

КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ ТА ОПЕРАТИВНА ХІРУРГІЯ

Том 17, № 3 (65)
2018

Науково-практичний медичний журнал
Видається 4 рази на рік
Заснований в квітні 2002 року

Головний редактор
Слободян О.М.

Почесний головний редактор
Ахтемійчук Ю.Т.

**Перший заступник
головного редактора**
Іващук О.І.

**Заступники головного
редактора**
Чайковський Ю.Б.
Проняєв Д.В.

Відповідальний секретар
Товкач Ю.В.

Секретар
Наварчук Н.М.

Редакційна колегія
Білоокий В.В.

Боднар Б.М.

Булик Р.С.

Власов В.В.

Давиденко І.С.

Іфтодій А.Г.

Кривецький В.В.

Макар Б.Г.

Олійник І.Ю.

Полянський І.Ю.

Федорук О.С.

Хмара Т.В.

Засновник і видавець: ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"
Адреса редакції: 58002, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна

URL: <http://kaos.bsmu.edu.ua/>;
E-mail: cas@bsmu.edu.ua



РЕДАКЦІЙНА РАДА

Андергубер Ф. (Грац, Австрія), Білаш С.М. (Полтава), Вовк Ю.М. (Рубіжне), Вовк О.Ю. (Харків), Волков К.С. (Тернопіль), Гнатюк М.С. (Тернопіль), Головацький А.С. (Ужгород), Гумінський Ю.Й. (Вінниця), Гунас І.В. (Вінниця), Дуденко В.Г. (Харків), Катеренюк І.М. (Кишинів, Молдова), Костюк Г.Я. (Вінниця), Кошарний В.В. (Дніпро), Кривко Ю.Я. (Львів), Лук'янцева Г.В. (Київ), Масна З.З. (Львів), Матешук-Вацеба Л.Р. (Львів), Небесна З.М. (Тернопіль), Неделку А. (Яси, Румунія), Околокулак Є.С. (Гродно, Білорусь), Пастухова В.А. (Київ), Півторак В.І. (Вінниця), Пикалюк В.С. (Луцьк), Попадинець О.Г. (Івано-Франківськ), Попов О.Г. (Одеса), Попович Ю.І. (Івано-Франківськ), Ромасв С.М. (Харків), Росці П. (Рим, Італія), Савва А. (Яси, Румунія), Сікора В.З. (Суми), Суман С.П. (Кишинів, Молдова), Топор Б.М. (Кишинів, Молдова), Федонюк Л.Я. (Тернопіль), Філіпоу Ф. (Бухарест, Румунія), Черкасов В.Г. (Київ), Черно В.С. (Миколаїв), Шепітько В.І. (Полтава), Шкодівський М.І. (Сімферополь)

EDITORIAL COUNCIL

Friedrich Anderhuber (Graz, Austria), Anca Sava (Yassy, Romania), Alin Nedelcu (Yassy, Romania), Florin Filipoiu (Bucureshti, Romania), Pellegrino Rossi (Roma, Italy), Suman Serghai (Kishinev, Moldova), Bilash S.M (Poltava), Vovk Yu.M. (Rubizhne), Vovk O.Yu. (Kharkiv), Volkov K.S. (Ternopil), Gnatyuk MS (Ternopil), Golovatsky A.C. (Uzhgorod), Guminsky Yu.Y. (Vinnitsa), Gunas I.V. (Vinnitsya), Dudenko V.G. (Kharkiv), Kateryenyuk I.M. (Kishinev, Moldova), Kostiuk G.Ya. (Vinnitsia), Kosharnyi V.V. (Dnipro), Krivko Yu.Ya. (Lviv), Lukyantseva G.V. (Kiev), Masna Z.Z. (Lviv), Mateshuk-Vatseba L.R. (Lviv), Nebesna Z.M. (Ternopil), Okolokulak E.S. (Grodno, Belarus), Pastukhova V.A. (Kiev), Pivtorak V.I. (Vinnitsia), Pikalyuk V.S. (Luts'k), Popadynets O.H. (Ivano-Frankivsk), Popov O.G. (Odessa), Popovich Yu.I. (Ivano-Frankivsk), Romany S.M. (Kharkiv), Sikora V.Z. (Sumy), Topor B.M. (Chisinau, Moldova), Fedonyuk L.Ya. (Ternopil), Cherkasov V.G. (Kiev), Chernov V.C. (Nikolaev), Shepitko V.I. (Poltava), Shkodivskyj M.I. (Simferopol)

**Свідоцтво про державну реєстрацію –
серія КВ № 6031 від 05.04.2002 р.**

Журнал включений до баз даних:

ВІНІТІ Російської академії наук, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, International Committee of Medical Journal Editors, Open Access Infrastructure for Research in Europe, WorldCat, Наукова періодика України

**Журнал "Клінічна анатомія та оперативна хірургія" –
наукове фахове видання України**

**(Постанова президії ВАК України від 14.10.2009 р., № 1-05/4), перереєстровано наказом
Міністерства освіти і науки України від 29 грудня 2014 року № 1528 щодо включення
до переліку наукових фахових видань України**

**Рекомендовано вченою радою ВДНЗ України
"Буковинський державний медичний університет
(протокол № 1 від 28.08.2018 року)**

ISSN 1727-0847
Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Print)
Clinical anatomy and operative surgery

ISSN 1993-5897
Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Online)
Kliničeskaâ anatomiâ i operativnaâ hirurgiâ

© Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2018

О.М. Слободян, Л.П. Лаврів, Л.Я. Лопушняк*, А.В. Бамбуляк, О.М. Бойчук***

*Кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О.М. Слободян), *анатомії людини імені М.Г. Туркевича (зав. – проф. В.В. Кривецький), **хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (зав. – д.мед.н. Н.Б. Кузняк) Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ МІЖКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ПРОЦЕСІ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ

Резюме. Кістки не є інертними структурами всередині людського тіла; вони динамічно та з високою пластичністю реагують на екзо- та ендogenous чинники зміною свого складу, структури, характеристик міцності тощо. Цей процес скелетних змін, відомий як ремоделювання кістки, забезпечує структурну цілісність кісткової системи та метаболічно сприяє балансу кальцію і фосфору; ремоделювання спричиняє резорбцію старої або пошкодженої кістки з подальшим формуванням нового кісткового матеріалу. Кісткові морфогенетичні білки (BMP, bone morphogenetic protein) – це група морфогенетичних сигнальних факторів росту (також відомі як цитокіни), спочатку були описані як молекули, що стимулюють формування ендохондріальної кісткової тканини. Остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) – представник суперродини розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та відноситься до секреторних низькомолекулярних глікопротеїнів, трансмембранні рецептори до яких розташовані на поверхні остеобластів, імунних клітинах і попередниках остеокластів. Трансформуючий фактор росту- β_1 (TGF β_1) – представник цитокінів білкової природи, який виділяється у міжклітинний матрикс клітинами кісткової тканини, а також макрофагами, та контролює життєвий цикл клітин остеїдного ряду, а саме – їх проліферацію, клітинне диференціювання та функціональну активність. Склеростін (СКС) виробляється тільки остеоцитами, мінералізованими гіпертрофованими хондроцитами і цементоцитами (дентальними клітинами); СКС є компонентом родини глікопротеїнів DAN (differential screening-selected gene aberrant in neuroblastoma – диференційовані скринінг-селективні аберантні гени нейробластоми).

Ключові слова: кістка; будова; ремоделювання; білки.

Кістки не є інертними структурами всередині людського тіла, вони динамічно та з високою пластичністю реагують на екзо- та ендogenous чинники зміною свого складу, структури, характеристик міцності тощо [1]. Цей процес скелетних змін, відомий як ремоделювання кістки, забезпечує структурну цілісність кісткової системи та метаболічно сприяє балансу кальцію і фосфору; ремоделювання спричиняє резорбцію старої або пошкодженої кістки з подальшим формуванням нового кісткового матеріалу [2, 3].

Як відомо, відповідальними за фази резорбції та мінералізації кісткового ремоделювання є, насамперед, дві клітинні лінії – остеокластів і остеобластів, проте в цьому процесі певне місце належить також остеоцитам [4]. Функціональна активність цих клітин, особливо остеокластів, прямо або опосередковано залежить від гормональних та нервових сигналів.

Припущення про те, що між остеобластами та остеокластами існують поєднання взаємодії щодо процесів формування та резорбції кістки, існувало багато років тому, і лише нещодавно молекулярним підґрунтям для підтвердження цієї парадигми стало відкриття одночасно декількох білкових неколагенових регуляторів кісткового ремоделювання (кісткових морфогенетичних білків, остеопротегерину (OPG) та його спорідненого ліганда (OPG-L), склеростину, семафорин-плексинової системи, Wnt-сигналізації, SLIT3 тощо), які забезпечують ауто- та паракринні шляхи міжклітинної сигналізації [5].

Кісткові морфогенетичні білки (BMP, bone morphogenetic protein) – це група морфогенетичних сигнальних факторів росту (також відомі як цитокіни), спочатку описані як молекули, що стимулюють формування ендохондріальної кісткової тканини. Пізніше виявлено, що BMP здатні регу-

лювати різноманітні клітинні процеси, які містять проліферацію, диференціювання, апоптоз, хемотаксис, ангиогенез і продукцію позаклітинного матриксу в багатьох клітинах та тканинах, у тому числі й у шкірі [6].

Дані сучасних генетичних та біохімічних досліджень засвідчують, що BMP тісно взаємодіють з представниками інших родин (Wnt, Shh, TGF- β , EGF, FGF, Notch, neurotrophins), у такий спосіб забезпечується точна регуляція важливіших біологічних процесів у клітині. Важливість BMP спричинено тим, що порушення їх роботи пов'язані з численними патологіями. Особливо часто порушення регуляції сигнальної системи BMP виявляються при ракових захворюваннях.

Відомі понад 20 білків підродино BMP, що мають загальну структуру і функціонують за типом біологічно активних гомо- чи гетеродімерів, взаємодіючих зі специфічними BMP-рецепторами (BMPRs). У процесі міжклітинних взаємодій у кістковій тканині особливо важливими представляються BMP2 (впливає на морфогенез хрящової та кісткової тканини – стимулюють диференціювання остеобластів), BMP3 (позитивно діє на утворення кісткової тканини), BMP7 (активує диференціювання остеобластів, стимулює утворення SMAD1), а також BMP8a (бере участь у розвитку кістки і хряща) [7].

BMP впливають на клітини через специфічні рецептори на їх поверхні, які називаються BMP-рецептори (BMPRs). Сигнальні шляхи, що містять BMP, BMPR і SMAD, відіграють важливу роль в розвитку серця, центральної нервової системи і хряща, а також в постнатальному розвитку кістки. Мутації в генах BMP і їх інгібітори зумовлюють ряд хвороб людини, в тому числі і скелету. BMP тепер виробляють за допомогою методів генної інженерії. Вони знайшли своє застосування в регенераційній медицині для стимуляції процесів регенерації. BMP вводять у кістковий імплантат, звідки він поступово надходить до місця перелому для поліпшення остеогенезу [8].

Остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) – представник суперродино розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та відноситься до секреторних низькомолекулярних глікопротеїнів, трансмембранні рецептори до яких розташовані на поверхні остеобластів, імунних клітинах і попередниках остеокластів. Молекула OPG складається із 401 амінокислотного залишку та 7 структурних доменів; домени 1–4 опосередковують інгібування остеокластогенезу, а домени 5 і 6 виявляють проапоптотичний потенціал. Головна фізіологічна роль OPG полягає у регулю-

ванні остеокластичної резорбції кісткової тканини, яка реалізується після взаємозв'язку молекули OPG зі специфічним мембранним рецептором, необхідним для подальшої активації RANKL (receptor for receptor activator of nuclear factor κ B ligand – рецепторного ліганда ядерного фактора транскрипції каппа B) і TRAIL (tumor necrosis factor – related apoptosis inducing ligand – ФНП- α залежного ліганда, що індукує апоптоз) [9].

Остеопротегерин виступає в ролі медіатора, опосередковуючи вплив гормонів і цитокінів на різні ланки кісткового ремоделювання. Зокрема, функціональність мРНК остеопротегерина пригнічується стимуляторами остеокластогенезу, як-от 1,25(OH) D_3 , простагландин E_2 , інтерлейкін-1 і паратгормон. Натомість кісткові морфогенетичні білки, естрогени, трансформуючий фактор росту (TGF)- β 1, сприяють посиленню експресії мРНК остеопротегерина.

RANKL експресується на поверхні остеобластів, Т-лімфоцитів і необхідний для активації RANK (receptor for receptor activator of nuclear factor κ B). Функція останнього реалізується через експресію на клітинах, які опосередковують остеокластичну резорбцію кісткової тканини, як-от остеокласти, моноцити, макрофаги, дендритичні клітини. Результатом взаємодії RANKL з RANK є активація внутрішньоклітинного ядерного фактора транскрипції κ B, транслокації його в ядро для ініціації транскрипції та диференціації остеокластів [9]. Окрім цього, RANKL активує анти-апоптозну кіназу АКТ/ПКВ через комплекс Src-кінази і фактора TRAF6 і, отже, відіграє важливу роль в регуляції апоптозу.

OPG виступає у якості субстрату для RANKL, конкуруючи з RANK, і пригнічує взаємодію останніх. Наслідком цього є припинення проліферації та диференціації остеокластів, зниження інтенсивності остеокластичної резорбції кісткової тканини. Цей перехресний механізм також є кінцевою ланкою для активації декількох кальціотропних гормонів і цитокінів (гормональна форма вітаміну D_3 , паратиреоїдного гормону, естрогенів, простагландину E_2 , інтерлейкінів і ФНП- α) [10]. На разі остеопротегерин активно використовують як ефективний терапевтичний агент для лікування остеопорозу.

Трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF β 1) – представник цитокінів білкової природи, який виділяється у міжклітинний матрикс клітинами кісткової тканини, а також макрофагами, та контролює життєвий цикл клітин остеїдного ряду, а саме: їх проліферацію, клітинне диференціювання та функціональну активність. TGF β 1 сти-

мулює посилення проліферації і синтезу колагену *in vitro*, виступає як стимулятор процесів репаративної регенерації кісток скелета за їх умов травматичного пошкодження. За посиленням остеокластичної резорбції TGFβ1 активує диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин за хондробластичним і остеобластичним типами.

Механізм дії TGFβ1 полягає в активації специфічних TGFβ1-рецепторів другого типу (TβRII), наслідком чого є процес фосфорилування рецептор-асоційованих білків Smad із подальшою транскрипцією цільових генів [11].

Склеростин (СКС) виробляється тільки остеоцитами, мінералізованими гіпертрофованими хондроцитами і цементоцитами (дентальними клітинами); СКС є компонентом родини глікопротеїнів DAN (differential screening-selected gene aberrant in neuroblastoma – диференційовані скринінг-селективні аберантні гени нейробластоми) [5, 12]. Вони охоплюють групу антагоністів активності кісткових морфогенетичних білків. Слід зазначити, що СКС не зараховують до класичних антагоністів BMP. Ген, що кодує білок склеростин, має назву SOST та локалізується у хромосомі 17q12-21 [13].

За даними D.G. Winkler і співавт. [14], СКС пригнічує BMP-індуковане фосфорилування Smad-білків (посередники BMP-сигналу). Однак в більш пізньому дослідженні R.L. van Bezooijen і співавт. ці дані не підтвердилися. Вони довели, що СКС зв'язується з рецептором ліпопротеїнів дуже низької щільності 5 (LRP5; основний мембранозв'язаний кофактор Wnt-сигнального шляху), а також тісно взаємодіє з корецептором LRP6 і таким чином може пригнічувати цю сигнальну систему, необхідну для регуляції функції остеобластів. Продукти активації Wnt-сигнального шляху потрібні для BMP-індукованої активації кісткової лужної фосфатази в декількох клітинних лініях остеобластів. Отже, СКС надає опосередкований вплив на BMP-стимульоване утворення кісткової тканини та виступає як негативний регулятор остеобластогенезу [15].

Деякі локальні і системні чинники можуть регулювати експресію СКС остеоцитами. Наприклад, переривчасте введення рекомбінантного терипаратиду (Human PTH (1-34) – людський паратгормон 1-34 (ПТГ)) викликає анаболічний ефект, а безперервне введення ПТГ (1-34) характеризується, в основному, катаболічною дією, оскільки водночас активність процесу резорбції кістки вища, ніж активність ПТГ-індукованого остеобластогенезу. Слід зазначити, що як в разі переривчастої терапії, так і за постійним введенням ПТГ

(1-34) пригальмовувалась експресія СКС в остеоцитах [16]. Окрім того, проведені експерименти на тваринах, а потім і перші клінічні дослідження з переривчастого введення ПТГ (1-34) підтвердили гіпотезу про те, що він надає анаболічний ефект на кісткову тканину за рахунок пригнічення експресії СКС, а отже посилення остеобластогенезу [17].

З 2002 р. ПТГ (1-34) під назвою «терипаратид» («Форстео») дозволений до використання в США як препарат для лікування остеопорозу. До 2005 р. понад 205 тис. пацієнтів отримали лікування переривчастими дозами терипаратиду, водночас небажані реакції у вигляді підвищення концентрації кальцію у плазмі регулювалися відповідною зміною споживання як кальцію, так і вітаміну D [12]. У 2010 р. група дослідників спостерігала прискорення репарації переломів дистального відділу променевої кістки у жінок у постменопаузі за умов застосування звичайних доз терипаратиду [18]. Отже, ПТГ є інгібітором експресії гена SOST, що зумовлює потужний анаболічний ефект терипаратиду. Окрім ПТГ, важливе місце в регуляції експресії СКС відіграють естрогени як у жінок, так й у чоловіків. Рівень циркулюючого СКС, а отже і експресія його остеоцитами, знижується під впливом естрогенів у осіб обох статей [19].

Характер впливу глюкокортикоїдів (ГК) на експресію гена SOST залежить від експериментальних моделей. *In vitro* дексаметазон пригнічує експресію SOST, тоді як *in vivo* введення мишам преднізолону супроводжувалося її підвищенням у великоомілковій кістці. Отримані дані дали підставу припустити, що під впливом ГК (введених в організм або що містяться в надлишковій концентрації ендогенних ГК при хворобі/синдромі Кушинга) експресія СКС збільшується, а отже активність остеобластогенезу, асоційованого з Wnt-класичним сигнальним шляхом, знижується і розвивається так званий стероїдний остеопороз. У зв'язку з цим, застосування анаболічної терапії при лікуванні ГК-індукованого остеопорозу чимало фахівців вважають надзвичайно перспективним [20].

Інгібування СКС призводить до значної активації процесів кісткового формування, підвищує кісткову щільність і міцність, водночас мало впливаючи на процес резорбції кісткової тканини. Бісфосфонати (алендронат, резидронат і ібандронат) та кальцитонін не чинили істотного впливу на експресію СКС, за помітним зниженням звичайних маркерів кісткової резорбції [21]. Загалом результати досліджень показують, що експресія

СКС підвищується в літньому віці як у чоловіків, так і у жінок, що, можливо, пов'язано з віковим зниженням утворення кісткової тканини; слабо корелює з маркерами кісткового метаболізму і не змінюється під впливом терапії, спрямованої на пригнічення процесу кісткової резорбції.

Семафорин-плексинова система. Останнім часом відкриття нових регуляторів міжклітинних взаємодій між остеобластами і остеокластами розширили розуміння особливостей не тільки кісткового метаболізму, а й дозволили поглибити наявний масив знань щодо механізмів кісткового ремоделювання. Одними з таких нещодавно відкритих молекул-регуляторів стали семафорини (Semaphorin) і їх рецептори – плексини (Plexin) [22].

Семафорини утворюють родину філогенетично консервативних молекул з 8 основних класів секреторних і трансмембранних білків, які відіграють роль репелентів у хемотаксичних сигнальних процесах аксонального наведення [23]. Ці білки-регулятори беруть участь у механізмах росту, розвитку і функціонування клітин нервової, імунної, серцево-судинної, дихальної систем тощо [24].

Тепер, на цей час виділено дев'ять відомих плексинів, згрупованих відповідно до їх доменної структури, які демонструють різницю в рецепторному зв'язуванні і генерують різні ефекти залежно від типу рецептора і виду тканини [25].

Роль семафоринів не обмежується форматом нервової орієнтації. Зокрема, Semaphorin 4D (Sema4D), що є похідним остеокластів, впливає через мембранний рецептор Plexin-B1 на поверхні остеобластів, пригнічуючи функцію останніх і схилиючи баланс гомеостазу кістки у бік резорбції [26]. У мишей з Sema4D спостерігається остеосклеротичний фенотип [27], тому цей сигнальний шлях може становити потенційну мішень при лікуванні остеопору. На противагу цьому, надлишок Sema4D може призвести до посилення резорбції [28].

Семафорин 3В також сприяє остеокластогенезу і остеопенії на експериментальній моделі, а семафорин 3А надає остеозахисний ефект, пригнічуючи резорбцію кістки і стимулюючи кісткоутворення.

Negishi-Koga з співавт. продемонстрував, що остеокласти пригнічують утворення кістки, виробляючи Sema4D, який діє через свій рецептор Plexin-B1 на остеобласти через активацію шляху Sema4D-Plexin-B1-RhoA [27]. Одним з імовірних наслідків цього відкриття є значення інгібування Sema4D для зупинки остеопенії.

Wnt-сигналізація. Одним з ключових сигнальних шляхів, що контролює остеокластичну резорбцію кістки та остеобластичне формування кістки, є канонічна сигналізація Wnt [29]. Wnt-шлях регулює ембріональний ріст клітин, а також розвиток і диференціювання клітин в постембріональному періоді. Свою назву Wnt-шлях отримав від імені одного з лігандів, який активує дану сигналізацію в клітинах; аббревіатура походить від злиття назв двох генів – «Wg» + «Int». Прототип гена відкритий у дрозофіли, де мутація в гені Wg (wingless) придушувала розвиток крил. Гомологічний ген у хребетних – Int – пов'язаний з розвитком ракових пухлин [30].

Глікопротеїни Wnt – це родина секреторних сигнальних молекул, які беруть участь в координації поведінки клітин в організмі. Ці білки, відкриті ще на початку 80-х в якості маркерів багатьох видів ракових захворювань, виявилися ключовими регуляторами процесів регенерації та ремоделювання кісток, диференціювання стовбурових клітин та інших процесів, пов'язаних з морфогенезом клітини.

Механізми впливу Wnt на клітину визначаються двома класичними шляхами – канонічним і неканонічним. Канонічний (β -катенін-залежний) шлях контролює програми генної експресії, пов'язані з визначенням напряму розвитку клітини і морфогенезом тканин; неканонічний (β -катенін-незалежний) шлях регулює полярність клітини, стимулюючи реорганізацію цитоскелета та метаболізм кальцію [31].

В основі канонічного шляху Wnt-сигналізації в кістковій тканині лежить стабілізація цитоплазматичного білка β -катеніну. За відсутності сигналу β -катенін неактивний і швидко деградує. У випадку активації клітини через Wnt, останній зв'язується з поверхневими клітинними рецепторами, в якості яких виступає трансмембранний білок Фрайзлед (Frizzled, Fz) [32]. Наслідком цього є процес зниження деградації β -катеніну, який водночас накопичується в цитоплазмі і входить в ядро [33]. В ядрі β -катенін, захопивши ядерні білки BCL9 і пігопус (Pygopus), взаємодіє з білками TCF/LEF, перетворюючи їх у потужні активатори транскрипції [34]. TCF/LEF є багатофункціональними білками, що, виявляють здатність вибірково зв'язуватися з певними послідовностями ДНК і специфічними білками-активаторами, «приймають рішення», які з генів будуть активовані сигналом Wnt [35].

Слід зауважити, що Frizzled відносяться до родини рецепторів кальцитонін-ген-споріднених пептидів, за дослідження яких в 2012 році прису-

джена Нобелівська премія з хімії.

У роботах Koh J.M. [36] доведено, що білок **SLIT3**, який є секреторним похідним остеокластів, є новим регулятором міжклітинної взаємодії; він стимулює проліферацію остеобластів у місця ремоделювання кістки завдяки активації β -катенінового шляху. Аутокринна сигналізація **SLIT3** також інгібує резорбцію кістки, гальмуючи диференціацію преостеокластів. В експериментальних роботах показано, що тварини з відсутністю **SLIT3** або його рецептора **Robo1** демонструють остеопенічний фенотип з низьким утворенням кістки та високою її резорбцією.

Підводячи підсумок, слід зауважити, що складна система міжклітинної взаємодії остеобластів та остеоцитів не вичерпується зазначеними вище факторами. Тепер встановлено участь у синергічних перехресних реакціях кісткового ремоделювання центральних нейропептидів (наприклад, нейропептиду γ) і канабіноїдів [37], гепарину [38], продукту клітин окістя періостину [39], сульфиду вуглецю (H_2S) [40], поєднана комбінація впливів $IL-6$, $IL-1\beta$ і $TNF-\alpha$ тощо [41].

Відзначається також участь у процесах реконструкції та ремоделювання кісткової тканини кругових нелінійних РНК (circRNA), які безпосередньо беруть участь у кісткових шляхах сигналізації, утворюючи вісь circRNA-мікроРНК-мРНК [42]. Заслужує на увагу той факт, що функція мікроРНК може не обмежуватись межами власної клітини; відомо, що всередині екстраклітинних

везикул деякі мікроРНК (наприклад, miR-218 і miR-148a) опосередковують модуляцію диференціювання остеокластів під час резорбції кістки [43, 44].

Висновки. 1. Ремоделювання кістки забезпечує структурну цілісність кісткової системи та метаболічно сприяє балансу кальцію і фосфору, ремоделювання спричиняє резорбцію старої або пошкодженої кістки з подальшим формуванням нового кісткового матеріалу. 2. В основі кісткового ремоделювання виступають білкові неколагенові регулятори: кістковий морфогенетичний білок остеопротегерину (OPG) та його спорідненого ліганду (OPG-L), трансформуючий фактор росту- β_1 (TGF β_1), склеростин, семафорин-плексинова система, Wnt-сигналізація, **SLIT3** тощо, які забезпечують ауто- та паракринні шляхи міжклітинної сигналізації. 3. Складна система міжклітинної взаємодії остеобластів та остеоцитів не вичерпується зазначеними вище факторами. Встановлено участь у синергічних перехресних реакціях кісткового ремоделювання центральних нейропептидів (наприклад, нейропептиду γ) і канабіноїдів, гепарину, продукту клітин окістя періостину, сульфиду вуглецю (H_2S), поєднана комбінація впливів $IL-6$, $IL-1\beta$ і $TNF-\alpha$ тощо. Відзначається також участь у процесах реконструкції та ремоделювання кісткової тканини кругових нелінійних РНК (circRNA), які безпосередньо беруть участь у кісткових шляхах сигналізації, утворюючи вісь circRNA-мікроРНК-мРНК.

Список використаної літератури:

1. Пикалюк ВС, Кутя СА, Лузін ВІ, Мостовой СО, Шаймарданова ЛР, Шевчук ТЯ. Регенерація скелету. Роль системи крові й окремих факторів її перебігу. Сімферополь: АРІАЛ; 2011. 248 с.
2. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991-8. doi: 10.1242/jcs.063032
3. Бруско АТ, Гайко ГВ. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах. *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* 2014;2:5-8.
4. Яким'юк ДІ, Кривецький ВВ, Банул БЮ, Кривецький ІВ. Сучасні уявлення про ріст, розвиток та формоутворення кісткового скелета людини. *Буковинський медичний вісник.* 2013;17(2):181-5.
5. Chen H., Senda T, Kubo K.Y. The osteocyte plays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med Mol Morphol.* 2015;48(2):61-8. doi: 10.1007/s00795-015-0099-y
6. Biswas S, Li P, Wu H, Shafiqzaman Md, Murakami S, Schneider MH, et al. BMPRIA is required for osteogenic differentiation and RANKL expression in adult bone marrow mesenchymal stromal cells. *Sci Rep [Internet].* 2018[cited 2018 Sep 28];8(1):8475. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26820-8> doi: 10.1038/s41598-018-26820-8
7. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272-88. doi: 10.7150/ijbs.2929
8. Kempen DH, Creemers LB, Alblas J, Lu L, Verbout AJ, Yaszemski MJ, et al. Growth factor interaction in bone regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(6):551-66. doi: 10.1089/ten.teb.2010.0176
9. Березин АЕ, Кремзер АА. Остеопротегерин как потенциальный маркер васкулярного ремоделирования и сердечно-сосудистого риска. *Серце і судини.* 2013;1:108-14.

10. Пикалюк ВС, Мостовой СО. Современные представления о биологии и функции костной ткани. *Таврический медико-биологический вестник*. 2006;9(3-1):186-95.
11. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014;124(2):466-72. doi: 10.1172/JCI70050
12. Дыдыкина ИС, Веткова ЕС. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):296–301. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1505>
13. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(19):659–68.
14. van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, Hogendoorn PC, van der Wee-Pals L, Balemans W, et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. *J Dent Res*. 2009;88(6):569–74. doi: 10.1177/0022034509338340
15. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):19–28. doi: 10.1359/jbmr.061002
16. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018[cited 2018 Sep 19];8(8):pii:a031237. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/8/a031237.long> doi: 10.1101/cshperspect.a031237
17. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1991–7. doi: 10.1210/jc.2009-2283
18. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino A, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures per aspenberg. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):404–14. doi: 10.1359/jbmr.090731
19. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone and Miner Res*. 2011;26(1):27–34. doi: 10.1002/jbmr.128
20. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028–39. doi: 10.1056/NEJMoa071408
21. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5):2248–53. doi: 10.1210/jc.2010-0067
22. Hota PK, Buck M. Plexin structures are coming: opportunities for multilevel investigations of semaphorin guidance receptors, their cell signaling mechanisms, and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(22):3765–805. doi: 10.1007/s00018-012-1019-0
23. Bellon A, Luchino J, Haigh K, Rougon G, Haigh J, Chauvet S, et al. VEGFR2 (KDR/Flk1) signaling mediates axon growth in response to semaphorin 3E in the developing brain. *Neuron*. 2010;66(2):205–19. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.006
24. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J*. 2011;437(2):169–83. doi: 10.1042/BJ20110301
25. Ding JB, Oh WJ, Sabatini BL, Gu C. Semaphorin 3E-Plexin-D1 signaling controls pathway-specific synapse formation in the striatum. *Nat Neurosci*. 2011;15(2):215-23. doi: 10.1038/nn.3003
26. Yang Y, Buhamrah A, Schneider A, Lin YL, Zhou H, Bugshan A, et al. Semaphorin 4D Promotes Skeletal Metastasis in Breast Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2016[cited 2018 Oct 17];11(2):e0150151. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150151> doi: 10.1371/journal.pone.0150151
27. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med*. 2011;17(11):1473–80. doi: 10.1038/nm.2489
28. Basile JR, Castilho RM, Williams VP, Gutkind JS. Semaphorin 4D provides a link between axon guidance processes and tumor-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(24):9017–22. doi: 10.1073/pnas.0508825103
29. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(3):308-27. doi: 10.1177/0004563218759371

30. Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, Anton R, Hierholzer A, Del Valle I, et al. *Wnt/ β -Catenin Signaling Regulates Telomerase in Stem Cells and Cancer Cells*. *Science*. 2012;336(6088):1549–54. doi: 10.1126/science.1218370
31. Goodrich LV, Strutt D. *Principles of planar polarity in animal development*. *Development*. 2011;138(10):1877–92. doi: 10.1242/dev.054080
32. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. *Structural basis of Wnt recognition by Frizzled*. *Science*. 2012;337(6090):59–64. doi: 10.1126/science.1222879
33. Li VS, Nig SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, et al. *Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex*. *Cell*. 2012;149(6):1245–56. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.002
34. Chen HJ, Hsu LS, Shia YT, Lin MW, Lin CM. *The β -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ β -catenin signaling pathway*. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(9):1143–53. doi: 10.1016/j.bcp.2012.08.011
35. Niehrs C, Acebron SP. *Mitotic and mitogenic Wnt signalling*. *EMBO J*. 2012;31(12):2705–13. doi: 10.1038/emboj.2012.124
36. Koh JM. *Osteoclast-derived SLIT3 is a coupling factor linking bone resorption to bone formation*. *BMB Rep [Internet]*. 2018[cited 2018 Oct 17];51(6):263-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033072/pdf/bmb-51-263.pdf>
37. Niedźwiedzki T, Filipowska J. *Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system*. *J Mol Endocrinol [Internet]*. 2015[cited 2018 Sep 19];55(2):R23-36. Available from: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/55/2/R23.xml> doi: 10.1530/JME-15-0067
38. Nozawa S, Inubushi T, Irie F, Takigami I, Matsumoto K, Shimizu K, et al. *Osteoblastic heparan sulfate regulates osteoprotegerin function and bone mass*. *J CI Insight [Internet]*. 2018[cited 2018 Sep 28];3(3):pii:89624. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/89624> doi: 10.1172/jci.insight.89624
39. Duchamp de Lageneste O, Julien A, Abou-Khalil R, Frangi G, Carvalho C, Cagnard N, et al. *Periosteum contains skeletal stem cells with high bone regenerative potential controlled by Periostin*. *Nat Commun [Internet]*. 2018[cited 2018 Oct 17];9(1):773. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-03124-z.pdf> doi: 10.1038/s41467-018-03124-z
40. Mo S, Hua Y. *Cystathionine gamma lyase- H_2S contributes to osteoclastogenesis during bone remodeling-induced by mechanical loading*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;501(2):471-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.015
41. Blaschke M, Koepp R, Cortis J, Komrakova M, Schieker M, Hempel U, et al. *IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption*. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(1):45-56. doi: 10.17219/acem/67561
42. Zhai N, Lu Y, Wang Y, Ren X, Han J. *Circular RNAs and hereditary bone diseases*. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(1):1-6. doi: 10.5582/irdr.2018.01013
43. Liu M, Sun Y, Zhang Q. *Emerging Role of Extracellular Vesicles in Bone Remodeling*. *J Dent Res*. 2018;97(8):859-68. doi: 10.1177/0022034518764411
44. Wang Y, Jia L, Zheng Y, Li W. *Bone Remodeling Induced by Mechanical Forces is Regulated by miRNAs*. *Biosci Rep [Internet]*. 2018[cited 2018 Sep 28];38(4):pii:BSR20180448. Available from: <http://www.biosciorep.org/content/ppbiosciorep/38/4/BSR20180448.full.pdf> doi: 10.1042/BSR20180448

References

1. Pykalyuk VS, Kutya SA, Luzin VI, Mostovoi SO, Shaimardanova LR, Shevchuk TYa. *Reheneratsiia skeletu. Rol' systemy krovi y okremykh faktoriv yii perebihu [Skeletal regeneration. The role of the blood system and the individual factors of its course]*. Simferopol': ARIAL; 2011. 248 p. (in Ukrainian).
2. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP. *Bone remodeling at a glance*. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 7):991-8. doi: 10.1242/jcs.063032
3. Brusco AT, Gaiko GV. *Sovremennye predstavleniya o stadiyakh reparativnoy regeneratsii kostnoy tkani pri perelomakh [Modern concepts of stages of bone tissue fractures reparative regeneration]*. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*. 2014;2:5-8. (in Russian).
4. Yakimiuk DI, Kryvets'kyi VV, Banul BYu, Kryvets'kyi IV. *Suchasni uiavlennia pro rist, rozvytok ta formoutvorennia kistkovoho skeleta liudyny [Modern views on the growth, development and morphogenesis of the human skeleton]*. *Bukovinian Medical Herald*. 2013;17(2):181-5. (in Ukrainian).

5. Chen H., Senda T, Kubo K.Y. The osteocyte plays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med Mol Morphol.* 2015;48(2):61-8. doi: 10.1007/s00795-015-0099-y
6. Biswas S, Li P, Wu H, Shafiquzzaman Md, Murakami S, Schneider MH, et al. BMPRIA is required for osteogenic differentiation and RANKL expression in adult bone marrow mesenchymal stromal cells. *Sci Rep [Internet].* 2018[cited 2018 Sep 28];8(1):8475. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26820-8> doi: 10.1038/s41598-018-26820-8
7. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272-88. doi: 10.7150/ijbs.2929
8. Kempen DH, Creemers LB, Alblas J, Lu L, Verbout AJ, Yaszemski MJ, et al. Growth factor interaction in bone regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(6):551-66. doi: 10.1089/ten.teb.2010.0176
9. Berezin AYe, Kremser AA. Osteoprotegerin kak potentsial'nyy marker vaskulyarnogo remodelirovaniya i serdechno-sosudistogo riska [Osteoprotegrin as a potential marker of vascular remodeling and global cardiovascular risk]. *UMJ Heart & Vessels.* 2013;1:108-14. (in Russian).
10. Pikalyuk VS, Mostovoy SO. Sovremennye predstavleniya o biologii i funktsii kostnoy tkani [Modern ideas about the biology and function of bone tissue]. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik.* 2006;9(3-1):186-95. (in Russian).
11. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest.* 2014;124(2):466-72. doi: 10.1172/JCI70050
12. Dydykina IS, Vetkova ES. Cklerostin i ego rol' v regulyatsii metabolizma kostnoy tkani [Sclerostin and its role in the regulation of bone metabolism]. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):296-301. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1505> (in Russian).
13. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(19):659-68.
14. van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, Hogendoorn PC, van der Wee-Pals L, Balemans W, et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. *J Dent Res.* 2009;88(6):569-74. doi: 10.1177/0022034509338340
15. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):19-28. doi: 10.1359/jbmr.061002
16. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med [Internet].* 2018[cited 2018 Sep 19];8(8):pii:a031237. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/8/a031237.long> doi: 10.1101/cshperspect.a031237
17. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1991-7. doi: 10.1210/jc.2009-2283
18. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino A, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures per aspenberg. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):404-14. doi: 10.1359/jbmr.090731
19. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone and Miner Res.* 2011;26(1):27-34. doi: 10.1002/jbmr.128
20. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408
21. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2248-53. doi: 10.1210/jc.2010-0067
22. Hota PK, Buck M. Plexin structures are coming: opportunities for multilevel investigations of semaphorin guidance receptors, their cell signaling mechanisms, and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(22):3765-805. doi: 10.1007/s00018-012-1019-0
23. Bellon A, Luchino J, Haigh K, Rougon G, Haigh J, Chauvet S, et al. VEGFR2 (KDR/Flk1) signaling mediates axon growth in response to semaphorin 3E in the developing brain. *Neuron.* 2010;66(2):205-19. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.006
24. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J.* 2011;437(2):169-83. doi: 10.1042/BJ20110301

25. Ding JB, Oh WJ, Sabatini BL, Gu C. Semaphorin 3E-Plexin-D1 signaling controls pathway-specific synapse formation in the striatum. *Nat Neurosci.* 2011;15(2):215-23. doi: 10.1038/nn.3003
26. Yang Y, Buhamrah A, Schneider A, Lin YL, Zhou H, Bugshan A, et al. Semaphorin 4D Promotes Skeletal Metastasis in Breast Cancer. *PLoS One [Internet]*. 2016[cited 2018 Oct 17];11(2):e0150151. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150151> doi: 10.1371/journal.pone.0150151
27. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med.* 2011;17(11):1473–80. doi: 10.1038/nm.2489
28. Basile JR, Castilho RM, Williams VP, Gutkind JS. Semaphorin 4D provides a link between axon guidance processes and tumor-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(24):9017–22. doi: 10.1073/pnas.0508825103
29. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-27. doi: 10.1177/0004563218759371
30. Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, Anton R, Hierholzer A, Del Valle I, et al. Wnt/ β -Catenin Signaling Regulates Telomerase in Stem Cells and Cancer Cells. *Science.* 2012;336(6088):1549–54. doi: 10.1126/science.1218370
31. Goodrich LV, Strutt D. Principles of planar polarity in animal development. *Development.* 2011;138(10):1877-92. doi: 10.1242/dev.054080
32. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science.* 2012;337(6090):59-64. doi: 10.1126/science.1222879
33. Li VS, Nig SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, et al. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell.* 2012;149(6):1245-56. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.002
34. Chen HJ, Hsu LS, Shia YT, Lin MW, Lin CM. The β -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(9):1143-53. doi: 10.1016/j.bcp.2012.08.011
35. Niehrs C, Acebron SP. Mitotic and mitogenic Wnt signalling. *EMBO J.* 2012;31(12):2705-13. doi: 10.1038/emboj.2012.124
36. Koh JM. Osteoclast-derived SLIT3 is a coupling factor linking bone resorption to bone formation. *BMB Rep [Internet]*. 2018[cited 2018 Oct 17];51(6):263-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033072/pdf/bmb-51-263.pdf>
37. Niedźwiedzki T, Filipowska J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *J Mol Endocrinol [Internet]*. 2015[cited 2018 Sep 19];55(2):R23-36. Available from: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/55/2/R23.xml> doi: 10.1530/JME-15-0067
38. Nozawa S, Inubushi T, Irie F, Takigami I, Matsumoto K, Shimizu K, et al. Osteoblastic heparan sulfate regulates osteoprotegerin function and bone mass. *J CI Insight [Internet]*. 2018[cited 2018 Sep 28];3(3):pii:89624. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/89624> doi: 10.1172/jci.insight.89624
39. Duchamp de Lageneste O, Julien A, Abou-Khalil R, Frangi G, Carvalho C, Cagnard N, et al. Periosteum contains skeletal stem cells with high bone regenerative potential controlled by Periostin. *Nat Commun [Internet]*. 2018[cited 2018 Oct 17];9(1):773. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-03124-z.pdf> doi: 10.1038/s41467-018-03124-z
40. Mo S, Hua Y. Cystathionine gamma lyase-H₂S contributes to osteoclastogenesis during bone remodeling-induced by mechanical loading. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(2):471-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.015
41. Blaschke M, Koepf R, Cortis J, Komrakova M, Schieker M, Hempel U, et al. IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):45-56. doi: 10.17219/acem/67561
42. Zhai N, Lu Y, Wang Y, Ren X, Han J. Circular RNAs and hereditary bone diseases. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7(1):1-6. doi: 10.5582/irdr.2018.01013
43. Liu M, Sun Y, Zhang Q. Emerging Role of Extracellular Vesicles in Bone Remodeling. *J Dent Res.* 2018;97(8):859-68. doi: 10.1177/0022034518764411
44. Wang Y, Jia L, Zheng Y, Li W. Bone Remodeling Induced by Mechanical Forces is Regulated by miRNAs.

Biosci Rep [Internet]. 2018[cited 2018 Sep 28];38(4):pii:BSR20180448. Available from: <http://www.biosciorep.org/content/ppbiosciorep/38/4/BSR20180448.full.pdf> doi: 10.1042/BSR20180448

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРОЦЕССЕ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Резюме. Кости не являются инертными структурами внутри человеческого тела, они динамично с высокой пластичностью реагируют на экзо- и эндогенные факторы изменением своего состава, структуры, прочностных и тому подобное. Этот процесс скелетных изменений, известный как ремоделирование кости, обеспечивает структурную целостность костной системы и метаболически способствует балансу кальция и фосфора ремоделирования, вызывает резорбцию старой или поврежденной кости с последующим формированием нового костного материала. Костные морфогенетические белки (BMP, bone morphogenetic protein) – это группа морфогенетических сигнальных факторов роста (также известные как цитокины), сначала были описаны как молекулы, стимулирующие формирование эндохондриальной костной ткани. Остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) – представитель суперсемейства растворимых рецепторов к фактору некроза опухолей- α (ФНО- α) и относится к секреторным низкомолекулярным гликопротеинам, трансмембранные рецепторы к которым расположены на поверхности остеобластов, иммунных клетках и предшественниках остеокластов. Трансформирующий фактор роста-1- β_1 (TGF β_1) – представитель цитокинов белковой природы, который выделяется в межклеточный матрикс клетками костной ткани, а также макрофагами, и контролирует жизненный цикл клеток остеоидного ряда, а именно – их пролиферацию, клеточную дифференциацию и функциональную активность. Склеростин (СКС) производится только остеоцитами, минерализованными гипертрофированными хондроцитами и цементами (дентальными клетками). СКС является компонентом семьи гликопротеинов DAN (differential screening-selected gene aberrant in neuroblastoma – дифференцированные скрининг-селективные абберрантных гены нейробластомы).

Ключевые слова: кость; строение; ремоделирование; белки.

CURRENT VIEW CONCERNING MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE INTERCELLULAR INTERACTION IN THE PROCESS OF OSSEOUS REMODELING

Abstract. Bones are not inert structures inside the human body; they respond dynamically and with high plasticity to exo- and endogenous factors by changes of their content, structure, characteristics of solidity, etc. This process of skeletal changes known as bone remodeling provides structural integrity of the osseous system and promotes metabolic balance of calcium and phosphorus; remodeling causes resorption of the old or damaged bone followed by the formation of new osseous material. Bone morphogenetic proteins (BMP) constituting a group of morphogenetic signal growth factors (known as cytokines as well) first were described as molecules stimulating formation of the endochondrial osseous tissue. Osteoprotegerin (OPG) is a representative of the super-family of soluble factors to tumor necrosis factor- α (TNF- α) and belongs to secretory low molecular glycoproteins which trans-membrane receptors are located on the surface of osteoblasts, immune cells and precursors of osteoclasts. Transforming growth factor- β_1 (TGF β_1) is a representative of cytokines protein in nature, released into the intercellular matrix by the osseous tissue cells and macrophages. It controls a life cycle of cells from the osteoid line, that is, their proliferation, cellular differentiation and functional activity. Sclerostin is produced by osteocytes, mineralized hypertrophic chondrocytes and cementocytes (dental cells) only. It belongs to the components of DAN glycoprotein family (differential screening-selected aberrant genes of neuroblastoma).

Key words: bone; structure; remodeling; proteins.

Відомості про авторів:

Слободян Олександр Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці;

Лаврів Леся Петрівна – кандидат медичних наук, старший викладач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці;

Лопушняк Леся Ярославівна – асистент кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці;

Бамбуляк Андрій Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці;

Бойчук Олег Михайлович – кандидат медичних наук, асистент кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

Information about authors:

Slobodjan Aleksandr – Doctor of Medical Science, Professor, chief of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi City, Ukraine;

Lavriv Lesia – Candidate of Medical Science, senior lecturer of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi City, Ukraine;

Lopushniak Lesia – Assistant M.H. Turkevych Department of human anatomy Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi City, Ukraine;

Bambuliak Andrii – Candidate of Medical Sciences, Associate professor of Department Surgical Dentistry and maxillar-facial surgery Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi);

Boichuk Oleh – Candidate of Medical Science, assistant M.H. Turkevych Department of human anatomy Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi City, Ukraine.

Надійшла 23.05.2018 р.
Рецензент – проф. Олійник І.Ю. (Чернівці)