

УДК 616.72-018.3-002-07:612.018

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41

Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе

М.А. Кабалык

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное и социально значимое заболевание опорно-двигательного аппарата, основной проблемой лечения которого является отсутствие диагностических и прогностических маркеров ранних стадий заболевания. Цель этого обзора – анализ данных о биомаркерах деградации субхондральной кости при ОА. Рассматриваются субфенотипические молекулы – холекальциферол и паратиреоидный гормон, а также биологические субстанции, образующиеся остеобластами на разных стадиях костной дифференцировки. Обзор литературы позволяет предположить важное диагностическое значение при ОА целого ряда биологических субстанций, среди которых наибольший интерес представляют остеокальцин, кальцитонин, продукты деградации фибриллярных белков костного и хрящевого матрикса, холекальциферол. Перспективным видится исследование диагностической значимости описанных биологических маркеров, что в значительной степени будет способствовать расширению диагностического и прогностического инструментария и поможет более подробно оценивать неоднородную популяцию больных ОА.

Ключевые слова: остеобласты, коллаген, ремоделирование кости, суставной хрящ.

Остеоартроз (ОА) представляет собой чрезвычайно важную проблему, которая затрагивает сегодня социальную, медицинскую и экономическую сферы жизни. Неутешительные прогнозы, связанные с ростом заболеваемости ОА, обусловлены известными демографическими, общественными и экологическими тенденциями [1]. Переломным моментом и опережающим шагом на пути к победе над этой патологией должна стать новая парадигма диагностики и лечения, ключевым образом отличающаяся от существующей. Нет сомнений, что ключевые стратегии консервативной терапии должны внедряться на самых ранних стадиях заболевания, диагностика которых в настоящее время видится весьма затруднительной [3].

Современная диагностика ОА строится на клиническом обследовании болезненных и функционально-дефицитных суставов, а также их рентгенографии. Ставшая «золотым стандартом» рентгенография, используемая в клинических и фундаментальных исследованиях для оценки величины суставной щели, остеофитов и изменений субхондральной кости, в ряде исследований продемонстрировала высокую вариабельность чувствительности и специфичности, которые во многом зависят от субъективного восприятия рентгенолога [43]. Более того, рентгенологические и клинические признаки ОА служат проявлением далеко зашедшего патологического процесса, где консервативная стратегия часто оказывается неэффективной.

Актуальным стал поиск ранних маркеров ремоделирования суставных структур с целью своевременной идентификации начальных стадий заболевания, когда консервативная тактика наиболее эффективна [14, 42]. Перспективным в данном направлении видится

совершенствование методов визуализации, а также поиск биологических маркеров ранних этапов ОА.

Другой проблемой современной парадигмы ОА можно назвать дискуссию о роли суставного хряща и субхондральной кости в патогенезе страдания [2]. Вместе с тем появляется все больше доказательств, что инициатором и ключевым фигурантом прогрессирования остеоартроза служит субхондральная кость (СХК). Опыт ее изучения открывает потенциальную возможность использования активных метаболитов СХК в диагностике ранних стадий ОА.

Ряд биомаркеров признан в достаточной степени чувствительным и специфичным для ОА и может служить здесь инструментом диагностики, прогноза и контроля эффективности лечения. Интересно, что в некоторых исследованиях на основании анализа уровней маркеров была продемонстрирована связь между костной резорбцией и деградацией суставного хряща [22]. Важным представляется и то обстоятельство, что при ОА уровень некоторых маркеров костной резорбции увеличивается задолго до изменения концентрации маркеров деградации хряща и может рассматриваться как предиктор прогрессирования заболевания. Было убедительно продемонстрировано, что показатели деградации суставного хряща менее чувствительны на ранних стадиях ОА, а терапевтическое воздействие на СХК антикостнорезорбтивными субстанциями значительно влияет на уровни хрящевых маркеров [34]. Эти обстоятельства, с одной стороны, подтверждает концепцию первичного повреждения СХК при ОА, с другой – подсказывают направление поиска ранних биомаркеров патологического процесса. Однако интимную патогенетическую связь изменений субхондральной кости и суставного хряща здесь еще предстоит уточнить. Более полному пониманию этой взаимосвязи будет способствовать идентификация специфичных показателей ремоделирования СХК.

В субхондральной кости при ОА выделяют два типа клеточных структур: остеобласты и остеобластоподобные клетки. Второй тип клеток в отличие от нормальных не может формировать полноценный костный матрикс и способен вырабатывать большое количество остеокальцина и костного изофермента – щелочной фосфатазы [17]. Предполагается, что в основе формирования остеоподобного матрикса СХК лежит деминерализация коллагеновых фибрилл и активация матриксных металлопротеиназ. Эти процессы, по-видимому, опосредованы влиянием остеобласт-стимулирующего фактора-1, который активно экспрессируется в зоне субхондрального склероза остеобластоподобными клетками и принимает участие в подавлении синтеза коллагена I, II и X типов. Формирование аномальной субпопуляции остеоцитов в СХК считается важным фактором развития ОА [17]. Процессы, происходящие при этом, приводят к активации специфических молекул, которые могут служить биологическими маркерами ремоделирования.

При анализе жизненного цикла остеобластов и остеобластоподобных клеток предложено выделять маркеры ранней, средней и поздней фаз дифференцировки. Маркерами ранней фазы считаются С-концевые тепептиды коллагена I типа, щелочная фосфатаза, средней – остеокальцин, поздней – кальцитонин и остеокальцин [20]. При этом необходимо учитывать влияние субфенотипических факторов, таких как витамин D₃ и паратиреоидный гормон, взаимодействующие с клеткой через соответствующие рецепторные аппараты.

Витамин D₃ (1,25-дигидрокси D [1,25 (ОН) (2) D]), холекальциферол – ключевой фактор костного метаболизма, определяющий его интенсивность. Влияние витамина D₃ на костную ткань начинается с воздействия на стволовые клетки, что способствует дифференцировке их в зрелые остеобласты, способные минерализовать околоклеточный матрикс [29]. Витамин D₃ регулирует соотношение RANKL*/остеопротегерин за счет увеличения экспрессии первого. Однако этот эффект в значительной степени зависит от уровня зрелости и дифференцировки остеобластов. Витамин D₃, по-видимому, оказывает существенное влияние и на заключительные стадии дифференцировки остеобластов. Так, было показано, что он во много раз увеличивает экспрессию гена остеокальцина на поздних стадиях дифференцировки остеобластов. При этом в условиях гипоксии, реализуемой через Hypoxia-inducible factor-2α и Dickkopf-связанный протеин-2, стимулирующее влияние холекальциферола вызывает продукцию остеобластами лептина [7].

В субхондральной кости при ОА наблюдается антиостеорезорбтивный эффект этого витамина за счет ингибирования RANKL-зависимого остеокластогенеза и клеточной дифференцировки. Примечательно, что

холекальциферол увеличивает продукцию остеокальцина в местах наибольшего повреждения субхондральной кости [9]. Видимо, этот процесс реализуется под воздействием гипоксических и силовых влияний на СХК, опосредованных через эффекты витамина.

Дефицит холекальциферола отражается на реализации ремоделирования СХК при ОА. Это подтверждается тем, что у пациентов наблюдается снижение уровня витамина D₃ и повышение уровня паратиреоидного гормона [24]. При этом низкий уровень витамина не связан с наличием остеофитов, возрастом и индексом массы тела, то есть может считаться независимым фактором патогенеза ОА. Так, в исследовании с участием 48 женщин с ожирением и 50 женщин без ожирения, которые имели сопутствующие заболевания, было показано, что только при ОА наблюдается снижение содержания в организме витамина D₃, в то время как другие заболевания, в том числе ожирение, не оказывают значимого влияния на данный маркер [15].

Дефицит холекальциферола приводит к прогрессированию ОА за счет индукции повреждения ДНК, старения и локального «цитокинового шторма» [39]. Снижение сывороточного уровня витамина D₃ ниже 15 мкг/л повышает риск развития ОА в два раза, а сочетание дефицита витамина D₃ и повышения концентрации паратиреоидного гормона более чем до 73 пг/мл продемонстрировало трехкратный риск прогрессирования ОА [44]. Более того, большинство пациентов с поздними стадиями гонартроза имеет критически низкий уровень витамина D₃.

Учитывая потенциально важное значение уровня холекальциферола при целом ряде заболеваний, в литературе активно обсуждаются уровень его нормального содержания в плазме крови, который зависит от географического региона, расы, а также социально-экономических условий. Большинство исследователей склоняется к мнению, что целевой уровень витамина достигается при концентрации его в плазме крови от 30 до 60 нг/мл [32]. Интерес к роли холекальциферола продиктован доказанным участием его в патогенезе ряда заболеваний, включая ОА, где витамин D₃ принимает активное участие в ремоделировании СХК, а его сывороточный уровень считается прогностическим маркером заболевания.

Паратиреоидный гормон – ключевой регулятор гомеостаза кальция в организме человека, реализующий свои эффекты главным образом через костную ткань и почки. Применение аналогов этого гормона в клинике продемонстрировало его анаболическое влияние на костную ткань и позволило паратиреоидному гормону претендовать на роль перспективного терапевтического агента при ОА [30]. Биологические эффекты паратиреоидного гормона на СХК осуществляются через рецепторный аппарат, связывание с которым увеличивает активность циклического аденозинмонофосфата в субхондральных остеобластах, кроме того,

* RANKL – receptor activator of nuclear factor κB ligand.

действие гормона связано с его влиянием на многие внутриклеточные сигнальные механизмы [13].

Эффект паратиреоидного гормона во многом зависит от уровня экспрессии его рецептора в клетках-мишенях. Так, при ОА не наблюдается экспрессия гена рецептора этого гормона в зоне субхондрального склероза в отличие от металлопротеиназы-13, остеопрогерина, остеокальцина, транслугтаминазы и др. [35]. Существует мнение, что на уровень экспрессии рецепторов паратиреоидного гормона влияет инсулиноподобный фактор роста-1 через механизмы, опосредованные RUNX2 (runt related transcription factor 2) и β -катенином. К примеру, воздействие на субхондральные остеобласты инсулиноподобным фактором роста-1 приводило к уменьшению количества мРНК рецепторов паратиреоидного гормона, обратный эффект получали при воздействии на клетки антителами к данному фактору [18]. Учитывая принцип обратной связи, по которому действует паратиреоидный гормон, можно ожидать увеличения его концентрации по мере прогрессирования ОА и расширения зон субхондрального склероза.

Главные эффекты паратиреоидного гормона в качестве фундаментальной биологической субстанции демонстрируют результаты, согласно которым введение его животным в модели ОА оказывало положительное влияние на суставной хрящ и СХК. Подкожное введение 10 мкг паратиреоидного гормона кроликам в течение шести недель приводило к увеличению минеральной плотности СХК в сочетании с расширением слоя кальцинированного хряща, что было расценено авторами как репаративный процесс при ОА [30]. Однако повышение концентрации эндогенного паратиреоидного гормона препятствовало репарации суставного хряща и ассоциировалось с уменьшением его объема. Неоднозначное влияние этого гормона на суставной хрящ было объяснено в исследовании, дизайн которого рассматривал ежедневное и еженедельное введение этого гормона кроликам. Было показано, что при его ежедневном внутрисуставном введении восстановление суставного хряща происходило за счет замещения его фиброзной тканью, а при периодическом введении репарация завершалась образованием гиалинового хряща [23]. Вместе с тем в крупномасштабном исследовании с участием 5880 пациентов паратиреоидный гормон не продемонстрировал значимой связи с поздними рентгенологическими признаками ОА. Тем не менее все больше данных свидетельствует о влиянии паратиреоидного гормона на процессы ремоделирования СХК, что дает возможность использовать определение его содержания в качестве маркера ОА.

С-концевые телопептиды коллагена I типа (carboxy-terminal collagen crosslinks – СТХ-I) представляют собой продукт деградации коллагена, который возникает в процессе остеокластической костной резорбции [37]. Данный биологический маркер широко применяется в качестве показателя костной резорбции *in vitro*

и в доклинических, и клинических исследованиях ОА [33]. При этом у женщин, страдающих данным заболеванием, в постменопаузе значительно повышается уровень СТХ-I, который отрицательно коррелирует с индексом массы тела и никак не связан с рентгенологическими проявлениями костной резорбции [22].

СТХ-I, определяемые в моче, как было показано, служат биохимическим маркером, обратно коррелирующим с объемом и площадью суставного хряща при гонартрозе, в то время как матриксный олигомерный белок хряща – известный маркер ОА – остается в пределах нормы и коррелирует только с размером хрящевых дефектов медиального отдела коленного сустава [42]. Кроме того, СТХ-I называют самостоятельными маркерами прогрессии ОА, которые отражают общие патологические изменения в коленных суставах при гонартрозе [11]. Примечательно, что содержание данных маркеров не зависит от витамина D₃ и паратиреоидного гормона, а их дефицит не связан с уровнем боли при ОА [24, 36].

С-концевые телопептиды коллагена II типа (СТХ-II) – известный маркер деградации суставного хряща. Они образуются при воздействии коллагеназ, цитокинов на коллаген этого типа, знаменуя его деградацию и утрату внеклеточного хрящевого матрикса [41]. Многочисленные исследования показали, что сывороточный уровень СТХ-II является диагностическим и прогностическим маркером ОА, наибольшие их концентрации наблюдаются у женщин в постменопаузе и коррелируют с рентгенологическими проявлениями ОА [22].

Уровень СТХ-II соотносится с размерами хрящевых дефектов медиального плато большеберцовой кости при гонартрозе [42]. Повышение данного уровня в шесть раз увеличивает риск прогрессирования рентгенологических признаков ОА. Выработка СТХ-II зависит от состояния субхондральной кости и может меняться под воздействием антирезорбтивных лекарственных препаратов [34].

В исследованиях диагностической значимости десяти потенциальных биомаркеров, включая С-реактивный белок, матриксные металлопротеиназы 1 и 3, олигомерный пептид хряща, продемонстрированы значимые ассоциации уровня СТХ-II с поражением суставного хряща и субхондральной кости. Таким образом, СТХ-II представляют интерес не только с позиций оценки деградации хрящевой ткани, но и как возможные маркеры изменений, происходящих в СХК.

Щелочная фосфатаза – изофермент, обеспечивающий минерализацию остеогенной матрицы, состоящей из гидроксипатита и коллагеновых фибрилл. Ее участие в процессах минерализации заключается, главным образом, в способности гидролизовать неорганический пирофосфат до органического фосфата. Неорганический пирофосфат подавляет образование кристаллов гидроксипатита, в то время как фосфат, наоборот, стимулирует его [16]. Таким образом

щелочная фосфатаза участвует в образовании костной ткани.

Щелочная фосфатаза – известный маркер метаболизма костной ткани, наряду с остеокальцином и С-концевыми телопептидами. Она также служит маркером мощности дифференцировки остеобластов.

В ряде экспериментальных исследований щелочная фосфатаза продемонстрировала функцию биологического маркера состояния СКХ. В модели ОА наряду с субхондральным склерозом отмечали повышение ее сывороточного уровня, в то время как лечение экспериментальных животных бисфосфонатами изменяло течение ОА и сопровождалось снижением уровня этого фермента [4]. Ремоделирование СКХ сочетается с активацией щелочной фосфатазы, экспрессией RANKL и металлопротеиназ, снижением площади костных трабекул и ростом остеоцитов [6].

Щелочная фосфатаза принимает участие в дезорганизации суставного хряща при взаимодействии хондроцитов с внешними факторами повреждения. В эксперименте на морских свинках с пересечением передней крестообразной связки в хряще достоверно повышался тканевый уровень щелочной фосфатазы, что сочеталось с его микрокристаллизацией [12]. Очевидно, по мере гипертрофической дифференцировки хондроциты инициируют реализацию гена этого фермента, повторяя сценарий минерализации костной ткани и обуславливая феномен микрокристаллического стресса суставного хряща [2, 3]. Эти данные свидетельствуют о том, что щелочная фосфатаза принимает активное участие в реорганизации СКХ и суставного хряща при ОА, что также позволяет использовать ее в качестве биологического маркера.

Остеокальцин – маркер регенерации костной ткани, реализуемый в том числе в субхондральной кости. Экспрессия гена остеокальцина происходит в остеобластах в постпролиферативную фазу за счет ацетилирования гистонов H3 и H4 в локусе RUNX2. Было показано, что уровень этого белка в сыворотке крови возрастал у морских свинок линии Hartley, отличающихся развитием спонтанного ОА, что сопровождалось деградацией суставного хряща и ремоделированием СКХ. Также показано, что остеокальцин отражает биологические синтетические резервы остеобластов СКХ и может быть использован для контроля эффективности фармакологического воздействия на костную и хрящевую ткань [19]. Так, норадrenalин в эксперименте инициировал снижение экспрессии мезинхимальными стволовыми клетками субхондральной кости остеокальцина и мРНК коллагена I типа и увеличение экспрессии RANKL и соотношения RANKL/остеопротегерин, что сопровождалось субхондральным склерозом и деградацией хряща [21]. Деградация суставного хряща происходила путем переходной остеобластической перестройки хондроцитов, принимающих участие в формировании остеоцитов и активно экспрессирующих остеокальцин.

Убедительно доказана роль лептина в деградации СКХ и суставного хряща, маркером этого взаимодействия здесь также выступает остеокальцин. Повышенная экспрессия остеокальцина, щелочной фосфатазы и коллагена I типа ассоциирована с избыточным влиянием лептина на остеобласты при ОА. Ингибирование активности лептина приводило к снижению уровней остеокальцина и других маркеров дифференциации остеобластов [27]. Эти данные свидетельствуют о существовании маркеров обратной связи взаимодействия СКХ с внешними факторами патогенеза ОА.

При воздействии активированного глюкозамина определяется активация остеокальцина и депрессия активатора Nf-κB (RANKL), что вызывает ускорение дифференцировки и пролиферации остеобластов СКХ [28]. При этом продуцировать остеокальцин могут только остеобласты, вступившие в контакт с глюкозамином на заключительных этапах дифференцировки (при этом авторы не приводят данных об активации минерализации остеогенного матрикса после взаимодействия остеокальцина и глюкозамина) [20].

Отличительной чертой ОА считаются большое количество остеокальцина и низкий уровень минерализации околоклеточного матрикса остеобластами (в отличие от нормальной субхондральной кости). Этот феномен объясняется, с одной стороны, увеличенной экспрессией фибриллярных белков, отличающихся низкой минерализационной активностью и, с другой стороны, остановкой дифференциации остеобласта до момента возможности минерализовать матрикс. Остеокальцин также представляет интерес с точки зрения понимания процессов, происходящих в СКХ на ранних стадиях ремоделирования, и может быть использован в качестве независимого маркера эффективности фармакологических влияний. Низкая минеральная активность остеобластов и высокий уровень остеокальцина, вероятно, играют важную роль в ремоделировании СКХ при ОА.

Кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, оказывает выраженное антирезорбтивное влияние на костную ткань [38]. Эффект здесь достигается путем связывания кальцитонина с рецепторами, расположенными на остеобластах и других клетках, где он выполняет свои биологические функции. Фундаментальная роль кальцитонина заключается в активном участии в процессе роста трубчатых костей, что отражается в высоких сывороточных уровнях этого пептида у новорожденных и в течение первых лет жизни [5].

Связывание кальцитонина с рецептором, относящимся к семейству G-белков, активирует последовательно аденилатциклазу, циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу A и фосфолипазу C [38]. Этот процесс, с одной стороны, стимулирует остеобласты, приводя к более интенсивному образованию костного

матрикса, с другой стороны – способствует угнетению деятельности остеокластов [22].

В последнее время внимание исследователей привлекло положительное влияние кальцитонина на хондроциты и остеокласты при ОА. Метаболическая протекция СХК достигается так же как и в других тканях путем взаимодействия кальцитонина с рецептором, последующей активацией аденилатциклазы и увеличением выработки циклического аденозинмонофосфата [26]. Был доказан анаболический эффект кальцитонина на хондроциты, сопровождающийся существенным снижением активности металлопротеиназ хрящевого матрикса и увеличением экспрессии агрекана и коллагена II типа [10]. В других исследованиях кальцитонин продемонстрировал свойство стимулировать созревание и гипертрофическую дифференцировку хондроцитов суставного хряща [8]. Многочисленные экспериментальные исследования позволили установить двойное терапевтическое влияние кальцитонина, реализуемое через остеопротективный и хондропротективный эффекты.

Гистоморфометрическое исследование Н.А. Papatou et al. [31] показало, что кальцитонин предотвращает развитие ОА, путем увеличения толщины суставного хряща и уменьшения величины остеофитов. Хотя Z. Lin et al. [25] продемонстрировали, что хондроциты человека не имеют рецепторов к кальцитонину, и тем самым описанный эффект активации циклического аденозинмонофосфата, возможно, реализуется за счет первичного влияния этого гормона на СХК. Данные, полученные указанными авторами, подтвердили результаты исследования, согласно которым у трансгенных мышей линии C57BL/6 в модели ОА кальцитонин оказывал непосредственное положительное действие на СКХ (увеличение трабекулярного объема на 300 % за 12 месяцев) и обеспечивал тем самым защиту суставного хряща от деградации [40].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что кальцитонин – активный компонент патогенеза ОА, реализующий свои эффекты на уровне субхондрального ремоделирования, а также вызывающий деградацию суставного хряща. Он продемонстрировал терапевтическое воздействие на животных и культуры клеток, и может быть назван потенциальным биологическим маркером ОА.

Выводы

Ключевой задачей изучения ОА является поиск маркеров ранних стадий заболевания. Вполне предсказуемо, что целью маркирования в дебюте патогенеза остеоартроза становится субхондральная кость. Исследования в этой области позволили выявить фундаментальных участников формирования субхондрального склероза, а также наметить пути терапевтических интервенций.

Анализ литературы дает возможность предположить важное диагностическое значение целого ряда биологических субстанций, среди которых наибольший

интерес представляют остеокальцин, кальцитонин, продукты деградации фибриллярных белков костного и хрящевого матрикса и холекальциферол. Перспективным видится исследование диагностической значимости описанных биологических маркеров, что в значительной степени будет способствовать расширению диагностического и прогностического инструментария и позволит более подробно оценивать неоднородную популяцию больных ОА.

Работа выполнена в рамках внутривузовского гранта Тихоокеанского государственного медицинского университета (61-ОД-2016).

Литература

1. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. Прил. 2. С. 31–37.
2. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Петрикеева Т.Ю. [и др.]. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости // Научно-практическая ревматология. 2012. № 5. С. 37–41.
3. Кабалык М.А., Дубиков А.И., Петрикеева Т.Ю. [и др.]. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 70–74.
4. Agnello K.A., Trumble T.N., Chambers J.N. [et al.]. Effects of zoledronate on markers of bone metabolism and subchondral bone mineral density in dogs with experimentally induced cruciate-deficient osteoarthritis // Am. J. Vet. Res. 2005. Vol. 66, No. 9. P. 1487–1495.
5. Austin L.A., Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. No. 5. P. 269–278.
6. Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. [et al.]. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12, No. 4. P. 152.
7. Bouvard B., Abed E., Yéléhé-Okouma M. [et al.]. Hypoxia and vitamin D differently contribute to leptin and dickkopf-related protein 2 production in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16, No. 5. P. 459.
8. Burch W.M. Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro // Endocrinology. 1984. Vol. 114, No. 4. P. 1196–1202.
9. Cantatore F.P., Corrado A., Grano M. [et al.]. Osteocalcin synthesis by human osteoblasts from normal and osteoarthritic bone after vitamin D₃ stimulation // Clin. Rheumatol. 2004. Vol. 23, No. 6. P. 490–495.
10. Cheng T., Zhang L., Fu X. [et al.]. The potential protective effects of calcitonin involved in coordinating chondrocyte response, extracellular matrix, and subchondral trabecular bone in experimental osteoarthritis // Connect Tissue Res. 2013. Vol. 54, No. 2. P. 139–146.
11. Davis C.R., Karl J., Granell R. [et al.]. Can biochemical markers serve as surrogates for imaging in knee osteoarthritis? // Arthritis Rheum. 2005. No. 56. P. 4038–4047.
12. Du G., Zhan H., Ding D. [et al.]. Abnormal mechanical loading induces cartilage degeneration by accelerating meniscus hypertrophy and mineralization after ACL injuries in vivo // Am. J. Sports Med. 2016. Vol. 44, No. 3. P. 652–663.
13. Fu X., Wang W., Zhang L. Progress of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on normal and osteoarthritic cartilages // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2011. Vol. 25, No. 3. P. 299–302.
14. Garnero P., Rousseau J.C., Delmas P.D. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases // Arthritis Rheum. 2000. No. 43. P. 953–968.
15. Grethen E., McClintock R., Gupta C.E. [et al.]. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity // J. Clin. Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96, No. 5. P. 1320–1326.

16. Hesse L., Johnson K.A., Anderson H.C. [et al.]. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99, No. 14. P. 9445–9449.
17. Hilal G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. [et al.]. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype *in vitro*: possible role in subchondral bone sclerosis // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41, No. 5. P. 891–899.
18. Hilal G., Massicotte F., Martel-Pelletier J. [et al.]. Endogenous prostaglandin E₂ and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16, No. 4. P. 713–721.
19. Huh J.E., Seo D.M., Baek Y.H. [et al.]. Biphasic positive effect of formononetin on metabolic activity of human normal and osteoarthritic subchondral osteoblasts // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10, No. 4. P. 500–507.
20. Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation // Int. J. Mol. Med. 2011. Vol. 28, No. 3. P. 373–379.
21. Jiao K., Niu L., Xu X. [et al.]. Norepinephrine regulates condylar bone loss via comorbid factors // J. Dent. Res. 2015. Vol. 94, No. 6. P. 813–820.
22. Karsdal M.A., Byrjalsen I., Bay-Jensen A.C. [et al.]. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis – the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, body mass index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation // BMC Musculoskelet. Disord. 2010. Vol. 17, No. 11. P. 125.
23. Kudo S., Mizuta H., Takagi K., Hiraki Y. Cartilaginous repair of full-thickness articular cartilage defects is induced by the intermittent activation of PTH/PTHrP signaling // Osteoarthritis Cartilage. 2011. Vol. 19, No. 7. P. 886–894.
24. Laroche M., Nigon D., Gennero I. [et al.]. Vitamin D deficiency prediction by patient questionnaire and secondary hyperparathyroidism in a cohort of 526 healthy subjects in their fifties // Presse. Med. 2015. Vol. 44, No. 7–8. P. 283–290.
25. Lin Z., Pavlos N.J., Cake M.A. [et al.]. Evidence that human cartilage and chondrocytes do not express calcitonin receptor // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16, No. 4. P. 450–457.
26. Malemud C.J., Papay R.S., Hering T.M. Forskolin stimulates aggrexin gene expression in cultured bovine chondrocytes // Am. J. Ther. 1996. Vol. 3, No. 2. P. 120–128.
27. Mutabaruka M.S., Aoulad A.M., Delalandre A. [et al.]. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12, No. 1. P. 20.
28. Nagaoka I., Igarashi M., Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances // Adv. Food. Nutr. Res. 2012. No. 65. P. 337–352.
29. Nieden N.I., Kempka G., Ahr H.J. In vitro differentiation of embryonic stem cells into mineralized osteoblasts // Differentiation. 2003. Vol. 71, No. 1. P. 18–27.
30. Orth P., Cucchiari M., Zurakowski D. [et al.]. Parathyroid hormone [1–34] improves articular cartilage surface architecture and integration and subchondral bone reconstitution in osteochondral defects in vivo // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21, No. 4. P. 614–624.
31. Papaioannou N.A., Triantafyllou I.K., Khaldi L. [et al.]. Effect of calcitonin in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. A histomorphometric study // Osteoarthritis Cartilage. 2007. Vol. 15, No. 4. P. 386–395.
32. Pérez-López F.R. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update // Maturitas. 2007. Vol. 58, No. 2. P. 117–137.
33. Ravn P., Hosking D., Thompson D. [et al.]. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. No. 84. P. 2363–2368.
34. Richette P., Roux C. Impact of treatments for osteoporosis on cartilage biomarkers in humans // Osteoporos. Int. 2012. No. 23, Suppl. 8. P. 877–880.
35. Sanchez C., Deberg M.A., Bellahcène A. [et al.]. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58, No. 2. P. 442–455.
36. Sanchez C., Deberg M.A., Piccardi N. [et al.]. Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocyte // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13, No. 11. P. 988–997.
37. Schaller S., Henriksen K., Hoegh-Andersen P. [et al.]. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? // Assay. Drug. Dev. Technol. 2005. No. 3. P. 553–580.
38. Sexton P.M., Findlay D.M., Martin T.J. Calcitonin // Curr. Med. Chem. 1999. Vol. 6, No. 11. P. 1067–1093.
39. Shen M., Luo Y., Niu Y. [et al.]. 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines // Bone. 2013. Vol. 55, No. 2. P. 400–409.
40. Sondergaard B.C., Catala-Lehnen P., Huebner A.K. [et al.]. Mice over-expressing salmon calcitonin have strongly attenuated osteoarthritic histopathological changes after destabilization of the medial meniscus // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20, No. 2. P. 136–143.
41. Sondergaard B.C., Henriksen K., Wulf H. [et al.]. Relative contribution of matrix metalloprotease and cysteine protease activities to cytokine-stimulated articular cartilage degradation // Osteoarthritis Cartilage. 2006. Vol. 14. P. 738–748.
42. Streich N.A., Zimmermann D., Schmitt H., Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency // Int. Orthop. 2011. Vol. 35, No. 11. P. 1633–1637.
43. Yu S.P., Hunter D.J. Managing osteoarthritis // Aust. Prescr. 2015. Vol. 38, No. 4. P. 115–119.
44. Zhang F.F., Driban J.B., Lo G.H. [et al.]. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis // J. Nutr. 2014. Vol. 144, No. 12. P. 2002–2008.

Поступила в редакцию 14.05.2016.

BIOMARKERS OF SUBCHONDRAL BONE REMODELING IN OSTEOARTHRITIS

M.A. Kabalyk

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Osteoarthritis – the most widespread and socially significant diseases of the musculoskeletal system, the main problem is the lack of treatment which diagnostic and prognostic markers of early stages of the disease. The purpose of this review is an analysis of biomarker degradation of the subchondral bone in osteoarthritis. The article reviews subphenotypic molecules – cholecalciferol and parathyroid hormone, and biological substances produced by osteoblasts at various stages of bone differentiation. The review of the literature suggests an important diagnostic value of a variety of biological substances in osteoarthritis, among which the most interesting are osteocalcin, calcitonin, fibrillar protein degradation products of bone and cartilage matrix, cholecalciferol. It appears promising study the diagnostic value of biomarkers disclosed that a significant degree will contribute to the expansion of the diagnostic and prognostic tools, and allow more detailed assessment of a heterogeneous population of patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoblasts, collagen, bone remodeling, articular cartilage.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p. 37–41.