

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПАРАТГОРМОН-РОДСТВЕННОГО ПРОТЕИНА В РЕПАРАТИВНОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ

Курзанов А.Н.¹, Ледванов М.Ю.², Бизенкова М.Н.²

¹ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: kurzanov@mail.ru;

²ООО «Оргметодотдел АЕ»

В обзоре представлена информация об остеотропных физиологических эффектах паратгормон-родственного протеина в ракурсе обоснования возможностей их использования в репаративном остеогенезе. Приведены малоизвестные отечественным специалистам сведения о чрезвычайно интересном мультипотентном белке, который обладает выраженными остеотропными и хондротропными свойствами, включая регуляцию развития и роста хрящевой и костной ткани на разных этапах формирования скелета, а также костного ремоделирования в постнатальном периоде. Проведенный анализ отечественной и зарубежной научной литературы в области фундаментальной и клинической остеологии позволил констатировать, что паратгормон-родственный протеин в настоящее время может рассматриваться в качестве одного из ключевых регуляторов морфофункционального статуса костной ткани человека. Этот вывод позволил рассмотреть перспективы применения его биологически активных доменов в остеонабологической терапии костных структур. Представлена существующая в мировой литературе информация об экспериментальных исследованиях применения этого белка или его фрагментов для стимуляции репаративного остеогенеза при различных нарушениях анатомической целостности и морфофункциональных характеристик костных структур, а также информация о создании на основе домена ПТГрП эффективного остеонабологического фармпрепарата Абалопаратид.

Ключевые слова: паратгормон-родственный протеин, репаративный остеогенез, заживление переломов костей, остеопороз, абалопаратид.

EXPERIMENTAL GROUNDS TO USE OSTEOTROPIC EFFECTS OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN IN REPARATIVE OSTEOGENESIS

Kurzanov A.N.¹, Ledvanov M.Y.², Bizenkova M.N.²

¹«Kuban State Medical University», Health Ministry of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: kurzanov@mail.ru;

²ООО «Orgmethodotdel AE»

The survey summarizes information about osteotropic physiological effects of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the view of substantiating its possible use in reparative osteogenesis. The survey presents relatively unknown among the Russian specialists facts about extremely interesting multipotent protein, which has significant osteotropic and chondrotrophic properties, including regulation of development and growth of cartilaginous and bone tissue at the different stages of skeleton formation, as well as bone remodeling in postnatal phase. The conducted analysis of scientific literature in the field of fundamental biology, pathophysiology and clinical medicine let state that PTHrP is currently considered to be among the main regulators of morpho-functional processes in bone tissue in human and other biological species, and let outline possible use of its biologically active domains for therapy of pathological changes of osseous structures. The survey summarizes the existing international publications about experimental research on use of this protein or its parts to stimulate reparative osteogenesis against different disruptions of anatomical continuity and morpho-functional characteristics of osseous structures, and also information about creation of effective osteoanabolic drug abaloparatide based on PTHrP domain. The survey provides information about practical developments in the field of medicine, based on the use of osteotropic effects of PTHrP in the therapy of osteoporosis.

Keywords: parathyroid hormone-related protein, reparative osteogenesis, regeneration of bone fractures, osteoporosis, abaloparatide.

В костной ткани три различных узкоспециализированных типа клеток ответственны за фазы ремоделирования кости. На активность костных клеток прямо или косвенно влияет большое количество различных факторов. Местные факторы, в том числе цитокины,

хемокины и факторы роста, экспрессируются и секретируются клетками в микроокружении кости и оказывают аутокринные или паракринные эффекты, регулирующие обмен костной ткани [1]. Костная ткань не только постоянно реконструируется комбинированной и жестко регулируемой активностью костных клеток, но также обладает способностью к заживлению без рубцов после перелома, а также восстановлению морфофункциональных характеристик под влиянием таргетной фармакотерапии. Заживление перелома кости представляет собой сложный регенеративный процесс, инициируемый в ответ на повреждение, и сходно с развитием кости. Репаративная регенерация костной ткани - многоэтапный процесс закономерности развития, специфические особенности которого определены условиями его течения. Основным механизмом репаративного остеогенеза является дифференцировка и пролиферация предшественников остеогенных клеток, рекрутируемых из эндоста и периоста поврежденных костных структур. На начальной стадии восстановления перелома различные факторы, продуцируемые поврежденными тканями, воздействуют на коммитированные остеопрогениторные клетки и недифференцированные мезенхимальные клетки в месте повреждения, что приводит к образованию твердого каллуса и увеличению прочности в месте перелома кости [2]. Заживление переломов костей признано долгосрочным процессом окостенения и ремоделирования после образования гематомы, воспалительного ответа и пролиферации и дифференцировки клеток [3]. Чтобы состоялась регенерация полностью функциональной кости, многие взаимосвязанные анатомические, биомеханические и биохимические процессы должны происходить хорошо скоординированным образом. По мнению многих исследователей, молекулярно-клеточные механизмы формирования репаративного и физиологического остеогенеза в основном аналогичны, отличаясь лишь интенсивностью и масштабом процессов [4]. Некоторые фундаментальные аспекты заживления переломов, особенно эндохондральная фаза, имеют четкие параллели с развитием длинных костей [5; 6]. Общая зависимость формирования эндохондральной кости для заживления перелома и развития длинной кости указывает на естественные процессы, которые могут усиливаться для предотвращения или лечения отсроченных или несращенных переломов. Поддержание хондроцитов в недифференцированном и пролиферативном состоянии важно для создания хрящевых каркасов, на которых остеобласты создают трабекулы в развивающейся ростовой пластинке, а также твердый каллус во время заживления перелома [7].

Основные тактики стимуляции репаративного остеогенеза

Одна из основных целей в современном лечении переломов заключается в улучшении их заживления, поскольку это имеет клиническое значение для восстановления функций органов и организма в целом после повреждения скелета. Сообщалось, что в 5–

10% случаев всех переломов наблюдается нарушение их заживления [8]. Считается, что применение воздействий, способствующих активации остеогенеза, может стимулировать процесс заживления переломов костей [9; 10], а также восстанавливать морфофункциональные характеристики костной ткани. Заживлением кости можно манипулировать с помощью внешних (биомеханических) и внутренних (биологических) стимулов [11; 12]. Использование активаторов репаративного остеогенеза имеет первостепенное значение. Для улучшения заживления переломов применяют физические методы стимуляции остеогенеза, включающие использование импульсного ультразвука низкой интенсивности и экстракорпоральных ударных волн [13]. Активация репаративного остеогенеза может быть достигнута путем стимуляции остеогенных клеток-предшественников в локусе повреждения кости, а также путем имплантации в эту зону аутологичных остеогенных клеток-предшественников. В зависимости от конкретного патологического состояния целесообразно использовать оптимальный способ стимуляции остеогенеза в соответствии с закономерностями течения репаративного процесса. Понимание сложных клеточных и молекулярных взаимодействий, которые управляют костным метаболизмом и регенерацией кости в норме и патологии, привело к появлению новых соединений с высокой терапевтической активностью и потенциальным низким риском побочных эффектов [14].

Инновационные терапевтические подходы, способствующие заживлению нарушенной анатомической целостности костных структур, а также восстановлению морфофункциональных характеристик костной ткани при остеопорозе и других заболеваниях, связанных с нарушением костного метаболизма, основаны на использовании фармпрепаратов, модулирующих физиологический и репаративный остеогенез. Процессы, регулирующие метаболизм костной ткани в норме, также эффективны во время регенерации кости, поскольку заживление перелома представляет собой сочетание образования ткани и резорбции ткани (или ремоделирование). Существующая фармакологическая терапия направлена на нивелирование дисбаланса между резорбцией кости и ее образованием на уровне остеокластов и остеобластов, тем самым уменьшая риск возникновения переломов. Исследования последних десятилетий выявили несколько молекулярных путей, которые стимулируют формирование кости и могут быть направлены на лечение как остеопороза, так и нарушения заживления переломов. Выявление и разработка терапевтических подходов, модулирующих формирование кости, а не резорбцию кости - насущная клиническая потребность, поскольку варианты лечения для восстановления потери костной массы и стимуляции репаративного остеогенеза ограничены [14; 15].

Был определен ряд фармакологических агентов для снижения риска переломов как в

экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Эти фармакологические агенты можно подразделить на две основные группы: те, которые уменьшают резорбцию кости (посредством ингибирования активности остеокластов), и те, которые увеличивают образование костной ткани (путем усиления активности остеобластов). Ингибирование резорбции кости предотвращает потерю костной массы и структуры. Поскольку антирезорбтивные агенты не способны адекватно восстанавливать костную массу и качество кости, существует постоянный интерес к идентификации молекулярных мишеней, которые стимулируют активность остеобластов и приводят к увеличению костной массы с восстановленной архитектурой скелета. Стимулирование формирования кости фармакологическими средствами (анаболическая терапия) может увеличить костную массу в большей степени, чем антирезорбтивные препараты. Доступные в настоящее время методы лечения, стимулирующие образования кости, представлены применением фармпрепаратов (паратгормон, терипаратид и абалопаратид), которые индуцируют остеоанаболический эффект и лишь в незначительной степени резорбцию костей [16-18]. Это приводит к чистому эффекту увеличения костной массы, улучшенной микроархитектуры кости и повышенной механической прочности.

Существующая информация об анаболических эффектах паратгормона (ПТГ) и терипаратида в неповрежденной кости и в костной ткани при остеопорозе индуцировала исследования их применения для профилактики и лечения нарушений заживления переломов [19-25].

Исследования на животных и многочисленные сообщения о клинических наблюдениях позволили предположить, что терипаратид и ПТГ 1-84 могут ускорить заживление переломов. Показано, что некоторое уменьшение времени заживления трещины может быть достигнуто при ежедневном введении ПТГ [26]. Авторы констатировали, что необходимы дополнительные исследования, чтобы установить оптимальную продолжительность терапии, сроки начала и ожидаемые результаты, а также определить, являются ли относительно небольшие изменения во времени заживления достаточно экономически значимыми, чтобы использовать дорогостоящее лечение с введением ПТГ. Эти авторы полагают, что терипаратид и ПТГ 1-84 могут применяться для улучшения заживления медленно срастающихся повреждений костных структур, а не в неотложной помощи при переломах. Подробный анализ результатов исследований эффективности использования фармпрепаратов на основе паратгормона в данном обзоре не проводится, поскольку выходит за его рамки.

Показано, что заживление перелома - это не локальный процесс, а особый тип заживления раны, включающий сложные клеточные и молекулярные события, в которых

участвуют много различных типов биологически активных молекул из места перелома. Сообщалось, что костные морфогенетические белки, являющиеся важнейшими факторами регенерации кости, фактор роста эндотелия сосудов, колониестимулирующий фактор макрофагов и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ модулируют процесс заживления переломов [27-29]. Существующая информация о фармакологическом применении и клинической ценности для ускорения регенерации кости пептидов семейства костных морфогенетических белков очень неоднозначна. Локальная доставка костных морфогенетических белков (BMPs) показала многообещающие результаты в исследованиях на животных для заживления переломов. Рекombинантный человеческий BMP-2 (rhBMP-2) был одобрен FDA в начале 2000-х годов для открытых переломов большеберцовой кости, увеличения верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка после удаления зуба для заполнения возникающих дефектов; rhBMP-7 был одобрен для открытых переломов голени. В костных дефектах BMP способствовали заживлению при использовании в сочетании с различными каркасами и аутологичными или аллогенными трансплантатами [30; 31]. Тем не менее клинические испытания локально применяемого rhBMP выявили потенциальные вредные побочные эффекты, которые вызвали переоценку использования BMP для улучшения заживления переломов костей [32; 33]. Ни один из ранее протестированных BMP не был одобрен для системного применения или терапии остеопороза.

Биоактивные паракринные факторы, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками, участвуют в регуляции эффектов при модуляции микроокружения поврежденной ткани, что приводит к более благоприятным условиям для их регенерации [34]. Мезенхимальные стволовые клетки выделяют пул паракринных факторов, состоящий из различных белков для различных биологических функций, включая иммунную регуляцию, антиоксидантные эффекты, ангиогенез, антиапоптоз, клеточное самонаведение и стимулирование клеточной дифференцировки [35]. Мезенхимальные стволовые клетки высвобождают цитокины, инициирующие восстановление хряща, за которым следует хондрогенная пролиферация вместе с секрецией факторов роста и протеаз внеклеточного матрикса. Секретируемые паракринные факторы могут присутствовать во внеклеточных транспортных средствах, которые состоят из различных молекул, включая липиды, белки, рибонуклеиновые кислоты [36].

Решение проблемы коррекции костных дефектов требует создания имплантов, обладающих необходимыми механическими характеристиками и способных индуцировать регенерацию костной ткани. Недостаточная успешность использования имплантов в значительной мере обусловлена недостаточной их интеграцией с окружающими тканями. Повышение остеорепаративной эффективности имплантов обеспечивается путем

улучшения их остеоиндуктивных свойств. Различные типы поверхностных покрытий были созданы для решения этих проблем, в том числе и те, в состав которых включены остеоиндуктивные факторы для локализованной их доставки в зону имплантации [166]. Многими исследованиями доказано, что в этом плане перспективно включение в состав остеопластических материалов ростовых факторов и биологически активных молекул, участвующих в остеогенезе. Поиск путей, способов и средств стимуляции репаративного остеогенеза является предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований и разработок, обширная информация о которых представлена во многих публикациях [37-44].

Основные физиологические остеотропные эффекты паратгормон-родственного протеина

В контексте данного обзора среди факторов, модулирующих физиологический и репаративный остеогенез, основное внимание отводится паратгормон-родственному протеину (ПТГрП), который играет решающую роль в физиологических процессах развития костей плода, роста и дифференцировки клеток, а также мезенхимально-эпителиальных взаимодействий. ПТГрП является очень значимым биологически активным мультипотентным белком, который посредством паракринных механизмов регулирует рост, развитие и метаболизм скелета. Показано, что ПТГрП играет центральную роль в физиологической регуляции формирования кости, способствуя рекрутированию и выживанию остеобластов, и, вероятно, играет роль в физиологической регуляции резорбции кости, усиливая образование остеокластов [45]. ПТГрП является важным эндогенным анаболическим фактором, который поддерживает формирование кости [46]. Доказана роль ПТГрП как основного эндогенного стимулятора образования костей, который действует на предшественники остеобластов, чтобы усилить их дифференцировку и, кроме того, уменьшить апоптоз остеобластов [47]. У мышей с генетически обусловленным дефицитом ПТГрП выявлено увеличение апоптоза остеобластов и снижение образования остеокластов, что свидетельствует о важной роли этого белка в формировании костной ткани [47; 48; 166].

ПТГрП и его рецептор PTHR1 продуцируются в костной ткани хондроцитами и остеобластами, в которых ПТГрП через взаимодействие с PTHR1 может оказывать паракринные и аутокринные влияния, модулируя образование и ремоделирование костной ткани [49; 166]. ПТГрП экспрессируется в волокнистом наружном слое надкостницы, а рецептор PTHR1 был идентифицирован во внутреннем камбиальном слое, на поверхности кортикальной кости [50]. ПТГрП вызывает образование остеобластов и остеокластов, которые моделируют/реконструируют поверхность кортикальной кости во время ее

развития. ПТГрП вовлечен в регуляцию функционирования надкостницы, которая служит источником костеобразования при росте кости в толщину у детей, а также в кровоснабжении поверхностных слоев кости. Как в надкостнице, так и в фиброзных энтезах пики экспрессии ПТГрП обнаруживаются при максимальном линейном росте кости, а в местах прикрепления к кортикальной костной ткани связок и сухожилий экспрессия ПТГрП индуцируется нагрузкой [51]. Ген ПТГрП экспрессируется в мезенхимных клетках, которые покрывают слой, образующий костные клетки, в фиброзных энтезах, и ПТГрП в этих сайтах служит, по существу, в качестве инструмента моделирования, регулирующего образование RANKL-зависимых остеокластов, которые формируют корневые системы, с помощью которых эти сайты фиксируются в кости [52]. ПТГрП экспрессируется в перихондрии, который окружает реберный хрящ и служит для предотвращения минерализации нижележащих хондроцитов [50; 53]. У мыши с делецией гена ПТГрП реберный хрящ минерализуется, что приводит к гибели этих животных при рождении [53]. ПТГрП регулирует программу дифференцировки в ряде различных популяций хондроцитов [54]. Рецептор PTHR1 высоко экспрессируется в прегипертрофированных хондроцитах, которые находятся рядом с экспрессирующими ПТГрП круглыми пролиферативными хондроцитами во всех формирующихся эндохондральных костях. Блокада рецепторов PTHR1 ингибирует эффекты ПТГрП на хондроциты, что приводит к ускорению их дифференцировки [55].

В экспериментах на мышах с делецией гена, контролирующего экспрессию ПТГрП, убедительно продемонстрировано значение этого белка для развития скелета. У мышей с нокаутом гена ПТГрП выявлялась хондродисплазия, являющаяся следствием нарушения развития хряща. Такие животные имели дефекты развития скелета [56; 166] и сразу после рождения погибали от дыхательной недостаточности, обусловленной дефектами формирования костно-хрящевых структур грудной клетки [53; 55; 166]. Человеческие эмбрионы с дефектными PTHR1-рецепторами умирают в утробе матери из-за множественных скелетных аномалий, вызванных возникновением мутаций в гене, кодирующем PTHR1, это приводит к задержке дифференциации хондроцитов, что является причиной гибели человеческих эмбрионов из-за множественных скелетных аномалий [57; 166].

Эти и другие данные послужили основанием для предположения о том, что ПТГрП является природным остеанаболическим фактором [55; 58; 166].

Важная физиологическая роль ПТГрП в формировании костной ткани в постнатальном периоде [48; 59] состоит в регуляции роста и выживания остеобластов и остеокластогенеза [46; 60], сложной системы минерализации костей [61], а также массы костной ткани взрослых организмов [62]. У мышей с делецией ПТГрП в остеобластах,

развивался остеопороз, что демонстрирует роль этого эндогенного протеина в формировании костной ткани [63]. Показано также, что экзогенный ПТГрП может способствовать остеогенезу [64]. В исследованиях с использованием мышинных остеобластных клеток MC3T3-E1, оценивали влияние фрагмента ядерной локализации ПТГрП на дифференцировку, пролиферацию и жизнеспособность клеток [65]. Установлено, что действие ПТГрП на их рост и функции реализуется паракринным, аутокринным и интракринным путями через несколько различных доменов последовательно. У нокаутных мышей, экспрессирующих ПТГрП с отсутствием срединного или С-концевого домена выявлено преждевременное развитие остеопороза [66; 166], что свидетельствует о важной роли этих фрагментов ПТГрП в развитии и метаболизме костной ткани. Остеогенное действие С-концевого домена зависит от его взаимодействия с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). Исследование механизма этого взаимодействия в остеобластах показало, что как фрагмент ПТГрП (107-139), так и эпитоп ПТГрП (107-111) (остеостатин) индуцировали экспрессию рецептора VEGF (VEGFR2) в мышинных остеобластах. Остеостатин также увеличивал фосфорилирование VEGFR2 и индуцировал фосфорилирование Src-киназы, что наблюдалось при активации VEGFR2 в этих клетках [67; 166]. Результаты исследования показали, что взаимодействие ПТГрП (107-139) с VEGFR2 способствует выживанию остеобластов посредством активации RUNX2. Фрагмент С-концевого домена ПТГрП (107-111) ингибирует резорбцию кости остеокластами [68; 166], и этот эффект связан с активацией протеинкиназы С. Оба пептидных фрагмента ПТГрП уменьшали продукцию проколлагена I типа, однако при этом секреция остеокальцина остеобластподобными клетками не изменялась [69].

Постнатальное физиологическое ремоделирование кости регулируется локально продуцируемым ПТГрП [70]. ПТГрП контролирует остеобластную направленность дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, а также контролирует пролиферацию, апоптоз и минерализацию остеобластов/osteоцитов. Кроме того, ПТГрП способствует остеокластогенезу через остеобласты, что, в свою очередь, влияет на остеобластогенез. Таким образом, ПТГрП: способствует дифференцировке остеобластов, регулирует пролиферацию остеобластов, подавляет минерализацию остеобластов, ингибирует апоптоз остеобластов и способствует дифференцировке остеокластов через остеобласты. ПТГрП влияет на метаболизм костной ткани, а также стимулирует дифференцировку ее клеток [71]. Остеотропные эффекты ПТГрП опосредуются через систему остеопрогерина/RANKL, а также рядом цитокинов, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа. ПТГрП влияет на цикл остеобластных клеток, стимулируя

экспрессию интерлейкина-6 и уменьшая экспрессию циклина D1. Это индуцирует остановку клеточного цикла остеобластов и таким образом влияет на продолжительность их жизни и активность в костной ткани [72; 166]. Установлено, что важную роль в ремоделировании костной ткани играют также остеоциты, являясь важным источником RANKL для остеокластогенеза [73; 74; 166]. Эффекты ПТГрП не ограничены только прямым воздействием на остеобласты и остеоциты. ПТГрП, активируя эти клетки, индуцирует продукцию цитокинов и факторов роста, а также модулирует состояние стромальных и иммунных клеток костного матрикса. Установлено, что сопутствующая экспрессия таких цитокинов, как IL-6, TNF и IL-1, активирует резорбции костной ткани [75; 76; 166]. Подавление экспрессии ПТГрП представляет собой потенциальный механизм, с помощью которого глюкокортикоиды могут нарушать формирования кости. Исследования на клеточных культурах и на животных подтвердили, что глюкокортикоиды снижают экспрессию ПТГрП остеобластами и клетками других типов. Одним из механизмов стероидиндуцированной потери костной массы может быть глюкокортикоид-индуцированное угнетение экспрессии ПТГрП и PTHR1 в мезенхимальных стволовых клетках [77-79; 166]. Пептидные фрагменты ПТГрП (1-36) или ПТГрП (107-139) противодействовали ингибированию канонического сигнального пути Wnt/ β -catenin в мышечных остеобластических клетках MC3T3-E1, индуцированному высокими концентрациями D-глюкозы [80].

Экспериментальные данные о роли паратгормон-родственного протеина и его фрагментов в репаративном остеогенезе при нарушении анатомической целостности и морфофункциональных характеристик костных структур

В последние годы физиологические остеогенные и хондротропные эффекты ПТГрП все больше привлекают внимание исследователей и специалистов-клиницистов в области травматологии и регенеративной медицины. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что экзогенный ПТГрП усиливает формирование костей *in vivo* и *in vitro* [64; 81]. Выводы предыдущих исследований, в которых предполагалось, что ПТГрП действует как анаболический агент для остеобластов, подтверждены данными [82]. Было установлено, что эндогенный и экзогенный ПТГрП обладает способностью усиливать образование кости, что позволило предположить, что экзогенный ПТГрП может быть полезен для заживления переломов костей [83]. Показано, что дефицит эндогенного ПТГрП может привести к отсроченному заживлению перелома, и продемонстрировали важную роль, которую экзогенный ПТГрП играет в заживлении перелома. Экзогенный ПТГрП воздействует на остеобласты и остеокласты, увеличивая области каллуса, образование эндохондральной кости и ремоделирование каллуса, и формирует кость с

большой механической прочностью, что предполагает потенциальное применение экзогенного ПТГрП для эффективного восстановления повреждений костей и ускорения клинического заживления переломов.

Представлены убедительные экспериментальные данные о том, что экзогенный ПТГрП способствует восстановлению переломов за счет увеличения образования костной мозоли и ускорения трансформации клеток [84], в то время как эндогенный дефицит ПТГрП может привести к остеопорозу и нарушению формирования костей [83; 85].

Представляется достаточно обоснованным и перспективным применение ПТГрП либо его пептидных доменов для регенерации поврежденной костной ткани. ПТГрП, его биологически активные фрагменты либо их синтетические аналоги могут быть использованы в технологических и терапевтических тактиках репаративного остеогенеза.

Установлено, что подавление остеобластных генов и экспрессии белков, а также снижение образования эндохондральной кости, образование остеобластной кости и остеокластическая резорбция кости являются потенциальными путями, посредством которых эндогенный дефицит ПТГрП ухудшает процесс восстановления перелома кости путем уменьшения формирования хрящевой и костной мозолей [83]. Показано, что гаплонедостаточность эндогенного ПТГрП ухудшает заживление переломов костей [86]. В последующем исследовании [87], проведенном в той же лаборатории, анализировали эффекты экзогенного ПТГрП, который вводили мышам с гаплонедостаточностью ПТГрП (PTHrP +/-) и контрольным животным дикого типа (WT) (PTHrP + / +) после моделирования закрытых переломов средней диафизарной области бедренной кости. После введения ПТГрП в течение двух недель свойства каллусной ткани тестировали различными методами. Оценивали связанные с образованием кости гены и уровни экспрессии белка, минеральную плотность костной мозоли, уровни мРНК щелочной фосфатазы, коллаген типа I, уровни белка фактора транскрипции Runx-2 и инсулиноподобного фактора роста-1, чтобы исследовать роль экзогенного ПТГрП в формировании кости *in vivo*. Результаты этого исследования продемонстрировали, что размер каллуса и объем кальцифицированного каллуса через 1, 2, и 4 недели после моделирования перелома кости были меньше у мышей с ПТГрП +/- по сравнению с мышами WT. Перелом бедренной кости у мышей ПТГрП +/- полностью зажил на несколько недель позже, чем у мышей WT. Использование теста для оценки биомеханических свойств кости [88] позволило выявить, что дефицит эндогенного ПТГрП может снижать биомеханические свойства в зоне перелома бедренной кости. Это позволило предположить, что эндогенный дефицит ПТГрП может привести к задержке заживления перелома. Эндогенный дефицит ПТГрП ингибирует дифференцировку хряща,

а экзогенный ПТГрП способствует формированию хрящевого каллуса и превращению его в костный каллус. Это исследование подтверждает предыдущие данные о том, что подавление остеобластных генов и экспрессии белков, а также снижение образования эндохондральной кости, образование остеобластной кости и остеокластическая резорбция кости являются потенциальными путями, через которые эндогенный дефицит ПТГрП ухудшает процесс восстановления перелома кости путем уменьшения формирования хрящевой и костной мозолей [83]. Процесс восстановления перелома был ускорен у мышей ПТГрП +/- и мышей WT после введения экзогенного ПТГрП. Результаты этого исследования продемонстрировали, что через одну и две недели после моделирования закрытых переломов бедренной кости уровни мРНК щелочной фосфатазы, Runx-2 и коллагена типа I и уровни белка Runx-2 и IGF-1 у мышей ПТГрП +/- снижались по сравнению с WT мыши, что указывает на то, что эндогенный ПТГрП играет важную роль в заживлении переломов костей. Эти данные соответствуют результатам исследования, в котором сообщалось, что у мышей с дефицитом ПТГрП наблюдается остеопороз из-за нарушения формирования кости [47; 63]. Следовательно, критическая роль эндогенного ПТГрП в формировании эндохондральной кости во время нормального развития может дублироваться в формировании эндохондральной кости, происходящем в процессе заживления перелома [86].

Показано, что ПТГрП может индуцировать остеобластическую активность и регулировать заживление переломов на поверхности кортикальной кости [89]. Поскольку заживление перелома, по-видимому, связано с рекрутированием предшественников остеобластов, дифференцированных из клеток надкостницы и мезенхимы костного мозга, сообщалось, что ПТГрП может участвовать в первичном образовании каллуса, предположительно взаимодействуя с IGF-1 в остеобластах и остеоцитах и регулируя дифференцировку хондроцитов в эндохондральном окостенении [90].

Предполагается, что ПТГрП волокнистого слоя надкостницы является ключевым регуляторным фактором ремоделирования кости при заживлении перелома и трещины [89]. В надкостнице, экспрессирующей ПТГрП, содержится много мезенхимальных стволовых клеток, и они, несомненно, являются мощным источником дифференцировки костей и хрящей во время заживления перелома. В экспериментах на мышях с использованием модели трещин большеберцовой кости показано, что как экспрессия ПТГрП, так и индукция образования остеобластов в надкостнице индуцировались через 3 дня после перелома. Авторы исследовали потенциальную функциональную роль ПТГрП надкостницы при заживлении трещин, используя мышей с условным нокаутом ПТГрП, у которых в надкостнице отсутствует ПТГрП, и обнаружили, что размер и форма каллуса, а

также минерализация костной ткани у ПТГрП-нокаутных мышей были нарушены по сравнению с мышами, надкостница которых продуцировала этот протеин. Выявлено также нарушение образование остеобластов и активности остеокластов у мышей с нокаутом продукции ПТГрП в камбиальном слое надкостницы. Авторы заключили, что удаление ПТГрП из надкостницы ухудшает образование хрящевого каллуса, созревание и оссификацию, а также ремоделирование во время заживления трещин. Эти данные свидетельствуют о том, что ПТГрП надкостницы может индуцировать остеобластную активность и регулировать заживление перелома и трещин на поверхности кортикальной кости.

Формирование кости и ангиогенез - критически взаимосвязанные процессы. Ключевым фактором успешного приживления трансплантата является его быстрая васкуляризация. В этой связи взаимодействие ПТГрП с системой VEGF имеет первостепенное значение [91; 166]. Проостеогенные и проангиогенные факторы остеобластов и сосудистых эндотелиальных клеток под влиянием ПТГрП индуцируют остеогенез и остеоинтеграцию трансплантантов, способствуя повышению их приживления [92; 166]. Для доставки таких факторов в локус костных дефектов используется ряд подходов.

Использование локальной доставки С-концевого (107-111) и N-концевого (1-37) и доменов ПТГрП, нанесенных на имплант на основе гидроксиапатита, позволило зафиксировать формирование вокруг остеоинтегрированных имплантатов вновь образованной костной ткани. Полученные результаты продемонстрировали, что локальная доставка ПТГрП (107-111) или ПТГрП (1-37) из биodeградирующегося имплантата является перспективной тактикой улучшения репаративного остеогенеза [93; 166].

Следуя принципам инженерии костной ткани, биоактивность каркаса имплантов можно улучшить, загрузив его остеогенными агентами, такими как ПТГрП, который становится перспективным промотором регенерации кости. В этой связи большой интерес исследователей был проявлен к высококонсервативному фрагменту С-концевого домена ПТГрП с последовательностью 107–111, известного как остеостатин [94]. Показано, что N-концевые аналоги ПТГрП вызывают анаболический эффект у грызунов и людей при системном прерывистом введении [49; 95]. Остеостатин обладает антирезорбтивной активностью [68], а также остеогенными свойствами *in vitro* и *in vivo* [96-99]. Кроме того, было показано, что нанесение остеостатина на различные типы керамических имплантатов ускоряет заживление критических и некритических дефектов кости в длинных костях взрослых нормальных и остеопорозных кроликов и крыс [100-103]. Таким образом, существующие данные указывают на то, что остеостатин является привлекательным

пептидом для применения в инженерии костной ткани.

При имплантации каркаса из коллаген-гидроксиапатита с иммобилизованным остеостатином в костный дефект зафиксировано существенно большее образование новой костной ткани по сравнению с каркасами без остеостатина [104]. Применение имплантов на основе диоксида кремния, которые были покрыты остеостатином, существенно лучше индуцировало локальное новообразование костной ткани в сравнении с имплантами без пептидной нагрузки [102]. Нанесение остеостатина на титановые импланты для коррекции костных дефектов у крыс улучшило регенерацию костной ткани по сравнению с такими же имплантами без покрытия остеоиндуктивным эпитопом ПТГрП [105; 166]. Эти данные демонстрируют, что доставка остеоиндуктивного фактора в конкретный локус кости может существенно модулировать процессы регенерации костной ткани.

В последнее десятилетие мезопористые биоактивные стекла были предложены в качестве оптимальных каркасов для имплантов в костный дефект. Эти стекла обладают регенеративными остеотропными свойствами и высокоупорядоченными мезопористыми структурами, позволяющими связывать и высвобождать агенты, способствующие образованию костной ткани [106; 107]. Исследованы характеристики гибридных биоактивных стекловолокнистых каркасов, содержащих пептидный фрагмент ПТГрП остеостатин, в качестве имплантатов для применения в тканях [108]. Эксперименты с культивированием клеток *in vitro* проводили с использованием мышинной остеобластной клеточной линии MC3T3-E1. Воздействие остеостатин-содержащих каркасов увеличивало пролиферацию клеток в отличие от не содержащих пентапептид каркасов. В исследовании *in vivo* имплантировали каркасы, покрытые остеостатином, или без такого покрытия в некротический дефект бедренной кости кролика. Зафиксировано компактное формирование кости на поверхности имплантата, с ламелями, расположенными вокруг канала Хаверса, образующего остеоподобную структуру у всех подопытных животных. Имели место признаки воспаления вокруг имплантированных каркасов без покрытия пептидом. Это раннее воспаление не происходило в группе животных с имплантами, покрытыми остеостатином, свидетельствуя о том, что остеостатин может действовать как противовоспалительный фактор. У животных этой группы отмечено повышенное образование костной ткани, что подтверждено наличием многих новых трабекул, частично минерализованных в области регенерации имплантатов, выявленным в течение 1 месяца и более очевидным через 3 месяца после имплантации. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что покрытие остеостатином гибридных биоактивных стекловолокнистых каркасов улучшает их остеогенные свойства.

Эффекты каркасов из мезопористого биоактивного стекла в биологической среде

могут быть улучшены путем включения ионов биоактивного металла в структуру стекла. Это относится к ионам Zn^{2+} , которые проявляют остеогенные и ангиогенные свойства, а также антиоксидантную, противораковую и антимикробную активность [109-112]. В связи с этим сочетание регенеративных свойств каркасов из мезопористого биоактивного стекла с благоприятным воздействием ионов Zn^{2+} вызвало интерес к потенциальной возможности их применения в биоинженерии [113]. Исследование биологических эффектов одновременного включения ZnO и остеостатина в каркасы из биоактивного стекла позволило оценить предполагаемое преимущество включения остеостатина в каркасы, содержащие ZnO , для получения оптимального биоматериала для регенерации кости. Показано, что остеостатин улучшал цитосовместимость Zn -содержащих каркасов, усиливая пролиферацию и дифференцировку остеобластов, не влияя на их способность к образованию нанокристаллов гидроксикарбонат-апатита, аналогичных нанокристаллам в кости [114]. Оценка способности каркасов, содержащих Zn^{2+} и остеостатин, с использованием пре-osteобластической клеточной культуры MC3T3-E1 влиять на дифференцировку остеобластных клеток выявила увеличение экспрессии маркера ранней дифференцировки остеобластов $Runx2$ в присутствии остеостатина. Показано, что каркасы, содержащие ZnO и остеостатин, увеличивают количество остеобластных клеток, а также способность дифференцировки остеобластов. Повышение остеогенной способности материалов, обогащенных остеостатином и Zn^{2+} , указывает на потенциал применения этого подхода для инженерии костной ткани [115].

Показано, что остеостатин повысил биологическую остеогенную эффективность каркаса из кремний-гидроксиапатита, покрытого фактором роста фибробластов (FGF2). По мнению авторов, эти данные представляют потенциальный интерес для инженерии костной ткани [101] и могут рассматриваться как свидетельство целесообразности применения покрытия остеостатином биоразлагаемых каркасов для повышения их остеогенных свойств.

В экспериментах на крысах-самцах девяти-шести 12-недельных животных с односторонними внутренними стабилизированными закрытыми срединно-диафизарными переломами бедренной кости получали ежедневные инъекции синтетического аналога N-концевого домена ПТГрП фармпрепарата абалопаратида в дозе 5 или 20 мкг/кг/сут либо физиологического раствора (контроль) в течение 4 или 6 недель. По данным микрокомпьютерной томографии каллусы обеих групп животных, получавших абалопаратид, имели больший объем кости, объемную долю кости, минеральное содержание кости, минеральную плотность кости и площадь поперечного сечения в обеих временных точках по сравнению с контрольной группой. Испытания на разрушающий изгиб показали большую нагрузку и жесткость костной мозоли в обеих группах в оба момента времени по сравнению с контрольными животными. Эти результаты предоставляют предварительные

доклинические данные для улучшения заживления переломов с помощью системно вводимого абалопаратида [116]. Проведено прямое сравнение эффектов абалопаратида и терипаратида на заживление переломов на мышинной модели [117]. Результаты исследований свидетельствуют, что оба препарата улучшают заживление переломов на этих мышинных моделях. Абалопаратид стимулировал заживление костей как в диафизарной, так и в метафизарной моделях. Эффективность абалопаратида в расчете на микрограмм препарата в 2,5 раза выше, чем у терипаратида.

Применение паратгормон-родственного протеина при остеопорозе

В здоровом организме процессы резорбции и формирования кости строго регулируются, что приводит к поддержанию достаточной костной массы с адекватной структурой и механическим качеством. Если этот баланс нарушается, может развиваться остеопороз, который представляет собой наиболее распространенное заболевание костей во всем мире [118]. В большинстве случаев остеопороз вызван повышенной резорбцией кости с недостаточным образованием кости, что приводит к повышенному риску перелома. Скелетная ткань продолжает изменяться на протяжении всей жизни. Этот процесс ремоделирования кости необходим для защиты структурной целостности скелета. Ремоделирование включает резорбцию старой или поврежденной кости, за которой следует образование новой кости. Внешние и внутренние факторы, вовлеченные в развитие остеопороза, также связаны с отсроченным заживлением перелома и нарушением регенерации кости.

Основная цель лечения остеопороза заключается в снижении риска переломов за счет повышения прочности костей [119]. Риск перелома у пациентов с остеопорозом является многофакторным. Среди скелетных признаков, которые способствуют риску переломов, преобладают показатели костной массы и прочности костной ткани. Только масса костей может объяснить 70–90% изменения структурной прочности костей человека и животных [120; 121]. Увеличение прочности костной ткани на разных участках скелета, выявленное у экспериментальных животных, возможно, объясняет связанное с лечением сокращение риска переломов на соответствующих скелетных участках у людей [122]. Результаты плацебо-контролируемых клинических испытаний ряда антирезорбтивных средств показали, что фиксируемое при этом увеличение МПКТ может быть предиктором снижения риска переломов [123-125]. Лечение остеопороза осуществляется посредством стимуляции остеогенеза с использованием анаболических средств либо путем использования антирезорбтивных препаратов для ингибирования резорбции кости [126]. Остеоанаболическое лечение наиболее предпочтительно для пациентов, у которых уже наблюдались переломы, связанные с остеопорозом, или у которых очень низкий уровень

МПКТ. У таких пациентов существенные количественные и микроструктурные скелетные дефициты с большей вероятностью будут уменьшены или отменены с помощью анаболической терапии [127; 128]. Остеоанаболическое лечение может быть применено у пациентов с остеопорозом на разных стадиях заболевания, включая пациентов с предшествующими переломами, и пациентов с очень низким показателем МПКТ. У пациентов с переломами костей в анамнезе риск последующих переломов высок [129; 130]. Такие пациенты нуждаются в лечении, которое может снизить риск дальнейших переломов, нивелировать некоторые из основных дефектов костной ткани и улучшить прочность костной массы. У пациентов с очень низкой костной массой, но без перелома в анамнезе, неизбежный риск может быть умеренным, но долгосрочный риск перелома остается высоким [131]. У этих пациентов начало терапии остеопороза остеоанаболическим препаратом может быть наиболее эффективно [132]. Таким образом, существует потребность в скелетной анаболической терапии, которая стимулирует образование костной ткани, может увеличить МПКТ, является безопасной, хорошо переносимой и позволяющей достичь большего эффекта по сравнению с использованием антирезорбтивных препаратов [133-135].

Ряд лекарств, одобренных Федеральным управлением по лекарственным средствам США (FDA), которые действуют путем ингибирования резорбции кости, доступны для профилактики и лечения остеопороза. Эти вещества, в том числе бисфосфонаты, ризедронат, алендронат, золедроновая кислота, деносуиби и селективные модуляторы рецепторов эстрогена, только ингибируют разрушение кости, но не стимулируют образование новой кости.

Анализ существующей информации, связанной с созданием фармпрепаратов остеоанаболического действия, совершенно однозначно свидетельствует о первостепенном значении в реализации остеотропных эффектов взаимодействия биологически активных доменов ПТГ или ПТГрП с их общим рецептором РТНR1. Открытие остеоанаболических эффектов ПТГ и ПТГрП послужило основанием для активного изучения возможности применения функционально активных доменов этих белков и их синтетических аналогов в терапевтических целях при остеопатиях. В первую очередь усилия исследователей были направлены на разработку новых фармпрепаратов для лечения остеопороза и остеопений [95; 136] включая глюкокортикоид-индуцированный остеопороз [36; 79] и связанную с диабетом остеопению [81; 98; 137; 166].

До недавнего времени фармпрепарат Форстео (Forsteo®), действующим началом которого является терипаратид (рекомбинантный биоактивный фрагмент человеческого паратиреоидного гормона [rhPTH (1-34)], являлся единственным доступным одобренным остеоанаболическим средством в США [138; 139] для лечения остеопороза у женщин в

постменопаузе, лиц с высоким риском развития переломов включая мужчин с первичным гипогонадизмом или остеопорозом и мужчин и женщин с глюкокортикоидиндуцированным остеопорозом, а также в странах-членах ЕС для лечения постменопаузального остеопороза у женщин. Терипаратид - эффективный и безопасный остеонаболический препарат, применение которого существенно улучшило лечение остеопороза [140]. Применение терипаратида, однако, имеет два существенных ограничения: первое состоит в необходимости ежедневно вводить препарат посредством инъекций, а второе определяется тем, что длительное лечение терипаратидом индуцирует не только остеонаболическое действие, но и одновременно стимулирует резорбцию кости, что приводит к постепенному снижению формирования новой костной ткани. Это обстоятельство обусловило поиск аналогов ПТГ и ПТГрП, которые могли бы стимулировать образование костной ткани без активации ее резорбции [133; 166].

ПТГрП играет существенную роль в эндохондральной оссификации, а синтетический аналог этого белка обладает выраженной костной анаболической активностью и очевидным потенциалом для стимулирования репаративного скелетогенеза. Однако их использование в новых терапевтических подходах связано с вопросами и неопределенностями в отношении безопасности, последовательности и продолжительности терапии, долгосрочных побочных эффектов и эффективности по сравнению с другими терапевтическими стратегиями [141]. Поиск ответов на эти вопросы осуществлялся путем многочисленных экспериментальных и клинических исследований на протяжении почти двадцати лет.

Установлено, что у мышей со специфической для остеобластов делецией ПТГрП наблюдается нарушение рекрутирования и повышенный апоптоз остеогенных клеток, что приводит к снижению образования кости и преждевременному остеопорозу, и, таким образом, ПТГрП может быть ранним и эффективным идентификатором лиц с риском развития низкой костной массы и остеопороза. Показано, что эндогенный ПТГрП влияет на МПКТ кости. Продемонстрировано, что МПКТ увеличилась после инъекции экзогенного ПТГрП через одну, две и четыре недели. Это свидетельствует о том, что уровни ПТГрП в микроокружении кости могут быть критическими для влияния на формирование массы кости [142].

Было проведено сравнительное исследование остеотропных эффектов ПТГ (1-34), аналога ПТГ SDZ-ПТГ 893 и ПТГрП (1-36) на крысах с моделированием постклимактерического остеопороза, получавших одно из исследованных веществ. У животных всех групп, получавших исследуемые пептиды, улучшились биомеханические свойства и гистологические характеристики трабекулярной и кортикальной кости, увеличилась масса кости, а также возросли показатели образования новой костной ткани,

что позволило признать все три пептида в качестве перспективных скелетных анаболических факторов [143].

Поскольку ПТГрП связывается с рецептором PTHR1 и активирует передачу сигнала с одинаковой эффективностью, как и ПТГ, было исследовано, может ли ПТГрП также выступать в качестве костного анаболического средства при прерывистом введении. Констатировано, что оба пептида стимулируют образование костной ткани и влияют аналогичным образом на изменения МПКТ в позвоночнике. Введение ПТГрП (1-36) вызывало меньшую резорбцию кости по сравнению с ПТГ (1-34). В этих исследованиях ПТГрП (1-36), как представляется, отличается от ПТГ (1-34) в двух важных моментах. Во-первых, ПТГрП (1-36) не был связан с гиперкальциемией в терапевтических дозах. Во-вторых, он не активировал маркеры костной резорбции в клинически значимых дозах [144]. Таким образом, в отличие от ПТГ (1-34), ПТГрП (1-36) индуцирует чистый анаболический остеотропный эффект. В целом зафиксированные в данном исследовании эффекты ПТГрП (1-36) во многом аналогичны действию ПТГ (1-34), с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости препарата у больных с постменопаузальным остеопорозом. Эффекты ПТГрП (1-34) исследовали с использованием экспериментальной динамической модели остеогенеза [145]. Было установлено, что введение ПТГрП (1-34) усиливает приживление и увеличивает костную массу эктопически пересаженных мышам позвонков [92]. Прерывистое введение мышам с остеопорозом домена ПТГрП (107-139), содержащего С-концевую область этого протеина, оказывает остеогенный эффект [79; 81; 146]. Предполагают, что остеогенный эффект С-концевого пептида ПТГрП обеспечивается при участии остеоостатина [94; 166]. В экспериментах на крысах с моделированием остеопороза исследовали влияние ПТГрП (1-34) на показатели метаболизма костной ткани. Установлено, что введение N-концевого домена ПТГрП овариэктомированным крысам привело к увеличению минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков и бедренной кости, повысило прочность кости и способствовало процессу образования новой костной ткани, что указывает на его высокий остеонаболический потенциал [147].

Исследования синтетических аналогов ПТГрП в качестве потенциальных анаболических фармпрепаратов для применения при остеопорозе, получили логическое продолжение. Биофармацевтическая компания Radius Health разработала рекомбинантный пептидный аналог человеческого ПТГрП (1-34), который позиционируется как фармпрепарат абалопаратид (Abaloparatid) для лечения остеопороза и снижения риска развития скелетных переломов [148; 166]. Применение абалопаратида для такой терапии обусловлено результатами доклинических испытаний, которые доказали способность этого пептидного препарата стимулировать образование костной ткани при одновременном уменьшении

костной резорбции [149; 166]. Абалопаратид - это синтетический пептид, состоящий из 34 аминокислот, его молекулярная формула - C₁₇₄ H₂₉₉ N₅₆ O₄₉, а молекулярная масса 3961 дальтон. Структура абалопаратида имеет 76% гомологии с ПТГрП (1-34) и содержит ряд замен, выполненных для увеличения ее стабильности. Абалопаратид, являющийся синтетическим аналогом N-концевого домена ПТГрП, селективно активирует PTHR1-рецептор [150; 151; 166]. Все возрастающий интерес к абалопаратиду определяется результатами доклинических исследований на животных и клинических исследований на людях, которые позволили констатировать, что этот препарат обладает выраженной анаболической активностью, сочетающейся с уменьшенным остеорезорбтивным эффектом по сравнению с терипаратидом и улучшенной стабильностью [147; 150]. Для абалопаратида, как и для любого остеонаболического агента, доказательства значимой связи между изменением МПКТ и снижением риска разрушения кости основаны на установлении четкой, последовательной и благоприятной взаимосвязи между массой кости и ее структурной прочностью. Доклинические исследования показали существенную остеонаболическую активность абалопаратида у крыс, получавших препарат после развития экспериментально смоделированной остеопении [166]. При этом у подопытных животных зафиксировано увеличение продукции маркеров формирования костей, а также увеличение прочности кости. Это свидетельствует о том, что лечение остеопении абалопаратидом полностью восстановило потерю костной ткани и увеличило ее прочность, в шейке и диафизе бедра и на поясничном отделе позвоночника, крыс [152]. Увеличение объема кортикальной кости большеберцового диафиза было обусловлено увеличением костной массы на надкостничной и эндокортальной поверхностях. Установлено, что длительное ежедневное введение абалопаратида крысам с экспериментальной остеопенией дозозависимо увеличивало костную массу и прочность в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и голени, которое сопровождалось улучшением структуры кортикального компартмента костной ткани и повышением прочности кости [153]. Предполагают, что изменения и в губчатой, и в кортикальной костной ткани обусловлены селективными анаболическими эффектами этого препарата [151].

Увеличение прочности костных структур под влиянием абалопаратида в значительной степени зависит от увеличения плотности и объема костной массы. Заметный анаболический эффект ежедневного введения абалопаратида был отмечен в исследовании на овариэктомированных обезьянах. Введение препарата привело к восстановлению индуцированной удалением яичников потери прочности шейки бедренной кости, а также тела позвонков, и увеличению МПКТ большеберцовой кости. Результаты этого исследования подтвердили, что абалопаратид способствует формированию новой костной

ткани у животных с остеопенией, а также увеличению прочности костей [154; 166].

Эти наблюдения на животных с экспериментальной остеопенией согласуются с данными, продемонстрировавшими увеличение МПКТ, зафиксированными в фазе 2 клинических испытаний лечебных эффектов абалопаратида у женщин с постменопаузальным остеопорозом [148; 166]. Сообщалось, что терипаратид и абалопаратид имеют сопоставимую эффективность в предупреждении деструкции позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде. При этом отмечается более ранний и более выраженный эффект абалопаратида в снижении риска связанных с остеопорозом костных событий [148; 155; 156; 166]. Необходимо отметить, что сравнение анаболических эффектов абалопаратида и терипаратида имеет немало противоречивых выводов, причиной которых является неоднозначная трактовка эффектов обоих лигандов PTHR1, зафиксированных во многих исследованиях [157; 166]. При трактовке эффектов этих препаратов необходимо исходить из того, что они взаимодействуют с одним общим для обоих лигандов рецептором - PTHR1 [157]. Различия между терипаратидом и абалопаратидом могут быть обусловлены различиями в селективности этих лигандов для различных конформаций PTHR1- и последующими событиями в механизмах сигнализации в клетках костной ткани. Полагают, что именно этим могут определяться отличия в их ответе на эти препараты. Считается, что эти различия взаимодействия с PTHR1 опосредуют различающиеся клинические эффекты этих препаратов, состоящие в том, что остеорезорбтивное действие абалопаратида менее выражено по сравнению с терипаратидом [158; 166].

При активации рецептора длительно действующим лигандом, таким как терипаратид, общий эффект включает как остеорезорбтивный, так и анаболический компоненты. Абалопаратид, являясь лигандом короткого действия, взаимодействует с (RG) конформацией рецептора лишь короткое время, тем самым вызывая чистый анаболический эффект. Селективная афинность абалопаратида в отношении (RG) конформации PTHR1 в 1000 раз более высокая, чем у ПТГ и терипаратида [150; 155; 166].

Исследование безопасности и эффективности применения абалопаратида у женщин в постменопаузе с риском развития остеопоротических переломов в сравнении с терипаратидом зафиксировало снижение риска новых внепозвоночных и вертебральных переломов [156]. Не было зафиксировано признаков чрезмерного костного роста, нарушений минерализации или фиброза костного мозга [159]. Препарат в 2014 году прошел фазу III клинических испытаний в рамках многоцентрового исследования [156]. У получавших абалопаратид исследуемых зафиксированы уменьшение частоты новых переломов позвоночника, а также и внепозвоночных переломов в сравнении с лицами, получавшими терипаратид [155; 166]. У пациентов, получавших либо абалопаратид, либо терипаратид, в

конце 18-месячного исследования зафиксировано увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в бедренной кости и в шейке бедра по сравнению с пациентами, получавшими терипаратид [148; 155; 166]. Результаты сравнительного 18-месячного исследования терипаратида и абалопаратида на МПК кости предплечья и риск перелома запястья у женщин с постменопаузальным остеопорозом зафиксировали, что введение абалопаратида привело к увеличению МПКТ в лучевой кости и нижней трети предплечья, а также снижению частоты переломов запястья, зафиксированных у женщин, получавших абалопаратид, по сравнению с исследуемыми, которых лечили терипаратидом [160; 166].

По итогам клинических испытаний фазы III констатировано, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом лечение абалопаратидом привело к увеличению МПКТ на всех исследуемых участках скелета в сравнении с пациентками, получавшими терипаратид. Эти результаты позволили сделать вывод, что абалопаратид может быть эффективным анаболическим препаратом первой линии для лечения остеопороза. Абалопаратид может найти применение у большой категории пациентов, для которых анаболический эффект является необходимым [161; 166]. Абалопаратид был впервые утвержден Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) 28 апреля 2017 года в качестве фармпрепарата Tymlos для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом, имеющих в анамнезе остеопоротический перелом, множественные факторы риска перелома, или для пациентов, лечение остеопороза у которых было неэффективным при использовании других лечебных средств [162]. Абалопаратид производится биомедицинской компанией Radius Health Inc., занимающейся разработкой новых фармакотерапевтических средств для лечения остеопороза и эндокринных заболеваний. Утверждение FDA Tymlos было основано на результатах 18-месячного клинического исследования ACTIVE и первых шести месяцев исследования ACTIVEExtend, которые продемонстрировали значительное последовательное увеличение минеральной плотности костной ткани и быстрое снижение риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов вне зависимости от возраста, расы, этнической принадлежности, географического региона, длительности периода постменопаузы, наличия или отсутствия предшествующего перелома и минеральной плотности кости в начале исследования. Абалопаратид показал большую безопасность применения, чем использовавшийся ранее терипаратид.

По мнению Джона Билезикяна, профессора медицины и фармакологии Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета, почетного шефа отделения эндокринологии и директора программы по метаболическим заболеваниям костей в медицинском центре Колумбийского университета, решение FDA об одобрении TYMLOS представляет собой важный шаг в повышении эффективности лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.

Заявка на разрешение использования подкожного введения абалопаратида для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом была принята Европейским агентством по лекарственным средствам и в настоящее время рассматривается. В июле 2017 года Radius Health Inc. лицензировала права Teijin Limited для производства и коммерциализации абалопаратида для подкожного введения в Японии. Teijin Limited по соглашению с Ipsen Pharma SAS проводит клиническое исследование фазы III у пациентов с остеопорозом. Radius Health Inc. в продолжение линии абалопаратида для подкожного введения (Abaloparatide SC) разрабатывает также трансдермальную композицию абалопаратида (Abaloparatide-TD) в виде трансдермального пластыря [163]. В недавно проведенной рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой фазе 2 клинических испытаний в девяти центрах в Соединенных Штатах, Дании, Польше и Эстонии исследовали клиническую эффективность и безопасность Abaloparatide-TD. Оценивали изменения МПКТ по сравнению с трансдермальным плацебо и Abaloparatide-SC. Abaloparatide-TD вводили с помощью подпружиненного аппликатора, а Abaloparatide-SC вводили с помощью многофункционального пера инъектора. Исследуемый препарат вводился один раз в день в течение шести месяцев. Abaloparatide-TD продемонстрировал статистически значимое дозозависимое увеличение МПКТ по сравнению с плацебо в поясничном отделе позвоночника и в тазобедренном суставе. Разработчики намерены продвигать оптимизированный Abaloparatide-TD в клинических исследованиях 3-й фазы и затем представить его на утверждение.

Экспериментальные исследования остеотропных эффектов абалопаратида интенсивно продолжатся и после его утверждения в качестве фармпрепарата для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Проведена оценка влияния 16-месячного введения абалопаратида на формирование, резорбцию, плотность и прочность костей у 65 взрослых овариэктомированных обезьян *Cynomolgus* (*cynos*) [154]. Результаты исследования продемонстрировали, что абалопаратид увеличивает у остеопенических обезьян костную массу всего тела, поясничного отдела позвоночника, диафиза большеберцовой кости, шейки бедра и вертела бедренной кости. Введение абалопаратида было связано с большей прочностью поясничного отдела позвоночника и не оказывало неблагоприятного влияния на соотношение массы и прочности костей для позвонков, шейки бедра, диафиза бедра или лучевой кости предплечья. Одним из возможных направлений клинического использования фармакодинамических свойств абалопаратида является его применение для лечения остеопороза у мужчин [155]. Предполагается, что абалопаратид может увеличивать МПК и прочность костей у животных и, возможно, у пациентов с глюкокортикоид-индуцированной потерей костной массы. В недавних публикациях [164; 165] представлены результаты

исследования влияния терапии абалопаратидом на массу и прочность кости у взрослых овариэктомированных кроликов с остеопенией, вызванной глюкокортикоидами. У подопытных животных наблюдался значительный дефицит трабекулярной и кортикальной костной массы, что приводило к снижению прочности позвоночника и бедренной кости. Двенадцать недель терапии абалопаратидом привели к увеличению объема и плотности губчатой кости и улучшению трабекулярной микроархитектуры, а также увеличению объема и плотности кортикальной кости и улучшению прочности на изгиб бедренного диафиза. Эти результаты исследования абалопаратида свидетельствуют о потенциальной возможности его терапевтического применения для улучшения МПК и прочности кости в условиях, когда глюкокортикоиды вызывают значительную потерю костной массы и повышенный риск переломов [70; 133].

Проведенный анализ литературы позволил констатировать, что паратгормон-родственный протеин рассматривается как один из важнейших факторов регуляции регуляторов структурных и функциональных процессов в костной ткани человека. Исследования в области экспериментальной и клинической остеологии убедительно продемонстрировали многоплановую роль этого уникального мультипотентного белка в скелетогенезе и перспективы его использования в репаративной медицине при нарушениях анатомической целостности и морфофункциональных характеристик костных структур.

Список литературы

1. Bahney C., Zondervan R., Allison P., Theologis A., Ashley J., Ahn J., Miclau T., Marcucio R., Hankenson K. Cellular biology of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*. 2019. V. 37(1). P. 35–50. DOI: 10.1002/jor.24170.
2. Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P.V. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005. V. 36. P. 1392–1404.
3. Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011. V. 42. P. 551–555.
4. Оноприенко Г.А., Волошин В.П. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45(2). С. 79-93. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-79.
5. Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2015. V. 11. P. 45–54.
6. Kronenberg H.M. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003. V. 423. P. 332–336.
7. Kostenuik P., Mirza F.M. Fracture healing physiology and the quest for therapies for delayed

- healing and nonunion. *J. Orthop. Res.* 2017. V. 35(2). P. 213-223. DOI: 10.1002/jor.23460.
8. Tseng S.S., Lee M.A., Reddi A.H. Nonunions and the potential of stem cells in fracture-healing. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2008. V. 90 (Suppl. 1). P. 92–98.
 9. Einhorn T.A., Laurencin C.T., Lyons K. An aaos-nih symposium. Fracture repair: Challenges, opportunities, and directions for future research. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2008. V. 90. P. 438–442.
 10. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C., Tagliabue L. Treatment of long bone non-unions with polytherapy: Indications and clinical results. *Injury.* 2011. V. 42. P. 587–590.
 11. Childs S.G. Stimulators of bone healing. *Biologic and biomechanical Orthop Nurs.* 2003. V. 22(6). P. 421-428.
 12. Bhandari M., Schemitsch E. Stimulation of Fracture Healing: Osteobiologics, Bone Stimulators, and Beyond. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2010. V. 24. S1.
 13. Victoria G., Petrisor B., Drew B., Dick D: Bone stimulation for fracture healing: What's all the fuss?. *Indian journal of orthopaedics.* 2009. V. 43. P. 117-120. DOI: 10.4103/0019-5413.50844.
 14. Russow G., Jahn D., Appelt J., Märdian S., Tsitsilonis S., Keller J. Anabolic Therapies in Osteoporosis and Bone Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 83. DOI: 10.3390/ijms20010083.
 15. Roberts S.J., Ke H.Z. Anabolic Strategies to Augment Bone Fracture Healing, *Current Osteoporosis Reports.* 2018. V. 16(1–2). P. 289-298. DOI: 10.1007/s11914-018-0440-1.
 16. Langdahl B.L., Silverman S., Fujiwara S., Saag K., Napoli N., Soen S., Enomoto H., Melby T.E., Disch D.P., Marin F., Krege J.H. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018. V. 116. P. 58–66.
 17. Reginster J.Y., Hattersley G., Williams G.C., Hu M.Y., Fitzpatrick L.A., Lewiecki E.M. Abaloparatide is an Effective Treatment Option for Postmenopausal Osteoporosis: Review of the Number Needed to Treat Compared with Teriparatide. *Calcif. Tissue Int.* 2018. V. 103. P. 540–545.
 18. Lou S., Lv H., Li Z., Tang P., Wang Y. Parathyroid hormone analogues for fracture healing: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018. V. 8. P. e019291. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019291.
 19. Wojda S.J., Donahue S.W. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J. Orthop. Res.* 2018. V. 36. P. 2586–2594.
 20. Tagil M., McDonald M.M., Morse A., Peacock L., Mikulec K., Amanat N., Godfrey C., Littl D.G. Intermittent PTH(1-34) does not increase union rates in open rat femoral fractures and exhibits attenuated anabolic effects compared to closed fractures. *Bone.* 2010. V. 46. P. 852–859.
 21. Yu M., D'Amelio P., Tyagi A.M., Vaccaro C., Li, J.Y., Hsu E.; Buondonno I., Sassi F., Adams J., Weitzmann M.N. et al. Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in

humans and mediate intermittent PTH-induced bone anabolism in mice. *EMBO Rep.* 2018. V. 19. P. 156–171.

22. Zheng K., Lu M., Rutkowski B., Dai X., Yang Y., Taccardi N., Stachewicz U., Czyrska-Filemonowicz A., Hüser N., Boccaccini A.R. ZnO quantum dots modified bioactive glass nanoparticles with pH-sensitive release of Zn ions, fluorescence, antibacterial and osteogenic properties. *J. Mater. Chem. B.* 2016. V. 4. P. 7936–7949. DOI: 10.1039/C6TB02053D.

23. Liu Y., Wang L., Kikuri T., Akiyama K., Chen C., Xu X., Yang R., Chen W., Wang S., Shi S. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN-gamma and TNF-alpha. *Nat. Med.* 2011. V. 17. P. 1594–1601.

24. Jacobson J.A., Yanoso-Scholl L., Reynolds D.G., Dadali T., Bradica G., Bukata S., Puzas E.J., Zuscik M.J., Rosier R., O'Keefe R.J. et al. Teriparatide therapy and beta-tricalcium phosphate enhance scaffold reconstruction of mouse femoral defects. *Tissue Eng. Part A.* 2011. V. 17. P. 389–398.

25. Andreassen T.T., Ejersted C., Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J. Bone Miner. Res.* 1999. V. 14. P. 960–968.

26. Peichl P., Holzer L., Maier R., Holzer G. Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture-Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 2011. V. 93(17). P. 1583–1587. DOI: 10.2106/JBJS.J.01379.

27. Sarahrudi K., Mousavi M., Thomas A., Eipeldauer S., Vecsei V., Pietschmann P., Aharinejad S. Elevated levels of macrophage colony-stimulating factor in human fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2010. V. 28. P. 671–676.

28. Sarahrudi K., Thomas A., Braunsteiner T., Wolf H., Vecsei V., Aharinejad S. VEGF serum concentrations in patients with long bone fractures: A comparison between impaired and normal fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2009. V. 27. P. 1293–1297.

29. Sarahrudi K., Thomas A., Mousavi M., Kaiser G., Kottstorfer J., Kecht M., Hajdu S., Aharinejad S. Elevated transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) levels in human fracture healing. *Injury* 2011 V. 42. P. 833–837.

30. Sawyer A.A., Song, S.J., Susanto E., Chuan P., Lam C.X., Woodruff M.A., Hutmacher D.W., Cool S.M. The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL-TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP-2. *Biomaterials.* 2009 V. 30. P. 2479–2488.

31. Cipitria A., Reichert J.C., Epari D.R., Saifzadeh S., Berner A., Schell H., Meht M., Schuetz M.A., Duda G.N., Hutmacher D.W. Polycaprolactone scaffold and reduced rhBMP-7 dose for the regeneration of critical-sized defects in sheep tibiae. *Biomaterials.* 2013. V. 34 P. 9960–9968.

32. Guzman J.Z., Merrill R.K., Kim J.S., Overley S.C., Dowdell J.E., Somani S., Hecht A.C., Cho

- S.K., Qureshi S.A. Bone morphogenetic protein use in spine surgery in the United States: HOW have we responded to the warnings? *Spine J.* 2017. V. 17. P. 1247–1254.
33. James A.W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2016. V. 22. P. 284–297.
34. Park C.W., Kim K.S., Bae S., Son H.K., Myung P.K., Hong H.J., Kim H. Cytokine secretion profiling of human mesenchymal stem cells by antibody array. *Int. J. Stem. Cells.* 2009. V. 2(1). P. 59-68.
35. Liang X., Ding Y., Zhang Y., Tse H-F., Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cellbased therapy: current status and perspectives. *Cell Transpl.* 2014. V. 23(9). P. 1045-1059. DOI: 10.3727/096368913X667709.
36. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell. Biol.* 2013. V. 200(4). P. 373-83.
37. Moukoko D., Pourquier D., Genovesio C., Thezenas S., Chabrand P., Roffino S., Pithioux M. Granulocyte-colony stimulating factor enhances bone fracture healing. *Clinical Biomechanics.* 2018. V. 58. P. 62–68. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2018.07.010.
38. Бейдик О.В., Анников В.В., Киреев С.И., Левченко К.К., Ван Кай, Марков Д.А. Преимущества использования биоматериала «Аллоплант» при замедленно консолидирующихся переломах и псевдоартрозах трубчатых костей // *Гений ортопедии.* 2007. № 3. С. 85–88.
39. Берченко Г.Н., Кесян Г.А. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом «коллапан» // *Травма.* 2008. Т. 9(3). С. 282-286.
40. Десятниченко К.С., Курдюмов С.Г. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2008. № 3(1). С. 62-68.
41. Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А. Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // *Вестник РАМН.* 2015. Т. 70 (3). С. 334- 340. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1330.
42. Марков Д.А., Ван Кай, Левченко К.К. Стимуляция репаративного остеогенеза // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2007. № 3 (17). С. 79-84.
43. Попков А.В., Попков Д.А., Ирьянов Ю.М., Кононович Н.А., Горбач Е.Н., Твердохлебов С.И. Стимуляция репаративной регенерации костной ткани при диафизарных переломах (экспериментальное исследование) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014. № 9. С. 82-88.

44. Лунева С.Н., Талашова И.А., Осипова Е.В., Накоскин А.Н., Еманов А.А. Экспериментально-морфологическое исследование влияния кальцийфосфатных соединений и неколлагеновых костных белков на репаративный процесс в костной ткани // Гений ортопедии. 2012. № 1. С. 119-122.
45. McCauley L.K, Martin T.J. Twenty-five years of PTHrP progress from cancer hormone to multi-functional cytokine. *J. Bone Miner. Res.* 2012. V. 27(6). P. 1231–1239.
46. Martin T.J. Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115(9). P. 2322–2324.
47. Miao D., He B., Jiang Y., Kobayashi T., Sorocéanu M.A., Zhao J., Su H., Tong X., Amizuka N., Gupta A., Genant H.K., Kronenberg H.M., Goltzman D., Karaplis A.C. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115(9). P. 2402–2411.
48. Amizuka N., Karaplis A.C., Henderson J.E., Warshawsky H., Lipman M.L., Matsuki Y., Ejiri S., Tanaka M., Izumi N., Ozawa H., Goltzman D. Haploinsufficiency of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) results in abnormal postnatal bone development. *Dev. Biol.* 1996. V. 175(1). P. 166–176.
49. Datta N.S., Abou-Samra A.B. PTH and PTHrP signalling in osteoblasts. *Cell. Signal.* 2009. V. 21. P. 1245–1254. DOI: 10.1016/j.cellsig.2009.02.012.
50. Chen X., Macica C.M., Dreyer B.E., Hammond V.E., Hens J.R., Philbrick W.M., Broadus A.E. Initial characterization of PTH-related protein gene-driven lacZ expression in the mouse. *J. Bone Miner Res.* 2006. V. 21. P. 113–123.
51. Chen X., Macica C., Nasiri A., Judex S., Broadus A.E. Mechanical regulation of PTHrP expression in entheses. *Bone.* 2007. V. 41. P. 752–759.
52. Wang M., Nasiri A., VanHouten J.N., Tommasini S.M., Broadus A.E. The remarkable migration of the medial collateral ligament. *J. Anat.* 2014. V. 224. P. 490-498. DOI:10.1111/joa.12145.
53. Karaplis A.C., Luz A., Glowacki J., Bronson R.T., Tybulewicz V.L., Kronenberg H.M., Mulligan R.C. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev.* 1994. V. 8. P. 277–289.
54. Chen X., Macica C.M., Nasiri A., Broadus A.E. Regulation of articular chondrocyte proliferation and differentiation by indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein in mice. *Arthritis & Rheumatism.* 2008. V. 58. P. 3788–3797. DOI:10.1002/art.23985.
55. Hirai T., Chagin A.S., Kobayashi T., Mackem S., Kronenberg H.M. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor signaling is required for maintenance of the growth plate in postnatal life. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011. V. 108 (1). P. 191-196.

56. Amizuka N., Warshawsky H., Henderson J.E., Goltzman D., Karaplis A.C. Parathyroid hormone-related peptide-depleted mice show abnormal epiphyseal cartilage development and altered endochondral bone formation. *J. Cell. Biol.* 1994 V. 126(6). P. 1611-23. DOI: 10.1083/jcb.126.6.1611.
57. Nissenson R.A., Parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor mutations in human chondrodysplasia. *Endocrinology*. 1998. V. 139. P. 4753–4755.
58. Strewler G.J. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *New. Eng. J. Med.* 2000. V. 342. P. 177-185.
59. Miao D., He B., Karaplis A.C. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J. Clin. Invest.* 2002. V. 109. P. 1173–1182.
60. Fenton A.J., Kemp B.E., Kent G.N., Moseley J.M., Zheng M.H., Rowe D.J., Britto J.M., Martin T.J., Nicholson G.C. A Carboxyl-Terminal Peptide from the Parathyroid Hormone-Related Protein Inhibits Bone Resorption by Osteoclasts. *Endocrinology*. 1991. V. 129. P. 1762–1768. DOI: 10.1210/endo-129-4-1762.
61. Boileau G., Tenenhouse H.S., Desgroseillers L., Crine P. Characterization of PHEX endopeptidase catalytic activity: identification of parathyroid-hormone-related peptide107-139 as a sub-strate and osteocalcin, PPi and phosphate as inhibitors. *Biochem J.* 2001. V. 355(3). P. 707-713.
62. Bisello A., Horwitz M.J., Stewart A.F. Parathyroid hormone-related protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology*. 2004. V. 145(8). P. 3551-3553.
63. Miao D., Li J., Xue Y., Su H., Karaplis A.C., Goltzman D. Parathyroid hormone-related peptide is required for increased trabecular bone volume in parathyroid hormone-null mice. *Endocrinology*. 2004. V. 145. P. 3554–3562.
64. Hildreth B.E., Werbeck J.L., Thudi N.K., Deng X., Rosol T.J. Toribio R.E. PTHrP 1–141 and 1–86 increase in vitro bone formation. *J. Surg. Res.* 2010. V. 162. P. e9–e17.
65. García-Martín A., Ardura M., Maycas D., Lozano D., López-Herradón A., Portal-Núñez S., García-Ocaña A., Esbrit P. Functional Roles of the Nuclear Localization Signal of Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) in Osteoblastic Cells. *Mol. Endocrinol.* 2014. V. 28 (6). P. 925-934.
66. Toribio R.E., Brown H.A., Novince C.M., Marlow B., Herson K., Lanigan L.G., Hildreth III, B.E., Werbeck J.L., Shu S.T., Lorch G., Carlton M., Foley J., Boyaka P., McCauley L.K., Rosol T.J. The midregion, nuclear localization sequence, and C terminus of PTHrP regulate skeletal development, hematopoiesis, and survival in mice. *FASEB J.* 2010. V. 24. P. 1947–1957.
67. García-Martín A., Acitores A., Maycas M., Villanueva-Peñacarrillo M.L., Esbrit P. Src kinases mediate VEGFR2 transactivation by the osteostatin domain of PTHrP to modulate osteoblastic function. *J. Cell. Biochem.* 2013. V. 114. P. 1404–1413.

68. Fenton A.J., Kemp B.E., Hammonds R.G., Mitchelhill K., Moseley J.M., Martin T.J., Nicholson G.C. A potent inhibitor of osteoclastic bone resorption within a highly conserved pentapeptide region of parathyroid hormone-related protein; PTHrP. *Endocrinology*. 1991. V. 129. P. 3424–3426. DOI: 10.1210/endo-129-6-3424.
69. Martinez M.E., Garcia-Ocana A., Sanchez M., Medina S., del Campo T., Valin A., Sanchez-Cabezudo M.J., Esbrit P. C-terminal parathyroid hormone-related protein inhibits proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells. *J. Bone Miner Res*. 1997. V. 12. P. 778–785.
70. Martin T.J. Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases. *Physiological Reviews*. 2016. V. 96(3). P. 831–871.
71. Weiss S., Hennig T., Bock R., Steck E., Richter W. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J. Cell. Physiol*. 2010. V. 223. P. 84–93.
72. Datta N.S., Pettway G.J., Chen C., Koh A.J., McCauley L.K. Cyclin D1 as a Target for the Proliferative Effects of PTH and PTHrP in Early Osteoblastic Cells. *J. Bone Miner Res*. 2007. V. 22. P. 951–964. DOI:10.1359/jbmr.070328.
73. Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T., Kurata K., Oh-Hora M., Feng J.Q., et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat. Med*. 2011. V. 17(10). P. 1231–1234.
74. Xiong J., Onal M., Jilka R.L., Weinstein R.S., Manolagas S.C., O’Brien C.A. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat. Med*. 2011. V. 17(10). P. 1235–1241.
75. De La Mata J., Uy H.L., Guise T.A., Story B., Boyce B.F., Mundy G.R., Roodman G. DInterleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J. Clin. Invest*. 1995. V. 95(6). P. 2846–2852.
76. Uy H.L., Mundy G.R., Boyce B.F., Story B.M., Dunstan C.R., Yin J.J., Roodman G.D., Guise T.A. Tumor necrosis factor enhances parathyroid hormone-related protein-induced hypercalcemia and bone resorption without inhibiting bone formation in vivo. *Cancer. Res*. 1997. V. 57(15). P. 3194–3199.
77. Walsh C.A., Birch M.A., Fraser W.D., Lawton R., Dorgan J., Walsh S., Sansom D., Beresford J.N., Gallagher J.A. Expression and secretion of parathyroid hormone-related protein by human bone-derived cells in vitro: effects of glucocorticoids. *J. Bone Miner. Res*. 1995. V. 10(1). P. 17–25.
78. Ahlstrom M., Pekkinen M., Lamberg-Allardt C. Dexamethasone downregulates the expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2009. V. 74(2). P. 277–282.
79. de Castro L.F., Lozano D., Dapia S., Portal-Nunez S., Caeiro J.R., Gomez-Barrena E., Esbrit

- P. Role of the N- and C-terminal fragments of parathyroid-hormone-related protein as putative therapies to improve bone regeneration under high glucocorticoid treatment. *Tissue. Eng. Part. A.* 2010. V. 16(4). P. 1157–1168.
80. López-Herradón A., Portal-Núñez S., García-Martín A., Lozano D., Pérez-Martínez F.C., Ceña V., Esbrit P. Inhibition of the canonical Wnt pathway by high glucose can be reversed by parathyroid hormone-related protein in osteoblastic cells. *J. Cell. Biochem.* 2013. V. 114. P. 1908–1916.
81. Lozano D., Fernández-de-Castro L., Portal-Núñez S., López-Herradón A., Dapía S., Gómez-Barrena E., Esbrit P. The C-terminal fragment of parathyroid hormone-related peptide promotes bone formation in diabetic mice with low-turnover osteopenia. *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 162. P. 1424–1438. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01155.x.
82. Xue Y., Karaplis A.C., Hendy G.N., Goltzman D., Miao D. Genetic models show that parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 play distinct and synergistic roles in postnatal mineral ion homeostasis and skeletal development. *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. P. 1515–1528.
83. Ren Y., Liu B., Feng Y., Shu L., Cao X., Karaplis A., Goltzman D., Miao D. Endogenous PTH deficiency impairs fracture healing and impedes the fracture-healing efficacy of exogenous pth(1–34) PLoS ONE. 2011. V. 6. P. e23060. DOI: 10.1371/journal.pone.0023060.
84. Liu A., Li Y., Wang, Y., Liu L., Shi H., Qiu Y. Exogenous parathyroid hormone-related peptide promotes fracture healing in *lepr*($-/-$) mice. *Calcif. Tissue Int.* 2015. V. 97. P. 581–591.
85. Zhu Q., Zhou X., Zhu M., Wang Q., Goltzman D., Karaplis A., Miao D. Endogenous parathyroid hormone-related protein compensates for the absence of parathyroid hormone in promoting bone accrual in vivo in a model of bone marrow ablation. *J. Bone Miner. Res.* 2013. V. 28. P. 1898–1911.
86. Wang Y.H., Qiu Y., Han X.D., Xiong J., Chen Y.X., Shi H.F., Karaplis A. Haploinsufficiency of endogenous parathyroid hormone-related peptide impairs bone fracture healing. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. V. 40. P. 715–723.
87. Wang Y., Fang X., Wang C., Ding C., Lin H., Liu A., Wang L., Cao Y. Exogenous PTHrP Repairs the Damaged Fracture Healing of PTHrP \pm Mice and Accelerates Fracture Healing of Wild Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18(2). P. 337. DOI: 10.3390/ijms18020337.
88. Duvall C.L., Taylor W.R., Weiss D., Wojtowicz A.M., Guldberg R.E. Impaired angiogenesis, early callus formation, and late stage remodeling in fracture healing of osteopontin-deficient mice. *J. Bone Miner. Res.* 2007. V. 22. P. 286–297.
89. Wang M., Nasiri A.R., Broadus A.E., Tommasini S.M. Periosteal PTHrP Regulates Cortical Bone Remodeling During Fracture Healing. *Bone.* 2015. V. 81. P. 104–111. DOI: 10.1016/j.bone.2015.07.008.

90. Okazaki K., Jingushi S., Ikenoue T., Urabe, K., Sakai H., Iwamoto Y. Expression of parathyroid hormone-related peptide and insulin-like growth factor I during rat fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2003. V. 21. P. 511–520.
91. Alonso V., de Gortázar A.R., Ardura J.A., Andrade-Zapata I., Alvarez-Arroyo M.V., Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein (107–139) increases human osteoblastic cell survival by activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Cell. Physiol.* 2008. V. 217. P. 717–727. DOI: 10.1002/jcp.21547.
92. Hildreth B.E., Williams M.M., Dembek K.A. HernonK.M., Rosol T.J., Toribio R.E. Engraftment and bone mass are enhanced by PTHrP 1–34 in ectopically transplanted vertebrae (vossicle model) and can be non-invasively monitored with bioluminescence and fluorescence imaging. *Transgenic Research.* 2015. V. 24(6). P. 955–969.
93. Ardura J.A., Portal-Núñez S., Lozano D., Gutiérrez-Rojas I., Sánchez-Salcedo S., López-Herradón A., Mulero F., Villanueva-Peñacarrillo M.L., Vallet-Regí M., Esbrit P. Local delivery of parathyroid hormone-related protein-derived peptides coated onto a hydroxyapatite-based implant enhances bone regeneration in old and diabetic rats. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2016. V. 104. P. 2060–2070. DOI: 10.1002/jbm.a.35742.
94. Lozano D., Manzano M., Doadrio J.C., Salinas A.J., Vallet-Regí M., Gómez-Barrena E., Esbrit P. Osteostatin-loaded bioceramics stimulate osteoblastic growth and differentiation. *Acta Biomater.* 2010. V. 6. P. 797–803. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.08.033.
95. Esbrit P., Alcaraz M.J. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem. Pharmacol.* 2013. V. 85. P. 1417–1423. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.03.002.
96. Cornish J., Callon K.E., Lin C., Xiao C., Moseley J.M., Reid I.R. Stimulation of osteoblast proliferation by C-terminal fragments of parathyroid hormone-related protein. *J. Bone Mine. Res.* 1999. V. 14. P. 915–922. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.6.915.
97. Cornish J., Callon K.E., Nicholson G.C., Reid I.R. Parathyroid hormone-related protein-(107–139) inhibits bone resorption in vivo. *Endocrinology.* 1997. V. 138. P. 1299–1304. DOI: 10.1210/endo.138.3.4990.
98. Lozano D., De Castro L.F., Dapía S., Andrade-Zapata I., Manzarbeitia F., Alvarez-Arroyo M.V., Gómez-Barrena E., Esbrit P. Role of Parathyroid Hormone-Related Protein in the Decreased Osteoblast Function in Diabetes-Related Osteopenia. *Endocrinology.* 2009 V. 150. P. 2027–2035. DOI: 10.1210/en.2008-1108.
99. Rihani-Basharat S., Lewinson D. PTHrP(107–111) Inhibits In Vivo Resorption that was Stimulated by PTHrP(1–34) When Applied Intermittently to Neonatal Mice. *Calcif. Tissue Int.* 1997. V. 61. P. 426–428. DOI: 10.1007/s002239900359.

100. De Gortázar A.R., Alonso V., Alvarez-Arroyo M.V., Esbrit P. Transient Exposure to PTHrP (107–139) Exerts Anabolic Effects through Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Human Osteoblastic Cells in Vitro. *Calcif. Tissue Int.* 2006. V. 79. P. 360–369. DOI: 10.1007/s00223-006-0099-y.
101. Lozano D., Trejo C.G., Gómez-Barrena E., Manzano M., Doadrio J.C., Salinas A.J., Vallet-Regí M., García-Honduvilla N., Esbrit P., Buján J. Osteostatin-loaded onto mesoporous ceramics improves the early phase of bone regeneration in a rabbit osteopenia model. *Acta Biomater.* 2012. V. 8. P. 2317–2323. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.03.014.
102. Trejo C.G., Lozano D., Manzano M., Doadrio J.C., Salinas A.J., Dapía S., Gómez-Barrena E., Vallet-Regí M., García-Honduvilla N., Buján J., et al. The osteoinductive properties of mesoporous silicate coated with osteostatin in a rabbit femur cavity defect model. *Biomaterials.* 2010. V. 31. P. 8564–8573. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.103.
103. Lozano D., Sánchez-Salcedo S., Portal-Nuñez S., Vila M., López-Herradón A., Arduro J.A., Mulero F., Gomez-Barrena E., Vallet-Regi M., Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein (107–111) improves the bone regeneration potential of gelatin–glutaraldehyde biopolymer-coated hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2014. V. 10. P. 3307–3316. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.025.
104. Quinlan E., Thompson E.M., Matsiko A., O'Brien F.J., López-Noriega A. Functionalization of a Collagen–Hydroxyapatite Scaffold with Osteostatin to Facilitate Enhanced Bone Regeneration. *Adv. Healthcare Mater.* 2015. V. 4. P. 2649–2656. DOI: 10.1002/adhm.201500439.
105. Van der Stok J., Lozano D., Chai Y.C., Amin Yavari S., Bastidas Coral A.P., Verhaar J.A., Gómez-Barrena E., Schrooten J., Jahr H., Zadpoor A.A., Esbrit P., Weinans H. Osteostatin-coated porous titanium can improve early bone regeneration of cortical bone defects in rats. *Tissue Eng Part A.* 2015. V. 21(9-10). P. 1495–506.
106. Salinas A.J., Esbrit P., Vallet-Regí M. A tissue engineering approach based on the use of bioceramics for bone repair. *Biomater. Sci.* 2013. V. 1. P. 40–51. DOI: 10.1039/C2BM00071G.
107. Yan X., Yu C., Zhou X., Tang J., Zhao D. Highly Ordered Mesoporous Bioactive Glasses with Superior in Vitro Bone-Forming Bioactivities. *Chem. Int. Ed.* 2004. V. 43. P. 5980–5984. DOI: 10.1002/anie.200460598.
108. Coletta D.J., Lozano D., Rocha-Oliveira A.A., Mortarino P., Bumaguin G.E., Vitelli E., Vena R., Missana L., Jammal M.V., Portal-Núñez S., Pereira M., Esbrit P., Feldman S. Characterization of hybrid bioactive glass–polyvinyl alcohol scaffolds containing a PTHrP-derived pentapeptide as implants for tissue engineering applications. *Open Biomed Eng. J.* 2014. V. 8. P. 20–27.
109. Lansdown A.B., Mirastschjski U., Stubbs N., Scanlon E., Agren M.S. Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* 2007. V. 15. P. 2–16. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x.

110. Hoppe A., Güldal N.S., Boccaccini A.R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011. V. 32. P. 2757–2774. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.004.
111. Zheng K., Lu M., Rutkowski B., Dai X., Yang Y., Taccardi N., Stachewicz U., Czyska-Filemonowicz A., Hüser N., Boccaccini A.R. ZnO quantum dots modified bioactive glass nanoparticles with pH-sensitive release of Zn ions, fluorescence, antibacterial and osteogenic properties. *J. Mater. Chem. B*. 2016. V. 4. P. 7936–7949. DOI: 10.1039/C6TB02053D.
112. Laurenti M., Cauda V. ZnO Nanostructures for Tissue Engineering Applications. *Nanomaterials*. 2017. V. 7. P. 374. DOI: 10.3390/nano7110374.
113. Sanchez-Salcedo S., Shruti S., Salinas A.J., Malavasi G., Menabue L., Vallet-Regí M. In vitro antibacterial capacity and cytocompatibility of SiO₂–CaO–P₂O₅ meso-macroporous glass scaffolds enriched with ZnO. *J. Mater. Chem. B*. 2014. V. 2. P. 4836–4847. DOI: 10.1039/C4TB00403E.
114. Pérez R., Sanchez-Salcedo S., Lozano D., Heras C., Esbrit P., Vallet-Regí M., Salinas A.J. Osteogenic Effect of ZnO-Mesoporous Glasses Loaded with Osteostatin. *Nanomaterials (Basel)*. 2018. V. 8(8). P. 592. DOI: 10.3390/nano8080592.
115. Heras C., Sanchez-Salcedo S., Lozano D., Peña J., Esbrit P., Vallet-Regí M., Salinas A.J. Osteostatin potentiates the bioactivity of mesoporous glass scaffolds containing Zn²⁺ ions in human mesenchymal stem cells. *Acta Biomater.* 2019. V. 89. P. 359–371. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.03.033.
116. Lanske B., Chandler H., Pierce A., Brown J., Ominsky M., Kostenuik P., Hattersley G. Abaloparatide, a PTH receptor agonist with homology to PTHrP, enhances callus bridging and biomechanical properties in rats with femoral fracture. *Orthop Res.* 2019. V. 37(4). P. 812–820. DOI: 10.1002/jor.2425.
117. Bernhardsson M., Aspenberg P. Abaloparatide versus teriparatide: a head to head comparison of effects on fracture healing in mouse models. *Acta Orthop.* 2018. V. 89(6). P. 674–677. DOI: 10.1080/17453674.2018.1523771.
118. Lorentzon M., Cummings S.R. Osteoporosis: THE evolution of a diagnosis. *J. Intern. Med.* 2015. V. 277. P. 650–661.
119. Bahar H., Gallacher K., Downall J., Nelson C.A., Shomali M., Hattersley G. Six weeks of daily abaloparatide treatment increased vertebral and femoral bone mineral density, microarchitecture and strength in ovariectomized osteopenic rats. *Calcif Tissue Int.* 2016. V. 99(5). P. 489–499.
120. Bouxsein M.L., Coan B.S., Lee S.C. Prediction of the strength of the elderly proximal femur by bone mineral density and quantitative ultrasound measurements of the heel and tibia. *Bone*. 1999. V. 25. P. 49–54.

121. Ominsky M.S., Li X., Asuncion F.J., Barrero M., Warmington K.S., Dwyer D., Stolina M., Geng Z., Grisanti M., Tan H., Corbin T., McCabe J., Simonet W.S., Ke H.Z., Kostenuik P.J. RANKL Inhibition with Osteoprotegerin Increases Bone Strength by Improving Cortical and Trabecular bone Architecture in Ovariectomized Rats. *J Bone Miner Res.* 2008. V. 23. P. 672-682. DOI: 10.1359/jbmr.080109.
122. Kostenuik P. On the evolution and contemporary roles of bone remodeling. in: R. Marcus, D. Feldman, D. Dempster, M. Luckey, J. Cauley (Eds.) *Osteoporosis*. Elsevier, New York, 2013. P. 873-914.
123. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2002. V. 87. P. 1586-1592.
124. Hochberg M.C., Ross P.D., Black D., Cummings S.R., Genant H.K., Nevitt M.C., et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1999. V. 42. P. 1246-1254.
125. Austin M., Yang Y., Vittinghoff E., Adami S., Boonen S., Bauer D.C., Bianchi, G., Bolognese M.A., Christiansen C., Eastell R., Grauer A., Hawkins F., Kendler D.L., Oliveri B., McClung M.R., Reid I.R., Siris E.S., Zanchetta J., Zerbini C.A., Libanati C., Cummings S.R. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J. Bone Miner Res.* 2012. V. 27. P. 687-693. DOI: 10.1002/jbmr.1472
126. Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017. V. 25. P. 2. DOI: 10.1186/s40199-017-0167-z.
127. Cummings S.R., Cosman F., Eastell R., Reid I.R., Mehta M., Lewiecki E.M. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J. Bone Miner Res.* 2013. V. 28. P. 433-438.
128. Jiang Y., Zhao J.J., Mitlak B.H., Wang O., Genant H.K., Eriksen E.F. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J. Bone Miner Res.* 2003. V. 18. P. 1932-1941.
129. Giangregorio L.M., Leslie W.D., Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J. Bone Miner Res.* 2010. V. 25(6). P. 1400-1405.
130. Cosman F., Cauley J.A., Eastell R., Boonen S., Palermo L., Reid I.R., Cummings S.R., Black D.M. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2014. V. 99(12). P. 4546-4554.

131. Cauley J.A., Hochberg M.C., Lui L., Palermo L., Ensrud K.E., Hillier T.A., Nevitt M.C., Cummings .SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*. 2007. V. 298. P. 2761–2767. DOI: 10.1001/jama.298.23.2761.
132. Hodsman A.B., Bauer D.C., Dempster D.W., Dian L., Hanley D.A., Harris S.T., Kendler D.L., McClung M.R., Miller P.D., Olszynski W.P., Orwoll E., Yuen C.K. Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use, *Endocrine Reviews*. 2005; 26(5): 688–703. DOI: 10.1210/er.2004-0006.
133. Augustine M., Horwitz M.J. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein Analogs as Therapies for Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2013. V. 11(4). P. 400–406. DOI: 10.1007/s11914-013-0171-2.
134. Dede A.D., Makras P., Anastasilakis A.D. Investigational anabolic agents for the treatment of osteoporosis: an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017. V. 26(10). P. 1137-1144. DOI: 10.1080/13543784.2017.1371136.
135. Lovato C., Lewiecki E.M. Emerging anabolic agents in the treatment of osteoporosis, *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2017. V. 22(3). P. 247-257. DOI: 10.1080/14728214.2017.1362389.
136. Esbrit P., Herrera S., Portal-Núñez S., Nogués X., Díez-Pérez A. Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs as Osteoporosis Therapies. *Calcified Tissue International*. 2016. V. 98(4). P. 359–369.
137. Maycas M., McAndrews K.A., Sato A.Y., Pellegrini G.G., Brown D.M., Allen M.R., Plotkin L.I., Gortazar A.R., Esbrit P., Bellido T. PTHrP-Derived Peptides Restore Bone Mass and Strength in Diabetic Mice: Additive Effect of Mechanical Loading. *J. Bone Miner Res*. 2017. V. 32. P. 486-497. DOI: 10.1002/jbmr.3007.
138. Polyzos S.A., Makras P., Efstathiadou Z., Anastasilakis A.D. Investigational parathyroid hormone receptor analogs for the treatment of osteoporosis. *Expert OpinInvestig Drugs*. 2015. V. 2. P. 145–157.
139. Dempster D.W., Zhou H., Recker R.R., Brown J.P., Bolognese M.A., Recknor C.P., Kendler D.L., Lewiecki E.M., Hanley D.A., Rao D.S., Miller P.D., Woodson G.C. 3rd, Lindsay R., Binkley N., Wan X., Ruff V.A., Janos B., Taylor K.A. Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2012. V. 97(8). P. 2799–2808. DOI: 10.1210/jc.2012-1262.
140. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипапаратид: эффективность, безопасность и область применения // *Остеопороз и остеопатии*. 2013. № 2. P. 32-40.
141. Knauerhase A., Willenberg H.S. Novel anti-osteoporotic drugs on the horizon. *Z Rheumatol*. 2016. V. 75(5). P. 466-470. DOI: 10.1007/s00393-016-0102-6.

142. Gupta A., Välimäki V.V., Välimäki M.J., Loyttyneimi E., Richard M., Bukka P.L., Goltzman D., Karaplis A.C. Variable number of tandem repeats polymorphism in parathyroid hormone-related protein as predictor of peak bone mass in young healthy finnish males. *Eur. J. Endocrinol.* 2008. V. 158. P. 755–764.
143. Stewart A.F., Cain R.L., Burr D.B., Jacob D., Turner C.H., Hock J.M., Drezner M. K. Six-Month Daily Administration of Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone—Related Protein Peptides to Adult Ovariectomized Rats Markedly Enhances Bone Mass and Biomechanical Properties: A Comparison of Human Parathyroid Hormone 1–34, Parathyroid Hormone-Related Protein 1–36, and SDZ-Parathyroid Hormone 893. *J. Bone Miner Res.* 2000. V. 15. P. 1517-1525. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1517.
144. Horwitz M.J., Tedesco M.B., Garcia-Ocana A., Sereika S.M., Prebehala L., Bisello A., Hollis B.W., Gundberg C.M., Stewart A.F. et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2010. V. 95(3). P. 1279–1287. DOI: 10.1210/jc.2009- 0233
145. Pettway G.J., McCauley L.K. Ossicle and vossicle implant model systems. *Methods Mol. Biol.* 2008. V. 455. P. 101–110.
146. de Castro L.F., Lozano D., Portal-Núñez S., Maycas M., De la Fuente M., Caeiro J.R., Esbrit P. Comparison of the skeletal effects induced by daily administration of PTHrP (1-36) and PTHrP (107-139) to ovariectomized mice. *J. Cell. Physiol.* 2012. V. 227(4). P. 1752-60.
147. Xu J., Rong H., Ji H. Wang D., Wang J., Zhang W., Zhang Y. Effects of different dosages of parathyroid hormone-related protein 1–34 on the bone metabolism of the ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2013. V. 93. P. 276–287. DOI: 10.1007/s00223-013-9755-1.
148. Leder B.Z., O’Dea L.S., Zanchetta J.R., Kumar P., Banks K., McKay K., Lyttle C.R. Hattersley G (2015) Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2015. V. 100. P. 697–706.
149. Doyle N., Varela A., Smith S. et al. Long term effect of BA058, a novel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey. *J. Bone Miner Res.* 2013. V. 28(Suppl 1). P. SA0409.
150. Hattersley G., Dean T., Corbin B.A., Bahar H., Gardella T.J. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology.* 2016. V. 157. P. 141–149. DOI: 10.1210/en.2015-1726.
151. Varela A., Chouinard L., Lesage E., Smith S.Y., Hattersley G. One year of abaloparatide, a selective activator of the PTH1 receptor, increased bone formation and bone mass in osteopenic ovariectomized rats without increasing bone resorption. *J. Bone Miner Res.* 2017. V. 32(1). P. 24–

33.

152. Xu T., Yang K., You H., Chen A., Wang J., Xu K., Gong C., Shao J., Ma Z., Guo F., Qi J. Regulation of PTHrP expression by cyclic mechanical strain in postnatal growth plate chondrocytes. *Bone*. 2013. V. 56. P. 304–311. DOI: 10.1016/j.bone.2013.06.027.
153. Varela A., Chouinard L., Lesage E., Guldberg R., Smith S.Y., Kostenuik P.J., Hattersley G. One year of abaloparatide, a selective peptide activator of the PTH1 receptor, increased bone mass and strength in ovariectomized rats. *Bone*. 2017. V. 95. P. 143–150.
154. Doyle N., Varela A., Haile S., Guldberg R., Kostenuik P.J., Ominsky M.S., Smith S.Y., Hattersley G. Abaloparatide, a novel PTH receptor agonist, increased bone mass and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys by increasing bone formation without increasing bone resorption. *Osteoporos Int*. 2018. V. 29(3). P. 685–697. DOI: 10.1007/s00198-017-4323-6.
155. Cosman F., Miller P.D., Williams G.C., Hattersley G., Hu M., Valter I., Fitzpatrick L.A., Riis B.J., Christiansen C., Bilezikian J.P., Black D. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. *Mayo Clin. Proc*. 2017. V. 92(2). P. 200–210. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.009.
156. Miller P.D., Hattersley G., Riis B.J., Williams G.C., Lau E., Russo L.A., Alexandersen P., Zerbini C.A., Hu M.Y., Harris A.G., Fitzpatrick L.A., Cosman F., Christiansen C. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016. V. 316(7). P. 722–733.
157. Martin T.J., Seeman E. Abaloparatide Is an Anabolic, but Does It Spare Resorption? *J. Bone Miner Res*. 2017. V. 32(1). P. 11–16.
158. Boyce E.G., Mai Y., Pham C. Abaloparatide: review of a next-generation parathyroid hormone agonist. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018. V. 52. P. 462–472. DOI: 10.1177/1060028017748649.
159. Moreira C., Fitzpatrick L., Wang Y., Recker R. Effects of abaloparatide-SC (BA058) on bone histology and histomorphometry: the ACTIVE phase 3 trial. *Bone*. 2017. V. 97. P. 314–319. DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.004.
160. Watts N.B., Hattersley G., Fitzpatrick L.A., Wang Y., Williams G.C., Miller P.D., Cosman F. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019. V. 30. P. 1187. DOI: 10.1007/s00198-019-04890-2.
161. Cosman F. Abaloparatide: a new anabolic therapy on the horizon. *BoneKey Reports*. 2015. V. 4. P. 661. DOI: 10.1038/bonekey.2015.28.
162. Chew C.K., Clarke B.L. Abaloparatide: Recombinant human PTHrP (1–34) anabolic therapy

for osteoporosis. *Maturitas*. 2017. V. 97. P. 53-60.

163. Saeh J., Pais D., Hamad E. et al. Clinical development of an optimized abaloparatide transdermal patch. In: 38th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016. [abstract no. LB-1162].

164. Chandler H., Lanske B., Varela A., Guillot M., Boyer M., Brown J., Pierce A., Ominsky M., Mitlak B., Baron R., Kostenuik P., Hattersley G. Abaloparatide, a novel osteoanabolic PTHrP analog, increases cortical and trabecular bone mass and architecture in orchietomized rats by increasing bone formation without increasing bone resorption. *Bone*. 2019. V. 120. P. 148–155.

165. Chandler H., Brooks D., Hattersley G., Bouxsein M.L., Lanske B. Abaloparatide increases bone mineral density and bone strength in ovariectomized rabbits with glucocorticoid-induced osteopenia *Osteoporos Int*. 2019. P. 1–10. DOI: 10.1007/s00198-019-04999-4.

166. Бизенкова М.Н., Курзанов А.Н. Остеотропные эффекты паратгормон-родственного белка // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26328> (дата обращения: 01.08.2019).