

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1440

Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов

Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Эпигенетические аспекты остеопороза

Обсуждаются перспективы использования эпигенетических механизмов регуляции остеобласто- и остеокластогенеза в ранней диагностике и лечении остеопороза. Особое внимание уделено классу малых некодирующих регуляторных РНК — микроРНК (мкРНК), которые контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, участвуя практически во всех биологических процессах в клетке, включая клеточную дифференцировку и апоптоз. Изучение роли мкРНК в регуляции костного обмена начаты относительно недавно, однако все более очевидно их участие в патогенезе остеопороза. В статье приведен профиль микроРНК, наиболее значимо влияющих на костный метаболизм. Устойчивость мкРНК к разрушению в периферической крови дает возможность рассматривать некоторые специфичные для костной ткани мкРНК в качестве потенциальных диагностических маркеров костного ремоделирования и остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, микроРНК, эпигенетика кости, остеобластогенез.

(Для цитирования: Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 541–548. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440)

Введение

Остеопороз — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, повышением хрупкости скелета и переломами при минимальной травме, в частности при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании, объятиях и вообще без видимого травматического вмешательства [1]. Так, переломы тел позвонков в ряде случаев длительное время остаются недиагностированными именно из-за отсутствия даже минимальной травмы при их возникновении.

Значительная распространенность остеопороза и тяжелые последствия низкотравматичных переломов — повышение летальности, стойкая инвалидизация пациентов, необходимость в постороннем уходе — привлекают пристальное внимание к данной проблеме во всем мире [2]. Согласно данным Международного фонда остеопороза, более 200 млн человек в мире страдают от остеопороза. В России число больных остеопорозом составляет порядка 14 млн человек [3]. Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения приводит к увеличению заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе и мужчин старшей возрастной категории. Таким образом, наряду с развитием вторичного остеопороза, по мнению практикующих эндокринологов, ревматологов, гастроэнтерологов, неврологов и многих других узких специалистов, каждой 3-й женщине и

каждому 5-му мужчине старше 50 лет угрожает низкотравматичный перелом в течение оставшегося периода жизни. Вместе с тем существующие методы ранней диагностики остеопороза, такие как двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия, оставляют недиагностированными до 50% пациентов [1]. С другой стороны, эффективность современных препаратов для лечения остеопороза и предупреждения низкотравматичных переломов позволяет уменьшить риск переломов различной локализации примерно на 50% с максимальным эффектом для предупреждения переломов тел позвонков (до 70%), но худшими результатами в отношении внепозвоночных переломов (до 25%) [4, 5]. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью поиска новых диагностических тестов и новых методов лечения этого социально значимого заболевания.

Основы регуляции костного ремоделирования и эпигенетики

В большинстве случаев остеопороз развивается вследствие нарушений костного ремоделирования: взаимодействий костеобразующих (остеобластов) и разрушающих (остеокластов) костную ткань клеток. Костное ремоделирование позволяет поддерживать прочность и адаптивность скелета человека в течение всей жизни, однако в постменопаузе у женщин и в старшей возрастной группе у мужчин имеется тенденция к отрицательному балансу с

541

T.A. Grebennikova, Zh.E. Belaya, L.Ya. Rozhinskaya, G.A. Mel'nichenko, I.I. Dedov

National Endocrine Research Centre, Moscow, Russian Federation

Epigenetic Aspects of Osteoporosis

This review describes the epigenetic regulation of osteoblastogenesis and osteoclastogenesis and its future implementation in the diagnosis and treatment of osteoporosis. A considerable part of the review is dedicated to the microRNAs (miRNAs). miRNAs are small regulatory factors that regulate gene expression, by post-transcriptional regulation of genes playing an important role in numerous cellular processes, including cell differentiation and apoptosis. Recently, a number of studies have revealed that miRNAs participate in bone homeostasis and their role in the pathogenesis of osteoporosis is practically evident. In this review, we highlight the miRNAs involved in bone remodelling and their roles in osteoporosis. miRNAs are stable molecules which make them promising potential markers for bone remodeling and osteoporosis.

Key words: osteoporosis, miRNA, bone epigenetic, osteoblastogenesis.

(For citation: Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (5): 541–548. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440)

прогрессивной потерей костной ткани и нарушением ее внутренней микроархитектоники.

Современный взгляд на процесс ремоделирования костной ткани затрагивает эпигенетические механизмы регуляции [6]. Эпигенетика представляет собой изучение изменения активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. К эпигенетическим механизмам контроля экспрессии генов относят посттрансляционные модификации гистонов, метилирование ДНК, изменения экспрессии микроРНК (мкРНК) опосредованное транскрипционное регулирование.

Перечисленные эпигенетические изменения изучают, прежде всего, в аспекте их влияния на основные сигнальные пути остеокласто- и остеобластогенеза, к которым относятся система рецептора ядерного фактора κ B (RANK), лиганд рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), остеопротегерин (OPG) и Wnt/ β -катенин-сигнальный путь (рис.).

Система RANK / RANKL / OPG — важный регулятор костной резорбции. RANKL экспрессируется остеобластами, что позволяет остеобластам влиять и на процессы костной резорбции. Связывание RANK с RANKL на поверхности остеокласта приводит к активации факторов транскрипции (NF- κ B и NFATC1) и дифференцировке клетки-предшественника остеокласта в зрелый остеокласт. По мере созревания остеобласты начинают экспрессировать OPG, который, связывая RANKL, останавливает остеокластогенез. Ингибирование RANKL способствует подавлению костной резорбции и поддержанию костной массы, что послужило предпосылкой к созданию антирезорбтивного препарата деносумаба, который представляет собой человеческое антитело к RANKL и активно используется в клинической практике [7].

Ключевую роль в регуляции остеобластогенеза играет канонический Wnt-сигнал, активация которого происходит путем связывания Wnt (винглес)-белка с рецептором фризельда (ФР3) и его корецептором — белком, связанным с липопротеидом низкой плотности 5 и 6 (LRP5, 6). Данное взаимодействие способствует переходу β -катенина в ядро клетки, активируя факторы транскрипции TCF / LEF, что в конечном итоге приводит к дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки в остеобласт, а также к выживанию и продолжению дифференцировки преостеобластов в зрелые клетки с последующим увеличением интенсивности костеобразования. Регуляция активности Wnt-сигнального пути осуществляется несколькими антагонистами, которые нейтрализуют Wnt-белок: Wnt-ингибирующий фактор 1 (ВИФ-1) и секреторные белки, связанные с фризельдом (сФР3), или его корецепторы — склеростин и белки семейства Диккопф (Dickkopf, Дкк). В качестве одной из перспективных целей терапевтического вмешательства рассматривают склеростин, блокирование которого моноклональными антителами оказывает анаболический эффект на костную ткань [8, 9]. Активация Wnt-сигнального пути регулирует не только остеобласто-, но и остеокластогенез.

Дифференцировка клеток-предшественников в зрелые остеобласты приводит к изменению соотношения RANK / RANKL / OPG в пользу остеопротегерина и снижению остеокластогенеза [10].

Описанные сигнальные пути участвуют в костном ремоделировании, воздействуя на экспрессию генов-мишеней. Посттрансляционные модификации гистонов, метилирование ДНК, мкРНК также влияют на экспрессию генов, тем самым вмешиваясь в процесс поддержания костного гомеостаза.

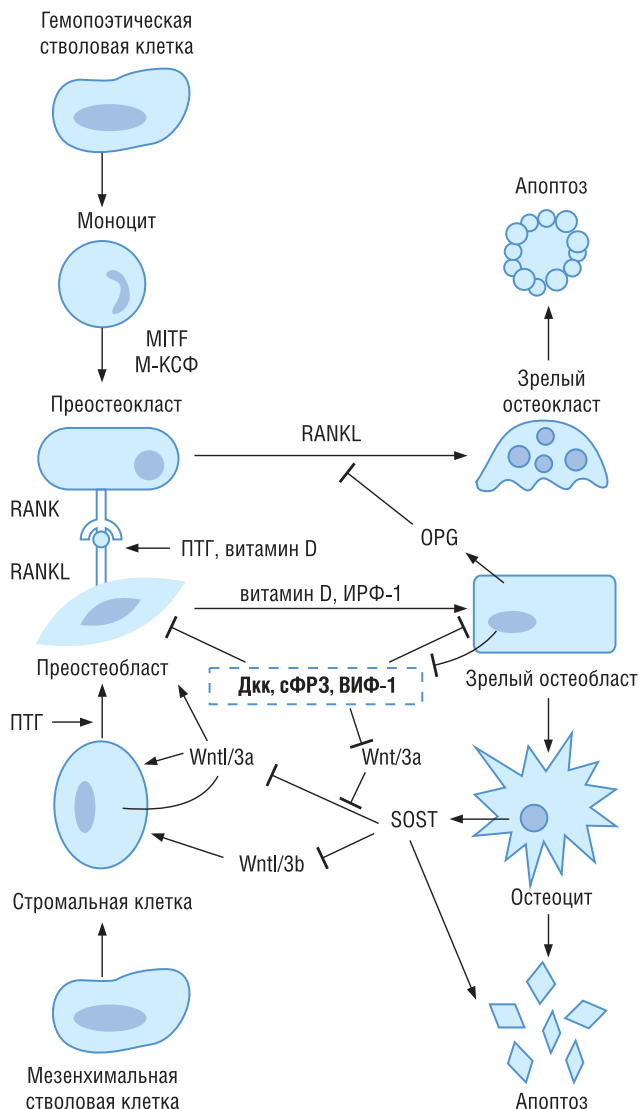


Рис. Регуляция остеобласто- и остеокластогенеза.

Примечание. Показаны стадии дифференциации остеобластов и остеокластов, начиная с мезенхимальной и гемопоэтической стволовых клеток, соответственно. Регуляция остеокластогенеза осуществляется через сигнальную систему рецептора ядерного фактора κ B (RANK) / лиганда рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) / остеопротегерина (OPG). Регуляция остеобластогенеза происходит за счет Wnt-сигнального пути. MITF — ассоциированный с микрофальмией фактор транскрипции, M-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор, Дкк — Диккопф, сФР3 — секреторный белок, связанный с фризельдом, ВИФ-1 — Wnt-ингибирующий фактор 1, SOST — склеростин, Wnt 1/3a, 3a, 10b — винглес-белки, ПТГ — паратгормон, ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Эпигенетические механизмы контроля экспрессии генов

Посттрансляционные модификации гистонов

Нить ДНК накручена на белковый комплекс, называемый нуклесомой. В свою очередь, нуклеосома состоит из 4 типов ядерных белков — гистонов H2A, H2B, H3, H4. В состав гистонов входят положительно заряженные аминокислоты (лизин и аргинин), которые сосредоточены в их концевых участках. Такие гистоновые концевые фрагменты (главным образом N-терминальный участок) участвуют в контроле генной экспрессии. Выделяют несколько механизмов посттрансляционной модификации

гистонов, однако в костном ремоделировании наиболее важным является ацетилирование гистонов [6].

В нескольких исследованиях изучали влияние ингибиторов трансфераз, отвечающих за деацетилирование гистонов (HDAC), на дифференцировку остеобластов и экспрессию генов. Исследования *in vitro* показали, что ингибирование HDAC ускоряет остеобластогенез и экспрессию генов, отвечающих за дифференцировку остеобластов (таких как остеокальцин, RUNX2 и др.). Ранние изменения в экспрессии генов затрагивают также 2 рецепторных гена Wnt-пути — ФРЗ 1 и 4. Отмечено, что экспрессия RANKL усиливается при ацетилировании гистонов H3 и H4 в промоторе RANKL [11, 12].

HDAC 1, 3, 4, 5 являются важными факторами в регуляции остеобластогенеза. Доказано, что блокирование HDAC1 способствует экспрессии генов, стимулируя остеогенез [13]. Наиболее изученным из группы HDAC является сиртуин 1 (sirtuin 1, SIRT1). SIRT1, способствуя деацетилированию гистонов промотора склеростина, ингибирует его экспрессию и предотвращает негативное влияние на активность остеобластов. Необходимо отметить, что действие SIRT1 не ограничивается эпигенетическими механизмами [14]. Так, к примеру, SIRT1 способствует активации RUNX2 и подавляет NF-κB, стимулируя тем самым остеобластогенез и подавляя остеокластогенез. Таким образом, SIRT1 играет важную роль в формировании костной ткани [15–17].

При исследовании влияния ацетилирования гистонов на остеокластогенез было установлено, что снижение интенсивности экспрессии HDAC1, HDAC2, HDAC3 замедляет дифференцировку остеокластов *in vitro*. HDAC5 и HDAC6 деацетилируют NFATC1, также замедляя дифференцировку остеокластов. Напротив, супрессия HDAC7 стимулирует остеокластогенез за счет деацетилирования [18–20]. Дальнейшее изучение роли модификации гистонов в ремоделировании костной ткани потенциально может быть использовано в разработке новых подходов к лечению остеопороза.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК приводит к образованию модифицированной молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, не нарушает ее способность к комплементарному взаимодействию, стабилизирует двойную спираль и является одним из ключевых механизмов клеточной дифференцировки. Процесс метилирования ДНК является обратимым и заключается в присоединении метильной группы к цитозину в положении C₅ с образованием 5-метил-цитозина. В соматических клетках метилирование происходит в CpG-островках (участок ДНК с высоким содержанием цитозин–гуанин динуклеотидов), которые имеются в 70% генов. Метилированный цитозин подвергается дезаминированию с образованием тимина, что может привести к мутации, закрепленной при репликации ДНК, или окисляется и деметилируется обратно в цитозин. Между процессами метилирования и деметилирования поддерживается равновесие. Выделяют 2 вида метилирования: *de novo*, когда возникают новые элементы метилирования, и поддерживающий процесс, который обеспечивает сохранение уже сформированного профиля [21].

Процесс метилирования осуществляется с помощью ферментов ДНК-метилтрансфераз (ДНМТ) — DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. DNMT1 обеспечивает поддерживающее метилирование, т.е. копирование метилированной нити ДНК во время репликации, однако может вносить и некоторые новые элементы изменчивости в профиль

метилирования. DNMT3a и DNMT3b в основном ответственны за возникновение новых метилированных CpG в соматических и эмбриональных клетках, но могут участвовать в поддерживающем метилировании ДНК. Процесс деметилирования может происходить как пассивно, так и активно, однако механизм последнего на молекулярном уровне изучен недостаточно [6, 22, 23]. Биологическая роль метилирования ДНК заключается в поддержании стабильности хромосом, тканеспецифичном ненаследуемом долговременном подавлении экспрессии генов на уровне транскрипции, однако влияние данного процесса на уровень экспрессии генов не всегда однозначно.

Метилирование ДНК в настоящее время рассматривают в качестве многообещающей адъювантной терапии некоторых злокачественных новообразований. Метилирование ДНК участвует в регуляции экспрессии генов в клетках костной ткани, среди которых склеростин [24], остеооптин [25], остеопротегерин [26], RANKL [26–28] и др. [6]. Метилирование ДНК участвует в регуляции остеокластогенеза, в основном за счет влияния на экспрессию гена RANKL, подавляя его транскрипционную активность. ДНК-метилирование RANKL относится к поддерживающему типу метилирования, и его профиль не меняется в процессе дифференцировки остеобластов.

Метилирование ДНК — важный корегулятор костного гомеостаза, и изучение данного процесса может открыть новые перспективы в диагностике и лечении нарушений костного обмена. Особенно перспективным представляется изучение метилирования ДНК в концепции создания новых биомаркеров, обладающих рядом преимуществ перед рутинными исследованиями, такими как малоинвазивное выделение (можно использовать сыворотку крови, плазму, слюну) и стабильность молекулы ДНК [29].

мкРНК

мкРНК представляют собой группу некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК), состоящих из 20–24 нуклеотидов, которые негативно регулируют экспрессию генов. мкРНК связываются с комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемом участке матричной РНК (мРНК) и блокируют трансляцию белка. Биогенез мкРНК происходит в ядре при участии рибонуклеазы типа III (Drosha), после чего образуется предварительная мкРНК (пре-мкРНК). В цитоплазме пре-мкРНК обрабатывается рибонуклеазой типа II (Dicer), превращаясь в двухцепочечную мкРНК. РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC), в состав которого входит один из белков семейства Argonaut, преобразует пре-мкРНК в зрелую мкРНК [6].

Известно, что мкРНК участвуют в остеогенезе, начиная с эмбрионального периода, регулируют рост, дифференцировку и функциональную активность клеток, составляющих костную ткань. Участие мкРНК в костном ремоделировании является ключевым в эпигенетическом контроле экспрессии генов. Исследования последних лет позволили выделить мкРНК, специфичные для различных тканей [30–32]. Некоторые мкРНК контролируют клеточный цикл и апоптоз и являются маркерами заболеваний [33–35], например, лейкемии [22], глиом [36]. Вместе с тем большинство изученных мкРНК воздействуют на несколько мРНК, а мРНК может иметь несколько участков для связывания различных мкРНК. Таким образом, мкРНК способны контролировать экспрессию нескольких генов одновременно, что требует более детального изучения.

Таблица 1. мкРНК, регулирующие остеобластогенез

мкРНК	Таргетная молекула	Источник
<i>мкРНК, стимулирующие дифференцировку остеобластов</i>		
мкРНК27, микроРНК142-3р	APC	[51, 52]
мкРНК29а	Дкк1, KREMEN2, сФР32, SPARC	[48, 54]
мкРНК29b	COL1A1, COL5A3, COL4A2, HDAC4, ТФРβ3, ACVR2A, CTNBP1, DUSP2	[55]
мкРНК218	SOST, Дкк2, сФР32	[49]
мкРНК335-5р	Дкк1	[50]
<i>мкРНК, блокирующие дифференцировку остеобластов</i>		
мкРНК23а	RUNX2, SATB2	[37, 43, 44]
мкРНК30а-d	RUNX2, SMAD1	[38, 43, 44]
мкРНК34с, мкРНК133а, мкРНК137, мкРНК204, мкРНК205, мкРНК211, мкРНК217, мкРНК335, мкРНК338, мкРНК433, мкРНК3077-5р	RUNX2	[39-44, 53]
мкРНК93	OSX	[47]
мкРНК135а	RUNX2, SMAD5	[39, 43, 44]
мкРНК155	SOCS1	[56]

Примечание. APC — аденоматозная полипозная палочка; Дкк1 и 2 — Диккопф 1 и 2; KREMEN2 — кринглсодержащий трансмембранный белок; сФР32 — секреторный белок, связанный с фризельдом 2; SPARC — секретируемый белок, кислый, богатый цистеином (остеонектин); COL1A1 — коллаген, тип I, α 1; COL5A3 — коллаген, тип V, α 3; COL4A2 — коллаген, тип IV, α 2; HDAC4 — гистондеацетилаза 4; ТФРβ₃ — трансформирующий фактор роста β₃; ACVR2A — рецептор типа 2A к активину A; CTNBP1 — белок, взаимодействующий с β-катенином, 1; DUSP2 — фосфатаза двойной специфичности, тип 2; SOST — склеростин; RUNX2 — фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt; SATB2 — ДНК-связывающий белок; SMAD1 и 5 — семейство SMAD тип 1 и 5; OSX — остерикс; SOCS1 — супрессор цитокиновых сигналов 1.

544

Роль мкРНК в костном ремоделировании

Влияние мкРНК на остеобластогенез опосредовано воздействием на различные регуляторные молекулы. Наиболее изучено влияние мкРНК на транскрипционный фактор, участвующий в регулировании остеобластогенеза, RUNX2 (фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt). К группе мкРНК, блокирующих дифференцировку остеобластов посредством влияния на RUNX2, относятся мкРНК23а [37], мкРНК30а-d [38], мкРНК135а [39], мкРНК204 [40], мкРНК335 [41], мкРНК433 [42], мкРНК34с, мкРНК133а, мкРНК137, мкРНК205, мкРНК211, мкРНК217 [43, 44]. Некоторые мкРНК со схожими функциями образуют кластеры: например, кластер мкРНК23а-27а-24-2, который является одним из основных в регуляции остеобластогенеза. Экспрессия кластера подавляется RUNX2 в остеобластах. мкРНК2861 и мкРНК-3960, наоборот, опосредованно стимулируют экспрессию RUNX2, подавляя его ингибиторы HDAC5 и HOXA2 и, соответственно, тем самым способствуя дифференцировке остеобластов [45, 46].

В определенной степени, остерикс (OSX) — транскрипционный фактор, необходимый для формирования костной ткани, находится под контролем мкРНК, образуя уникальную ауторегуляторную петлю обратной связи с мкРНК93. мкРНК93 ингибирует минерализацию, воздействуя на OSX [47]. Wnt-сигнальный путь также нахо-

дится под контролем определенных мкРНК. мкРНК29а, мкРНК218 и мкРНК335-5р препятствуют действию известных Wnt-антагонистов (например, Дкк1, Дкк2, сФР32 и склеростина), тем самым усиливая дифференциацию остеобластов [48–50]. Активации Wnt-сигнального пути способствуют мкРНК27 и мкРНК142-3р [51, 52].

В табл. 1 представлены некоторые мкРНК, оказывающие влияние на остеобластогенез.

Костное ремоделирование является непрерывным процессом, требующим физиологического взаимодействия между процессами резорбции и формирования костной ткани.

В исследованиях на грызунах было показано, что отсутствие мкРНК в преостеокластах и зрелых остеокластах приводит к увеличению костной плотности за счет уменьшения числа и активности остеокластов [57, 58]. Кроме того, остеокластогенез был невозможен при подавлении ферментного комплекса Drossha, инициирующего биосинтез мкРНК, или комплекса RISK, который отвечает за связывание мкРНК с таргетной молекулой [59]. Результаты этих экспериментов подтверждают, что снижение активности мкРНК в клетках-предшественниках остеокластов блокирует остеокластогенез [60]. Участие мкРНК в остеокластогенезе менее изучено по сравнению с остеобластогенезом (табл. 2).

Таблица 2. мкРНК, регулирующие остеокластогенез

мкРНК	Таргетная молекула	Источник
<i>мкРНК, стимулирующие дифференцировку остеокластов</i>		
мкРНК133а	CXCL11, CXCR3, SLC39A1	[61]
мкРНК148а	MAFB	[62]
мкРНК223	NFI-A	[58]
<i>мкРНК, блокирующие дифференцировку остеокластов</i>		
мкРНК155	MITF	[63]
мкРНК233	NFI-A	[57]
мкРНК503	RANK	[64]

Примечание. CXCL11 — CXC-хемокин 11; CXCR3 — хемокиновый рецептор; SLC39A1 — растворимый носитель семейства 39 (транспортер цинка), тип 1; MAFB — гомолог В онкогена мышечно-апоневротической саркомы; NFI-A — ядерный фактор I-A, MITF — ассоциированный с микрофальмией фактор транскрипции; RANK — рецептор ядерного фактора κВ.

Стимулирующим эффектом на остеокластогенез обладают только несколько мкРНК, среди которых мкРНК127, мкРНК136, мкРНК133а, мкРНК148а [61, 62]. мкРНК21 также способствует дифференцировке остеокластов, блокируя ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), вследствие чего повышается интенсивность экспрессии рецептора М-КСФ, необходимая для остеокластогенеза [58]. Некоторые мкРНК способны подавлять остеокластогенез. Например, мкРНК155 подавляет один из факторов транскрипции — MITF (ассоциированный с микрофтальмией), блокируя образование клеток-предшественников остеокластов из гемопоэтических клеток [63].

мкРНК, ассоциированные с остеопорозом

мкРНК играют важную биологическую роль в нормальном развитии и функционировании остеобластов и остеокластов, поэтому активно исследуется их патологическая роль в дегенерации костной ткани за счет влияния на остеобласто- и остеокластогенез. С точки зрения создания новых терапевтических препаратов, особое внимание привлекают мкРНК, которые действуют на предшественники остеобластов (например, мкРНК218, регулирующая Wnt-сигнальный путь) и остеокластов (например, мкРНК148а), стимулируя образование костной ткани или снижая ее резорбцию, соответственно.

Анализ костной ткани и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у мышей после овариэктомии показал увеличение интенсивности экспрессии мкРНК127, мкРНК133а, мкРНК133б, мкРНК136, мкРНК206 и мкРНК378а вместе со снижением уровня экспрессии мкРНК204 в костной ткани, в то время как в мезенхимальных стволовых клетках повысилась экспрессия мкРНК705 и мкРНК3077-5р и снизилась экспрессия мкРНК-21 [53, 65].

При изучении клинического случая редкой формы семейного остеопороза у 2 пациентов подросткового возраста была выявлена мутация мкРНК2861 [45]. Увеличение интенсивности экспрессии мкРНК2861 блокирует эпигенетический регулятор HDAC5, который посредством деацетилирования гистонов ингибирует остеобластогенез. Однако данная мутация мкРНК2861 является чрезвычайно редкой и маловероятно ассоциирована с развитием постменопаузального остеопороза.

В другом исследовании была установлена корреляция между высоким уровнем экспрессии мкРНК214 и снижением образования костной ткани. мкРНК214 подавляет активность остеобластов за счет воздействия на активатор фактора транскрипции 4. При блокировании мкРНК214 в эксперименте на мышах улучшалось костеобразование и увеличивалась минеральная плотность костной ткани [66].

В связи с хорошим кровоснабжением костной ткани исследование экспрессии мкРНК в плазме, сыворотке крови потенциально может выявить новые биомаркеры костных нарушений [67]. мкРНК, в отличие от мРНК, не подвергаются разрушению обычными РНКазами в периферической крови и поэтому могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров [68]. При сравнении профиля экспрессии мкРНК у женщин в постменопаузе с высокой и низкой минеральной плотностью костной ткани было отмечено увеличение экспрессии мкРНК133а и снижение уровня мкРНК503 у женщин с остеопорозом [61]. Ингибирование мкРНК503 приводит к увеличению экспрессии RANK, стимулируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани *in vivo* и в экспериментах на мышинной модели. В исследованиях мкРНК148а и мкРНК133а также

способствуют развитию остеопороза за счет стимуляции дифференцировки остеокластов [61, 62]. Кроме того, содержание 9 свободных мкРНК (мкРНК21, 23а, 24, 93, 100, 122а, 124а, 125b и 148а) было увеличено у 60 женщин в постменопаузе, перенесших перелом бедра, по сравнению с 60 женщинами того же возраста без переломов и с нормальной минеральной плотностью кости. Из этих 9 экспрессия 5 мкРНК была увеличена в образцах костной ткани (мкРНК21, 23а, 24, 100, 125b) у женщин с переломами [69]. В другой работе экспрессия 4 мкРНК из 153 была увеличена у пациентов с сахарным диабетом и остеопорозом по сравнению с пациентами без диабета и с диабетом, но без остеопороза. При этом мкРНК155-5р (известна как инициатор остеокластогенеза) и мкРНК96-5р являются негативными маркерами функции остеоцитов, а функция 2 других мкРНК (мкРНК188-3р и мкРНК203а) пока неизвестна. Кумулятивный анализ 4 мкРНК показал их высокую диагностическую ценность с площадью под кривой операционных характеристик AUC 0,978 для выявления пациентов с сахарным диабетом и остеопорозом [70].

мкРНК, попадая в циркуляцию, могут влиять на другие, в том числе соседние, клетки и ткани: следовательно, воздействие на мкРНК обладает терапевтическим потенциалом. Вместе с тем для использования мкРНК в лечении остеопороза необходимо понимание точного механизма регуляции костного ремоделирования посредством этих субстанций. В экспериментах внутривенное введение мкРНК133а, мкРНК141, мкРНК190 и мкРНК219 снижало активность остеокластов на мышинной модели [71]. Однако в связи с широким спектром действия отдельно взятой мкРНК требуется создание высокоспецифичных систем доставки препарата. Проводились исследования различных биоматериалов для восстановления целостности костей, которые содержали в своем составе мкРНК. Для увеличения эффективности трансфекции мкРНК используют микропористую поверхность оксида титана с мкРНК29b/анти-мкРНК138 или 2000-мкРНК148b/анти-мкРНК148b с высокой остеогенной активностью [72, 73]. Исследовалась также доставка мкРНК с использованием серебряных наночастиц, содержащих мкРНК148b [74]. Однако перспективы этих методов пока не ясны.

Заключение

Использование механизмов регуляции экспрессии генов для диагностических и терапевтических целей является важной составляющей персонализированной медицины будущего, в т.ч. и для диагностики и лечения дегенеративных заболеваний, таких как постменопаузальный и сенильный остеопороз, а также вторичного остеопороза на фоне других заболеваний. Исследования в области регуляции экспрессии генов могут позволить вмешиваться в большинство патологических процессов без изменения структуры ДНК, контролируя процессы клеточной дифференцировки, старения и апоптоза, создавая большие перспективы в биологической терапии многих неинфекционных заболеваний человека.

Источник финансирования

Грант Российского научного фонда (проект № 15-15-30032).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2013; 24 (1): 23–57. DOI:10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI вв. *Проблемы эндокринологии.* 2011; 57 (1): 35–45. DOI:10.14341/probl201157135-45.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 5: 14. DOI:10.14412/1995-4484-2010-725.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2010; 38: 52–58.
5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения — важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (24): 1614–1619.
6. Vrtačnik P., Marc J., Ostanek B. Epigenetic mechanisms in bone. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52 (5): 589–608. DOI: 10.1515/cclm-2013-0770.
7. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих тел к RANKL (деносумаб). *Остеопороз и остеопатии.* 2011; 2: 23–26.
8. Padhi D., Jang G., Stouch B., Fang L., Posvar E. Single dose, placebo controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J. Bone Miner Res.* 2010; 26 (1): 19–26. DOI:10.1002/jbmr.173.
9. Lewiecki E., Shah A., Shoback D. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int. J. Womens Health.* 2015; 7: 565. DOI:10.2147/ijwh.s73244.
10. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Iljin A.V., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Serum extracellular secreted antagonists of the canonical Wnt/ β catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. *Osteoporosis Int.* 2013; 24 (8): 2191–2199. DOI:10.1007/s00198-013-2268-y.
11. Schroeder T., Nair A., Staggs R., Lamblin A., Westendorf J. Gene profile analysis of osteoblast genes differentially regulated by histone deacetylase inhibitors. *BMC Genomics.* 2007; 8 (1): 362. DOI:10.1186/1471-2164-8-362.
12. Schroeder T., Westendorf J. Histone deacetylase inhibitors promote osteoblast maturation. *J. Bone Miner Res.* 2005; 20 (12): 2254–2263. DOI:10.1359/jbmr.050813.
13. Lee H., Suh J., Kim A., Lee Y., Park S., Kim J. Histone deacetylase-1 mediated histone modification regulates osteoblast differentiation. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20 (10): 2432–2443. doi:10.1210/me.2006-0061.
14. Fusco S, Maulucci G., Pani G. Sirt1: Defeating senescence? *Cell. Cycle.* 2012; 11 (22): 4135–4146. DOI:10.4161/cc.22074.
15. Tseng P., Hou S., Chen R., Peng H., Hsieh C., Kuo M., Yen M. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3a axis. *J. Bone Miner Res.* 2011; 26 (10): 2552–2563. DOI:10.1002/jbmr.460.
16. Shakibaei M., Buhmann C., Mobasheri A. Resveratrol mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF-kappaB Ligand (RANKL) activation of NF-kappaB signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone derived cells. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (13): 11492–11505. DOI:10.1074/jbc.m110.198713.
17. Edwards J., Perrien D., Fleming N., Nyman J., Ono K., Connelly L., Moore M., Lwin S., Yui F., Mundy G., Elefteriou F. Silent information regulator (Sir)T1 inhibits NF- κ B signaling to maintain normal skeletal remodeling. *J. Bone Miner Res.* 2013; 28 (4): 960–969. DOI:10.1002/jbmr.1824.
18. Nakamura T., Kukita T., Shobuie T., Nagata K., Wu Z., Ogawa K., Hotokebuchi T., Kohashi O., Kukita A. Inhibition of histone deacetylase suppresses osteoclastogenesis and bone destruction by inducing IFN production. *J. Immunol.* 2005; 175 (9): 5809–5816. DOI:10.4049/jimmunol.175.9.5809.
19. Takada Y. Suberoylanilide Hydroxamic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing nuclear factor B activation. *J. Biol. Chem.* 2005; 281 (9): 5612–5622. DOI:10.1074/jbc.m507213200.
20. Kim H., Lee J., Jin W., Ko S., Jung K., Ha H., Lee Z. MS-275, a benzamide histone deacetylase inhibitor, prevents osteoclastogenesis by down-regulating c-Fos expression and suppresses bone loss in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 691 (1–3): 69–76. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.07.034.
21. Delgado-Calle J., Riancho J. The role of DNA methylation in common skeletal disorders. *Biology.* 2012; 1 (3): 698–713. doi:10.3390/biology1030698.
22. Gibney E., Nolan C. Epigenetics and gene expression. *Heredity.* 2010; 105 (1): 4–13. DOI:10.1038/hdy.2010.54.
23. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (10): 1057–1068. DOI:10.1038/nbt.1685.
24. Delgado-Calle J., Sañudo C., Bolado A., Fernandez A., Arozanaena J., Pascual-Carra M., Radriguez-Rey J., Fraga M., Bonewald L., Riancho J. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27 (4): 926–937. DOI:10.1002/jbmr.1491.
25. Arnsdorf E., Tummala P., Castillo A., Zhang F., Jacobs C. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. *J. Biomech.* 2010; 43 (15): 2881–2886. DOI:10.1016/j.jbiomech.2010.07.033.
26. Delgado-Calle J., Sañudo C., Fernández A., García-Renedo R., Fraga M., Riancho J. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL–OPG system in human bone. *Epigenetics.* 2012; 7 (1): 83–91. DOI:10.4161/epi.7.1.18753.
27. Kitazawa S., Kitazawa R. Epigenetic control of mouse receptor activator of NF- κ B ligand gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 293 (1): 126–131. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00189-4.
28. Kitazawa R., Kitazawa S. Methylation status of a single CpG locus 3 bases upstream of TATA box of receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) gene promoter modulates cell and tissue specific RANKL expression and osteoclastogenesis. *Mol. Endocrinol.* 2007; 21 (1): 148–158. DOI:10.1210/me.2006-0205.
29. Markopoulou S., Nikolaidis G., Liloglou T. DNA methylation biomarkers in biological fluids for early detection of respiratory tract cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50 (10). doi:10.1515/cclm-2012-0124.
30. Lacey D., Boyle W., Simonet W., Kostenuik P., Dougall W., Sullivan J., San Martin J., Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012; 11 (5): 401–419. DOI:10.1038/nrd3705.
31. Monroe D., McGee-Lawrence M., Oursler M., Westendorf J. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene.* 2012; 492 (1): 1–18. DOI:10.1016/j.gene.2011.10.044.
32. Li X., Ominsky M.S., Warmington K.S., Morony S., Gong J., Cao J., Gao Y., Shalhoub V., Tipton B., Haldankar R., Chen Q., Winters A., Boone T., Geng Z., Niu Q.T., Ke H.Z., Kostenuik P.J., Simonet W.S., Lacey D.L., Paszty C. Sclerostin Antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner Res.* 2009; 24 (4): 578–588. DOI:10.1359/jbmr.081206.
33. Centrella M., McCarthy T. Estrogen receptor dependent gene expression by osteoblasts — direct, indirect, circumspect, and speculative effects. *Steroids.* 2012; 77 (3): 174–184. DOI:10.1016/j.steroids.2011.10.016.

34. Burgers T., Williams B. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*. 2013; 54 (2): 244–249. DOI:10.1016/j.bone.2013.02.022.
35. Diarra D., Stolina M., Polzer K., Zwerina J., Ominsky M.S., Dwyer D., Korb A., Smolen J., Hoffmann M., Scheinecker C., van der Heide D., Landewe R., Lacey D., Richards W., Schett G. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 2007; 13 (2): 156–163. DOI:10.1038/nm1538.
36. Semenova E., Filatov M. Genetic and epigenetic markers of gliomas. *Cell. Tiss. Biol.* 2013; 7 (4): 303–313. DOI:10.1134/s1990519x13040123.
37. Hassan M., Gordon J., Beloti M., Croce C.M., van Wijnen A.J., Stein J.L., Stein G.S., Lian J.B. A network connecting Runx2, SATB2, and the miR-23a 27a 24-2 cluster regulates the osteoblast differentiation program. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107 (46): 19879–19884. DOI:10.1073/pnas.1007698107.
38. Wu T., Zhou H., Hong Y., Li J., Jiang X., Huang H. MiR-30 family members negatively regulate osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (10): 7503–7511. DOI:10.1074/jbc.m111.292722.
39. Li Z., Hassan M.Q., Volinia S., van Wijnen A.J., Stein J.L., Croce C.M., Lian J.B., Stein G.S. A microRNA signature for a BMP2 induced osteoblast lineage commitment program. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2008; 105 (37): 13906–13911. DOI:10.1073/pnas.0804438105.
40. Huang J., Zhao L., Xing L., Chen D. MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation. *Stem. Cells*. 2010; 28 (2): 357–364. DOI:10.1002/stem.288.
41. Tomé M., López-Romero P., Albo C., Sepúlveda J.C., Fernández-Gutiérrez B., Dopazo A., Bernad A., González M.A. miR-335 orchestrates cell proliferation, migration and differentiation in human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2010; 18 (6): 985–995. DOI:10.1038/cdd.2010.167.
42. Kim E., Kang I., Lee J., Jang W., Koh J. MiR-433 mediates $\text{ERR}\gamma$ suppressed osteoblast differentiation via direct targeting to Runx2 mRNA in C3H10T1/2 cells. *Life Sci.* 2013; 92 (10): 562–568. DOI:10.1016/j.lfs.2013.01.015.
43. Zhang Y., Xie R.L., Croce C.M., Stein J.L., Lian J.B., van Wijnen A.J., Stein G.S. A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factor Runx2. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2011; 108 (24): 9863–9868. DOI:10.1073/pnas.1018493108.
44. Zhang Y., Xie R., Gordon J., LeBlanc K., Stein J.L., Lian J.B., van Wijnen A.J., Stein G.S. Control of mesenchymal lineage progression by MicroRNAs targeting skeletal gene regulators Trps1 and Runx2. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (26): 21926–21935. DOI:10.1074/jbc.m112.340398.
45. Li H., Xie H., Liu W., Hu R., Huang B., Tan Y.F., Xu K., Sheng Z.F., Zhou H.D., Wu X.P., Luo X.H. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (12): 3666–3677. DOI:10.1172/jci39832.
46. Hu R., Liu W., Li H., Yang L., Chen C., Xia Z.Y., Guo L.J., Xie H., Zhou H.D., Wu X.P., Luo X.H. A Runx2/miR-3960/miR-2861 regulatory feedback loop during mouse osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (14): 12328–12339. DOI:10.1074/jbc.m110.176099.
47. Yang L., Cheng P., Chen C., He H.B., Xie G.Q., Zhou H.D., Xie H., Wu X.P., Luo X.H. miR-93/Sp7 function loop mediates osteoblast mineralization. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (7): 1598–1606. DOI:10.1002/jbmr.1621.
48. Kapinas K., Kessler C., Ricks T., Gronowicz G., Delany A. MiR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (33): 25221–25231. DOI:10.1074/jbc.m110.116137.
49. Hassan M., Maeda Y., Taipaleenmaki H., Zhang W., Jafferji M., Gordon J.A., Li Z., Croce C.M., van Wijnen A.J., Stein J.L., Stein G.S., Lian J.B. MiR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (50): 42084–42092. DOI:10.1074/jbc.m112.377515.
50. Zhang J., Tu Q., Bonewald L., He X., Stein G., Lian J., Chen J.. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically down regulating Wnt antagonist DKK1. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (8): 1953–1963. DOI:10.1002/jbmr.377.
51. Wang T., Xu Z. MiR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 402 (2): 186–189. DOI:10.1016/j.bbrc.2010.08.031.
52. Hu W., Ye Y., Zhang W., Wang J., Chen A., Guo F. MiR-142 3p promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. *Mol. Med. Rep.* 2013; 7 (2):689-93. DOI:10.3892/mmr.2012.1207.
53. Liao L, Yang X, Su X, Hu C, Zhu X, Yang N, Chen X, Shi S, Shi S, Jin Y. Redundant miR-3077-5p and miR-705 mediate the shift of mesenchymal stem cell lineage commitment to adipocyte in osteoporosis bone marrow. *Cell Death Dis.* 2013;4(4):e600. doi:10.1038/cddis.2013.130.
54. Kapinas K., Kessler C., Delany A. MiR-29 suppression of osteonectin in osteoblasts: Regulation during differentiation and by canonical Wnt signaling. *J. Cell. Biochem.* 2009; 108 (1): 216–224. DOI:10.1002/jcb.22243.
55. Li Z., Hassan M., Jafferji M., Aqeilan R.I., Garzon R., Croce C.M., van Wijnen A.J., Stein J.L., Stein G.S., Lian J.B. Biological functions of miR-29b contribute to positive regulation of osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (23): 15676–15684. DOI:10.1074/jbc.m809787200.
56. Wu T., Xie M., Wang X., Jiang X., Li J., Huang H. miR-155 modulates TNF- α inhibited osteogenic differentiation by targeting SOCS1 expression. *Bone*. 2012; 51 (3): 498–505. doi:10.1016/j.bone.2012.05.013.
57. Mizoguchi F., Izu Y., Hayata T., Hemmi H., Nakashima K., Nakamura T., Kato S., Miyasaka N., Ezura Y., Noda M. Osteoclast specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. *J. Cell Biochem.* 2010; 109(5): 866–875. DOI:10.1002/jcb.22228.
58. Sugatani T., Hruska K. Impaired Micro-RNA Pathways diminish osteoclast differentiation and function. *J. Biol. Chem.* 2008; 284 (7): 4667–4678. DOI:10.1074/jbc.m805777200.
59. Sugatani T., Hruska K. MicroRNA-223 is a key factor in osteoclast differentiation. *J. Cell Biochem.* 2007; 101 (4): 996–999. DOI:10.1002/jcb.21335.
60. Lian J., Stein G., van Wijnen A., Stein J.L., Hassan M.Q., Gaur T., Zhang Y. MicroRNA control of bone formation and homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (4): 212–227. DOI:10.1038/nrendo.2011.234.
61. Wang Y., Li L., Moore B., Peng X.H., Fang X., Lappe J.M., Recker R.R., Xiao P. MiR-133a in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): 34641. DOI:10.1371/journal.pone.0034641.
62. Cheng P., Chen C., He H., Hu R., Zhou H.D., Xie H., Zhu W., Dai R.C., Wu X.P., Liao E.Y., Luo X.H. miR-148 a regulates osteoclastogenesis by targeting V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B. *J. Bone Miner Res.* 2013; 28 (5): 1180–1190. DOI:10.1002/jbmr.1845.
63. Mann M., Barad O., Agami R., Geiger B., Hornstein E. MiRNA based mechanism for the commitment of multipotent progenitors to a single cellular fate. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107 (36): 15804–15809. DOI:10.1073/pnas.0915022107.
64. Chen C., Cheng P., Xie H., Zhou H.D., Wu X.P., Liao E.Y., Luo X.H. MiR-503 Regulates Osteoclastogenesis via Targeting RANK. *J. Bone Miner Res.* 2014; 29 (2): 338–347. DOI:10.1002/jbmr.2032.
65. Yang N., Wang G., Hu C., Shi Y., Liao L., Shi S., Cai Y., Cheng S., Wang X., Liu Y., Tang L., Ding Y., Jin Y. Tumor necrosis factor α suppresses the mesenchymal stem cell osteogenesis promoter miR-

- 21 in estrogen deficiency induced osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28 (3): 559–573. DOI:10.1002/jbmr.1798.
66. Wang X., Guo B., Li Q., Peng J., Yang Z., Wang A., Li D., Hou Z., Lv K., Kan G., Cao H., Wu H., Song J., Pan X., Sun Q., Ling S., Li Y., Zhu M., Zhang P., Peng S., Xie X., Tang T., Hong A., Bian Z., Bai Y., Lu A., Li Y., He F., Zhang G., Li Y. MiR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. *Nat. Med.* 2012; 19 (1): 93–100. DOI:10.1038/nm.3026.
67. Weber J., Baxter D., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., Galas D.J., Wang K. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin. Chem.* 2010; 56 (11): 1733–1741. doi:10.1373/clinchem.2010.147405.
68. Gilad S., Meiri E., Yogeve Y., Benjamin S., Lebanony D., Yerushalmi N., Benjamin H., Kushnir M., Cholakh H., Melamed N., Bentwich Z., Hod M., Goren Y., Chajut A. Serum MicroRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE.* 2008; 3 (9): 3148. DOI:10.1371/journal.pone.0003148.
69. Seeliger C., Karpinski K., Haug A., Vester H., Schmitt A., Bauer J.S., van Griensven M. Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRNAs are associated with osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (8): 1718–1728. DOI:10.1002/jbmr.2175.
70. Heilmeyer U., Hackl M., Skalicky S., Schroeder F., Vierlinger K., Burghardt A., Schwartz A., Grillari J., Link T. Blood circulating miRNAs are indicative of skeletal fractures in postmenopausal women with and without type 2 diabetes and may be promising candidates for general fracture risk prediction. Paper presented at: 4th Joint meeting of ECTS and IBMS. April 25–28, 2015. *Netherlands, Rotterdam.* URL: <http://abstracts.ectsibms2015.org/ectsibms/0001/ectsibms0001OC6.6.htm> (Available: 01.09.2015).
71. Ell B., Mercatali L., Ibrahim T., Campbell N., Schwarzenbach H., Pantel K., Amadori D., Kang Y. Tumor induced osteoclast miRNA changes as regulators and biomarkers of osteolytic bone metastasis. *Cancer Cell.* 2013; 24 (4): 542–556. DOI:10.1016/j.ccr.2013.09.008.
72. Wu K., Song W., Zhao L., Liu M., Yan J., Andersen M., Kjems J., Gao S., Zhang Y. MicroRNA functionalized microporous titanium oxide surface by lyophilization with enhanced osteogenic activity. *ACS Appl. Mater Interfaces.* 2013; 5 (7): 2733–2744. DOI:10.1021/am400374c.
73. Wu K., Xu J., Liu M., Song W., Yan J., Gao S., Zhao L., Zhang Y. Induction of osteogenic differentiation of stem cells via a lyophilized microRNA reverse transfection formulation on a tissue culture plate. *Int. J. Nanomedicine.* 2013; 8: 1595. DOI:10.2147/ijn.s43244.
74. Jing D., Hao J., Shen Y., Tang G., Li M.L., Huang S.H., Zhao Z.H. The role of microRNAs in bone remodeling. *Int. J. Oral. Sci.* 2015; 7: 131–143. DOI:10.1038/ijos.2015.22.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гребенникова Татьяна Алексеевна, ординатор отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, e-mail: grebennikova@hotmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (495) 668-20-79, e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (495) 668-20-79, e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, заместитель директора по научной работе, директор института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (499) 124-43-00, e-mail: teofrast2000@mail.ru

Дедов Иван Иванович, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (499) 124-43-00, e-mail: dedov@endocrincentr.ru