижении риска возникновения переломов позвонков на 60–70%, для других видов переломов, включая перелом бедра, — всего на 20–40%, а при длительном применении бисфосфонатов замечено увеличение риска атипичных переломов бедра и остеонекроза челюстной кости [55].

Деносумаб — моноклональные антитела к RANKL — лишен ряда нежелательных эффектов, не накапливается и не задерживается в скелете [56]. Возможны гипокальциемия, воспаление подкожной клетчатки, экзема и, как у бисфосфонатов, остеонекроз нижней челюсти. Показано, что после прекращения использования деносумаба у пациентов регистрируются компрессионные переломы позвонков. Является ли это проявлением синдрома отмены (с резким повышением маркеров резорбции) или же происходит как следствие отсутствия антиостеопоротической терапии, сказать затруднительно [57].

Лечение переломов, ложных суставов и остеонекроза

В настоящее время ряд заболеваний и патологических состояний, таких как переломы, ложные суставы и остеонекроз вследствие радиотерапии при онкологических заболеваниях, требуют дальнейшей оптимизации, поиска эффективных агентов и новых схем лечения. Ключевую роль может сыграть разработка препаратов на основе ПТГ.

При сращении переломов показало эффективность применение бисфосфонатов, которые позволяют сформировать более выраженную костную мозоль. Однако у пациентов, длительно получавших терапию бисфосфонатами еще до перелома, сращение было несколько замедлено, что, возможно, делает оправданным отмену препаратов на время регенерации перелома [58].

Наиболее эффективным методом лечения ложных суставов, частота формирования которых может достигать 30%, считается ауто- или аллотрансплантация кости, однако первая затруднена при обширном дефекте кости, а вторая всегда несет в себе риск отторжения и развития инфекционного процесса [59]. Альтернативная терапия костными морфогенетическими белками (КМБ, bone morphogenetic proteins, BMP) также не лишена побочных эффектов и рисков, вплоть до повышения риска малигнизации в течение двух лет после применения [60].

На данный момент не определен «золотой стандарт» лечения остеонекроза вследствие радиотерапии онкологических заболеваний, что по-прежнему остается серьезной проблемой [61]. Целесообразность массового применения гипербарической оксигенации все больше вызывает сомнения, а терапия, нацеленная на предотвращение фиброатрофических процессов, требует дальнейших исследований.

Суммируя все сказанное, можно сделать заключение, что в лечении всех перечисленных патологий одними из наиболее многообещающих кандидатов на роль терапевтических регуляторов ремоделирования кости выступают ПТГ и ППТГ.

Использование ПТГ при различных заболеваниях

Препараты на основе ПТГ и его модификаций в последние годы активно используются для лечения остеопороза и гипопаратиреоза.

Гормональная заместительная терапия гипопаратиреоза в настоящее время рекомендуется пациентам только с тяжелым течением заболевания, резистентного к терапии активными формами витамина D (кальцитриолом

и альфакальциололом) [62]. Существуют ограничения использования препарата для постоянно терапии гипопаратиреоза, в частности:

- 1) необходимость парентерального пути введения препарата;
- 2) необходимость изучения возможности отдаленных побочных эффектов;
- 3) выраженные колебания уровня кальция крови в течение суток у пациентов, получающих терапию ПТГ1-34;
- 4) высокая стоимость лечения. Для терапии гипопаратиреоза в настоящий момент в США и Европе зарегистрирован и разрешен препарат на основе полноразмерного ПТГ1-84 (NATPARA).

Стоит отметить, что первый генно-инженерный препарат паратормона (фрагмент ПТГ, состоящий из первых 34 аминокислот, — ПТГ1-34, терипаратид) разрабатывался и был зарегистрирован именно для лечения тяжелых форм менопаузального остеопороза и довольно успешно применяется в настоящий момент. У пациентов, получающих терапию терипаратидом, отмечались умеренное повышение минеральной плотности костной ткани, а также выраженное снижение риска переломов позвонков и бедренной кости [63].

При терапии терипаратидом могут наблюдаться различные побочные эффекты, одним из которых является проходящая гиперкальциемия и гиперкальциурия [64]. Основные опасения связаны с данными, полученными на крысах: при терапии ПТГ в высоких дозах, в несколько раз превышающих рекомендуемые для человека в течение двух лет, у крыс резко возрастало количество случаев остеосаркомы бедренной кости. Эти результаты не были воспроизведены на приматах, а у людей, получающих терипаратид, распространенность остеосаркомы соответствует среднеэпидемиологической. И все же описанные экспериментальные данные на крысах привели к ограничению длительности терапии терипаратидом и ужесточили показания к назначению препарата [65]. Проводятся попытки применения ПТГ в комплексной терапии различных переломов, но полученные результаты разнятся, что обуславливает необходимость продолжения исследований в данном направлении для понимания эффективности и целесообразности такой терапии.

Как показывает клинический опыт, для лечения остеопороза различной этиологии, переломов, включая ложные суставы, некроза костной ткани при радиотерапии в настоящий момент используется арсенал средств, которые не обладают полностью удовлетворительными эффектами. Изучение сигналинга ПТГ, рецептора ПТГ, влияния гормона на клетки костной ткани и на МСК открывает перспективы обнаружения молекулярных мишеней для последующей разработки новых методов лечения остеопороза и других упомянутых заболеваний.

Заключение

ПТГ оказывает определяющее влияние на гомеостаз костной ткани, активируя под воздействием ряда эндо-, пара- и аутокринных факторов как образование, так и резорбцию кости. Известно, что физиологические эффекты ПТГ реализуются главным образом при связывании с его рецептором в костной ткани и почках. Однако при этом ряд других тканей организма также экспрессирует рецепторы к ПТГ, что обуславливает возможность возникновения побочных действий препаратов — аналогов гормона.

Дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани вследствие нарушений регуляции костного гомеостаза на различных уровнях является причиной таких заболеваний, как псевдогипопаратиреоз, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, хондродисплазия Блумстранда и др. Одним из самых распространенных заболеваний костной ткани является остеопороз. Изменения костной ткани наблюдаются также при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, гипопаратиреозе.

По данным ряда исследований, существующие методы лечения перечисленных заболеваний нуждаются в дальнейшей оптимизации ввиду того, что применяемые в настоящее время средства не обладают полностью удовлетворительными эффектами. В связи с этим требуется поиск эффективных агентов, мишеней и новых схем терапии. Перспективным видится применение препаратов ПТГ и паратормон-подобного пептида в качестве терапевтических регуляторов процессов ремоделирования костной ткани.

На сегодняшний день использование ПТГ в лечении патологий костной ткани относительно невелико, несмотря на его высокий потенциал. В последние годы препараты на основе ПТГ и его модификаций активно используются для лечения остеопороза в качестве патогенетической терапии. Также имеется успешный опыт заместительной терапии препаратами ПТГ при тяжелом течении гипопаратиреоза и наличии резистентности к активным формам витамина D. В то же время существуют определенные ограничения длительной терапии гипопаратиреоза, связанные с высокой стоимостью существующих на данный момент препаратов, необходимостью парентерального введения, выраженностью колебаний у пациентов уровня кальция крови в течение суток, а также недостаточной изученностью отдаленных побочных эффектов.

Подводя итоги, следует подчеркнуть важность проведения дальнейшего изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов ремоделирования костной ткани, сигналинга ПТГ, рецептора ПТГ, влияния гормона на клетки костной ткани и на МСК для обнаружения молекулярных мишеней. Это будет способствовать последующей разработке новых методов лечения заболеваний, связанных с нарушениями процессов ремоделирования костной ткани. Проведение исследований по изучению влияния ПТГ на клеточные культуры остеобластов и МСК *in vitro* позволит раскрыть механизмы работы ПТГ, а также обнаружить факторы, влияющие на выбор сигнального пути.

Дополнительная информация

Источник финансирования. В обзоре использованы результаты работ, выполненных при поддержке РФФИ (грант № 19-75-30007 «Фундаментальные проблемы регенеративной медицины: регуляция обновления и репарации тканей человека»).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.В. Воронцова — концепция обзора, написание, редактирование текста; К.Ю. Кулебякин — концепция обзора, написание, редактирование текста; Н.В. Макажан — концепция обзора, написание, редактирование текста; Л.С. Созаева — концепция обзора, написание, редактирование текста; П.А. Тюрин-Кузьмин — концепция обзора, написание, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Lupp A, Klenk C, Röcken C, et al. Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):979–986. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0821>
- Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(4):1387–1391. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.4.1387>
- Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005;187(3):311–325. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.06057>
- Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: A single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(7):2732–2736. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.2732>
- Usdin TB, Hoare SRJ, Wang T, et al. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci.* 1999;2(11):941–943. doi: <https://doi.org/10.1038/14724>
- Castro M, Nilolaev VO, Palm D, et al. Turn-on switch in parathyroid hormone receptor by a two-step parathyroid hormone binding mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(44):16084–16089. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503942102>
- Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:821–861. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.821>
- Ferrandon S, Feinstein TN, Castro M, et al. Sustained cyclic AMP production by parathyroid hormone receptor endocytosis. *Nat Chem Biol.* 2009;5(10):734–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.206>
- Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 3):455–465.
- Wehbi VL, Stevenson HP, Feinstein TN, et al. Noncanonical GPCR signaling arising from a PTH receptor-arrestin-G $\beta\gamma$ complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(4):1530–1535. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1205756110>
- Mahon MJ, Donowitz M, Yun CC, Segre GV. Na(+)/H(+) exchanger regulatory factor 2 directs parathyroid hormone 1 receptor signalling. *Nature.* 2002;417(6891):858–861. doi: <https://doi.org/10.1038/nature00816>
- Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, Gardella TJ, et al. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(12):712–724. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.139>
- White AD, Fang F, Jean-Alphonse FG, et al. Ca(2+) allosteric in PTH-receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(8):3294–3299. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814670116>
- Kalinina NI, Syssoeva VYu, Rubina KA, et al. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Naturae.* 2011;3(4):30–37. doi: <https://doi.org/10.32607/20758251-2011-3-4-30-37>
- Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature.* 2010;466(7308):829–834. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09262>
- Sinha P, Aarnisalo P, Chubb R, et al. Loss of Gs α in the Postnatal Skeleton Leads to Low Bone Mass and a Blunted Response to Anabolic Parathyroid Hormone Therapy. *J Biol Chem.* 2016;291(4):1631–1642. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.679753>
- Петрова Т.В., Свинаярева Д.А., Нифонтова И.Н., и др. Стромальная регуляция стволовых кроветворных клеток в длительных культурах костного мозга человека под действием паратиреоидного гормона // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* — 2006. — № 4. — С. 218–222. [Petrova TV, Svinareva DA, Nifontova IN, et al. Stromal'naja reguljacija stvolovyh krovetvornyh kletok v dlitel'nyh kul'turah kostnogo mozga cheloveka pod dejstviem paratireoidnogo hormona // *Kletochnyje tehnologii v biologii i medicinine.* 2006(4):218–222. (In Russ.)]
- Terauchi M, Li JY, Bedi B, et al. T lymphocytes amplify the anabolic activity of parathyroid hormone through Wnt10b signaling. *Cell Metab.* 2009;10(3):229–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.07.010>
- Свинарева Д.А., Нифонтова И.Н., Дризе Н.И. Влияние паратиреоидного гормона ПТГ (1-34) на кроветворные и стромальные стволовые клетки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2004. — № 138. — С. 645–648. [Svinareva DA, Nifontova IN, Drize NI. Vlijanie paratireoidnogo hormona PTG (1-34) na krovetvornye i stromal'nye stvolovyje kletki // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2004(138):645–648. (In Russ.)]
- Захаров Ю.М., Макарова Э.Б. Регуляция остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* — 2013. — № 99. — С. 417–432. [Zaharov YM, Makarova EB. Reguljacija osteogennoj differenciacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga // *Rossijskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sechenova.* 2013(99):417–432. (In Russ.)]
- Prisby R, Guignandon A, Vanden-Bossche A, et al. Intermittent PTH(1-84) is osteoanabolic but not osteoangiogenic and relocates bone marrow blood vessels closer to bone-forming sites. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2583–2596. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.459>
- Selvamurugan N, Chou WY, Pearman AT, et al. Parathyroid hormone regulates the rat collagenase-3 promoter in osteoblastic cells through the cooperative interaction of the activator protein-1 site and the runt domain binding sequence. *J Biol Chem.* 1998;273(17):10647–10657. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.17.10647>
- Pellicelli M, Miller JA, Arabian A, et al. The PTH-Galphas-protein kinase A cascade controls alphaNAC localization to regulate bone mass. *Mol Cell Biol.* 2014;34(9):1622–1633. doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.01434-13>
- Thouvery C, Caverzasio J. Suppression of p38alpha MAPK Signaling in Osteoblast Lineage Cells Impairs Bone Anabolic Action of Parathyroid Hormone. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):985–993. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2762>
- Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab.* 2010;11(2):161–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.12.007>
- Suzuki A, Ozono K, Kubota T, et al. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3beta in osteoblastic Saos-2 cells. *J Cell Biochem.* 2008;104(1):304–317. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.21626>
- Klein-Nulend J, Nijweide PJ, Burger EH. Osteocyte and bone structure. *Curr Osteoporos Rep.* 2003;1(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-003-0002-y>
- Fermor B, Skerry TM. PTH/PTHrP receptor expression on osteoblasts and osteocytes but not resorbing bone surfaces in growing rats. *J Bone Miner Res.* 1995;10(12):1935–1943. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650101213>
- Takeda N, Tsuboyama T, Kasai R, et al. Expression of the c-fos gene induced by parathyroid hormone in the bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis. *Mech Ageing Dev.* 1999;108(1):87–97. doi: [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00002-0](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00002-0)
- Chow JW, Fox S, Jagger CJ, Chambers TJ. Role for parathyroid hormone in mechanical responsiveness of rat bone. *Am J Physiol.* 1998;274(1):E146–E154. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.274.1.E146>
- Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism--pivotal role of fibroblast

- growth factor 23. *Intern Med.* 2008;47(5):337–343. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0730>
32. Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;310(1–2):63–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.031>
 33. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(4):F882–E889. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
 34. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534–542. doi: <https://doi.org/10.1159/000371845>
 35. Park JH, Lee NK, Lee SY. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast Differentiation and Maturation. *Molecules and cells.* 2017;40(10):706–713. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0225>
 36. Park-Min K-H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2018;75(14):2519–2528. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2817-9>
 37. Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature.* 2018;561(7722):195–200. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0482-7>
 38. Бруцкая-Стемпковская Е.В., Шепелькевич А.П., Васильева Н.А., и др. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза у женщин в постменопаузальном периоде // *Хирургия. Восточная Европа.* — 2018. — Т. 7. — № 3. — С. 383–396. [Brutskaia-Stempkovskaya E.I, Shepelkevich A.I, Vasilieva N, et al. Bone disorders in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery. Eastern Europe.* 2018;7(3):383–396. In Russ.]]
 39. Zanolco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):87–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.012>
 40. Vu TD, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone.* 2013;55(1):57–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.009>
 41. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31(2):308–316. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2609>
 42. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018–2024. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080803>
 43. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr J, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2727–2736. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.452>
 44. Blomstrand S, Claesson I, Säve-Söderbergh J. A case of lethal congenital dwarfism with accelerated skeletal maturation. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):141–143. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02388725>
 45. Galera MF, de Silva Patricio FR, Lederman HM, et al. Blomstrand chondrodysplasia: a lethal sclerosing skeletal dysplasia. Case report and review. *Pediatr Radiol.* 1999;29(11):842–845. doi: <https://doi.org/10.1007/s002470050709>
 46. Duchatelet S, Ostergaard E, Cortes D, et al. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):1–5. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi001>
 47. Shapiro MS, Bernheim J, Gutman A, et al. Multiple abnormalities of anterior pituitary hormone secretion in association with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):483–487. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-483>
 48. Дзеранова Л.К., Маказан Н.В., Пигарова Е.А., и др. Множественная гормональная резистентность и метаболические нарушения при псевдогипопаратиреозе // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 51–56. [Dzeranova LK, Makazan NV, Pigarova EA, et al. Multiple hormonal resistance and metabolic disorders in pseudogypoparatirosis. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):51–55. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/OMET20182>
 49. Hanna P, Grybek V, Peres de Nanclares G, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1480–1488. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3450>
 50. Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(3):425–436.
 51. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008;3(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
 52. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // *Медико-социальные проблемы семьи.* — 2018. — Т. 23. — № 1. — С. 41–48. [Maylyan EA, Ignatenko GA, Reznichenko NA. Hormone levels and markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Medical and Social Problems Of Family.* 2018;23(1):41–48. (In Russ.))
 53. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(3):182–185. doi: <https://doi.org/10.1002/mpo.10334>
 54. Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Антитела к склеростину как новая анаболическая терапия остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* — 2019. — Т. 21. — № 3. — С. 21–29. [Mamedova EO, Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Sclerostin antibodies as novel anabolic therapy for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):21–29. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/osteol0127>
 55. Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of postmenopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):13–29. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0152-z>
 56. Рожинская Л.Я., Гранская С.А., Мамедова Е.О., и др. Применение Деносумаба для лечения остеопороза различного генеза в реальной клинической практике // *Остеопороз и остеопатии.* — 2020. — Т. 23. — № 1. — С. 4–13. [Rozhinskaya LYa, Gronskaia SA, Mamedova EO, et al. The comparative efficiency of denosumab treatment in patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and glucocorticoid-induced osteoporosis in real clinical practice. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(1):4–13. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2415>
 57. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291–1296. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3110>
 58. Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury.* 2016;47(Suppl 1):S65–S68. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30015-8)
 59. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res.* 2018;36(10):2586–2594. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.24075>
 60. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):890–902. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00006>
 61. Raggio BS, Winters R. Modern management of osteoradionecrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(4):254–259. doi: <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000459>
 62. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathy-

- roidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275–283. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70106-2)
63. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):326–339. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00005>
64. Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, et al. The effect of recombinant PTH(1-34) and PTH(1-84) on serum ionized calcium, 1,25-dihydroxyvitamin D, and urinary calcium excretion: a pilot study. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(4):287–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9280-4>
65. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2419–2428. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1800>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Vorontsova*, MD, PhD]; **адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10 [**address:** 27-10, Lomonosovsky av., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** maria.v.vorontsova@mail.ru, **SPIN-код:** 4168-6851, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>

Кулебякин Константин Юрьевич, к.б.н. [*Konstantin Y. Kulebyakin*, PhD in Biology]; **e-mail:** konstantin-kuleb@mail.ru, **SPIN-код:** 7573-8527, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6954-5787>

Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич, к.б.н. [*Pyotr A. Tyurin-Kuzmin*, PhD in Biology]; **e-mail:** tyurinkuzmin.p@gmail.com, **SPIN-код:** 2149-7839, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1901-1637>

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [*Leila S. Sozaeva*, MD, PhD]; **e-mail:** Leila.sozaeva@gmail.com, **SPIN-код:** 9983-5662, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [*Nadezhda V. Makazan*, MD, PhD]; **e-mail:** nmakazan@yandex.ru, **SPIN-код:** 7156-6517, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3832-6267>