

Склеростин в контексте хронической болезни почек

(Обзор литературы)

Е.А. Гуревич

Университетская клиника, г. Цюрих, Швейцария

Sclerostin in a context of chronic kidney disease

(Review)

E.A. Gurevich

University Hospital, Zurich, Switzerland

Ключевые слова: склеростин, Wnt-сигнальный путь, хроническая болезнь почек

Расстройство костного метаболизма и сосудистая кальцификация в значительной степени способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со сниженной функцией почек и являются предикторами худшей выживаемости этой группы больных. В последнее время все больше внимания уделяется поиску и исследованию маркеров костного повреждения, которые ассоциируются с развитием ряда системных осложнений у больных с хронической болезнью почек (ХБП), включая пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Wnt-сигнальный путь состоит из ряда сложных белков, постоянно взаимодействующих между собой и определяющих не только нормальный эмбриогенез, но и метаболизм костной ткани. Склеростин, ингибируя Wnt-сигнальный путь, нарушает образование костной ткани путем подавления пролиферации и дифференциации остеобластов. У пациентов с нарушением функции почек уровень склеростина в крови повышен за счет усиленного образования. Однако до сих пор неизвестно, является ли склеростин предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХБП, либо он выступает в роли своеобразного защитника сосудистой стенки от кальцификации, тем самым обеспечивая лучшую выживаемость как сосудистого доступа, так и пациентов в целом. В обзоре представлены современные данные о роли склеростина в метаболизме костной ткани, его участии в процессах ремоделирования кости у больных с почечной недостаточностью, а также о потенциальных терапевтических стратегиях, направленных на изменение концентрации этого белка.

Disarrangement of bone metabolism and vascular calcification significantly contribute to the development of cardiovascular complications in patients with reduced kidney function, thereby determining the worst survival in this group of patients. In recent years, more attention has been paid to search and research of markers of bone damage that are associated with the development of a number of systemic complications in patients with chronic kidney disease, including patients on renal replacement therapy. Wnt-signaling pathway consists of a number of complex proteins, constantly interacting with each other and determining not only normal embryogenesis, but also bone metabolism. Sclerostin by inhibiting Wnt-signaling pathway alters bone formation by suppressing the proliferation and differentiation of osteoblasts. Patients with impaired renal function have elevated serum levels of sclerostin due to its enhanced synthesis. However, until now it is not known whether sclerostin is a predictor of poor prognosis in patients with CKD, or it acts as a kind of protector of vascular wall from calcification, thus ensuring a better survival of both vascular access and patients in general. The review presents recent data on a role of sclerostin in bone metabolism, its participation in the processes of bone remodeling in patients with renal insufficiency, as well as potential therapeutic strategies aimed at changing the concentration of the protein.

Key words: sclerostin, Wnt-signaling pathway, chronic kidney disease

*Адрес для переписки: 6330 Cham, Huenenbergerstrasse 29. Gurevich E.A.
E-mail: ekaterina.a.gurevich@gmail.com*

Костная патология является неизменным спутником хронической болезни почек (ХБП). Различные проявления костно-минеральных нарушений встречаются у большинства пациентов, получающих лечение гемодиализом и у значительной части больных с ХБП 3-5 стадий [76, 56, 10]. В 2005 году рабочая группа KDIGO объединила в единый термин СКД-MBD (минерально-костные нарушения при ХБП) расстройства минерального и костного характера, а также сердечно-сосудистую кальцификацию, развивающиеся при прогрессирующем снижении почечной функции [41]. Почечная остеодистрофия, которая занимает центральное место в этой триаде, включает в себя такие нарушения костной ткани, как фиброзный остеоит, остеомалация, смешанная остеопатия, адинамическая костная болезнь [58]. Помимо этого, нередко встречающийся у таких пациентов остеопороз увеличивает риск развития переломов как на ранних стадиях ХБП, так и у пациентов, получающих диализную терапию [24, 37, 44].

В большинстве случаев патогенез отдельных типов почечной остеодистрофии кажется очевидным; например, вторичный гиперпаратиреоз при фиброзном остеоите, дефицит витамина D или алюминевая интоксикация при остеомалации, гипопаратиреоз при адинамической костной болезни, пожилой возраст и женский пол при остеопорозе. Однако не исключено, что и другие факторы также играют немаловажную роль в этом процессе. Это и дисбаланс гормонального фона, вовлеченного в минеральный метаболизм (помимо паратгормона и кальцитриола) [83], дисфункция цитокинов и факторов роста и их рецепторов [29, 72], ацидоз [47], уремические токсины [9], перегрузка металлами [26, 73], недостаточные механические нагрузки [29], особенности диеты и недостаточность питания [22, 50].

В последнее время особое внимание уделяется изучению так называемых маркеров костного повреждения или специфических белков, участвующих в метаболизме костной ткани. К ним относятся остеопротегерин (osteoprotegerin) [75], фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) [39], костная фракция щелочной фосфатазы (bone-specific alkaline phosphatase (bsALP) [46], а также склеростин (sclerostin). Все больше исследований связывают участие склеростина в развитии костно-минеральных осложнений у пациентов на гемодиализе, включая сердечно-сосудистую кальцификацию [14, 20, 89].

Более глубокое понимание всех факторов риска, а также процессов, лежащих в основе почечной остеодистрофии (включая остеопороз), может способствовать лечению, а главное, профилактике возможных осложнений и сопутствующих заболеваний, которые встречаются у пациентов с ХБП и обуславливают ухудшение качества жизни, повышенную заболеваемость и смертность в этой популяции [58].

Сигнальный путь Wnt

В 1997 году в поле зрения ученых из университета Creighton попала 18-летняя пациентка, наблюдавшаяся у врачей после автомобильной аварии. Рентгеновские снимки демонстрировали плотную, но в целом нормальную костную ткань. Минеральная плотность последней, однако, оказалась выше средних значений для возраста девушки на 5-6 стандартных отклонений. При дальнейшем обследовании подобные изменения были выявлены у матери пациентки [40]. Генетический анализ членов семьи, имевших данные особенности в строении костей, выявил единичную мутацию в гене LRP 5 (low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5). На тот момент ничего не было известно об участии этого гена в метаболизме костной ткани [54].

Спустя несколько лет, в 2001 году, группа исследователей во главе с Gong выявила, что другая мутация в гене LRP 5 вызывает противоположное состояние костной ткани, именуемое osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG), или синдром остеопороза и псевдоглиомы, который манифестирует множественными переломами, слепотой вследствие отслойки сетчатки, остеопорозом [34]. Сегодня мы знаем, что LRP 5 – это участник Wnt-сигнального пути, одного из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез и дифференцировку клеток [97]. К его открытию в свое время привели исследования гена дрозофилы Wingless (подавляющий у мушек развитие крыльев) [62, 94] и гена позвоночных Int (ответственный за интеграцию вируса рака молочных желез мыши) [61].

Белок Wnt, образуясь в клетках различных тканей, попав во внеклеточную среду, оказывается вовлеченным в многочисленные процессы межклеточного общения в лимфоцитах, клетках кожи, толстой кишки, волосяных фолликулов, а также, костях [12, 92]. Для того, чтобы воздействовать на клетки-мишени, белок Wnt должен связаться с клеточными рецепторами. В качестве таких рецепторов на поверхности клетки выступает трансмембранный белок Frizzled (Fr) и липопротеиназа низкой плотности LRP 5 (продукт гена «высокой костной массы» LRP 5). В основе канонического пути Wnt-сигнализации лежит стабилизация цитоплазматического белка β -катенина. В отсутствие сигнала β -катенин связан и фосфорилируется так называемым «деструктурирующим комплексом», содержащим белок-супрессор опухолей APC (adenomatous polyposis coli), цитоплазматический белок Axin, а также киназу гликогенсинтазы GSK-3 (рис. 1a). Когда клетки получают сигнал (белок Wnt), этот лиганд связывает мембранный рецептор семейства Frizzled, который, в свою очередь, активирует белок Dishevelled (Dsh), ингибирующий мультибелковый «деструктурирующий» комплекс, что приводит к снижению скорости деградации β -катенина (рис. 1b). Высвобождение

β -катенина влечет за собой повышение активности ряда транскрипционных факторов, которые имеют решающее значение для дифференцировки остеобластов [48]. Активация Wnt-сигнального пути приводит к увеличению костной массы в результате преобладания образования кости над резорбцией. И, наоборот, к уменьшению костной массы приводит торможение Wnt-сигнального пути [33, 36].

Описанный механизм, в основе которого лежит стабилизация цитоплазматического белка β -катенина, принято называть каноническим путем сигнала Wnt. Неканонические (β -катенин-независимые) пути регулируют полярность клетки, стимулируют реорганизацию цитоскелета и метаболизм кальция. В данном случае Wnt связывается не с рецепторами Frizzled и LRP, а с тримерными G-белками, что в свою очередь может также приводить к индукции дифференцировки остеобластов [45, 85].

Склеростин

С секретируемыми молекулами Wnt непосредственно связываются их антагонисты, среди которых особое место занимает склеростин. Этот белок был открыт в 2001 году, как продукт гена SOST (расположенный в хромосоме 17q12-21), и изначально

был наделен свойством антагониста костного морфогенетического белка (BMP; bone morphogenetic protein) – группы сигнальных белков, которые организуют построение тканей в теле человека и способны воздействовать на формирование кости и хряща [59, 93]. И только относительно недавно склеростин был идентифицирован как ингибитор канонического Wnt-сигнального пути [52, 27]. Связываясь с рецепторами LRP 5/6, он блокирует дальнейшую цепочку передачи сигнала Wnt от поверхности клетки в ее внутренние структуры, нарушая высвобождение и накопление β -катенина и тем самым ингибируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов и в тот же момент запуская их апоптоз [59, 93].

Несмотря на то, что мРНК гена SOST в процессе эмбриогенеза экспрессируется в нескольких тканях тела человека, включая сердце, аорту, печень, а также почки, в постнатальном периоде содержание самого белка склеростина ограничено содержанием только в остеоцитах, хондроцитах и цемтоцитах. Причем в остеоцитах он встречается не у поверхности кости, а только лишь в более глубоких слоях костной ткани [95, 64]. Остеоцит, судя по всему, секретирует склеростин, подавляя функцию выстилающих или контурных клеток (bone-lining cells), и прекращает вырабатывать белок, когда появляется

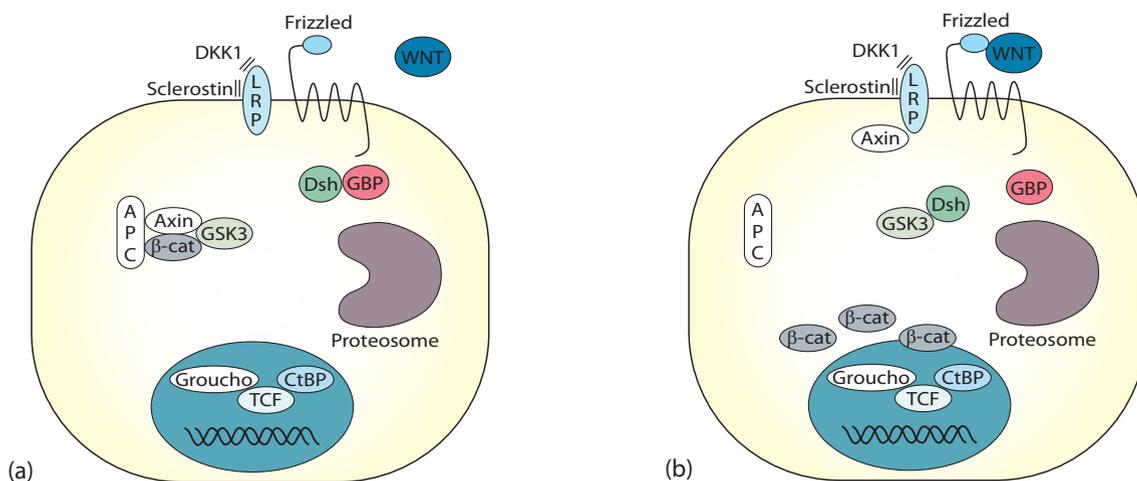


Рис. 1. Wnt-сигнальный путь

(с разрешения Olgaard K. et al. *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease.* 2010 – Modified from Moon, R. Laboratory of Randall Moon. Available at: <http://faculty.washington.edu/rtmoon> (accessed 29/1/2010)).

(a) Неактивное состояние. В отсутствие взаимодействия между Wnt и рецептором LRP5/6 количество цитоплазматического β -катенина небольшое, так как при участии «деградационного комплекса», состоящего из белков APC, Axin и GSK3, β -катенин фосфорилируется, а затем подвергается деградации в протеосоме.

(b) Активированное состояние. Wnt-сигнал начинается с образования комплекса Wnt с LRP5/6 и рецептором Frizzled, что приводит к активации белка Dishevelled. Это приводит к ингибированию «деградационного комплекса» и «выключению» деградации β -катенина. В результате накапливающийся в цитоплазме свободный β -катенин проникает в ядро и активирует транскрипцию с помощью транскрипционного фактора TCF и ряда других.

Frizzled – трансмембранный белок Фриздл
 Wnt – белок Wnt
 LRP – липопротеиназа низкой плотности
 Dsh – белок Dishevelled
 GBP – GSK3-связывающий белок
 APC – белок-супрессор опухолей

Axin – белок Axin
 β -cat – цитоплазматический белок β -катенин
 GSK3 – киназа гликогенсинтазы 3
 Proteosome – протеосома
 Groucho – корепрессор транскрипции

TCF – транскрипционный фактор
 CtBP – регулятор транскрипции
 DKK1 – Dickkopf 1
 Sclerostin – склеростин

необходимость в формировании новой костной ткани. Так как точные механизмы этого процесса до сих пор не ясны, по-видимому, склеростин транспортируется к поверхности кости через каналы остеонита и играет важную роль в адаптации кости к механическим воздействиям. Это подтверждает исследование Robling и др., в котором ученые изучали мышцей и крыс, на чьи предплечья одной из лап в фиксированном положении оказывалось постоянное давление. Противоположная конечность служила контрольным образцом. Результаты показали, что в контрольной конечности остеониты непрерывно вырабатывали склеростин. В нагруженном же предплечье уже на третий день секреция склеростина была подавлена. Более того, было отмечено, что снижение выработки склеростина было более выражено в местах наибольшей нагрузки на конечность. После того, как нагрузка на конечность была исключена, выработка склеростина резко возросла пропорционально степени ее уменьшения во время иммобилизации [70, 93].

В литературе встречаются данные о том, что подавление Wnt-сигнального пути это не единственный механизм действия склеростина. Помимо указанных выше свойств антагониста BMP, склеростин также является ингибитором внеклеточного белка Cyr61 (cysteine-rich protein), который регулирует пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, функцию остеобластов и остеокластов, а также ангиогенез [21].

Склеростеоз и болезнь Ван Бухема (Van Buchem disease)

Мутации в гене, кодирующем склеростин, приводят к болезням, характерной чертой которых является повышенное костеобразование [8, 15]. Одно из таких редких генетических заболеваний носит название склеростеоз. В данном случае дефект в гене SOST влечет за собой сниженный синтез склеростина или его отсутствие, в результате чего физиологическая резорбция кости не происходит или она резко нарушена. Было обнаружено пять точечных мутаций, из которых в трех присутствуют преждевременные терминаторные или стоп-кодоны, а в остальных происходит нарушение сплайсинга гена [6, 7, 15, 43]. У таких пациентов наблюдается значительное увеличение толщины костей, особенно черепа, с одновременным механическим повреждением черепных нервов, что приводит к глухоте и параличу лицевой мускулатуры, а увеличение внутричерепного давления повышает риск развития инсульта. Кости остального скелета также плотные с прогрессирующим костеобразованием в осевом скелете и конечностях [78, 88]. Впервые склеростеоз был описан в 1958 году [7, 84]. Болезнь встречается крайне редко, преимущественно среди жителей Южной Африки, причем в большинстве случаев

в семьях выходцев из маленькой рыбацкой деревушки в Голландии. Единичные и семейные случаи регистрировались также в Бразилии, Северной Америке, Испании, Германии, Швейцарии и Сенегале [35, 7].

Болезнь Ван Бухема, которая известна с 1955 года, характеризуется менее выраженными клиническими проявлениями и отсутствием деформаций пальцев (синдактилии), как при остеосклерозе [30]. Возможное различие связано с тем, что при болезни Ван Бухема генные изменения (в данном случае наличие делеции 35 kb вместо 52 kb в гене SOST) не затрагивают области, ответственные за экспрессию склеростина в период формирования костей кисти [8, 59, 77].

Регуляция экспрессии склеростина

Некоторые системные и локальные факторы могут выступать в качестве регуляторов экспрессии SOST/склеростина остеонитами. Было показано, что как *in vitro*, так и *in vivo* паратиреоидный гормон (ПТГ) ингибирует экспрессию склеростина. В отличие от резорбции кости, вызванной постоянным увеличением уровня ПТГ у пациентов с гиперпаратиреозом, интермиттирующий рост этого гормона вследствие регулярных инъекций ассоциируется, наоборот, с анаболическим влиянием на костную ткань. Точный механизм этого влияния, однако, до сих пор до конца не изучен [11, 42].

В исследованиях было также показано, что активация рецептора ПТГ саPTHr1, который располагается исключительно в остеонитах, была ассоциирована с усиленным ремоделированием кости в результате торможения апоптоза остеобластов и подавления экспрессии гена SOST [63].

Противоположным эффектом (усиление экспрессии склеростина) *in vitro* обладает кальцитриол – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – или его комбинация с ретиноевой кислотой [74, 79]. Влияние глюкокортикоидов на экспрессию SOST зависит от условий среды. *In vitro* дексаметазон подавляет этот процесс в остеобластах [79], в то время как *in vivo* введение преднизолона мышам увеличивало экспрессию гена в клетках большеберцовых костей [96].

Склеростин в общей популяции и при некоторых патологических состояниях

Открытие склеростина и его участия в метаболизме костной ткани послужили толчком для более детального изучения его в общей популяции, а также при конкретных заболеваниях, при которых может быть задействована костная составляющая. На сегодняшний день, благодаря многочисленным исследованиям, известно, что среди здорового населения уровни сывороточного склеростина выше у мужчин, чем у женщин, обнару-

жена также положительная корреляция этого белка с возрастом и индексом массы тела (ИМТ) у обоих полов [13]. Что касается лабораторных показателей и инструментальных исследований, некоторые авторы отмечали, что уровень ПТГ обратно пропорционален склеростину, в то время как минеральная плотность костной ткани, наоборот, находится в прямой зависимости от уровня белка [31, 86]. Последний факт, вероятно, может быть обусловлен тем, что высокий уровень склеростина является индикатором достаточного количества остеоцитов в костной ткани [38]. Отрицательная корреляция была обнаружена между склеростином и сывороточным остеокальцином и кальцием в исследовании Amrein et al. [1], а в работе Kuipers A.L. et al. отмечена положительная взаимосвязь между уровнями глюкозы и наличием сахарного диабета и исследуемым белком [49]. Более того, отмечено, что уровень склеростина выше у пациентов с диабетом и диагностированной сосудистой кальцификацией, чем у диабетиков без признаков повреждения сосудистой стенки [60].

На сегодняшний день, помимо изучения физиологических параметров склеростина в общей популяции, отдельное и пристальное внимание уделяется исследованию его у женщин в менопаузе (ряд публикаций свидетельствует об увеличении уровня склеростина у пациенток с остеопорозом) [69, 57]; более того, показано, что повышенный уровень склеростина у таких женщин положительно коррелирует с частотой переломов, включая переломы шейки бедра [3, 2].

Помимо этого, в литературе встречаются данные о том, что склеростин повышен у больных с остеопорозом, индуцированным талассемией [91], у пациентов с потерей костной массы после длительной иммобилизации [32], при ревматоидном артрите [81].

При изучении костных нарушений у пациентов со злокачественными опухолями отмечены повышенные уровни склеростина у больных с множественной миеломой и сниженные уровни склеростина у больных с раком предстательной железы [98]. Усиление экспрессии склеростина подавляет функцию остеобластов в метастатических очагах при раке молочной железы [16, 90].

Склеростин при нарушениях функции почек

Интерес, который вызывает склеростин у ученых в исследованиях этого белка у пациентов с нарушением функции почек, вполне объясним. С одной стороны, сниженная почечная функция неизменно приводит к неадекватному клиренсу выводимых с мочой веществ, а с другой стороны, измененный метаболизм костной ткани при ХБП предполагает нарушение обмена главных его составляющих, включая антагонистов Wnt-сигнального пути.

С 2011 года, когда склеростин был впервые исследован у пациентов с ХБП 5 стадии [18], в публикацию вышли десятки статей, подтверждающие повышение уровня этого протеина у больных с нарушенной функцией почек. [18, 20, 23, 28, 38, 68, 80, 89]. Причем сообщалось как о повышенном уровне этого белка на додиализной стадии [20], так и о его аномально высоких значениях у больных, получающих заместительную почечную терапию [18].

До сих пор не было известно, за счет чего происходит это повышение: за счет усиленной продукции или замедленного выведения. В январе 2014 года было опубликовано исследование D. Sejka et al., в котором у 120 пациентов с ХБП 1-5 стадии определялись концентрации склеростина в крови и моче, с поправкой на креатинин, а также рассчитывалась фракционная экскреция (FE) протеина. Дополнительно проводилось определение остальных параметров крови и мочи, а также иммуногистохимический анализ 8 почечных биоптатов (склеростин был обнаружен преимущественно в клетках проксимальных канальцев и в незначительном количестве в дистальных канальцах). Результаты исследования показали, что как абсолютная, так и фракционная экскреция склеростина возрастает со снижением функции почки, то есть увеличение его сывороточной концентрации происходит не за счет нарушенного выведения, а за счет усиленного синтеза у уремических больных. Уровни сывороточного склеростина (среднее значение \pm стандартное отклонение) возрастали с $24,1 \pm 7,7$ пмоль/л в 1 стадии ХБП до $54,1 \pm 24,1$ пмоль/л в 5 стадии ($p < 0,001$). Концентрации склеростина в моче увеличивались с $10,4 \pm 12,7$ пмоль/л до $117,9 \pm 65,4$ пмоль соответственно ($p < 0,001$). И наконец, фракционная экскреция склеростина увеличивалась со снижением почечной функции с $0,45 \pm 0,6$ % в 1 стадии ХБП до $26,3 \pm 17,6$ % в 5 стадии ($p < 0,001$) [19].

Надо отметить, что результаты этого исследования подтвердили предположения другой группы ученых, которые также использовали иммуногистохимический анализ для обнаружения склеростина в почечных биоптатах у больных с ХБП [71]. Механизм, который лежит в основе усиленной продукции склеростина у таких больных, остается неизвестным.

Что касается соотношения склеростина с демографическими характеристиками, то большинство авторов указывают на положительную корреляцию этого белка, как и в общей популяции, с возрастом, полом, индексом массы тела [20, 89, 68], наличием сахарного диабета [89].

Среди лабораторных показателей сывороточные уровни фосфора имели положительную корреляцию со склеростином у пациентов с ХБП 1-5 стадий в работах Sejka et al. [19], Pelletier et al. [68] и Claes et al. [20], либо корреляция отсутствовала у больных на

додиализной стадии в работах Thambiah et al. [80] и у больных на диализе в исследовании Balci et al. [5].

Похожую неоднозначную картину некоторые авторы описывают, анализируя сывороточные уровни кальция. Положительную корреляцию со склеростином обнаружил у диализных больных Sejka et al. [17, 18], в то время как Pelletier et al. у больных с ХБП 1-5 стадий [68], Thambiah et al. у больных в додиализном периоде [80] и Balci et al. [5] корреляции со склеростином не обнаружили. Отсутствие какой-либо взаимосвязи уровня склеростина с костной фракцией щелочной фосфатазы [17, 19, 68], а также 25(ОН) витамином Д [68, 80] показало большинство авторов.

Склеростин и ПТГ

В недавнем исследовании 150 пациентов на додиализной стадии Claes et al. отметил положительную корреляцию склеростина и ПТГ [20]. Это, однако, входит в противоречие с другими авторами, в работах которых склеростин имел строго отрицательную корреляцию с ПТГ у больных с ХБП [5, 17, 18], а также с остеопорозом [25] и первичным гиперпаратиреозом [4]. По мнению одних авторов, ингибитором экспрессии склеростина является активное состояние рецепторов ПТГ, поэтому при условии устойчивой уремии гиперпаратиреоз подавление активности сигнальной цепи рецепторов ПТГ может приводить к гиперпродукции склеростина у больных с ХБП [55, 87]. С другой стороны, накопление этого протеина может в свою очередь приводить к нечувствительности клеток к ПТГ в условиях уремии (наряду с другими факторами, такими как недостаточность кальцитриола) [38].

Sejka et al. и Balci M et al. подтверждают, что сывороточные уровни склеростина и интактного паратгормона (иПТГ) находятся в обратной зависимости у больных на диализе. Высокие уровни склеростина были лучшими предикторами высокообменной костной ткани, чем высокие уровни иПТГ; в то время как низкие уровни иПТГ были лучшими предикторами низкообменной костной ткани, чем низкие уровни склеростина. [5, 17]. Принимая во внимание, что уровни склеростина у диализных больных с высоким обменом костной ткани в два раза превышают эти значения в здоровой популяции [18], остается неизвестным и требует дальнейшего изучения, имеет ли место феномен так называемой «склеростин-устойчивости» у таких больных [19].

Склеростин и показатели костного моделирования

Все авторы единодушно указывают на прямую зависимость между уровнем склеростина и показателями минеральной плотности кости и микроархитектоники костной ткани (число и толщина

трабекул, объемная минеральная плотность трабекулярной кости, толщина кортикального слоя и др.) в области шейки бедра, лучевой кости, поясничных позвонков у больных с ХБП [17, 80]. Интересно, что при анализе линейной регрессии авторы находят позитивную корреляцию склеростина и числа остеообластов [18].

Склеростин и сердечно-сосудистая кальцификация

Всего несколько исследований было проведено среди диализных пациентов по изучению взаимоотношений склеростина и различных проявлений сердечно-сосудистой кальцификации.

Brandenburg et al. в 2013 году методом компьютерной томографии изучили состояние коронарных сосудов и клапанов сердца у 67 пациентов, получающих лечение гемодиализом, а также у контрольной группы без заболеваний почек. Сывороточные уровни склеростина определялись у обеих групп. При анализе полученных данных выяснилось, что склеростин положительно коррелирует с наличием клапанной кальцификации у диализных больных [14]. Анализ аортальных клапанов, полученных при операции вальвулопластики, путем иммуногистохимии выявил выраженную экспрессию склеростина в этих участках при полном отсутствии таковой в контрольной группе. Причем экспрессия склеростина была обнаружена в областях как очень близких к участкам кальцификации, так и в более отдаленных зонах измененных клапанов. На интактных клапанах склеростин выявлен не был. Все находки были подтверждены обнаружением мРНК склеростина методом полимеразной цепной реакции. Авторы предполагают синтез склеростина участками тканей, расположенными очень близко к зонам кальцификации [14].

Claes et al. исследовали состояние брюшного отдела аорты методом рентгенографии у 154 пациентов с ХБП 1-5 стадий. Сосудистая кальцификация была выявлена у 59% больных. Несмотря на выявленную положительную корреляцию между уровнями сывороточного склеростина и наличием кальцификации аорты при регрессионном анализе (OR (95% CI) 1,835 (1,19-2,84), $p=0,0009$), введение в анализ многофакторной коррекции на возраст, пол, наличие диабета и скорость клубочковой фильтрации показало обратную корреляцию уровней склеростина и наличием аортальной кальцификации (OR (95% CI) 0,24 (0,06-0,87), $p=0,04$). Авторы задаются вопросом, не является ли склеростин фактором защиты сосудистой стенки от прогрессирующей кальцификации [20].

И наконец, третье исследование, опубликованное в 2013 году, было посвящено исследованию роли склеростина в судьбе нативных артерио-венозных фистул (АВФ), сформированных у 350 пациен-

тов, получавших лечение гемодиализом. Состояние и функция сосудистого доступа оценивалась при помощи компьютерной томографии. У небольшой контрольной группы из 50 добровольцев оценивались уровни склеростина в крови. Анализ показал, что признаки кальцификации фистул были обнаружены у 227 человек (65%). Уровни склеростина оказались достоверно выше в группе пациентов с кальцифицированными АВФ. Однофакторный анализ показал, что наличие в анамнезе заболеваний периферических сосудов, сахарный диабет и повышенный уровень склеростина являются предикторами АВФ кальцификации. Многофакторный регрессионный анализ с коррекцией на прием кальцитриола показал, что только сосудистые заболевания в анамнезе и, что интересно, не повышенный, а наоборот, сниженный уровень склеростина независимо друг от друга являются предикторами кальцификации АВФ. И если в начале исследования значения склеростина выше средних ассоциировались с худшей выживаемостью сосудистого доступа, то после многофакторного регрессионного анализа склеростин был исключен из списка предикторов, в котором остались С-реактивный белок и сам факт наличия АВФ [5].

Склеростин и выживаемость

В 2013 году Viaene et al. провели ретроспективный анализ выживаемости 100 пациентов на гемодиализе, учитывая показатели костной фракции щелочной фосфатазы и склеростина. В начале анализа было показано, что уровень склеростина выше среднего у пациентов ассоциируется с лучшей выживаемостью, хотя статистической достоверности достигнуто не было ($P=0,06$). После коррекции на возраст и пол, высокий уровень склеростина коррелировал с лучшей выживаемостью. В многофакторной модели было установлено, что диабет, высокий С-реактивный белок и высокий уровень костной фракции щелочной фосфатазы были предикторами худшей выживаемости у пациентов на гемодиализе. Авторы и здесь предполагают, что склеростин может выступать в роли «защитника» от сердечно-сосудистой кальцификации, являясь потенциальным ингибитором щелочной фосфатазы. Защита сосудистой стенки может выступать единственным объяснением лучшей выживаемости в случае повышенного содержания склеростина в крови [89].

Таким образом, многочисленные работы, в которых изучались взаимоотношения склеростина и ряда известных лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с ХБП, а также попытки оценить вклад этого протеина в показатели выживаемости, как сосудистого доступа, так и самих пациентов, пока дают неоднозначные выводы и оставляют за собой больше вопросов, чем ответов. Защищает

ли склеростин костную ткань от резорбции или, наоборот, является предиктором прогрессирующих нарушений костно-минерального обмена? Защищает ли склеростин от сердечно-сосудистой кальцификации путем костных трансформаций и сосудистой минерализации? Все ответы пока остаются гипотезами, требующими дальнейших, более детальных исследований.

Терапевтический потенциал лекарств с антисклеростинным действием

Как упоминалось выше, склеростин, вырабатываясь только в остеоцитах, ингибирует функцию остеобластов. Эта особенность несомненно является привлекательной при разработке различных биологически-активных веществ костной ткани с анаболическим эффектом. И в самом деле, в последнее время был разработан ряд моноклональных антител против специфических мышинных и человеческих пептидов белка склеростина, которые распознают и нейтрализуют протеин в культуре остеобластов [51, 53, 65, 66, 67, 82]. При использовании этих антител в экспериментах на животных было подтверждено, что антисклеростиновая терапия действительно имеет анаболический эффект: назначение антисклеростиновых антител приводит к повышенному костеобразованию, увеличению костной массы и силы у возрастных крыс мужского пола, что дает исследователям основание предполагать такой же анаболический эффект у пожилых мужчин с низкой костной массой [53]. Похожие результаты были обнаружены при использовании антисклеростиновых антител как у крыс женского пола без нарушения костного метаболизма, так и в модели грызунов с развившимся постменопаузным остеопорозом. Наблюдалось ускорение образования костной ткани, увеличение объема и толщины костных трабекул, а также уменьшение резорбции кости в трубчатых костях [51, 82].

Назначение склеростин-нейтрализующих моноклональных антител макакам женского пола приводило к значительному увеличению минеральной плотности кости в бедренной, лучевой и большеберцовой костях, а также к увеличению толщины костных трабекул и костной силы в поясничных позвонках [66].

И наконец, положительный эффект был получен в процессе заживления переломов костей в моделях с животными с одновременным улучшением костных показателей в конечностях, где перелома не было [65].

Положительные результаты в опытах с животными привели к разработке и началу исследований антисклеростиновых антител в человеческой популяции. AMG-785 (Romosozumab) – это человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует активность склеростина [67]. В первой фазе клинических исследований AMG-785 назначался здоровым

мужчинам и женщинам в менопаузе. 72 добровольца участвовали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Участники получали AMG-785 или плацебо (3:1) в дозе 0,1; 1; 3; 5 или 10 мг/кг подкожно или 1 или 5 мг/кг внутривенно и наблюдались, в зависимости от дозы, в течение 85 дней. В целом, AMG-785 хорошо переносился, был зарегистрирован только один случай неспецифического гепатита, который впоследствии разрешился. Авторы сообщали о дозозависимом увеличении таких показателей костного формирования, как костной фракции щелочной фосфатазы, остеокальцина и пропептида проколлагена I типа и таком же дозозависимом уменьшении маркеров резорбции кости (С-телопептида СТХ), тем самым подтверждая анаболический эффект. Этот эффект выражался также в увеличении параметров минеральной плотности костной ткани, а именно, в группе с подкожным введением антител в дозе 10 мг/кг наблюдался рост показателей на 5,3% в поясничном отделе позвоночника и на 2,8% в бедренной кости [67].

Исследования по применению AMG-785 у больных с костными заболеваниями, сопровождающимися низкой костной массой, продолжаются. В настоящее время проходит более десяти клинических исследований, из которых большинство посвящены изучению действия AMG-785 у женщин в постменопаузальном периоде (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01631214, NCT01575834, NCT01992159, NCT02016716); одно исследование посвящено оценке заживления переломов шейки бедра при использовании AMG-785 (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01081678); и еще одно исследование посвящено изучению безопасности, переносимости и иммуногенному профилю AMG-785 у больных с ХБП 4 и 5 стадий (<http://clinicaltrials.gov>; NCT01833754).

Заключение

Склеростин, препятствуя образованию костной ткани вследствие блокирования канонического Wnt-сигнального пути, является ключевым регулятором костного ремоделирования. Несмотря на то, что некоторые основополагающие функции этого белка известны и описаны в многочисленных работах, его точный механизм действия до настоящего времени остается не до конца раскрытым. Склеростин, по всей видимости, играет важную роль в процессе потери костной массы в менопаузе, а также таких патологических состояниях, как костные метастазы при ряде онкологических заболеваний и костно-минеральные нарушения у больных с ХБП. Причем у последних в ряде исследований проведены параллели и установлены связи между склеростином, показателями костного метаболизма и таким специфическим сопутствующим состоянием при заболеваниях почек, как сердечно-сосудистая кальцификация. Не-

сомненно, первые противоречивые данные, полученные при исследовании метаболизма склеростина у больных с ХБП, включая пациентов, получающих лечение заместительной почечной терапией, требуют дальнейшего подтверждения и объяснения. Гипотезы о том, что склеростин, вырабатываясь в сосудистой стенке, может оказывать специфический паракринный эффект, тормозя дальнейшее прогрессирование сосудистой кальцификации, но также, циркулируя в крови, может индуцировать негативный эндокринный эффект на костную ткань (подавляя остеобластогенез и стимулируя остеокластогенез), оставляют ученым право на дальнейшие поиски истины в сложном почечно-костно-сосудистом континууме, в котором склеростин по праву завоевывает место если не лидера, то уж точно одной из главных составляющих.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Amrein K., Amrein S., Drexler C. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97(1). P. 148-154.
2. Arasu A., Cawthon P.M., Lui L.Y. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97(6). P. 2027-2032.
3. Ardawi M.S., Rouzi A.A., Al-Sibiani S.A. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27(12). P. 2592-2602.
4. Ardawi M.S., Al-Sibiany A.M., Bakhsb T.M. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study // *Osteoporos Int.* 2012. Vol. 23(6). P. 1789-1797.
5. Balci M., Kerkpantur A., Turkvatan A. Sclerostin as a new key player in arteriovenous fistula calcification // *Herz.* 2013.
6. Balemans W., Cleiren E., Siebers U. A generalized skeletal hyperostosis in two siblings caused by a novel mutation in the SOST gene // *Bone.* 2005. Vol. 36(6). P. 943-947.
7. Balemans W., Ebeling M., Patel N. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST) // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10(5). P. 537-543.
8. Balemans W., Patel N., Ebeling M. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39(2). P. 91-97.
9. Barreto F.C., Barreto D.V., Liabeuf S. Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling // *Semin. Dial.* 2009. Vol. 22(4). P. 433-437.
10. Barreto F.C., Barreto D.V., Moyses R.M. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69.

P. 1852-1857.

11. *Bellido T., Ali A.A., Gubrij I.* Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146(11). P. 4577-4583.
12. *Berendsen A.D., Fisher L.W., Kilts T.M.* Modulation of canonical Wnt signaling by the extracellular matrix component biglycan // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. Vol. 108. P. 17022-17027.
13. *Bhattoa H.P., Wammaki J., Kalina E.* Serum sclerostin levels in healthy men over 50 years of age // *J. Bone Miner. Metab.* 2013. Vol. 31(5). P. 579-584.
14. *Brandenburg V.M., Kramann R., Koos R.* Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC // Nephrol.* 2013. Vol. 14. P. 219.
15. *Brunkow M.E., Gardner J.C., Van Ness J.* Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cysteine knot-containing protein // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 68(3). P. 577-589.
16. *Bu G., Lu W., Liu C.C.* Breast cancer-derived Dickkopf1 inhibits osteoblast differentiation and osteoprotegerin expression: implication for breast cancer osteolytic bone metastases // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 123(5). P. 1034-1042.
17. *Cejka D., Jäger-Lansky A., Kieweg H.* Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27(1). P. 226-230.
18. *Cejka D., Herbert J., Branscum A.J.* Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6(4). P. 877-882.
19. *Cejka D., Marculescu R., Kozakowski N.* Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99(1). P. 248-255.
20. *Claes K.J., Viaene L., Heye S.* Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98(8). P. 3221-3228.
21. *Craig T.A., Bhattacharya R., Mukhopadhyay D.* Sclerostin binds and regulates the activity of cysteine-rich protein 61 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 392(1). P. 36-40.
22. *Dargent-Molina P., Sabia S., Touvier M.* Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23(12). P. 1915-1922.
23. *De Oliveira R.B., Gracioli F.G., dos Reis L.M.* Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28(10). P. 2510-2517.
24. *Dooley A.C., Weiss N.S., Kestenbaum B.* Increased risk of hip fracture among men with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51(1). P. 38-44.
25. *Drake M.T., Srinivasan B., Mödder U.* Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95(11). P. 5056-5062.
26. *Driëke T., Lieberherr M., Cournot G.* Pathophysiology of aluminum-induced bone disease // *Contrib. Nephrol.* 1988. Vol. 64. P. 109-112.
27. *Ellies D.L., Viviano B., McCarthy J.* Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21 (11). P. 1738-1749.
28. *Fang Y., Ginsberg C., Sugatani T.* Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification // *Kidney Int.* 2014. Vol. 85(1). P. 142-150.
29. *Ferreira A., Saraina M., Behets G.* Evaluation of bone remodeling in hemodialysis patients: serum biochemistry, circulating cytokines and bone histomorphometry // *J. Nephrol.* 2009. Vol. 22(6). P. 783-793.
30. *Fosmoë R.J., Holm R.S., Hildreth R.C.* Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report // *Radiology.* 1968. Vol. 90 (4). P. 771-774.
31. *Garnero P., Sornay-Rendu E., Munoz F.* Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study // *Osteoporos Int.* 2013. Vol. 24(2). P. 489-494.
32. *Gaudio A., Pennisi P., Bratengeier C.* Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95(5). P. 2248-2253.
33. *Glass D.A., Bialek P., Abn J.D.* Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation // *Dev. Cell.* 2005. Vol. 8(5). P. 751-764.
34. *Gong Y., Slee R.B., Fukui N.* LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell.* 2001. Vol. 107(4). P. 513-523.
35. *Hamersma H., Gardner J., Beighton P.* The natural history of sclerosteosis // *Clin. Genet.* 2003. Vol. 63(3). P. 192-197.
36. *Holmen S.L., Zylstra C.R., Mukherjee A.* Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280(22). P. 21162-21168.
37. *Jadoul M., Albert J.M., Akiba T.* Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70(7). P. 1358-1366.
38. *Jean G., Chazot C.* Sclerostin in CKD-MBD: one more paradoxical bone protein? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28(12). P. 2932-2935.
39. *Jean G., Terrat J.C., Vanel T.* High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24(9). P. 2792-2796.
40. *Johnson M.L., Gong G., Kimberling W.* Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13) // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 60(6). P. 1326-1332.
41. *KDIGO C-M, Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorders (CKD-MBD) // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. P. 1-130.
42. *Keller H., Kneissel M.* SOST is a target gene for PTH in bone // *Bone.* 2005. Vol. 37(2). P. 148-58.
43. *Kim C.A., Honjo R., Bertola D.* A known SOST gene mutation causes sclerosteosis in a familial and an isolated case from Brazilian origin // *Genet. Test.* 2008. Vol. 12(4). P. 475-479.
44. *Kinsella S., Chavrimootoo S., Molloy M.G.* Moderate chronic kidney disease in women is associated with fracture oc-

- currence independently of osteoporosis // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 116(3). P. 256-262.
45. *Kohn A.D., Moon R.T.* Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways // *Cell. Calcium.* 2005. Vol. 38. P. 439-446
 46. *Kovesdy C.P., Ureche V., Lu J.L.* Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25(9). P. 3003-3011.
 47. *Krieger N.S., Frick K.K., Bushinsky D.A.* Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin // Nephrol Hypertens.* 2004. Vol. 13(4). P. 423-436.
 48. *Krishnan V., Bryant H.U., Macdougald O.A.* Regulation of bone mass by Wnt signaling // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116(5). P. 1202-1209.
 49. *Kuipers A.L., Zhang Y., Yu S.* Relative influence of heritability, environment and genetics on serum sclerostin // *Osteoporos Int.* 2013.
 50. *Lafage-Proust M.H., Combe C., Barthe N.* Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84(2). P. 512-519.
 51. *Li X., Ominsky M.S., Warmington K.S.* Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* 2009. Vol. 24(4). P. 578-588.
 52. *Li X., Zhang Y., Kang H.* Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280 (20). P. 19883-19887.
 53. *Li X., Warmington K.S., Niu Q.T.* Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25(12). P. 2647-2656.
 54. *Little R.D., Carulli J.P., Del Mastro R.G.* A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 70(1). P. 11-19.
 55. *Llach F., Masry S.G., Singer F.R.* Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975. Vol. 41(2). P. 339-345.
 56. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C.* Renal osteodystrophy: what's in name? Presentation of a clinically useful new model to interpret bone histologic findings // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 65. P. 235-242.
 57. *Mirza F.S., Padhi I.D., Raisz L.G.* Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95(4). P. 1991-1997.
 58. *Moe S., Driieke T., Cunningham J.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69(11). P. 1945-1953.
 59. *Moester M.J., Papapoulos S.E., Löwik C.W.* Sclerostin: current knowledge and future perspectives // *Calcif. Tissue Int.* 2010. Vol. 87(2). P. 99-107.
 60. *Morales-Santana S., Garcia-Fontana B., Garcia-Martín A.* Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36(6). P. 1667-1674.
 61. *Nusse R., van Ooyen A., Cox D.* Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15 // *Nature.* 1984. Vol. 307(5947). P. 131-136.
 62. *Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E.* Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* // *Nature.* 1980. Vol. 287(5785). P. 795-801.
 63. *O'Brien C.A., Plotkin L.I., Galli C.* Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes // *PLoS. One.* 2008. Vol. 3(8).
 64. *Ohyama Y., Nifuji A., Maeda Y.* Spatiotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis // *Endocrinology.* 2004. Vol. 145(10). P. 4685-4692.
 65. *Ominsky M.S., Li C., Li X.* Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26(5). P. 1012-1021.
 66. *Ominsky M.S., Vlasseros F., Jollette J.* Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25(5). P. 948-959.
 67. *Padhi D., Jang G., Stouch B.* Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26(1). P. 19-26.
 68. *Pelletier S., Dubourg L., Carlier M.C.* The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8(5). P. 819-823.
 69. *Polyzos S.A., Anastasilakis A.D., Bratengeier C.* Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women--the six-month effect of risedronate and teriparatide // *Osteoporos Int.* 2012. Vol. 23(3). P. 1171-1176.
 70. *Robling A.G., Nizjolek P.J., Baldrige L.A.* Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283(9). P. 5866-5875.
 71. *Sabbagh Y., Gracioli F.G., O'Brien S.* Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27(8). P. 1757-1772.
 72. *Santos F.R., Moysés R.M., Montenegro F.L.* IL-1 β , TNF- α , TGF- β , and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63(3). P. 899-907.
 73. *Schrooten I., Behets G.J., Cabrera W.E.* Dose-dependent effects of strontium on bone of chronic renal failure rats // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63(3). P. 927-935.
 74. *Sevetson B., Taylor S., Pan Y.* Cbfa1/RUNX2 directs specific expression of the sclerostin gene (SOST) // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279(14). P. 13849-13858.
 75. *Sigrist M.K., Levin A., Er L.* Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24(10). P. 3157-3162.
 76. *Sprague S.M.* The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy // *Semin. Dial.* 2000. Vol. 13. P. 152-155.
 77. *Staebling-Hampton K., Proll S., Paepfer B.W.* A 52-kb de-

letion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 110(2). P.144-152.

78. *Stein S.A., Witkop C., Hill S.* Sclerosteosis: neurogenetic and pathophysiologic analysis of an American kinship // *Neurology.* 1983. Vol. 33(3). P. 267-277.

79. *Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C.* Unique regulation of SOST, the sclerosteosis gene, by BMPs and steroid hormones in human osteoblasts // *Bone.* 2004. Vol. 35(2). P. 448-454.

80. *Thambiah S., Roplekar R., Manghat P.* Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness // *Calcif. Tissue Int.* 2012. Vol. 90(6). P. 473-480.

81. *Terpos E., Fragiadaki K., Konsta M.* Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29(6). P. 921-925.

82. *Tian X., Setterberg R.B., Li X.* Treatment with a sclerostin antibody increases cancellous bone formation and bone mass regardless of marrow composition in adult female rats // *Bone.* 2010. Vol. 47(3). P. 529-533.

83. *Toussaint N.D., Elder G.J., Kerr P.G.* A rational guide to reducing fracture risk in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2010. Vol. 23(1). P. 43-54.

84. *Truswell A.S.* Osteopetrosis with syndactyly; a morphological variant of Albers-Schönberg's disease // *The Journal of bone and joint surgery. British volume.* 1958. Vol. 40-B (2). P. 209-218.

85. *Tu X., Joeng K.S., Nakayama K.I.* Noncanonical Wnt signaling through G protein-linked PKCdelta activation promotes bone formation // *Dev. Cell.* 2007. Vol. 12(1). P. 113-127.

86. *Urano T., Shiraki M., Ouchi Y.* Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97(8). P. 1473-1477.

87. *Ureña P., Ferreira A., Morieux C.* PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uraemic rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11(10). P. 2008-2016.

88. *Van Lierop A.H., Hamdy N.A., Hamersma H.* Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26(12). P. 2804-2811.

89. *Viaene L., Behets G.J., Claes K.* Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28(12). P. 3024-3030.

90. *Voorzanger-Rousselot N., Goebig D., Journe F.* Increased Dickkopf-1 expression in breast cancer bone metastases // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97(7). P. 964-970.

91. *Voskaridou E., Christoulas D., Plata E.* High circulating sclerostin is present in patients with thalassemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density // *Horm. Metab. Res.* 2012. Vol. 44(12). P. 909-913.

92. *Westendorf J.J., Kahler R.A., Schroeder T.M.* Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases // *Gene.* 2004. Vol. 341. P. 19-39.

93. *Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C.* Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP an-

tagonist // *E.M.B.O. J.* 2003. Vol. 22(23). P. 6267-6276.

94. *Wu J., Cohen S.M.* Repression of Teashirt marks the initiation of wing development // *Development.* 2002. Vol. 129(10). P. 2411-2418.

95. *Yadav V.K., Ryu J.H., Suda N.* Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum // *Cell.* 2008. Vol. 135(5). P. 825-837.

96. *Yao W., Cheng Z., Pham A.* Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58(11). P. 3485-3497.

97. *Yang Y.* Wnt signaling in development and disease // *Cell Biosci.* 2012. Vol. 2(1). P. 14.

98. *Yuen H.F., Chan Y.P., Cheung W.L.* The prognostic significance of BMP-6 signaling in prostate cancer // *Mod. Pathol.* 2008. Vol. 21(12). P. 1436-1443.

Дата получения статьи: 5.04.2014
Дата принятия к печати: 15.05.2014