

РОЛЬ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С G-БЕЛКОМ, В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА

Домнина А. П.¹, Краснова О. А.¹, Кулакова К. А.¹, Сопова Ю. В.¹, Карелкин В. В.², Лесняк О. М.³, Неганова И. Э.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Домнина Алиса Павловна,
ФГБУН ИНЦ РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: aldomnina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.2022
и принята к печати 29.09.2022.

Резюме

Остеопороз — это хроническое заболевание, характеризующееся патологическим изменением костной ткани, чрезмерной хрупкостью и снижением прочности костей в результате преобладания процессов костной резорбции над процессом костеобразования. Данное заболевание проявляется в виде низкотравматических переломов, возникающих при падении с высоты своего роста или при незначительной физической нагрузке. Одним из осложнений остеопороза является перелом шейки бедренной кости, который приводит к высокой летальности, инвалидизации и большим затратам на лечение. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. Важно отметить, что у женщин на фоне прекращения менструального цикла развивается постменопаузальный остеопороз. В данном обзоре рассматривается роль мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком (семейство GPCR), в патогенезе данного заболевания и перспективы поиска мишеней среди этих рецепторов для диагностики и лечения остеопороза. Было показано, что изменения генов, кодирующих GPCR, приводят к нарушению ремоделирования костной ткани. Одной из актуальных задач исследования функций белков семейства GPCR является поиск маркеров предрасположенности к дисфункции костной ткани для оптимизации ранней диагностики остеопороза. Исследования на модели остеобластов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСКч), полученных от пациентов с остеопорозом, ассоциированным с мутациями в генах семейства GPCR, позволят глубже понять молекулярную природу остеопороза и выявить новые таргетные молекулы для разработки эффективных методов лечения.

Ключевые слова: мембранные рецепторы, ассоциированные с G-белком, мутации, нуклеотидный полиморфизм, остеопороз.

Для цитирования: Домнина А.П., Краснова О.А., Кулакова К.А., Сопова Ю.В., Карелкин В.В., Лесняк О.М., Неганова И.Э. Роль мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, в патогенезе остеопороза. *Трансляционная медицина*. 2022;9(4):41-61. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-41-61

ROLE OF G PROTEIN-ASSOCIATED MEMBRANE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS

Alisa P. Domnina¹, Olga A. Krasnova¹, Karina A. Kulakova¹,
Yuliya V. Sopova¹, Vitaliy V. Karelkin², Olga M. Lesnyak³,
Irina E. Neganova¹

¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

² Vreden Russian research Institute of traumatology and orthopedics, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alisa P. Domnina,
Institute of Cytology of the Russian Academy
of Science,
Tikhoretsky ave. 4, Saint Petersburg, Russia,
194064.
E-mail: aldomnina@mail.ru

Received 24 August 2022; accepted
29 September 2022.

Abstract

Osteoporosis is a chronic disease characterized by a pathological change in bone tissue, excessive fragility and a decrease in bone strength as a result of the predominance of bone resorption processes over the process of bone formation. This disease manifests in the form of low-traumatic fractures occurring in result of falling from a height of one's height, or with little physical exertion. Osteoporosis could result in the fractures of the vertebral bodies and bones of the peripheral skeleton, causing a high level of disability. Of note, postmenopausal osteoporosis develops in women against the background of the cessation of the menstrual cycle. Here we overview the role of G-protein-associated membrane receptors (GPCR family) in the pathogenesis of this disease and the prospects for finding targets among these receptors for the diagnosis and treatment of osteoporosis. Malformations in the genes encoding GPCR lead to impaired bone tissue remodeling. Exploring the functions of GPCR family members is critical to the search for predisposition markers of bone tissue dysfunction and could improve the early diagnosis of osteoporosis. Studies on a model of osteoblasts differentiated from hiPSCs obtained from patients with osteoporosis associated with mutations in the genes of the GPCR family will allow a deeper understanding of the molecular nature of osteoporosis and the identification of new targets for osteoporosis treatment.

Key words: membrane receptors associated with G-proteins, mutations, nucleotide polymorphism, osteoporosis.

For citation: Domnina AP, Krasnova OA, Kulakova KA, Sopova YV, Karelkin VV, Lesnyak OM, Neganova IE. Role of G protein-associated membrane receptors in the pathogenesis of osteoporosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):41-61. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-41-61

Список сокращений: CaSR — кальций-чувствительный рецептор, CNR1, CNR2 — каннабиноидные рецепторы, FSHR — рецептор фолликулостимулирующего гормона, GHRH — соматотропин-рилизинг-гормон, GIP — глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид, GIP-R — рецептор глюкозозависимого инсулинопотропного полипептида, GnRH — гонадотропин-рилизинг-гормон, LEP-R — рецептор лептина, LGR4-сопряженный с G-белком рецептор 4-го

типа, содержащий богатые лейцином повторы, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, MTNR1B — рецептор мелатонина, OPG — остеопротегерин, PTHrP — белок, связанный с паратиреоидным гормоном, TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста β 1, TSHR — рецептор тиреотропина, ИПСКч — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека, кмМСК — мезенхимные стволовые клетки костного мозга, МБ — мембранные белки, МПК — минеральная плотность кости,

ПТГ — паратгормон, семейство GPCR — семейство мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, ТФР- β — трансформирующий фактор роста, ЭС — эндоканнабиноидная система.

Этиология и социальная значимость остеопороза

Остеопороз (от греческих слов *osteon* — кость и *poros* — пора) это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1, 2]. Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и возраста человека [3-5]. Выделяют первичный остеопороз, развивающийся в старческом возрасте, в постменопаузальном периоде у женщин, и вторичный остеопороз, появляющийся вследствие эндокринных нарушений и других заболеваний, приема лекарственных препаратов.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [6, 7]. Особенно высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома, которая на 5-20% выше по сравнению с этим показателем у лиц того же возраста без переломов. У пациентов, перенесших патологические переломы, достоверно снижается качество жизни, которое лишь частично восстанавливается в среднем через 12-24 месяца, в зависимости от локализации перелома [6, 7]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин [8]. В целом остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении [8]. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [4, 5].

Патогенез остеопороза

Костная ткань находится в состоянии постоянного обновления [3]. Костное ремоделирова-

ние — непрерывный и хорошо скоординированный процесс, который помогает устранять микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранять костную архитектуру и поддерживать прочность костей [3]. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят минеральная плотность кости, ее качество и прочность. Оба процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов, берущих начало от предшественников различных клеточных линий: остеобласты — от мезенхимальных стволовых клеток, остеокласты — от макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. У женщин в постменопаузальный период в условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы [4]. Ремоделирование костной ткани также зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. [4,5]. В целом все эффекты, оказывающие влияние на состояние метаболизма костной ткани, реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза, основным среди которых является канонический *wnt*-сигнальный путь и *RANKL/RANK/OPG* сигнальный каскад для остеокластогенеза [9, 10]. Остеокластогенез инициируется при связывании рецепторов-активаторов ядерного транскрипционного фактора *NF- κ B* (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*, *RANK*), расположенного на поверхности остеокластов с лигандом (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, *RANKL*), расположенным на остеобластах, что приводит к инициации остеокластогенеза из клеток предшественников и активации зрелых остеокластов. Природный антагонист *RANKL* — *osteoprotegerin*, *OPG*, так называемый рецептор-ловушка, первично секретируется стромальными клетками костного мозга и остеобластами, блокирует взаимодействие *RANK* и *RANKL* [11] (рис. 1).

Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться нарушением внутренней микроархитектоники, снижением костной массы, минеральной плотности кости и, как следствие, переломами при минимальной травме [4]. Так, патологические переломы на фоне остеопороза мо-

гут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства (рис. 2).

Влияние иммунной системы на ремоделирование костной ткани показано во многих работах. На остеокласты воздействуют различные провоспалительные остеокластогенные и антиостеокла-

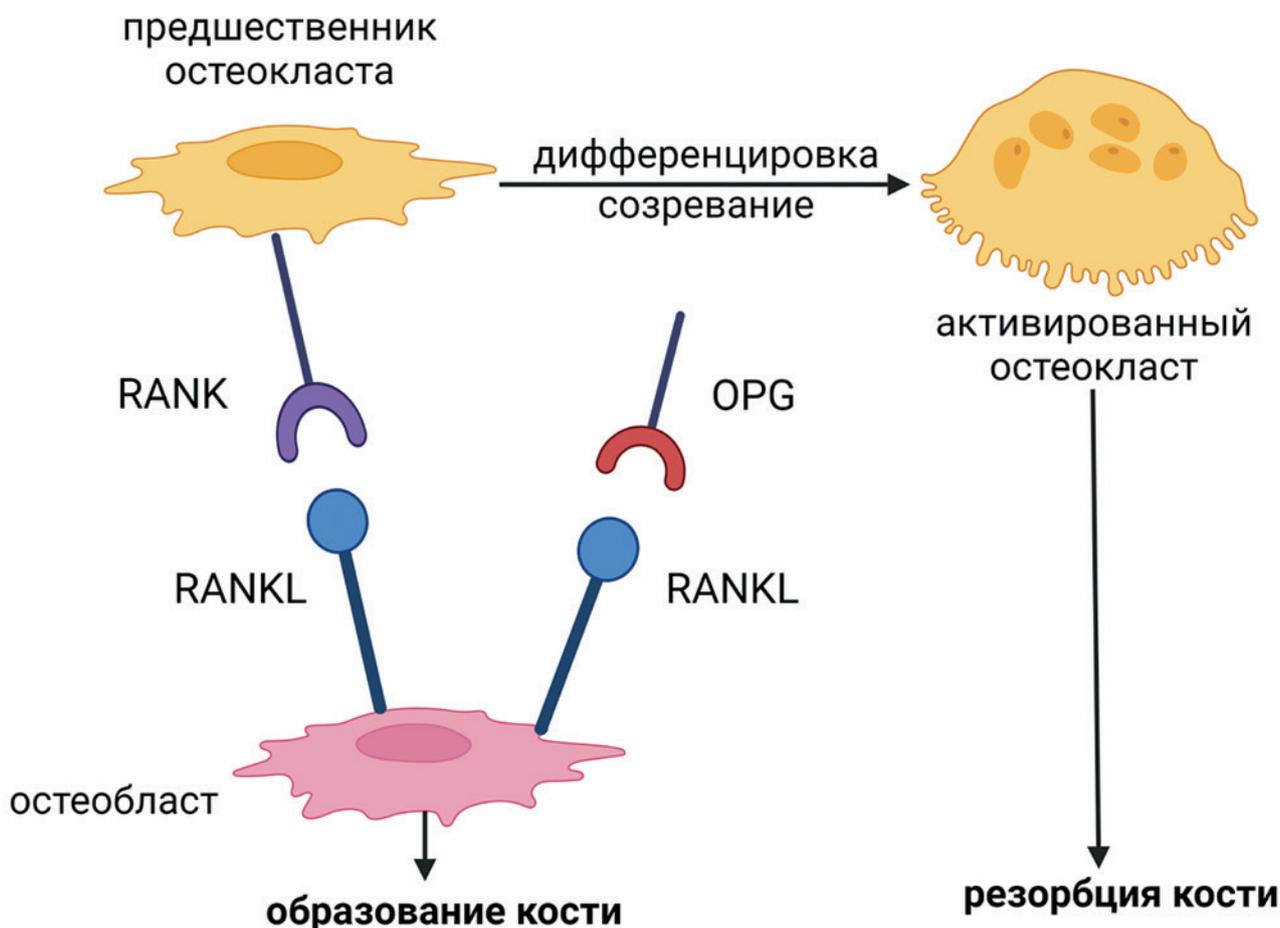


Рис. 1 Упрощенная схема функционирования лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/OPG. RANKL/RANK/OPG является одной из основных регуляторных систем метаболизма костной ткани. Остеокластогенез инициируется при связывании рецепторов-активаторов ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK), расположенного на поверхности остеокластов с лигандом (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), расположенном на остеобластах, что приводит к инициации остеокластогенеза из клеток-предшественников и активации зрелых остеокластов. Природный антагонист RANKL — остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), так называемый рецептор-ловушка, первично секретируется стромальными клетками костного мозга и остеобластами, блокирует взаимодействие RANK и RANKL (стрелки указывают реализуемый эффект)

Fig. 1 Simplified diagram of the RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system functioning. RANKL/RANK/OPG is one of the main regulatory systems of bone tissue metabolism.

Osteoclastogenesis is initiated by binding of receptor activators of the nuclear transcription factor NF-κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) located on the surface of osteoclasts with a ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) located on osteoblasts, which leads to the initiation of osteoclastogenesis from progenitor cells and the activation of mature osteoclasts.

A natural RANKL antagonist, osteoprotegerin (OPG), the so-called decoy receptor, is primarily secreted by bone marrow stromal cells and osteoblasts and blocks the interaction between RANK and RANKL (Arrows indicate the implemented effect)

стогенные цитокины, которые могут либо стимулировать, либо подавлять их активность [12]. Эта регуляция остеокластов становится особенно важной при патологической активации иммунной системы, когда провоспалительные цитокины активно продуцируются Т-клетками [13]. Поскольку иммунная система также активируется при дефиците эстрогена или воспалении, остеопороз в последнее время рассматриваются как заболевание, вызванное воспалением [14, 15]. Показано, что повышенные уровни IL-1, TNF- α и IL-6 после менопаузы связаны с остеопорозом [16-20], а более высокая частота нетравматических переломов связана с более высокими уровнями сывороточного IL-6 [21]. Блокада TNF и IL-1 снижает резорбцию кости у женщин в постменопаузе [22]. Антиостеокластогенные цитокины, такие как IFN- γ и IFN- β , *in vitro* сильно подавляют остеокластогенез, ингибируя активатор рецепторов передачи сигналов ядерного фактора (RANK) [23-25]. Однако в условиях воспаления и дефицита эстрогена этот эффект

IFN- γ может снижаться из-за секреции Т-клетками RANKL и TNF- α , что приводит к потере костной массы [13, 26]. Роль трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в поддержании баланса резорбции и образования кости может быть дерегулирована провоспалительными цитокинами, выделяющимися при патологических состояниях кости [14]. Исследования *in vitro* показали, что эти цитокины могут влиять на остеокласты непосредственно через их специфические рецепторы, расположенные на остеокластах, или посредством модуляции системы RANK/RANKL (RANKL/OPG) [27-31]. IL-1 α , IL-6 и TNF- α могут действовать на остеокласты непосредственно или по пути RANK/RANKL/OPG [28, 29, 32]. Независимо от пути, активация остеокластов приводит к экспрессии специфичных для остеокластов генов CALCR, ITGB3, OSCAR, CTSK и ACP5, которые кодируют рецептор кальцитонина, β 3 интегрин, ассоциированный с остеокластом иммуноглобулин-подобный рецептор (OSCAR), катепсин К и тарtratoрезистентную кислотную фос-



Рис. 2. Патогенез остеопороза. Остеопороз является многофакторным заболеванием, на развитие которого влияют генетические факторы, эндокринологический статус, возраст человека, образ жизни, физическая активности, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов (в прямоугольных блоках: стрелки вверх — повышение активности, стрелки вниз — снижение активности, стрелки между блоками указывают на взаимосвязь факторов)

Fig. 2. The pathogenesis of osteoporosis. Osteoporosis is a multifactorial disease, which development is influenced by genetic factors, endocrinological status, age, lifestyle, physical activity, the presence of concomitant diseases, and medications (in rectangular blocks: up arrows — increase in activity, down arrows — decrease in activity, arrows between blocks indicate the relationship of factors)

фатазу, все из которых участвуют в дифференцировке, активации и выживании остеокластов [33].

Диагностика и лечение остеопороза

Согласно рекомендации ВОЗ диагноз «остеопороз» устанавливается при снижении МПК, измеренной в ходе двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA), на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по T-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [34, 35]. T-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Используют референсный интервал, полученный из базы данных исследования Института национально-го здоровья и питания (NHANES III). Также диагноз «остеопороз» ставится при наличии патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании независимо от результатов рентгеноденситометрии у женщин в постменопаузальный период и у мужчин старше 50 лет.

Исследование данных по всему населению России в 2011 году показало, что остеопорозом страдают приблизительно 14 млн человек (10% населения страны). Еще у 20 млн граждан России имеется остеопения, которая, как известно, при наличии других факторов риска также может свидетельствовать о высоком риске переломов, что в целом предполагает, что около 34 млн жителей России имеют высокий риск переломов, связанных с остеопорозом [36]. В исследовании 2017 года, в которое вошли 16 265 жителей старше 50 лет из 20 городов пяти федеральных округов России, показано, что в назначении терапии остеопороза нуждались 31% женщин и 4% мужчин старше 50 лет [37]. Эти данные показывают, что остеопороз представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему.

Лечение остеопороза подразделяется на медикаментозное и немедикаментозное. Последнее включает в себя достаточное потребление кальция и витамина D, повышение физической активности, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя/кофеина и профилактика падений [38].

Препараты для медикаментозного лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, эстрогены, кальцитонин, Деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты, и анаболические препараты (Те-

рипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [38].

Бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризендроновая кислота, золендроновая кислота и др.) обладают высоким сродством к ионам кальция и поэтому хорошо проникают в костную ткань. В костной ткани бисфосфонаты концентрируются вокруг остеокластов и вызывают ряд изменений, снижающих их способность к резорбции костной ткани (потеря щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность остеокластов к передвижению и связыванию с костной тканью). Способность ингибировать процесс модификации белков в остеокластах ведет к апоптозу зрелых клеток. Одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием бисфосфонатов остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [39, 40]. Несмотря на доказанную эффективность, применение бисфосфонатов имеет побочные эффекты и ограничения.

Для лечения остеопороза разработан препарат Деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело человека к RANKL. Препарат нарушает механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов. В отличие от бисфосфонатов — Деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом, Деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Терипаратид (генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона (1-34 ПТГ)) относится к анаболической терапии остеопороза и оказывает преимущественное действие на остеобласты, повышая их продолжительность жизни и снижая уровень апоптоза. Также терипаратид стимулирует дифференцировку мезенхимных стволовых клеток в остеобласты, таким образом усиливая костеобразование. Максимально разрешенная продолжительность лечения остеопороза терипаратидом составляет 24 месяца. После окончания терапии терипаратидом обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы.

Терапия остеопороза требует длительного непрерывного применения препаратов в различных комбинациях, что может усиливать их побочные действия, поэтому продолжается поиск эффективных и безопасных при длительном применении лекарственных средств. Однако чаще всего наличие данного заболевания у пациента диагностируется уже при появлении переломов, поэтому проводится активный поиск молекулярно-биологических маркеров для диагностики и лечения остеопороза на ранней стадии.

Множественные популяционные исследования выявили, что снижение минеральной плотности кости (МПК), ассоциированное с остеопорозом, часто связано с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) или мутациями в генах, кодирующих мембранные белки-рецепторы, например, рецептор витамина D (VDR) [41], рецептор эстрогена (ER), рецептор эстрогена α (ESR) [42], трансформирующий фактор роста (TGF) β [43] и коллаген I типа [44] и др.

Мембранные белки, связанные с G-белком

Мембранные белки (МБ) участвуют в важных биологических процессах, таких как передача сигналов, транспорт веществ, создание и поддержание трансмембранных потенциалов и т.д., и составляют около 30% от общего числа белков, синтезируемых клеткой. Наиболее обширным классом МБ являются рецепторы, сопряженные с G-белками (G-protein Coupled Receptors — GPCR). Активация рецепторов, сопряженных с тримерными G-белками — один из самых распространенных механизмов передачи сигналов внутрь клетки. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR) — большая группа трансмембранных рецепторов, которые ответственны за клеточную реакцию на гормоны и нейротрансмиттеры, а также за зрение, обоняние и вкус. Такие рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков за-

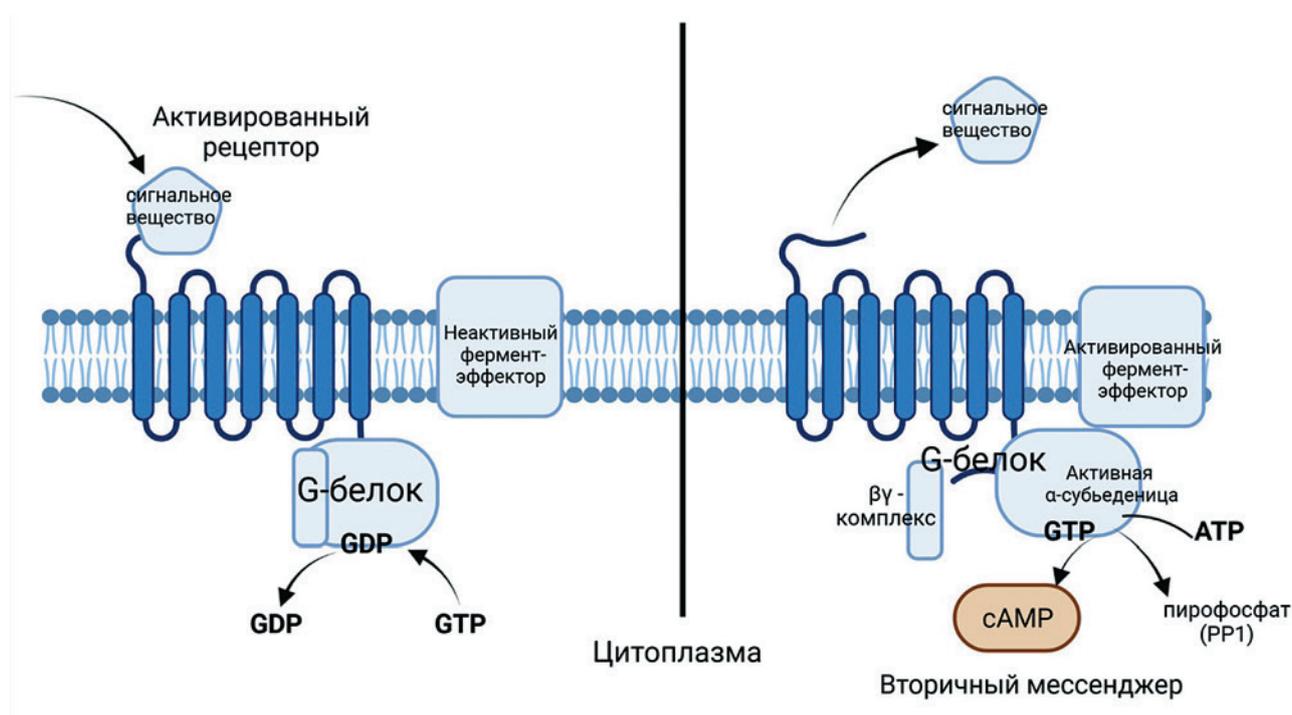


Рис. 3. Упрощенная схема передачи сигнала GPCR. Рецепторы, чье действие опосредовано G-белками (G-protein Coupled Receptors — GPCR), являются наиболее обширным классом мембранных белков. Данные рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков заключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров (стрелки указывают наличие или отсутствие взаимодействия)

Fig. 3. Simplified diagram of GPCR signaling. G-protein coupled receptors (GPCRs) are the most extensive class of membrane proteins. These receptors signal via GTP-binding proteins to effector proteins, which are coupled enzymes or ion channels. The function of these proteins is to change the concentration of ions or second messengers (arrows indicate the presence or absence of interaction)

ключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров (рис. 3).

Семейство GPCR подразделяют на 5 классов на основании гомологии их аминокислотных последовательностей и функционального сходства: родопсиноподобные рецепторы, рецепторы секретинного семейства, глутаматные рецепторы, рецепторы адгезивные и Frizzled/Smoothened. GPCR связывают и регулируют около 80% всех гормонов, участвуют в прогрессировании опухолевого и воспалительного процессов, поэтому нарушение функционирования этих рецепторов приводит к различным заболеваниям [45]. В настоящее время действие многих лекарственных препаратов направлено на рецепторы семейства GPCR.

Важность роли GPCR в патогенезе остеопороза показана в ряде исследований. На сегодняшний день известны 92 рецептора (5 глутаматных, 67 родопсиновых, 5 адгезионных, 4 Frizzled/Smoothened, 5 секретинных и др.), связанных с заболеваниями костной ткани, в том числе с остеопорозом [46]. Часто мутации в GPCR могут привести к инактивации их активности или лиганд-независимой активации ГЕФ активности. Эти два функциональных последствия являются наиболее частыми изменениями, вызванными мутациями в GPCR. Однако исследования последних лет позволили предположить, что GPCR функционируют не только по схеме "ON-OFF". Их связывание с более чем одним классом G-белков, существование различных активных и неактивных конформационных состояний, различная направленность передачи сигналов, аллостерические сайты связывания, олигомеризация рецепторов и модуляция их активности эндогенными антагонистами/агонистами, а также взаимодействие с другими белками предполагают более сложный механизм функционирования GPCR [47]. Все эти свойства и функции GPCR могут быть индивидуально или комбинаторно изменены мутациями [48]. Еще один уровень сложности добавляется, когда мутации в генах GPCR меняют активность промотора, влияют на сплайсинг или приводят к дупликации генов или их перестановке. Кроме того, GPCR также способны к независимой от G-белка передаче сигналов (например, рекрутированием аррестинов) [49], или, взаимодействуя с другими рецепторами, сами по себе служат сигналом для активации [50]. На сигнальные компоненты, организующие правильную работу и передачу сигналов GPCR могут влиять мутации, что может привести к (частично) конвергентным фенотипам, как видно при наследственных заболеваниях, вызванных мутациями в GPCRs (табл. 1).

Роль глутаматных GPCR в патогенезе остеопороза

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR)

Нарушение системы кальциевого гомеостаза является одной из причин развития остеопороза. Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) играет ключевую роль в этом процессе. Он широко экспрессируется в различных тканях организма, обеспечивая постоянную концентрацию ионизированного кальция в плазме. Одной из основных функций CaSR считается модуляция синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и контроль жизненного цикла клеток околотитовидных желез. Секреция ПТГ максимальна при низком уровне ионизированного кальция, повышение уровня кальция снижает секрецию ПТГ. Повышение уровня ПТГ приводит к высвобождению кальция из костного депо, усилению реабсорбции кальция в почечных канальцах, увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. CaSR экспрессируется остеобластами [51, 52]. Выявлено, что высокая концентрация ионизированного кальция стимулирует дифференцировку остеобластов, формирование очагов минерализации, выделение щелочной фосфатазы, остеокальцина [51, 52]. Данный эффект блокируется ингибитором CaSR NPS 89636, введением антител к CaSR или доминантного подавляющего CaSR вектора в культуру остеобластов. При совместном культивировании остеобластов, остеокластов и клеток костного мозга в условиях недостатка кальция отмечалась RANKL-зависимая активация остеокластов. Добавление агонистов CaSR, гадолиния и неомицина, уменьшало экспрессию RANKL и пролиферацию остеокластов [53]. Это свидетельствует о том, что CaSR остеобластов может в обе стороны регулировать систему остеобласт/остеокласт [38]. Недавно было показано, что стронций (в форме растворимых солей), так же, как и Ca²⁺, является агонистом CaSR. Активация рецептора с помощью Sr²⁺ считается одним из основных механизмов, через которые стронций оказывает антиостеопорозный эффект у женщин. Активированный стронцием CaSR инициирует серию сигнальных каскадов, приводящих как к апоптозу остеокластов, так и дифференцировке остеобластов, что укрепляет костную ткань. Однако точный механизм Sr²⁺ активации CaSR пока выяснен недостаточно [55]. Исследования на генетических моделях мышей показали, что CaSR может быть необходим для нормального развития скелета плода и новорожденного *in vivo* [56]. У мышей остеобласт-специфическая делеция CaSR приводит к аномальной гистологии скелета при рождении и задержанной дифференцировке остеоб-

Таблица 1. Изменения в GPCR, ассоциированные с остеопорозом

Table 1. GPCR changes associated with osteoporosis

GPCR	Группа GPCR	Изменения
Calcium-sensing receptor (CaSR)	glutamate GPCR	полиморфизм A986S (rs1801725)
Adrenoceptor Beta 2 (ADRB2)	α -group of rhodopsin GPCR	с.46A9G полиморфизм
Leptin receptor (LEP-R)	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм с.1968G9C
Cannabinoid Receptor 2 (CNR2)	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизмы rs2501431, rs3003336, rs2229579, и rs4237
melanocortin 4 receptor (MC4R)	α -group of rhodopsin GPCR	мутации N62S, R165Q, V253I, C271Y и T112M
(Melatonin receptor 1B) MTNR1B	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм rs3781638 GG
gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR)	β -group of rhodopsin GPCR	мутация R262Q
leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4 (LGR4)	δ -group of rhodopsin GPCR	мутация (с.376C.T)
thyroid stimulating hormone receptor (TSHR)	δ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм D727E, TSHR-Asp727Glu
Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR)	δ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм rs6166
monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), chemokine receptor 2 (CCR2)	γ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм MCP-1 A2518G и CCR2 V64I
human parathyroid hormone receptor type 1 (PTH1R)	secretin GPCR	повторы (AAAG) ₆ , полиморфизм rs1869872, rs1531137
calcitonin receptors gene (CALCR)	secretin GPCR	полиморфизм +60644C>T
growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR)	secretin GPCR	мутация с.57+1G>A
glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor (GIP-R)	secretin GPCR	полиморфизм Glu354Gln (rs1800437)

ластов, о чем свидетельствует заметное снижение количества остеобластов, снижение экспрессии их маркеров и снижение минеральной плотности скелета [56], что указывает на непосредственную роль CaSR в минерализации кости.

Пациенты с гомозиготными инактивирующими мутациями в CaSR имеют выраженный гиперпаратиреоз (неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз) и обширную потерю костной массы при рождении; также у них могут возникать демине-

рализация и переломы костей [57]. Повышенные уровни циркулирующего ПТГ присутствуют у пациентов с гетерозиготными инактивирующими мутациями в CaSR, у которых имеется семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; у этих пациентов отмечается несколько повышенный костный метаболизм [58]. В 2012-2014 годах группой исследователей сообщалось о результатах применения в ходе II фазы клинических исследований двух кальцилитиков у женщин в постменопаузе с остеопорозом [59, 60]. А именно, краткосрочный антагонизм CaSR в паращитовидной железе приводит к временному высвобождению эндогенного ПТГ, и было высказано предположение, что это временное высвобождение может имитировать эффекты прерывистого введения экзогенного ПТГ — мощного остеонаболического агента. Однако результаты исследований на пациентах не были положительными. Кальцилитики неселективны в отношении тканей и, следовательно, действуют как антагонисты CaSR в скелетных клетках. Основываясь на результатах исследований на животных, предположено, что кальцилитики снижают способность кратковременно при повышенных уровнях ПТГ стимулировать образование костной ткани либо путем прямого ингибирования активности остеобластов, либо за счет снижения эффективности эндогенно высвобождаемого ПТГ [61]. Авторы последнего исследования предположили, что если активация CaSR в остеобластах усиливает резорбтивное действие ПТГ за счет повышения активности остеокластов (за счет увеличения соотношения RANKL:остеопротегерин), то остаточный ПТГ, секретлируемый после введения кальцимитетиков, будет иметь непропорциональный эффект. И, следовательно, может быть полезен для противодействия CaSR в остеобластах. Таким образом, идеальными модуляторами CaSR при гиперпаратиреоидных состояниях могут быть те, которые не только стимулируют CaSR в паращитовидной железе (тем самым снижая секрецию ПТГ), но также противодействуют CaSR в остеобластах, тем самым препятствуя обмену костной ткани (в том числе индуцированному ПТГ), что приводит к потере костной массы. А идеальными модуляторами CaSR при остеопорозе могут быть те, которые кратковременно ингибируют CaSR в паращитовидной железе (чтобы способствовать кратковременному высвобождению ПТГ), но стимулируют CaSR в остеобластах, тем самым усиливая анаболический эффект, вызванный ПТГ, на остеобласты.

В 2017 году сообщалось, что в Европе около 5,5 млн мужчин больны остеопорозом. Однако все-

го несколько исследований проведено с участием пациентов мужчин. Исследование с участием 248 пациентов показало, что полиморфизм A986S (rs1801725) гена CaSR сопровождается повышением уровня ПТГ в сыворотке и частоты возникновения остеопении/остеопороза у пожилых мужчин с недостаточностью витамина D и возрастным гипогонадизмом, сопровождающимся снижением уровня тестостерона [62].

Дальнейшее изучение действия CaSR в костных клетках может привести к созданию препаратов на его основе, которые максимизируют не только эффекты рецептора на паращитовидные железы и почки, но и на поддержание кости.

Роль родопсиновых GPCR в патогенезе остеопороза

Рецептор лептина (LEP-R)

Ремоделирование кости происходит под воздействием различных факторов. Так, если мышцы оказывают механическое воздействие на костную ткань, жировая ткань влияет на кость посредством секреции эндокринных факторов [6]. Гормон лептин вырабатывается клетками жировой ткани и регулирует энергетические, нейроэндокринные и метаболические процессы организма через его взаимодействие с рецепторами лептина (leptin receptor; LEP-R) в гипоталамусе. Концентрация лептина прямо пропорциональна массе жировой ткани. Уменьшение жировой ткани сопровождается понижением концентрации лептина, что провоцирует характерные нейроэндокринные изменения: снижение уровня тироксина, повышение уровня гормонов стресса, соматотропина, адреналина и кортизола и снижение уровня половых гормонов, что приводит к изменению метаболических процессов в организме, в том числе и костной ткани. Показано, что у мышей с недостаточным питанием введение лептина стимулировало восстановление массы костной ткани и повышало уровень остеокальцина в сыворотке крови, что свидетельствовало о росте кости [63]. Также использование рекомбинантного лептина улучшало состояние костной ткани у женщин с гипоталамической аменореей [64]. В популяционном исследовании среди женщин постменопаузального возраста в Корее было показано, что полиморфизм LEP-R c.1968G9C может быть одним из генетических факторов, снижающих МПК шейки бедра, приводящих к остеопорозу [65]. Основными производителями минерального матрикса, обуславливающего плотность и прочность костной ткани, являются остеобласты. Во взрослом организме остеобласты формируются из мезенхимных ство-

ловых клеток, так же, как и клетки жировой ткани, адипоциты, что предполагает высокую вероятность связи между уровнем лептина и МПК [66].

β2-адренергический рецептор (ADRB2)

На формирование кости влияют также гормоны стресса. Непосредственное воздействие норадrenalина на β2-адренергический рецептор (adrenoreceptor beta 2; ADRB2) остеобластов приводит к снижению скорости формирования кости. Обнаружено, что с.46A9G полиморфизм в гене, кодирующем ADRB2, может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения остеопороза [65].

Меланокортиновые рецепторы 3 и 4 (MC3R и MC4R)

В литературе имеются данные о связи энергетического обмена в организме и ремоделирования костной ткани. Как известно, главным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является гонадотропин-рилизинг-гормон (gonadotropin-releasing hormone; GnRH), однако GnRH-экспрессирующие нейроны не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов [67]. Лептин вызывает активацию гипоталамических нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК), который является прекурсором для меланокортиновых пептидов, в первую очередь, α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ). α-МСГ связывается с меланокортиновыми рецепторами 3-го и 4-го типов (melanocortin 3 receptor, melanocortin 4 receptor; MC3R, MC4R), расположенными на поверхности GnRH-экспрессирующих нейронов, и стимулирует секрецию ими GnRH [68]. Обнаружены мутации N62S, R165Q, V253I, C271Y и T112M в гене, кодирующем MC4R у людей с синдромом гиперфагического ожирения, которые могут иметь доминантные или рецессивные паттерны наследования. Для данного состояния характерно наличие гиперфагии, сохранение репродуктивной функции, гиперинсулинемия при отсутствии диабета, увеличение линейного роста, а также увеличение МПК. Данные особенности были отмечены как у людей, так и у MC4R нокаутных мышей [69].

Гонадотропин-рилизинг-гормон рецептор (GnRH)

Гонадотропин-рилизинг-гормон — рилизинг-гормон гипоталамуса, вызывает усиление секреции передней долей гипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Рецептор GnRH экспрессируется на поверхности гонадотропных

клеток гипофиза, а также лимфоцитов, яичников и простаты. Было показано, что гомозиготная мутация R262Q в гене рецептора GnRH приводит к задержке полового созревания и снижению роста [70].

Рецептор мелатонина (MTNR1B)

Исследования показали, что нарушение эндогенных циркадных ритмов может увеличить риск развития диабета II типа и ожирения, которые, как показано, связаны с остеопорозом. Несмотря на связь с внешними стимулами, циркадные ритмы имеют эндогенное происхождение. Предполагается, что активация рецептора мелатонина 1B (Melatonin receptor 1B; MTNR1B) или рецептора мелатонина 2 (melatonin receptor 2; MTNR2) в остеобластах может приводить к ингибированию активности аденилатциклазы, которая в свою очередь ингибирует форсколин-индуцированное образование циклического АМФ, с последующим снижением активированной протеинкиназы А [71]. Было обнаружено, что MTNR2 также имеет важное значение для пролиферации остеобластов [71]. Популяционное исследование среди женщин в постменопаузальном возрасте в Китае показало, что полиморфизм в генах, относящихся к семейству генов циркадного ритма, ассоциирован с остеопорозом. Обнаружено, что генотип с полиморфизмом rs3781638 GG в гене рецептора мелатонина 1B был положительно связан с распространенностью остеопороза, тогда как полиморфизм rs2292910 AC в гене (cryptochrome 2) CRY2 отрицательно [72].

Каннабиноидные рецепторы

Каннабиноидные рецепторы также относятся к родопсиновой группе GPCR. Сформировавшаяся на ранних этапах эволюции эндоканнабиноидная система (ЭС) представляет собой универсальную сигнальную структуру, обеспечивающую контроль множества физиологических функций организма, включая регуляцию нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста и дифференциации клеток. Основными составляющими эндоканнабиноидной системы являются каннабиноидные рецепторы (cannabinoid receptor 1; CNR1 и cannabinoid receptor 2; CNR2), эндогенные каннабиноиды и ферменты, участвующие в процессе их биосинтеза и деградации [73, 74]. Некоторые исследования свидетельствуют о значительной роли ЭС в ремоделировании костной ткани [75, 76]. Так было обнаружено, что эндоканнабиноиды эндогенно продуцируются в костном мозге и в метаболически активном трабекулярном костном компартменте

[77]. Показано, что ЭС регулирует резорбцию кости остеокластами, функции остеобластов, образование кости и МПК. Кроме того, делеция в генах, кодирующих CNR1 или CNR2 у мышей, приводила к увеличению или уменьшению массы кости [78, 79]. Также было высказано предположение, что ЭС может влиять на ремоделирование костной ткани через систему OPG-RANKL [80-82]. На мезенхимных стволовых клетках костного мозга (кММСК), полученных от доноров с остеопорозом, было показано, что оверэкспрессия CNR2 способствовала остеогенной дифференцировке кММСК в культуре [83]. Исследование, проведенное среди 480 женщин постменопаузального возраста в Корее, показало, что полиморфизмы rs2501431, rs3003336, rs2229579, and rs4237 в гене CNR2 могут являться генетическим фактором, влияющим на МПК. При этом при генотипе AA при полиморфизме rs3003336 и rs4237, а также при генотипе TT полиморфизма rs2501431 и rs2229579 в гене CNR2 наблюдалось значительное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с донорами при генотипе не AA или не TT. Более того, при генотипе TT при полиморфизме rs2229579 и генотипе AA при полиморфизме rs4237 в гене CNR2 вероятность развития остеопороза в поясничном отделе или в шейке бедра повышалась [84]. Также было показано, что ингибирование CNR1 и CNR2 рецепторов может снижать возрастную потерю кости, тогда как блокада отдельных рецепторов является нежелательной [85].

Сопряженный с G-белком рецептор 4-го типа, содержащий богатые лейцином повторы (LGR4)

Предлагается, что сопряженный с G-белком рецептор 4-го типа, содержащий богатые лейцином повторы (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4; LGR4), и RANK соревнуются за сайты связывания RANKL на остеокластах; таким образом, LGR4 ингибирует дифференцировку остеокластов и ремоделирование костной ткани. Вероятно, LGR4 по-разному функционирует в остеобластах, где он действует через путь cAMP-РКА-CREB для регуляции уровней экспрессии ATF4 и способствует, как процессу дифференциации остеобластов, так и образованию новой костной ткани [86]. Известна мутация в гене, кодирующем рецептор LGR4, способствующая низкой МПК и остеопорозу. Было проведено исследование геномов жителей Исландии и выявлена редкая нонсенс-мутация (с.376С.Т), приводящая к прекращению транскрипции гена в позиции 126, что полностью нарушает его работу [87].

Также полиморфизм rs7936621 ассоциирован

со снижением МПК в популяции, исследованной в Китае [88].

Рецептор тиреотропина (TSHR)

На метаболизм костной ткани так же влияет тиреотропный гормон (тиреотропин) (thyroid stimulating hormone; TSH), синтезируемый передней долей гипофиза. Тиреотропин, воздействуя на специфические рецепторы, находящиеся на поверхности эпителиальных клеток щитовидной железы, стимулирует выработку и активацию тироксина. Вырабатываемый щитовидной железой тироксин влияет на все ткани организма, не имея специфичных клеток-мишеней. Основной функцией тироксина является активация процессов метаболизма, которая осуществляется через стимуляцию синтеза РНК и соответствующих белков. Тироксин влияет на обмен веществ, контролирует рост и развитие организма, в том числе и костной ткани. Исследования показали, что полиморфизм D727E в гене рецептора тироксина (TSHR) может являться фактором риска для развития остеопороза [89]. Кроме этого, отмечено, что полиморфизм TSHR-Asp727Glu, при котором снижается уровень TSH, имеет связь с МПК шейки бедра [90].

Рецептор фолликулостимулирующего гормона

Было показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs6166 в гене, кодирующем рецептор фолликулостимулирующего гормона (Follicle Stimulating Hormone Receptor; FSHR), имеет значительное влияние на МПК у женщин в постменопаузе. Особенно в зоне риска развития остеопороза в постменопаузе оказываются женщины с генотипом AA rs6166 в сравнении с GG rs6166, независимо от уровней циркулирующего фолликулостимулирующего гормона или эстрогенов [91].

Рецептор С-С-хемокинов 2

Хемокины, особенно из двух основных семейств (СХС, СС), являются важными сигналами для миграции циркулирующих гемопозитических клеток. Моноцитарный хемотаксический белок 1 (monocyte chemotactic protein 1; MCP-1) относится к группе ССL хемокинов и является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих; осуществляет контроль за выходом клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления [92]. Экспрессируется различными типами клеток, которые включают фибробласты, эндотелиальные клетки [93] и остеобласты [94], и проявляет хемоаттрак-

тантную активность в отношении остеокластов. Сообщалось, что A2518G полиморфизм в регуляторной области MCP-1 гена влияет на экспрессию MCP-1 в ответ на воспалительные стимулы [95]. Рецептор С-С-хемокинов 2 (chemokine receptor 2; CCR2), сопряженный с G-белком, отвечает за специфический хемотаксис моноцитов под влиянием MCP-1 [96]. В исследованиях, проведенных у более чем 300 женщин в постменопаузе (80 из которых страдали остеопорозом, а у 123 была выявлена остеопения, и 100 женщин, у которых заболеваний костной ткани не было обнаружено) при генотипировании полиморфизмов генов MCP-1 A2518G и CCR2 V64I, была показана положительная ассоциация MCP-1 GG, CCR2 Val/Ile и CCR2 Val + генотипов с риском остеопороза [97].

Роль секретинных GPCR в патогенезе остеопороза

Рецептор паратиреоидного гормона типа 1

Белок, связанный с паратиреоидным гормоном (Parathyroid hormone-related protein; PTHrP), входит в семейство ПТГ и связывается с одним и тем же рецептором. PTHrP отличается от ПТГ, он синтезируется не в паращитовидных железах, а в различных тканях. PTHrP действует как паракринный, интракринный или аутокринный фактор, а не как классический гормон дистантного действия [98-101]. PTHrP может влиять на костный метаболизм, модулируя действия трансформирующего фактора роста (ТФР-β) посредством уменьшения скорости синтеза остеокальцина, а также участвует в стимуляции дифференцировки клеток костной ткани [102]. Его влияние на костную ткань опосредуется через систему цитокинов и, в том числе, IL-6 и фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), а также систему OPG/RANKL. В естественных условиях PTHrP стимулирует экспрессию остеобластами IL-6 и фактора ингибирования лейкоза. PTHrP играет центральную роль в физиологической регуляции образования кости, способствуя формированию и выживанию остеобластов, и в регуляции физиологической резорбции кости за счет повышения образования остеокластов, а также является важным элементом сложной системы минерализации костей [103, 104]. Кроме того, PTHrP является важным физиологическим регулятором массы костной ткани взрослых организмов [105]. Подкожные инъекции PTHrP женщинам в постменопаузе привели к очевидному анаболическому эффекту и увеличению кишечной абсорбции кальция при введении в высоких дозах [106]. Глюкокортикоид-индуцированное угнетение экспрессии PTHrP и PTH/PTHrP-рецептора в мезенхимальных стволовых

клетках человека может быть одним из механизмов стероид-индуцированной потери костной массы [107]. Показано, что молодые женщины, имеющие тетрануклеотидные повторы (AAAG) в рецепторе паратиреоидного гормона типа 1 (PTHrP1) в промоторе P3, имели более высокий рост и более высокую МПК в области шейки бедра [108]. Также была обнаружена связь полиморфизмов в гене PTHrP1 rs1869872, rs1531137 с ростом.

Рецептор кальцитонина

Антагонистом паратиреоидного гормона является кальцитонин (тиреокальцитонин), секретлируемый парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы. Данный гормон понижает содержание кальция и фосфата в плазме крови за счет усиления захвата кальция и фосфата остеобластами. Он стимулирует размножение и функциональную активность остеобластов и тормозит пролиферацию и функциональную активность остеокластов, а также снижает процессы резорбции кости. Свое действие гормон оказывает через рецептор кальцитонина (Calcitonin Receptor; CALCR), относящийся к группе секретинных GPCR. Нарушение функции кальцитонинных рецепторов может приводить к увеличению костной резорбции и развитию остеопороза. Исследование, проведенное в Корее в популяции женщин в постменопаузе, показало, что полиморфизм +60644 C>T в гене CALCR связан с высоким риском переломов и может являться маркером остеопороза [109].

Рецептор соматотропин-рилизинг-гормона

Предполагается участие в развитии остеопороза соматотропин-рилизинг-гормона (growth hormone (GH)-releasing hormone; GHRH). GHRH секретруется в гипоталамусе и стимулирует синтез и выделение гормона роста в передней части гипофиза. Кроме того, GHRH является важным регулятором клеточных функций во многих клетках и органах. Экспрессия рецептора GHRH, была продемонстрирована в различных периферических тканях и типах клеток. Было обнаружено, что наличие гетерозиготной мутации с.57+1G>A в гене GHRHR коррелируется со снижением роста [110].

Рецептор глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP-R)

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide or Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP) является инкретином и вырабатывается К-клетками, располагающимися в криптах двенадцатиперстной и в проксимальной части тощей кишок,

в ответ на пероральный прием пищи. Основная функция GIP — стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. Функциональный рецептор GIP (The gastric inhibitory polypeptide receptor GIP-R, or the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GIP-R) был обнаружен как на остеобластах, так и на остеокластах [111]. Исследования показали, что мыши, сверхэкспрессирующие GIP, имеют повышенную активность остеобластов и не испытывают возрастной потери костной массы [111], тогда как нокаут GIP-R у мышей приводит к снижению МПК. В масштабном долгосрочном исследовании, в котором участвовали более чем 1500 женщин в менопаузе, было показано, что полиморфизм Glu354Gln (rs1800437) в гене GIP-R увеличивает риск переломов, особенно у пациентов, гомозиготных по С аллели [112].

Кроме того, обнаружено, что комбинация полиморфизмов в некоторых генах (bone morphogenetic protein 4 (BMP4), интерлейкин-6 (IL6), лептин, матриксная металлопротеиназа-3 (MMP3), рецептор мелатонина 1В (MTNR1B)) может быть маркером предрасположенности к подростковому идиопатическому сколиозу (adolescent idiopathic scoliosis; AIS), распространенному типу склероза, развивающегося в пубертатном периоде в возрасте от 10 до 16 лет [113].

Дальнейшие перспективные направления

Современные методы лечения остеопороза предполагают длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на весь организм и обладающих существенным побочным действием, а также обратимым эффектом. Кроме того, остеопороз — это заболевание, проявляющееся в зрелом возрасте у людей с возможными дополнительными заболеваниями, которые ограничивают применение некоторых лекарственных средств. Процессы костеобразования и костной резорбции тесно связаны, влияние на один процесс неизбежно приводит к изменению другого, поэтому очевидным становится необходимость поиска более узконаправленных препаратов, способных избирательно стимулировать остеобластогенез при одновременном снижении остеокластогенеза. В качестве мишени такого воздействия могут быть рассмотрены GPCR.

В настоящее время разрабатываются методы применения аллостерических модуляторов GPCR. Аллостерическая модуляция рецептора является результатом связывания аллостерических модуляторов в другом сайте (регуляторный сайт), отличным от сайта эндогенного лиганда (активный сайт),

и усиливает или ингибирует эффекты эндогенного лиганда. Одобренные аллостерические препараты, нацеленные на GPCR, показали эффективность в лечении СПИДа (Maraviroc, отрицательный модулятор хемокинового рецептора CCR5), гиперкальциемии (Cinacalcet; положительный модулятор рецептора, чувствительного к кальцию, CaSR), а также индукции быстрой мобилизации стволовых клеток (Plerixafor, отрицательный аллостерический модулятор хемокинового рецептора CXCR4) [114]. В качестве GPCR, экспрессируемых клетками кости, рассматриваются рецепторы ПТГ, эстрогена, тиреостимулирующего гормона (TSH), аденозина, сфингозин 1-фосфата (S1P) и Ca²⁺, а также хемокиновые и каннабиноидные рецепторы [114].

Как уже отмечалось, большинство существующих методов лечения остеопороза направлены на снижение боли и облегчение симптомов [115, 116], но терапевтические результаты все еще нуждаются в серьезном улучшении. Для того чтобы разработать эффективные методы лечения, крайне важно выяснить клеточные и молекулярные основы, лежащие в основе заболевания. Моделирование заболеваний с использованием животных внесло огромный вклад в лучшее понимание механизмов многих болезней. Тем не менее, становится все более очевидным, что модели животных имеют ограничения в предсказании патофизиологии многих болезней человека [117]. Кроме того, некоторые соединения доказали свою видоспецифическую токсичность у животных [118] или оказались неэффективными у пациентов после проявления терапевтического эффекта на моделях болезней грызунов [119, 120]. Все эти факты продемонстрировали необходимость создания моделей заболеваний с использованием образцов пациентов. В связи с этим все большее внимание привлекают исследования в области новых стратегий, связанные с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСКч). Эти клетки можно использовать не только, как инструменты для анализа механизмов развития, но также для создания новых моделей заболеваний человека, усовершенствования платформ для создания новых лекарственных средств.

Кроме того, способность ИПСКч предоставлять неограниченное количество клинически значимых клеточных типов делает их незаменимыми для целей регенеративной медицины. Показано, что ИПСКч обладают большим потенциалом для регенерации поврежденных тканей/органов и восстановления нарушенных при заболеваниях функций [121]. В связи с этим использование ИПСКч

для целей регенеративной медицины получило широкое распространение. Поскольку клеточное репрограммирование влияет главным образом на эпигенетический профиль клетки за счет метилирования ДНК и модификации гистонов без изменения геномной информации, мутации ДНК могут сохраняться в ИПСК пациента; поэтому, когда ИПСК пациента индуцируют к дифференциации в релевантные для заболевания типы клеток, в них могут выявить клеточные и молекулярные изменения, связанные с пациент-специфичным заболеванием. Благодаря этой уникальной особенности ИПСКч могут быть использованы для моделирования заболеваний, особенно для моногенных заболеваний, например, таких как болезнь Хантингтона и синдром Тимоти [122]. Многие генетические заболевания костей имеют ограниченные возможности лечения. В связи с этим модели заболеваний, полученные с помощью ИПСКч, от конкретных пациентов могут позволить понять происхождение и патологию этих заболеваний [123]. Протоколы дифференцировки ИПСКч в остеобласты и остеокласты представлены в ряде работ и продолжают совершенствоваться [124, 125]. ИПСК человека уже использовались в качестве моделей заболевания кости или костных патологий, таких как синдром Марфана (MFS), синдром Андерсена (AS), фибродисплазия ossificans progressiva (FOP), несовершенный остеогенез (OI) или другие [126]. Генерация ИПСК от пациентов с остеопетрозом [74, 75], аутосомным заболеванием, вызванным дефектами в формировании и функционировании остеокластов, также открыло новые способы идентификации этих дефектов [127].

Насколько нам известно, в данный момент нет исследований, моделирующих остеопороз как таковой, но имеется ряд работ, посвященных моделированию редких заболеваний, где остеопороз является частью их клинических проявлений. Например, получены ИПСК от пациентов с синдромом Тернера (ТС) [128], редким заболеванием, вызванным X моносомией. Недавно было опубликовано, что можно моделировать различные фенотипы клеток (характеризующиеся измененной экспрессией COL1A1 и ALPL и сниженным уровнем депозиции кальция), наблюдаемые при таких заболеваниях костей, как несовершенный остеогенез (Osteogenesis imperfecta; OI), синдромальное заболевание, характеризующееся хрупкостью костей, при котором клинические фенотипы варьируют от перинатальной летальности до остеопороза [128].

Таким образом, ожидается, что полученные и новые клеточные линии, разработанные с помощью технологии ИПСКч, будут полезны не только

для изучения механизмов заболеваний, но и для разработки новых терапевтических подходов.

Заключение и выводы

Различные представители семейства GPCR играют значительную роль в патогенезе остеопороза. Изменения генов, кодирующих GPCR, приводят к нарушению ремоделирования костной ткани. Поскольку генетический фактор является важным в развитии заболевания, дальнейшие глубокие исследования роли конкретных членов семейства GPCR позволят выявить набор характерных маркеров, дающий возможность судить о предрасположенности к дисфункции костной ткани и проводить раннюю диагностику, а также разрабатывать эффективные и безопасные лекарственные препараты для лечения остеопороза. Безусловно, новым перспективным направлением является получение ИПСКч от пациентов с мутациями в GPCR, связанными с остеопорозом. Дальнейшие разработки протоколов дифференцировки таких ИПСКч и получение пациент-специфических остеобластов и остеокластов, несущих конкретные GPCR мутации, позволят глубже понять молекулярную природу остеопороза и выявить новые таргетные молекулы для разработки эффективных методов лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2021-1075 от 28.09.2021). / The research was carried out with the financial support of a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-1075 dated 09/28/2021).

Список литературы / References

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014; 25(5):1439-1443. DOI: 10.1007/s00198-014-2655-z.
2. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ et al. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int.* 2012; 23(8):2093-2097. DOI: 10.1007/s00198-012-1991-0.
3. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and

prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021; 24(2):4-47. In Russian [Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47]. DOI: 10.14341/osteo12930

4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr Pract*. 2016; 22(Suppl 4):1-42. DOI: 10.4158/EP161435.GL.

5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1):3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.

6. Willers C, Norton N, Harvey NC et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):23. DOI: 10.1007/s11657-021-00969-8.

7. Kanis JA, Norton N, Harvey NC et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021; 16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9.

8. Lesnyak O.M. International research projects in the osteoporosis: common efforts, one goal. *Russian Family Doctor*. 2016; 20(2):43-46. In Russian [Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель. *Российский семейный врач*. 2016; 20(2):43-46]. DOI: 10.17816/RFD2016243-46

9. Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl)*. 2013; 91(1):15-23. DOI: 10.1007/s00109-012-0974-0.

10. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(3):98-104. DOI: 10.1007/s11914-007-0024-y.

11. Chen X, Wang Z, Duan N et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018; 59(2):99-107. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.

12. Zhang YY, Liu PY, Lu Y et al. Tests of linkage and association of PTH/PTHrP receptor type 1 gene with bone mineral density and height in Caucasians. *J Bone Miner Metab*. 2006; 24(1):36-41. DOI: 10.1007/s00774-005-0643-2.

13. Lee SH, Kim TS, Choi Y et al. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep*. 2008; 41(7):495-510. DOI: 10.5483/bmbrep.2008.41.7.495

14. Gao Y, Grassi F, Ryan MR et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest*. 2007; 117(1):122-132. DOI: 10.1172/JCI30074

15. Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis? *Med Hypotheses*. 2011; 76(3):317-321. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.09.023

16. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(3):647-657. DOI: 10.1002/art.27290.

17. Pino AM, Ríos S, Astudillo P et al. Concentration of adipogenic and proinflammatory cytokines in the bone marrow supernatant fluid of osteoporotic women. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(3):492-498. DOI: 10.1359/jbmr.090802

18. Pacifici R, Brown C, Puscheck E et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(12):5134-5138. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5134

19. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002; 23(1):90-119. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0456

20. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006; 116(5):1186-1194. DOI: 10.1172/JCI28550.

21. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(7):1088-1095. DOI: 10.1359/jbmr.070409

22. Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(5):724-729. DOI: 10.1359/jbmr.070207.

23. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature*. 2002; 416(6882):744-749. DOI: 10.1038/416744a.

24. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature*. 2000; 408(6812):600-605. DOI: 10.1038/35046102

25. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(18):10405-10410. DOI: 10.1073/pnas.1533207100.

26. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S et al. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev*. 2005; 26(6):743-774. DOI: 10.1210/er.2004-0001

27. Kudo O, Fujikawa Y, Itonaga I et al. Proinflammatory cytokine (TNFalpha/IL-1alpha) induction of human osteoclast formation. *J Pathol*. 2002; 198(2):220-227. DOI: 10.1002/path.1190

28. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003; 32(1):1-7. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00915-8

29. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem.* 2008; 283(17):11535-11540. DOI: 10.1074/jbc.M607999200
30. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15(6):457-475. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.06.004
31. Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNFalpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology.* 2002; 143(3):1108-1118. DOI: 10.1210/endo.143.3.8701
32. Itonaga I, Sabokbar A, Sun SG, et al. Transforming growth factor-beta induces osteoclast formation in the absence of RANKL. *Bone.* 2004; 34(1):57-64. DOI: 10.1016/j.bone.2003.08.008.
33. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000; 191(2):275-286. DOI: 10.1084/jem.191.2.275
34. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom.* 2008; 11(1):75-91. DOI: 10.1016/j.jocd.2007.12.007.
35. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, et al. International society for clinical densitometry position development conference: task force on normative databases. *J Clin Densitom.* 2013; 16(4):472-481. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.001
36. Lesniak OM. Osteoporosis audit in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2011; 14(2):7-10. In Russian [Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2011;14(2):7-10].
37. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2017; (1S):103-107. In Russian [Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX® в популяционных выборках 5 регионов России. Медицинский совет. 2017; (1S):103-107]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107
38. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T.* 2018; 43(2):92-104.
39. Nancollas GH, Tang R., Gulde S. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006; 38(5):617-627. DOI: 10.1016/j.bone.2005.05.003
40. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003; 9(32):2643-2658. DOI: 10.2174/1381612033453640.
41. Wu FY, Liu CS, Liao LN et al. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). *Osteoporos Int.* 2014; 25(7):1917-1929. DOI: 10.1007/s00198-014-2691-8.
42. Luo L, Xia W, Nie M et al. Association of ESR1 and C6orf97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(5):3235-3243. DOI: 10.1007/s11033-014-3186-6.
43. Tural S, Alayli G, Kara N et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women. *Hum Immunol.* 2013; 74(9):1179-1183. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.03.005.
44. Tural S, Kara N, Alayli G et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2013; 515(1):167-172. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.041
45. Schöneberg T, Schulz A, Biebermann H et al. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human diseases. *Pharmacol Ther.* 2004; 104(3):173-206. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.08.008.
46. Luo J, Sun P, Siwko S et al. The role of GPCRs in bone diseases and dysfunctions. *Bone Res.* 2019; 7:19. DOI: 10.1038/s41413-019-0059-6.
47. Schöneberg T, Liebscher I. Mutations in G Protein-Coupled Receptors: Mechanisms, Pathophysiology and Potential Therapeutic Approaches. *Pharmacol Rev.* 2021; 73(1):89-119. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000011
48. Stoy H, Gurevich VV. How genetic errors in GPCRs affect their function: Possible therapeutic strategies. *Genes Dis.* 2015; 2(2):108-132. DOI: 10.1016/j.gendis.2015.02.005
49. Chen Q, Iverson TM, Gurevich VV. Structural Basis of Arrestin-Dependent Signal Transduction. *Trends Biochem Sci.* 2018; 43(6):412-423. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.03.005.
50. Schöneberg J, Lee IH, Iwasa JH et al. Reverse-topology membrane scission by the ESCRT proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(1):5-17. DOI: 10.1038/nrm.2016.121.
51. Dvorak MM, Siddiqua A, Ward DT, et al. Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(14):5140-5145. DOI: 10.1073/pnas.0306141101
52. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000;58(5):1980-1986. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2000.00370.x.

53. Takeyama S, Yoshimura Y, Shirai Y, et al. Low calcium environment effects osteoprotegerin ligand/osteoclast differentiation factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276(2):524–529. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3498
54. Välimäki S, Farnebo F, Forsberg L et al. Heterogeneous expression of receptor mRNAs in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2001; 60(5):1666-1675. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00986.x.
55. Cheshmedzhieva D, Ilieva S, Permyakov EA et al. Ca²⁺/Sr²⁺ selectivity in calcium-sensing receptor (CaSR): implications for strontium's anti-osteoporosis effect. *Biomolecules.* 2021; 11(11):1576. DOI: 10.3390/biom11111576
56. Chang W, Tu C, Chen TH et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal.* 2008; 1(35):ra1. DOI: 10.1126/scisignal.1159945.
57. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2009; 89:31-95. DOI: 10.1016/S1877-1173(09)89003-0.
58. Menko FH, Bijvoet OL, Fronen JL, et al. Familial benign hypercalcaemia. Study of a large family. *Q J Med.* 1983; 52(206):120-140.
59. Fitzpatrick LA, Dabrowski CE, Cicconetti G, et al. Ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(2):255-262. DOI: 10.1002/jbmr.554
60. Halse J, Greenspan S, Cosman F, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of the calcium-sensing receptor antagonist MK-5442 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):E2207-2215. DOI: 10.1210/jc.2013-4009
61. Goltzman D, Hendy GN. The calcium-sensing receptor in bone--mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(5):298-307. DOI: 10.1038/nrendo.2015.30
62. Di Nisio A, Rocca MS, Ghezzi M et al. Calcium-sensing receptor polymorphisms increase the risk of osteoporosis in ageing males. *Endocrine.* 2018; 61(2):349-352. DOI: 10.1007/s12020-017-1429-8.
63. Gat-Yablonski G, Ben-Ari T, Shtauf B et al. Leptin reverses the inhibitory effect of caloric restriction on longitudinal growth. *Endocrinology.* 2004; 145(1):343-350. DOI: 10.1210/en.2003-0910.
64. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004; 351(10):987-997. DOI: 10.1056/NEJMoa040388
65. Lee HJ, Kim H, Ku SY et al. Association between polymorphisms in leptin, leptin receptor, and β -adrenergic receptor genes and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Menopause.* 2014; 21(1):67-73. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829366ed
66. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest.* 2004; 113(6):846-855. DOI: 10.1172/JCI19900
67. Quenell JH, Mulligan AC, Tups A et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology.* 2009; 150(6):2805-2812. DOI: 10.1210/en.2008-1693
68. Loram LC, Culp ME, Connolly-Strong EC et al. Melanocortin peptides: potential targets in systemic lupus erythematosus. *Inflammation.* 2015; 38(1):260-271. DOI: 10.1007/s10753-014-0029-5
69. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):271-279. DOI: 10.1172/JCI9397
70. Lin L, Conway GS, Hill NR et al. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12):5117-5121. DOI: 10.1210/jc.2006-0807
71. Man GC, Wong JH, Wang WW et al. Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pineal Res.* 2011; 50(4):395-402. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00857.x
72. Li Y, Zhou J, Wu Y et al. Association of osteoporosis with genetic variants of circadian genes in Chinese geriatrics. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1485-1492. DOI: 10.1007/s00198-015-3391-8
73. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(5):765-774. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705666.
74. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4(11):873-884. DOI: 10.1038/nrn1247
75. Idris AI, Ralston SH. Role of cannabinoids in the regulation of bone remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012; 3:136. DOI: 10.3389/fendo.2012.00136
76. Bab I, Zimmer A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2):182-188. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707593
77. Bab I, Ofek O, Tam J et al. Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20 Suppl 1:69-74. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01675.x
78. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2005; 11(7):774-779. DOI: 10.1038/nm1255
79. Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof RJ et al. The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass

- and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 2011; 152(6):2141-2149. DOI: 10.1210/en.2010-0930
80. Qian H, Zhao Y, Peng Y et al. Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates osteogenic and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res*. 2010; 45(4):504-511. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2009.01265.x
81. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9(2):216-222. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.11.010
82. Geng DC, Xu YZ, Yang HL et al. Cannabinoid receptor-2 selective antagonist negatively regulates receptor activator of nuclear factor κ B ligand mediated osteoclastogenesis. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(4):586-590.
83. Wang B, Lian K, Li J et al. Restoration of osteogenic differentiation by overexpression of cannabinoid receptor 2 in bone marrow mesenchymal stem cells isolated from osteoporotic patients. *Exp Ther Med*. 2018; 15(1):357-364. DOI: 10.3892/etm.2017.5369
84. Woo JH, Kim H, Kim JH et al. Cannabinoid receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(5):512-519. DOI: 10.1097/GME.0000000000000339
85. Sophocleous A, Marino S, Kabir D et al. Combined deficiency of the Cnr1 and Cnr2 receptors protects against age-related bone loss by osteoclast inhibition. *Aging Cell*. 2017; 16(5):1051-1061. DOI: 10.1111/acel.12638
86. Freemantle N, Holmes J, Hockey A et al. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*. 2008; 62(9):1391-1396. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x
87. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Sulem P et al. Nonsense mutation in the LGR4 gene is associated with several human diseases and other traits. *Nature*. 2013; 497(7450):517-520. DOI: 10.1038/nature12124.
88. Shi SQ, Li SS, Zhang XY et al. LGR4 gene polymorphisms are associated with bone and obesity phenotypes in Chinese female nuclear families. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:656077. DOI: 10.3389/fendo.2021.656077
89. Liu RD, Chen RX, Li WR et al. The Glu727 allele of thyroid stimulating hormone receptor gene is associated with osteoporosis. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(7):300-304. DOI: 10.4103/1947-2714.98588
90. van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(2):175-181. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03016.x.
91. Rendina D, Gianfrancesco F, De Filippo G et al. FSHR gene polymorphisms influence bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(1):165-172. DOI: 10.1530/EJE-10-0043
92. Van Coillie E, Van Damme J, Opendakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1999; 10(1):61-86. DOI: 10.1016/S1359-6101(99)00005-2
93. Yu X, Graves DT. Fibroblasts, mononuclear phagocytes, and endothelial cells express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in inflamed human gingiva. *J Periodontol*. 1995; 66(1):80-88. DOI: 10.1902/jop.1995.66.1.80
94. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997; 89(2):309-319. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3
95. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 259(2):344-348. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0796
96. Rollins BJ. Chemokines. *Blood*. 1997; 90:909-928.
97. Eraltan H, Cacina C, Kahraman OT et al. MCP-1 and CCR2 gene variants and the risk for osteoporosis and osteopenia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012; 16(4):229-233. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0216
98. Schlüter KD. PTH and PTHrP: Similar Structures but Different Functions. *News Physiol Sci*. 1999; 14:243-249. DOI: 10.1152/physiologyonline.1999
99. Jans DA, Thomas RJ, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. *Vitam Horm*. 2003; 66:345-384. DOI: 10.1016/S0083-6729(03)01010-0
100. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):177-185. DOI: 10.1056/NEJM200001203420306
101. Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Minireview: parathyroid hormone-related protein as an intracrine factor- trafficking mechanisms and functional consequences. *Endocrinology*. 2003; 144(2):407-411. DOI: 10.1210/en.2002-220818
102. Weiss S, Hennig T, Bock R et al. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*. 2010; 223(1):84-93. DOI: 10.1002/jcp.22013
103. Miao D, He B, Karaplis AC et al. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J Clin Invest*. 2002; 109(9):1173-1182. DOI: 10.1172/JCI14817
104. Boileau G, Tenenhouse HS, Desgroseillers L et al. Characterization of PHEX endopeptidase catalytic activity: identification of parathyroid-hormone-related peptide107-139 as a substrate and osteocalcin, PPI and phosphate as inhibitors. *Biochem J*. 2001; 355(Pt 3):707-713. DOI: 10.1042/bj3550707

105. Bisello A, Horwitz MJ, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology*. 2004; 145(8):3551-3553. DOI: 10.1210/en.2004-0509
106. Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1279-1287. DOI: 10.1210/jc.2009-0233
107. Ahlström M, Pekkinen M, Lamberg-Allardt C. Dexamethasone downregulates the expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2009; 74(2):277-282. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.12.002
108. Scillitani A, Jang C, Wong BY et al. A functional polymorphism in the PTHR1 promoter region is associated with adult height and BMD measured at the femoral neck in a large cohort of young caucasian women. *Hum Genet*. 2006; 119(4):416-421. DOI: 10.1007/s00439-006-0155-8
109. Lee HJ, Kim SY, Kim GS et al. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1351-1360. DOI: 10.1007/s00198-009-1106-8
110. Aguiar-Oliveira MH, Cardoso-Filho MA, Pereira RM et al. Older individuals heterozygous for a growth hormone-releasing hormone receptor gene mutation are shorter than normal subjects. *J Hum Genet*. 2015; 60(6):335-338. DOI: 10.1038/jhg.2015.25
111. Faivre E, Gault VA, Thorens B et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. *J Neurophysiol*. 2011; 105(4):1574-1580. DOI: 10.1152/jn.00866.2010
112. Torekov SS, Harsløf T, Rejnmark L et al. A functional amino acid substitution in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) gene is associated with lower bone mineral density and increased fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4):E729-733. DOI: 10.1210/jc.2013-3766
113. Mórocz M, Czibula A, Grózer ZB et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(2):E123-130. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318a511b0e
114. Kalinkovich A, Livshits G. Biased and allosteric modulation of bone cell-expressing G protein-coupled receptors as a novel approach to osteoporosis therapy. *Pharmacol Res*. 2021; 171:105794. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105794
115. Ricci F, Vacchetti M, Brusa C et al. New pharmacotherapies for genetic neuromuscular disorders: opportunities and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):757-770. DOI: 10.1080/17512433.2019.1634543
116. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(11):1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
117. Thysen S, Luyten FP, Lories RJ. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. *Dis Model Mech*. 2015; 8(1):17-30. DOI: 10.1242/dmm.016881
118. Singh VK, Kalsan M, Kumar N et al. Induced pluripotent stem cells: applications in regenerative medicine, disease modeling, and drug discovery. *Front Cell Dev Biol*. 2015; 3:2. DOI: 10.3389/fcell.2015.00002
119. Desnuelle C, Dib M, Garrel C et al. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001; 2(1):9-18. DOI: 10.1080/146608201300079364
120. Shefner JM, Cudkovic ME, Schoenfeld D et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*. 2004; 63(9):1656-1661. DOI: 10.1212/01.wnl.0000142992.81995.f0
121. Li WJ, Jiao H, Walczak BE. Emerging opportunities for induced pluripotent stem cells in orthopaedics. *J Orthop Translat*. 2019; 17:73-81. DOI: 10.1016/j.jot.2019.03.001
122. Park IH, Arora N, Huo H et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*. 2008; 134(5):877-886. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.041
123. Csobonyeiova M, Polak S, Zamborsky R et al. iPSC cell technologies and their prospect for bone regeneration and disease modeling: A mini review. *J Adv Res*. 2017; 8(4):321-327. DOI: 10.1016/j.jare.2017.02.004
124. Kao CL, Tai LK, Chiou SH et al. Resveratrol promotes osteogenic differentiation and protects against dexamethasone damage in murine induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2010; 19(2):247-258. DOI: 10.1089/scd.2009.0186
125. Ardeshiryajimi A, Soleimani M. Enhanced growth and osteogenic differentiation of induced pluripotent stem cells by extremely low-frequency electromagnetic field. *Cell Mol Biol*. 2015; 61: 36-41.
126. Sanjurjo-Rodríguez C, Castro-Viñuelas R, Piñeiro-Ramil M et al. Versatility of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Improving the Knowledge on Musculoskeletal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6124. DOI: 10.3390/ijms21176124
127. Ou M, Li C, Tang D et al. Genotyping, generation and proteomic profiling of the first human autosomal dominant osteopetrosis type II-specific induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1):251. DOI: 10.1186/s13287-019-1369-8
128. Kawai S, Yoshitomi H, Sunaga J et al. In vitro bone-like nodules generated from patient-derived iPSCs recapitulate pathological bone phenotypes. *Nat Biomed Eng*. 2019; 3(7):558-570. DOI: 10.1038/s41551-019-0410-7

Информация об авторах:

Домнина Алиса Павловна, к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Краснова Ольга Александровна, старший лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Кулакова Карина Александровна, лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Сопова Юлия Викторовна, к.б.н., научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Карелкин Виталий Владимирович, к.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России;

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, кафедры семейной медицины, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Неганова Ирина Эриковна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН».

Author information:

Alisa P. Domnina, Ph.D., senior researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Olga A. Krasnova, senior laboratory researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Karina A. Kulakova, research laboratory assistant, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Yuliya V. Sopova, Ph.D., research assistant, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Vitaliy V. Karelkin, M.D., head of the traumatology and orthopedic department, Vreden Russian research Institute of traumatology and orthopedics;

Olga M. Lesnyak, M.D., Professor, Department of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Irina E. Neganova, Ph.D., Leading Researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science.