

Метаболические и эндокринные нарушения

7

Louis Solomon

Метаболические нарушения костной ткани связаны с критическими изменениями в регуляции костеобразования, резорбции и распределения минералов в кости. Клинические проявления возникают в ответ как на системные изменения минерального обмена, так и на местные аномальные строение и состав костей. Хирурги-ортопеды имеют дело, главным образом, с патологией костной ткани (например, рахитической деформацией), но при этом важно учитывать и системные нарушения, скрывающиеся за «ортопедическим» дефектом, и понимать скрытые метаболические изменения, способные повлиять на результат хирургического вмешательства.

КОСТНАЯ ТКАНЬ И КОСТИ

Понимание нарушений опорно-двигательного аппарата начинается с изучения базовых сведений об анатомическом строении и физиологии костей и суставов — основы, которая поддерживает тело, защищает мягкие ткани, передает нагрузки и силу из одной части тела к другому, являясь посредником движения и передвижения.

Эмбриональное развитие конечностей начинается с появления зачатка рук на сроке около 4 недель после овуляции, а вскоре после этого зачатка ног. Сначала они похожи на крошечные ласты, но примерно на пятой неделе пальцы кистей и стоп дифференцируются. К этому времени в конечностях начинается разделение основных скелетных элементов и предшествующих мышцам масс. Примерно через 6 недель после овуляции примитивные прототипы хрящевых костей становятся кровоснабжаемыми, и в хрящеподобном зачатке появляются первичные ядра окостенения. С этого момента нервы спинного мозга уже начинают прорастать в конечности. На 7 или 8 неделе происходит образование полостей, где появляются суставы и в течение следующих нескольких недель хрящевые предшественники эпифизов васкуляризируются. Между

8 и 12 неделями формируются примитивные суставы и синовиальная оболочка.

С этого момента дальнейшее развитие идет рука об руку с ростом. Формирование кости в хрящевой модели происходит вдоль диафиза, но эпифизарные концы не оксифицируются до рождения. Весь процесс может быть упрощено представлен в виде последовательности: уплотнение ткани → хондрофикация → окостенение.

Вскоре после рождения в хрящевых концах трубчатых костей начинают появляться вторичные центры оксификации, и этот процесс происходит в детском возрасте во всех внутрехрящевых костях (формируемых в хряще костях). К этому времени конец каждой кости определяется как *эпифиз*, продолжающий расти хрящ за его пределами как *ростковая пластинка*, а тело как *диафиз*.

Продольный рост продолжается до подросткового возраста до полной оксификации эпифиза и слияния с диафизом. В то же время увеличение костной массы происходит другим путем — *наложением* генеративных клеток в самых глубоких слоях надкостницы. Небольшие кубовидные кости также прирастают внутритканевой пролиферацией хряща и формированием кости наложением (надкостницы).

После окончания костного роста (который для разных костей отличается) кости больше не увеличиваются в размерах, но ремоделирование костей и суставов продолжается на протяжении всей жизни.

Там, где кости соединяются друг с другом, т.е. в суставах, контактирующие поверхности остаются хрящевыми. В *истинных суставах* (синовиальных соединениях со свободной подвижностью) поверхности покрыты гиалиновым хрящом, который идеально обеспечивает низкий коэффициент трения движения и гасит воздействия сил сжатия и растяжения. В *синартрозах*, где необходимо большее сопротивление воздействию сдвигающих сил (например, локтевого симфиза), зона контакта обычно состоит из жесткого волокнистого хряща.

КОСТНАЯ СТРУКТУРА И ФИЗИОЛОГИЯ

В качестве компонентов общей структуры кости выполняют три основные функции: опора, защита и движение. Они поддерживают каждую часть тела в самых разных положениях и при нагрузке весом тела. Они защищают такие основные мягкие ткани как головной и спинной мозг, сердце и легкие; они же служат соединительными рычагами для движений от элементарного перемещения до захватывающих представлений музыкальных виртуозов, артистов балета и олимпийских спортсменов.

Не менее важна роль кости в качестве ткани: она является источником минеральных веществ, помогающих регулировать состав внеклеточной жидкости, особенно концентрацию ионов кальция. При всей прочности, структура кости и ее внутренняя форма и постоянно изменяются в соответствии с нормальными вариациями механической функции и минерального обмена.

Все изменения состава и структуры костей осуществляются клеточной активностью, которая ре-

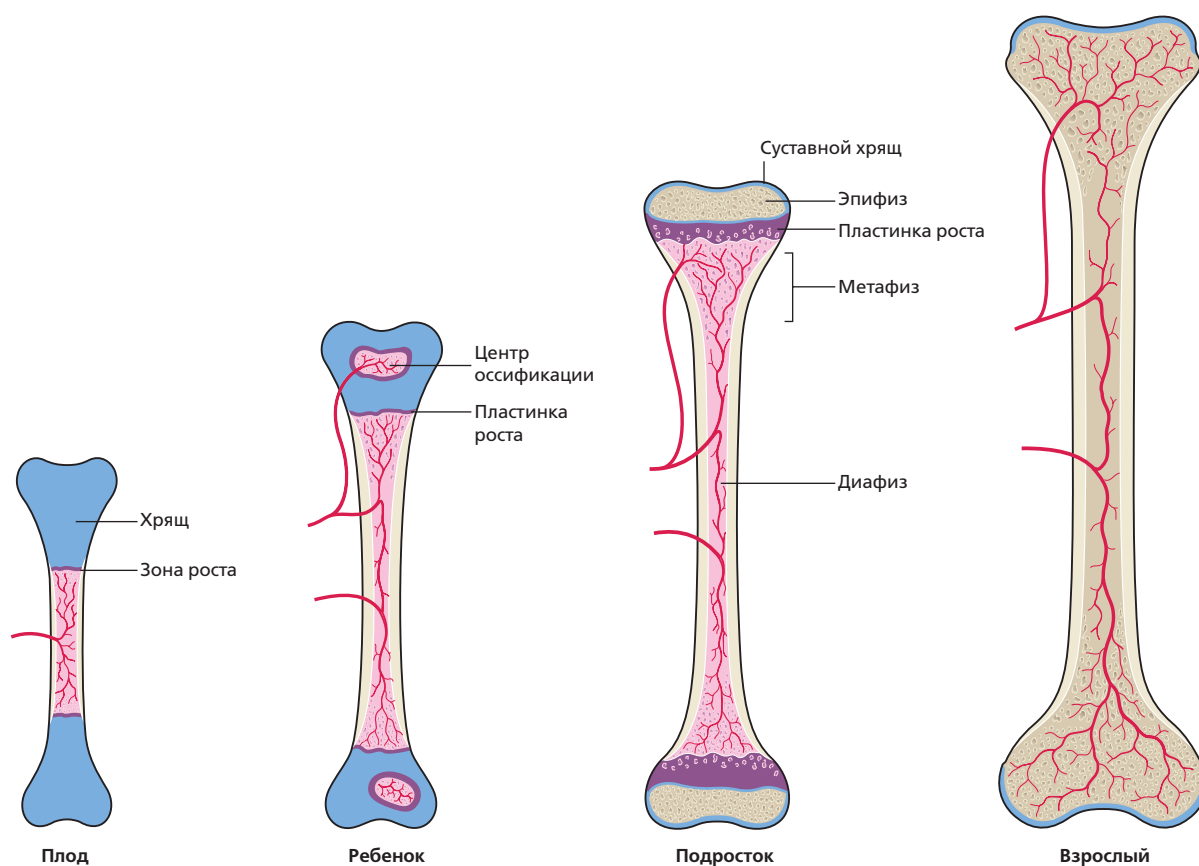
гулируется гормонами и местными факторами. Эти вещества, в свою очередь, регулируются изменениями концентрации ионов минералов в плазме. Нарушение этой сложной системы взаимодействия приводит к системным изменениям в минеральном обмене и генерализованным патологическим изменениям в скелете.

СОСТАВ КОСТИ

Кость состоит в основном из коллагеновой матрицы, пропитанной минеральными солями и населенной клетками (остеобластами и остеокластами).

Матрикс

Коллагеновые волокна I типа, формируемые из молекул тропоколлагена, синтезируемых остеобластами, составляют более 80% неминерализованного матрикса. Они образуют сеть из мукополисахаридов (протеогликанов) в качестве основного вещества, а также служат опорой для отложения минерального компонента — кристаллического гидроксиапатита.



7.1 Стадии развития кости. Схематическое изображение стадий развития трубчатой кости: процесс окостенения диафиза, эндохондральный рост на пластинке роста и расширение диафизов при поднакостничном формировании наложением.

Прочие *неколлагеновые белки* в минерализованном матриксе присутствуют в небольших количествах — в основном сиалопротеины (остеопонтин), остеонектин, остеокальцин (костный Gla протеин) и щелочная фосфатаза. Их функции выяснены не полностью, но они, возможно, участвуют в регуляции костных клеток и минерализации матрикса. Остеокальцин вырабатывается только остеобластами, и по его концентрации в крови можно в определенной степени судить об активности остеобластов.

В настоящее время идентифицирован ряд *факторов роста*; они вырабатываются остеобластами, а комбинация действия некоторых из них может регулировать развитие клеток кости, дифференциацию и метаболизм.

Костный морфогенетический протеин (КМП) — группа белков фактора роста — привлекает большое внимание исследователей. Первоначально он был найден Marshall Urist 1964 (Urist, 1965) и сейчас производится в очищенной форме из костного матрикса. Было показано, что его важным свойством является способность индуцировать дифференциацию клеток-предшественников в хрящевые, а затем в костные клетки. В настоящее время КМП производится в коммерчески доступной форме и используется для усиления остеогенеза при операциях по сращению костей (Rihn et al., 2008).

Минералы кости

Почти половина костной массы состоит из минеральных веществ, в основном кальция и фосфата в виде кристаллического гидроксиапатита, который расположен в остеоиде на границе обызвествления. Поверхность взаимодействия между костью и остеоидом может быть маркирована меткой с тетрациклином, который интенсивно поглощается недавно минерализованной костью и выявляется в виде флуоресцирующих полосок при микроскопии под ультрафиолетовым светом. В зрелой кости пропорции кальция и фосфатов являются постоянными, и молекулы прочно связаны с коллагеном. Важно понимать, что в живой кости «деминерализация» происходит только путем рассасывания всего матрикса.

В то время как коллагеновые компоненты кости обеспечивают прочность на разрыв, кристаллический минерал повышает его способность противостоять сжатию.

Неминерализованный матрикс известный как остеоид, в норме наблюдается только в виде тонкого слоя на поверхности, где происходит активное формирование новой кости, однако доля остеоида по отношению к минерализованной кости значительно возрастает при рахите и остеопении.

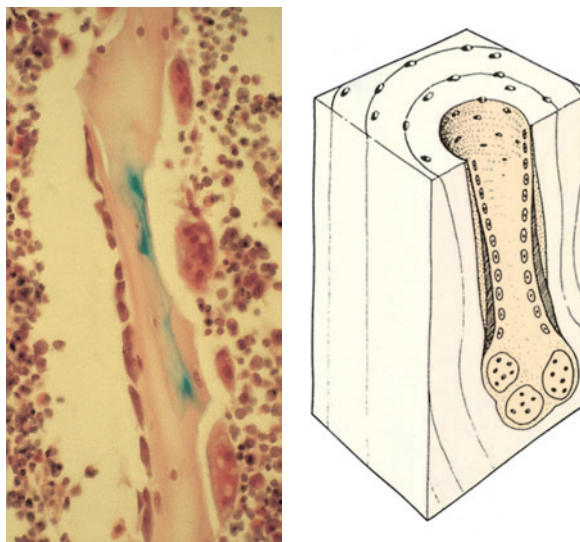
Клетки кости

Существует три вида костных клеток: остеобласты, остециты и остеокласты.

Остеобласты. Остеобласты отвечают за формирование костей и активацию остеокластов. Они являются производным мезенхимальных предшественников в костном мозге и глубоких слоях надкостницы. Дифференциация регулируется рядом взаимодействующих факторов роста, в том числе морфогенетических костных протеинов.

Зрелые остеобласты образуют ряды маленьких (20 мкм) мононуклеаров вдоль свободной поверхности трабекул и гаверсовых систем, где остеоид формируется до кальцификации. Они богаты щелочной фосфатазой и отвечают за производство коллагена типа I, а также за неколлагеновые белки кости и минерализацию костного матрикса (Peck and Woods, 1988). Под воздействием паратиреоидного гормона (ПТГ), они играют важную роль в инициации и контроле активности остеокластов. В конце каждого цикла ремоделирования кости остеобласты либо остаются на поверхности вновь образованной кости, либо внедряются в матрикс в виде «отдыхающих» остеоцитов. С возрастом их количество уменьшается.

Остеоциты. Эти клетки можно рассматривать как отработавшие остеобласты, что отнюдь не означает



7.2 Клетки кости. (а) Гистологический срез: трабекулы вокруг вырытой остеобластами поверхности и на другой поверхности с волокнами более мелких остеобластов. Эти два типа клеток, действуя совместно, непрерывно меняют внутреннюю структуру кости. (б) В компактном слое кости остеокласты в большей степени углубляются в костную ткань, чем остеобласты, которые после восстановления закрывают полость новой костью.

отсутствие активности. Находясь в костных лакунах, они сообщаются друг с другом и с выстилающими поверхность клетками тонкими цитоплазматическими отростками. Их функция неясна: они могут, под влиянием ПТГ, участвовать в резорбции костной ткани («остеоцитарный остеолиз») и транспорте ионов кальция (Peck и Woods, 1988). Также предполагается, что они чувствительны к механическим раздражителям и передают информацию и изменения сжатия и растяжения активным остеобластам (Skerry et al., 1989), которые затем могут соответственно изменить свою остеогенную активность. В конечном счете, постаревшие остеоциты фагоцитируются в ходе костной резорбции остеокластами и ремоделирования.

Остеокласты. Эти крупные многоядерные клетки являются основными посредниками резорбции кости. Они развиваются из одноядерных предшественников гемопоэтических клеток костного мозга (та же клеточная линия, что и у макрофагов) под влиянием местных остеобластных стромальных клеток, которые генерируют основной фактор для дифференциации остеокластов — лиганд активатора рецептора ядерного фактора-к β (RANKL), связанный с определенной областью рецептора (RANK) предшественников остеокластов.

Зрелые остеокласты имеют пенистый вид в связи с наличием многочисленных пузырьков в цитоплазме. В ответ на соответствующие стимулы остеокласт образует герметичную связь с поверхностью кости, где клеточная мембрана формирует фестончатую границу, внутри которой происходит резорбция кости. Этот процесс и важное взаимодействие RANKL и RANK рассматриваются ниже.

После резорбции костной матрицы, остеокласты остаются в мелких ямках — лакунах Гаушипа — вдоль свободной поверхности кости. Выявляя эти ямки, можно отличить «поверхность резорбции» от гладкой «формирующейся поверхности» или от «отдыхающей поверхности» на гистологических срезах.

СТРУКТУРА КОСТИ

В незрелом состоянии кость называется *костной тканью*; коллагеновые волокна расположены беспорядочно и положение клеток не имеет определенной ориентации. Как правило, такая кость образуется в ранней стадии заживления переломов, где она выступает в качестве временного скрепляющего материала, прежде чем произойдет замещение зрелой костью.

Зрелая ткань представлена пластинчатой костью, в которой коллагеновые волокна расположены параллельно, образуя несколько слоев (или пластинок) с остеоцитами между ними. В отличие от незрелой кости, которая формируется на основе фиброзной

ткани, пластинчатая кость образуется только на поверхности костной ткани.

Пластинчатая кость существует в виде двух форм с различной структурой: компактной (кортикальной) и губчатой (трабекулярной) кости.

Кортикальная кость

Плотная структура компактной (кортикальной) кости непроницаема для невооруженного глаза. Установлено, что основную опору обеспечивают наружные стенки всех костей скелета, но в большей степени трубчатых костей, и субхондральные слои кости, поддерживающие суставной хрящ. Кортикальная кость в свою очередь состоит из компактных единиц — гаверсовой системы или остеонов, каждый из которых состоит из центрального канала (гаверсова канала) с кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами, покрытыми плотно сжатыми пластинками кости с более или менее концентрическим расположением. Между пластинами в лакунах, выглядящих обособленными, но в действительности соединенных сетью тонких канальцев, располагаются остеоциты. Гаверсов канал имеет свободную поверхность, выстланную клетками костной ткани, ее площадь варьирует в зависимости от того, находится ли остеон в фазе резорбции или костеобразования. Во время резорбции остеокласты разъедают окружающие пластины компактной кости, и канал расширяется; при костеобразовании остеобласты формируют новые слои кости на внутренней поверхности и канал снова сужается.

Губчатая кость

Губчатая (трабекулярная) кость похожа на пчелиные соты, создавая внутреннюю сетчатую структуру всех костей и особенно хорошо развита на концах длинных трубчатых костей и в телах позвонков. Структурные единицы трабекулярной кости — уплощенные пластинки или балки, которые могут рассматриваться как развернутые остеоны. Пространственно трабекулярные балки взаимосвязаны (наподобие сот) со структурным расположением в соответствии с механической нагрузкой костей: толстые и прочные располагаются вдоль траектории сжимающей нагрузки, а тонкие в плоскости растягивающих усилий. Взаимосвязь в этой сети придает дополнительную прочность губчатой кости помимо обычного эффекта костной массы. Пространства между трабекулами — «открытые» сосудистые пространства — содержат костный мозг и тонкие синусоидальные сосуды, питающие как костный мозг, так и костную ткань.

Губчатая кость, очевидно, более пористая, чем кортикальная. Составляя лишь четверть общей массы скелета, по площади она занимает две трети от общей поверхности кости. Добавьте к этому тот факт, что она покрыта костным мозгом, и станет понятно,

почему последствия метаболических нарушений, как правило, первыми проявляются в губчатой кости.

Гаверсова система (система гаверсовых каналов)

Кости сильно различаются по размеру и форме. Однако на базовом уровне они схожи: компактный слой снаружи и губчатый внутри. Их наружные поверхности (за исключением суставных концов) покрыты плотной периостальной мембраной, самый глубокий слой которой состоит из клеток со способностью к образованию кости. Внутренняя, эндостальная, поверхность неоднородна и выстлана тонкой внутрикостной мембраной, плотно прилегающей к костномозговому пространству.

Структура остеонов в коре обычно отражается на плоском двухмерном гистологическом срезе. На трехмерной реконструкции видно, что гаверсовы каналы представляют собой длинные ветвящиеся туннели, проходящие по продольной оси кости и соединенные на большом протяжении друг с другом, с эндостальной и периостальной поверхностью более мелкими каналами (каналы Фолькмана). Таким образом, сосуды в гаверсовых каналах образуют богатую сеть анастомозов между костномозговой и периостальной

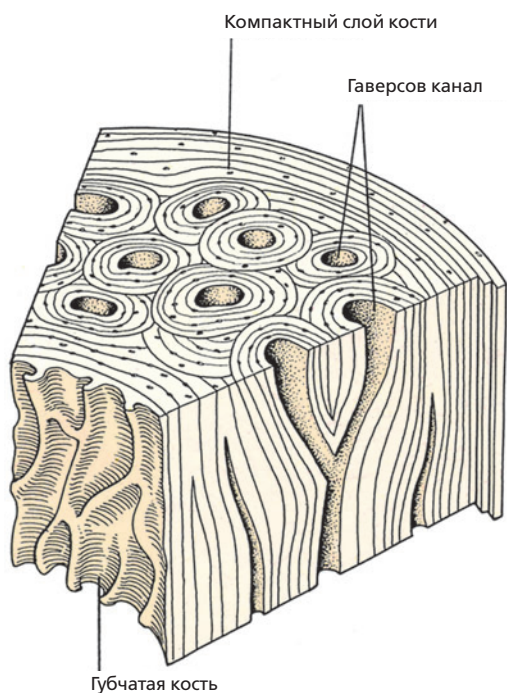
кровеносной системой. Кровоток в капиллярной сети, как правило, центробежный — от костномозговой полости наружу, — и уже давно установлено, что кортикальный слой кости кровоснабжается исключительно из этого источника. Тем не менее, вполне вероятно возможность питания хотя бы внешних слоев кортикальной кости за счет периостальных сосудов, и если костномозговые сосуды заблокируются или разрушатся, циркуляция может стать полностью периостальной, и направление кровотока поменяется.

РОСТ И РАЗВИТИЕ КОСТИ

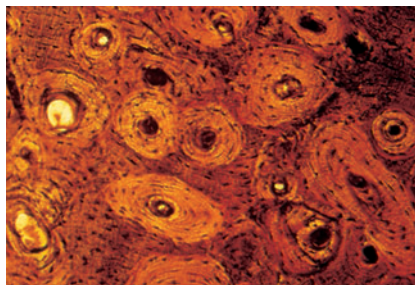
Костная ткань формируется двумя различными способами: в результате окостенения первично хрящевой структуры или хрящевой мозоли (эндохондральное окостенение) и путем оссификации в соединительнотканной мембране.

ЭНХОНДРАЛЬНОЕ ОКОСТЕНЕНИЕ

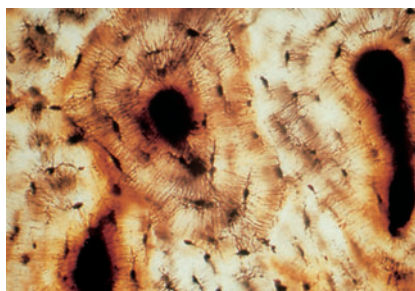
Это типичный механизм роста трубчатых костей. При рождении структура кости полностью состоит



(a)

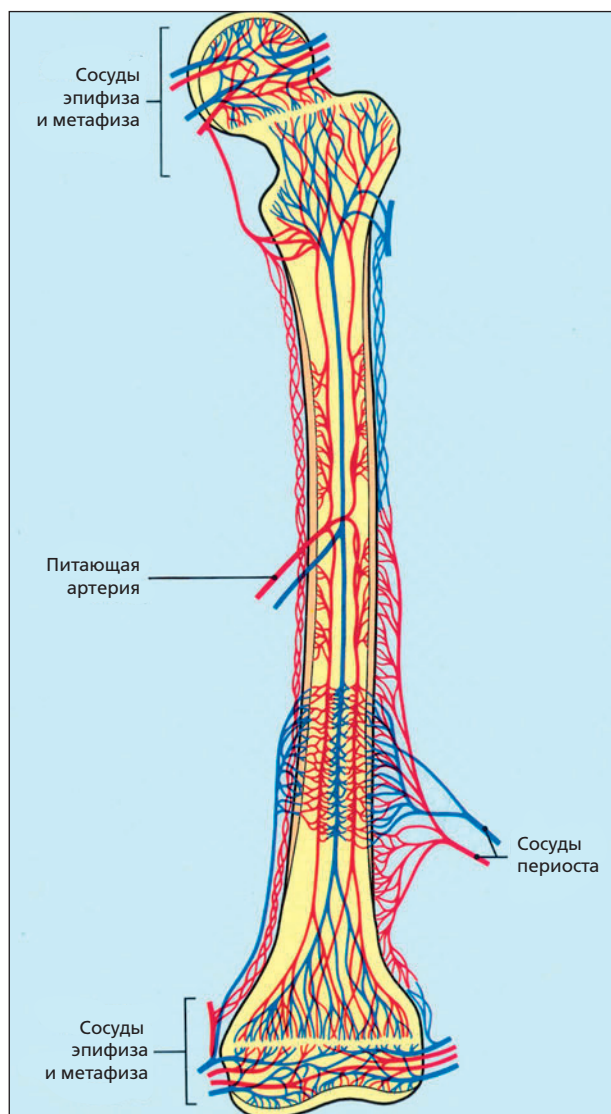


(б)



(в)

7.3 Система гаверсовых каналов. (а) Схематическое изображение клина кортикального слоя длинной кости. Видны основные элементы компактного слоя кости: плотно расположенные остеоны, каждый из которых образован концентрическими слоями кости и остеоцитов вокруг центрального гаверсова канала с кровеносными сосудами; внешняя пластинка или поднадкостничный слой и пластинка на внутренней поверхности (эндост), сливающаяся со структурой губчатой кости. (б, в) Проекция с низким и высоким разрешением: остеоны в разных стадиях формирования и резорбции.



7.4 Кровоснабжение трубчатой кости. Схематическое изображение кровотока (воспроизведено по Bullough PG. Atlas of Orthopaedic Pathology: With Clinical and Radiological Correlations (2nd edition). Baltimore: University Park Press, 1985. С разрешения Dr Peter G Bullough and Elsevier.)

из хряща, но окостенение в центре диафиза уже началось. После начала вторичного окостенения эпифизарных концов, дальнейший рост в длину происходит за счет хрящевой зоны между областью диафиза и эпифиза кости. Таким образом, хрящевая зона между диафизом и эпифизом постепенно сужается, но не исчезает до конца подросткового возраста. Этот активно растущий хрящевой диск, расположенный между эпифизом и диафизом, называется физисом.

Физис (обычно называемый «ростковая пластина», «зона роста») состоит из четырех отдельных слоев. Вдоль эпифиза идет зона неактивных, беспорядочно расположенных хондроцитов. Этот слой сливается

с зоной пролиферации, в которой хондроциты выстраиваются продольно; благодаря способности к интерстициальному росту они постепенно увеличивают общую длину кости. Более зрелые клетки в этой зоне («опережающие» ближайший слой новой костной ткани) постепенно увеличиваются и составляют гипертрофическую зону. Ближе к границе хряща и кости хрящ кальцифицируется (вероятно, при участии щелочной фосфатазы, выделяемой гипертрофированными клетками); эта зона кальцинированного хряща, в итоге, подвергается резорбции остеокластами, а после врастания новых кровеносных сосудов из метафиза — окостенению. Незрелая кость формируется в кальцинированной ткани, а затем, в свою очередь, замещается пластинчатой костной тканью, образуя самую молодую часть кости, с этого момента обозначаемую как метафиз.

Следует отметить, что аналогичный процесс происходит в поздней стадии восстановления перелома.

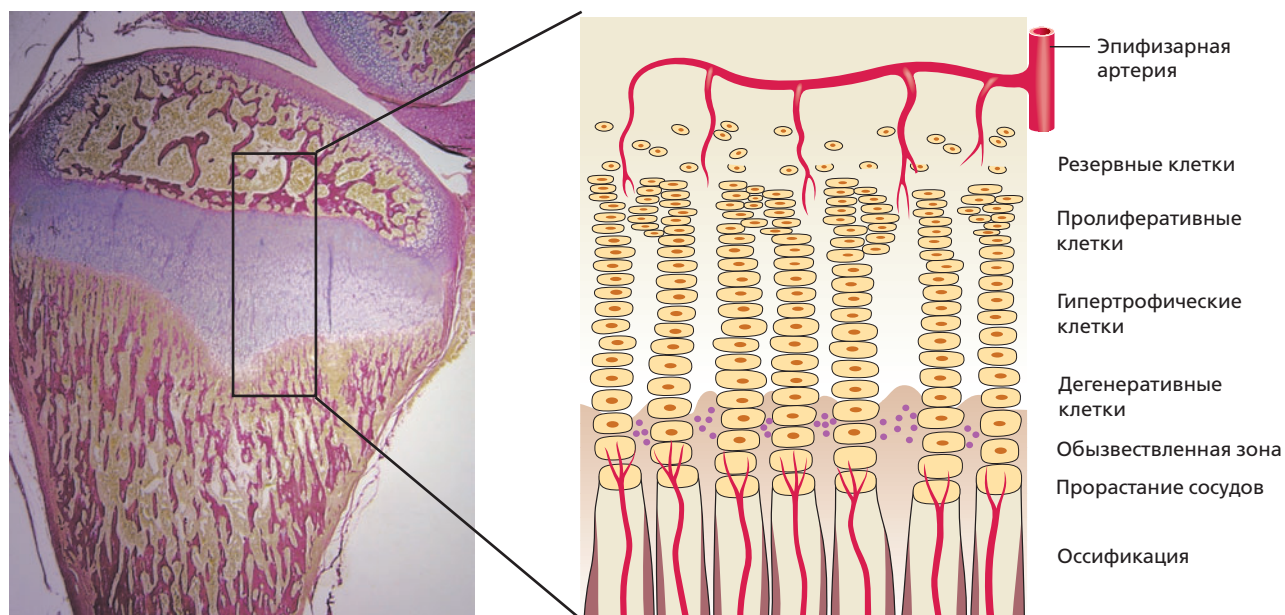
ВНУТРИМЕМБРАННОЕ ОКОСТЕНЕНИЕ

С ростом длины кость также увеличивается в объёме, а поскольку трубчатая кость имеет форму цилиндра, это неизбежно ведет к пропорциональному увеличению диаметра костномозгового канала. Новая кость добавляется к внешнему слою за счет прямого окостенения в глубоком слое надкостницы, где мезенхимальные клетки дифференцируются в остеобласты (внутриклеточный, или «аппозиционный» рост костей), а старая кость удаляется из внутренней стенки цилиндра за счет эндостальной резорбции остеокластами. Внутриклеточное периостальное костеобразование также происходит в ответ на отслоение надкостницы в связи с травмой, инфекцией или опухолью, и ее появление на рентгенограмме является полезным диагностическим признаком.

РЕЗОРБЦИЯ КОСТИ

Резорбция костной ткани осуществляется остеокластами под влиянием стромальных клеток (в том числе остеобластов), а также местных и системных активаторов. Хотя давно известно, что ПТГ стимулирует костную резорбцию и остеокласты не имеют рецепторов к ПТГ, но гормон действует опосредованно, воздействуя на метаболит витамина D 1,25-дигидрохолекальциферол $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ и остеобласты.

Пролиферация клеток-предшественников остеокластов требует наличия факторов их дифференциации, вырабатываемых стромальными остеобластами после стимуляции, например, ПТГ, глюкокортикоидами и провоспалительными цитокинами. В настоящее время известно, что этот «фактор дифференциации остеокластов» является активатором рецептора



7.5 Эндохондральное окостенение. Гистологический срез растущей хрящевой кости со схематическим изображением слоев растущего диска (пластинки роста) (воспроизведено по Bullough PG. Atlas of Orthopaedic Pathology: With Clinical and Radiological Correlations (2nd edition). Baltimore: University Park Press, 1985. С разрешения Dr Peter G Bullough and Elsevier.).

лиганда ядерного фактора- $\kappa\beta$ (сокращенно RANKL), и что он должен связываться с рецептором RANK предшественника остеокластов в присутствии колониестимулирующих макрофагов (M-CSF) до полного созревания остеокластов и начала резорбции.

Считается, что остеобласты первыми «подготавливают» место резорбции путем удаления остеоида с поверхности кости, в то время как другие компоненты матрикса действуют в качестве аттракторов остеокластов. Во время резорбции каждый остеокласт герметично связывается с поверхностью кости, где его клеточная мембрана образует характерную фестончатую границу, внутри которой секретируются соляная кислота и протеолитические ферменты. В этой кислой среде минеральные вещества матрикса растворяются, а органические компоненты разрушаются под действием лизосомальных ферментов. Ионы кальция и фосфатов поглощаются остеокластами, откуда они поступают во внеклеточную жидкость и, в конечном счете, попадают в кровоток.

В губчатой кости этот процесс приводит к истончению (а иногда и фактической перфорации) имеющихся трабекул. В кортикальной кости клетки либо расширяют существующий гаверсов канал, либо прорезаются в компактную кость, образуя режущий конус наподобие того, как шахтеры разрабатывают новую шахту в грунте. Во время гиперактивной резорбции эти процессы отражаются появлением гидроксипролина в моче и повышением уровня кальция и фосфатов в сыворотке.

МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ

Последовательный процесс резорбции и костеобразования костной ткани сравнивали с ваянием, и действительно, здесь имеет место воспроизведение модели и (последующее) изменение. Во время роста каждая кость непрерывно подвергается «лепке» до получения формы необходимой для функции определенной части скелета. Каким еще образом длинным костям удалось бы сохранить основную форму в период роста, когда расширяющиеся концы постоянно меняются при удалении от центра?

Внутренняя структура кости также подвержена ремоделированию и не только во время роста, но и в течение всей жизни. Это служит для нескольких важных целей: «старая» костная ткань постоянно замещается «новой» и таким образом скелет защищен от воздействия частых кумулятивных нагрузок и стрессовых переломов; костный обмен чувствителен к функциональным потребностям и строение трабекул моделируется (или ремоделируется) в соответствии с нагрузками на кость; более толстые и прочные трабекулы располагаются на траектории сжимающих нагрузок, а более тонкие трабекулы лежат в плоскостях растяжения кости. Кроме того, кальциевый гомеостаз требует постоянного обновления отложений минералов, которые иначе оставались бы запертыми в кости.

В каждой области ремоделирования процесс происходит в упорядоченной последовательности. Активированные остеобластами остеокласты собираются на



7.6 Закон Вольфа. Закон Вольфа отражается в расположении трабекул у нижнего конца бедренной кости. Самые плотные трабекулы выстраиваются вдоль траекторий максимальной нагрузки.

свободной поверхности кости и приступают к формированию полости. После 2–4 недель резорбция прекращается, остеокласты подвергаются апоптозу и фагоцитированию. Существует короткий период покоя, когда сформированная полость покрывается остеобlastами и в течение следующих трех месяцев заполняется остеоидом, который затем минерализуется, оставляя на своем месте новую «единицу» кости (или остеоон). Весь цикл ремоделирования занимает 4–6 месяцев и в завершении процесса граница между «старой» и «новой» костью проявляется гистологически определяемой «цементной стяжкой».

Остеобlastы и остеокласты совместно участвуют в каждом цикле костного обмена, действуя как единица костного ремоделирования (более миллиона раз во взрослом скелете). Резорбция и костеобразование связаны, один процесс неизбежно следует за другим. Системные гормоны и местные факторы роста участвуют в координации этого процесса; наиболее вероятно, что в инициирование костеобразования и резорбции вовлечены ПТГ и $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Это гарантирует поддержание (по крайней мере, на ближайшее

время) равновесия, хотя в любой момент и на любом участке скелета может преобладать та или иная фаза костного обмена.

В долгосрочной перспективе возможны существенные изменения. Скорость обмена костной ткани у здоровых взрослых составляет 4% для кортикальной кости и 25% для трабекулярной кости в год (Parfitt, 1988). Этот показатель может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от количества функциональных единиц или времени ремоделирования. В течение первой половины жизни костеобразование несколько превышает резорбцию и костная масса увеличивается, а в последующие годы резорбция преобладает над формированием и костная масса постоянно уменьшается. Задействованные балки могут быть перфорированными или полностью резорбироваться, что еще больше снижает прочность и увеличивает вероятность переломов из-за хрупкости. Быстрая потеря костной массы происходит, как правило, из-за чрезмерной резорбции, а не уменьшения костеобразования.

Местная регуляция ремоделирования кости

Скоординированное взаимодействие между остеобlastами формирующими кость и остеокластной резорбцией во многом объясняли связью RANKL/RANK. Однако в механизме регулирования этой системы играет роль другой цитокин — остеопротегерин (ОПГ, OPG). ОПГ, который также выделяется остеобlastами, способен подавлять дифференциацию предшественников остеокластов на основе преимущественного связывания с RANKL (действует как конкурентный рецептор-«приманка»), тем самым снижает резорбцию костной ткани, предотвращая RANKL от связывания с рецепторами предшественников остеокластов.

Таким образом, на ремоделирование кости оказывает постоянное воздействие последовательность гормонов, систем цитокинов, компонентов пищи, лекарственных веществ и сигналов от механической нагрузки, которые влияют на любую часть триады RANKL/RANK/OPG. Теории о возникновении остеопороза у больных с метастатическим поражением костей, миеломатозом, ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями с участием этой системы уже получили свое дальнейшее развитие. В связи с этим перспективной является гипотеза о том, что подавление остеокластогенеза может предложить эффективные методы лечения возрастного остеопороза.

Поэтому вполне обосновано высказывание, что RANKL/RANK/OPG сигнальная система является «... одним из самых важных открытий в биологии кости за последнее десятилетие» (Boyce и Xing, 2007).