

УДК 612.398.015.3:611.018.4:612.821.3:616.45-008.64:616-092.4

Н.В. Савинова, С.Е. Переведенцева, Н.Г. Наумова, О.В. Данилова, С.Р. Трофимова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА В ГУБЧАТОЙ И КОМПАКТНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ГИПОКОРТИЦИЗМА

Представлены результаты исследования показателей метаболизма коллагена губчатой и компактной костной ткани у крыс с хроническим стрессом, а также при длительном стрессе, развивающемся в условиях введения блокатора синтеза кортикостероидов – аминоклоротетимида. В исследуемых тканях определяли содержание свободного гидроксипролина, суммарного коллагена, его нейтральносолеорастворимой и цитратрастворимой фракций и коллагенолитическую активность на 30-й день эксперимента. В обмене коллагена губчатой костной ткани преобладали катаболические процессы; в компактной костной ткани изменений метаболизма коллагена выявлено не было. Анализ показателей обмена костного коллагена в изучаемых тканях у животных с хроническим стрессом, которым вводили ингибитор синтеза кортикостероидов, свидетельствует об усилении процессов распада с одновременной активацией синтетических реакций. При этом в метаболизме коллагена, как в губчатой, так и в компактной костной ткани преобладали процессы катаболизма.

Ключевые слова: костная ткань, коллаген, гидроксипролин, фракции коллагена, коллагенолитическая активность, хронический стресс, блокатор синтеза кортикостероидов.

Стремительный ритм современной жизни и изменение ее условий приводят к увеличению стресс-факторов, воздействующих на человека. Адаптация организма к экстремальным ситуациям по-разному отражается на состоянии функции и метаболической перестройке каждого органа в соответствии с его ролью в общей системе жизнеобеспечения [1].

В условиях стресс-синдрома костная ткань активно вовлекается в структуру системных реакций организма [2], в реализации которых ведущую роль играют глюкокортикоидные гормоны. Резистентность костной ткани к стрессогенным воздействиям зависит от функционального состояния ее основного белка – коллагена [3], который определяет прочностные свойства кости и способность ткани к минерализации.

Выключение глюкокортикоидного звена из регуляторных механизмов стресс-системы приводит к снижению адаптации костной ткани к чрезвычайным ситуациям [4], что, вероятно, сопровождается изменениями в обмене коллагена.

Исследованиями последних лет доказаны фенотипические особенности метаболизма костных органов, усиливающиеся в экстремальных условиях, когда нарастает напряженность обменных процессов [3-5].

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось исследование особенностей обмена коллагена в компактной и губчатой костной ткани при хроническом стрессе в условиях гипокортицизма.

Материалы и методы исследований

Эксперимент был проведен на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, находящихся на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде и корму. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (Одобрительная форма комитета по биомедицинской этике выдана 24 февраля 2009 г., аппликационный № 154).

У животных 1-й группы моделировали хронический стресс путем ежедневной двухчасовой фиксации в положении на спине в течение 30 дней [6]. Эффективность развития стресса контролировали по совокупности признаков: увеличению массы надпочечников (в мг) в расчете на 100 г массы животного (надпочечниковый индекс) и росту концентрации 11-оксикортикостероидов в плазме крови опытных животных по сравнению с контрольными.

Животным 2-й группы в течение 30 дней вводили аминоклоротетимид («ПЛИВА», Хорватия), ежедневно подкожно в дозе 50–100 мг/кг массы (по схеме) [7] с последующей 2-х часовой фиксацией на спине. Аминоклоротетимид подавляет синтез корой надпочечников глюкокортикоидов и минералокортикоидов, ингибируя десмолазный комплекс, а также синтез эстрогенов, ингибируя ароматизацию первого кольца [7]. Влияние аминоклоротетимида оценивали по уровню 11-оксикортикостероидов в плазме крови.

Животных выводили из эксперимента под кратковременным эфирным наркозом на 30-й день опыта.

В качестве контроля были использованы результаты исследований, проведенных на интактных крысах.

В плазме крови определяли концентрацию 11-оксикортикостероидов флюориметрическим методом [8] с помощью прибора Флюорат-02-АФБЛ-Т.

Состояние обмена коллагена в диафизе правой бедренной кости (компактный тип костной ткани) и теле 2-го поясничного позвонка (губчатый тип костной ткани) оценивали по содержанию:

- суммарного коллагена по количеству гидроксипролина [9];
- свободного гидроксипролина с использованием парадиметиламинобензальдегида [9];
- нейтральносолеорастворимой фракции коллагена [10];
- цитратрастворимой фракции коллагена [10];
- коллагенолитической активности [11].

Метаболизм коллагена подразумевает, наряду с постоянным биосинтезом, уравновешивающий его процесс катаболизма. Изучение фракционного состава коллагена позволяет судить о характере изменений в обмене исследуемого биополимера. На преобладание анаболических процессов указывает увеличение содержания суммарного коллагена и его нейтральносолеорастворимой фракции [12]. Катаболические процессы приводят к повышению коллагенолитической активности, содержания свободного гидроксипролина и цитратрастворимой фракции коллагена, а также к снижению суммарного коллагена в тканях [13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6.1 фирмы StatSoft. Полученные результаты представили в виде медиан и интерквартильных интервалов. Оценку значимости полученных результатов осуществляли с использованием непараметрического критерия (U) Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Моделирование хронического стресса приводило к повышению надпочечникового индекса на 30,5 % ($p = 0,0002$), а также увеличению на 141,9 % ($p = 0,0002$) концентрации 11-оксикортикостероидов в плазме крови опытных животных по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Показатели, характеризующие развитие стрессовой реакции у крыс I группы (Me(Q₂₅-Q₇₅))

Показатели	Контроль (n=10)	Стресс (n=10)
Надпочечниковый индекс (мг/100г)	11,65 (10,50; 12,0)	15,20 (14,70; 15,80) ***
Содержание 11-ОКС в плазме крови (мкг/л)	133,53 (120,34; 153,23)	323,03 (306,60; 339,45) ***

Примечание. *** – $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой; 11-ОКС – 11-оксикортикостероиды.

В обмене коллагена губчатой костной ткани животных I группы отмечалось угнетение анаболических процессов (табл. 2), о чем свидетельствует уменьшение количества нейтральносолеорастворимой фракции коллагена на 18,14 % ($p=0,017$) и суммарного коллагена на 16,11 % ($p=0,003$). В компактной костной ткани изучаемые показатели обмена коллагена не отличались от контрольных данных.

Таким образом, более чувствительной к стрессогенным факторам оказалась губчатая костная ткань, в обмене коллагена которой преобладали катаболические процессы.

Введение аминоклотетимида животным II группы сопровождалось увеличением надпочечникового индекса на 238,44 % ($p=0,0002$) по сравнению с контролем (табл. 3), что является следствием накопления холестерина в клетках надпочечников [7]. Концентрация 11-оксикортикостероидов в плазме крови была ниже данных контрольной группы на 43,84 % ($p=0,0002$).

Таблица 2

Показатели обмена коллагена костной ткани крыс при хроническом стрессе
(Me(Q₂₅-Q₇₅))

Показатели	Тип костной ткани	
	Губчатый	Компактный
СК, ммоль/кг	<u>224,97 (209,72; 244,03)</u> 188,74 (171,59; 209,72) **	<u>160,15 (152,52; 190,65)</u> 160,15 (137,27; 171,59)
НРК, ммоль/кг	<u>4,19 (3,81; 5,34)</u> 3,43 (2,67; 3,81) *	<u>3,95 (3,41; 4,36)</u> 3,06 (2,72; 4,36)
ЦРК, ммоль/кг	<u>2,29 (1,91; 3,05)</u> 2,86 (2,48; 3,43)	<u>1,36 (1,09; 1,63)</u> 1,50 (1,09; 1,63)
СО, ммоль/кг	<u>1,91 (1,91; 2,29)</u> 2,29 (1,91; 3,43)	<u>1,36 (1,36; 1,63)</u> 1,84 (1,63; 2,18)
КА, мкмоль/г/ч	<u>1,17 (1,06; 1,59)</u> 1,27 (1,06; 1,59)	<u>1,01 (1,01; 1,26)</u> 1,26 (1,01; 1,51)

Примечание. В числителе – показатели обмена коллагена костной ткани животных контрольной группы, в знаменателе – животных, которым моделировали хронический стресс; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; СК – суммарный коллаген; НРК – нейтральносолеорастворимый коллаген; ЦРК – цитратрастворимый коллаген; СО – свободный гидроксипролин; КА – коллагенолитическая активность.

Таблица 3

Показатели, характеризующие развитие стрессовой реакции на фоне введения
аминоглутетимида у крыс II группы
(Me(Q₂₅-Q₇₅))

Показатели	Контроль (n=10)	Стресс+аминоглутетимид (n=10)
Надпочечниковый индекс (мг/100г)	11,55 (9,74; 12,70)	39,09 (37,0; 40,25) ***
Содержание 11-ОКС в плазме крови (мкг/л)	142,35 (113,88; 146,73)	79,94 (72,27; 87,60) ***

Примечание. *** – $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой; 11-ОКС – 11-оксикортикостероиды

Изменения в метаболизме коллагена в изучаемых тканях животных II группы имели односторонний характер и указывали на усиление как процессов синтеза, так и распада (табл. 4). На усиление реакций распада в обмене коллагена указывает рост коллагенолитической активности на 87,40 % ($p=0,0002$) и 89,17 % ($p=0,0002$), увеличение концентрации свободного гидроксипролина на 99,48 % ($p=0,0002$) и 110,29 % ($p=0,0002$), повышение уровня цитратрастворимой фракции коллагена на 53,63 % ($p=0,0002$) и 80,15 % ($p=0,0002$) соответственно в губчатой и компактной костной ткани.

Об активации анаболических реакций свидетельствует увеличение нейтральносолеорастворимой фракции коллагена на 36,52 % ($p=0,016$) в губчатой костной ткани и на 39,37 % ($p=0,0008$) – в компактной. Вместе с тем о преобладании катаболических процессов в обмене исследуемого биополимера свидетельствует уменьшение содержания суммарного коллагена на 22,88 % ($p=0,001$) в губчатой и на 13,10 % ($p=0,019$) в компактной костной ткани.

Усиление синтетических процессов в метаболизме коллагена костной ткани крыс с длительным стрессом, протекающим на фоне гипокортицизма, может быть связано с уменьшением ингибирующего влияния глюкокортикоидных гормонов на функциональную активность остеобластов, синтез инсулиноподобного фактора роста I и коллагена I типа [14-16]. Интенсификация процессов распада коллагена, вероятно, связана с дефицитом глюкокортикоидных гормонов, подавляющих продукцию цитокинов и простагландинов, концентрация которых при хроническом стрессе увеличивается [17]. Известно, что прорезорбтивные цитокины и простагландины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей – α , простагландин E₂, стимулируют выработку RANKL, который вызывает дифференцировку предшественников остеокластов и стимулирует резорбтивную активность зрелых остеокластов [18-22]. Кроме того, недостаток глюкокортикоидов приведет к повышению продукции простагландинов, стимулирующих как синтез коллагена костной ткани, так и его деградацию [23; 24].

Таблица 4

Показатели обмена коллагена костной ткани крыс при хроническом стрессе, развивающемся на фоне дефицита глюкокортикоидных гормонов (Me(Q₂₅-Q₇₅))

Показатели	Тип костной ткани	
	Губчатый	Компактный
СК, ммоль/кг	<u>224,97 (198,28; 247,85)</u> 173,49 (160,15; 191,03) **	<u>160,15 (152,52; 175,40)</u> 139,17 (122,02; 152,52) *
НРК, ммоль/кг	<u>4,19 (3,81; 5,72)</u> 5,72 (4,58; 6,86) *	<u>3,81 (3,41; 4,10)</u> 5,31 (4,77; 5,99) ***
ЦРК, ммоль/кг	<u>2,48 (1,91; 3,05)</u> 3,81 (3,81; 4,58) ***	<u>1,36 (1,09; 1,63)</u> 2,45 (2,04; 2,45) ***
СО, ммоль/кг	<u>1,91 (1,53; 2,67)</u> 3,81 (3,05; 3,81) ***	<u>1,36 (1,23; 1,63)</u> 2,86 (2,45; 3,41) ***
КА, мкмоль/г/ч	<u>1,27 (1,06; 1,48)</u> 2,38 (2,12; 2,44) ***	<u>1,20 (1,01; 1,39)</u> 2,27 (2,02; 2,40) ***

Примечание. В числителе – показатели обмена коллагена костной ткани животных контрольной группы, в знаменателе – животных с гипоглюкокортикоидемией, которым моделировали хронический стресс; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой; СК – суммарный коллаген; НРК – нейтральносоластворимый коллаген; ЦРК - цитратрастворимый коллаген; СО – свободный гидроксипролин; КА – коллагенолитическая активность

Заключение

При развитии хронического стресса у животных в обмене коллагена губчатой костной ткани отмечалось преобладание катаболических процессов, тогда как изменений в метаболизме коллагена компактной костной ткани не наблюдалось. Выявленные особенности обмена коллагена в губчатой и компактной костной ткани свидетельствуют об их метаболической индивидуальности в условиях развития стресс-синдрома.

Ингибирование синтеза кортикостероидных гормонов у стрессуемых животных приводило к однонаправленным сдвигам в обмене коллагена исследуемых тканей. Отмечалось усиление как процессов синтеза, так и распада в метаболизме коллагена губчатой и компактной костной ткани, причем катаболические процессы превалировали.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
2. Иванов Д.Г., Подковкин В.Г. Метаболизм коллагена и показатели минерального обмена у крыс при эмоциональном стрессе // Вестн. ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. 2011. № 1. С. 105-109.
3. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб.: Морсар АВ, 2001. 296 с.
4. Девяткина Т.А. Антиоксидантная система при стрессе и изыскания новых антистрессорных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1990. 34 с.
5. Вяткин В.А., Бутолин Е.Г., Данилова О.В., Савинова Н.В. Характеристика метаболизма коллагена 1-го типа в губчатой и компактной костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом // Сибирский медицинский журн. 2014. № 4. С. 35-38.
6. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1985. Т. 52. 223 с.
7. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Киев: Здоров'я, 1972. 374 с.
8. Резников А.Г. Методы определения гормонов. Киев: Наукова думка, 1980. 399 с.
9. Методы лабораторных исследований биополимеров соединительной ткани: учеб. пособие / сост. П.Н. Шарев, В.Г. Иванов, Т.О. Толстолицкая. Ижевск, 2009. 44 с.
10. Прошина Л.Я., Приваленко М.Н. Исследование фракционного состава коллагена в ткани печени // Вopr. медицинской химии. 1982. № 1. С. 115-119.
11. Schalinatus E., Behuke U., Ruttloff H. Activitas best immungbau collagenasen // Nahrung. 1978. Vol. 22(4). P. 401-408.
12. Бутолин Е.Г., Мосягин И.И., Савинова Н.В., Петров Ю.Л. Современные представления об обмене коллагена и его регуляции: обзор // Биохимия соединительной ткани (норма и патология): сб. науч. ст., посвящ. 70-летию каф. биохимии ИГМА. Ижевск, 2005. С. 25-36.

13. Слущкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически изменённой соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 376 с.
14. Kim H.-J., Zhao H., Kitaura H., Bhattacharyya S. et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast // *The Journal of Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116(8). P. 2152-2160.
15. Hakeda Y. Action of glucocorticoid on bone forming and bone resorbing cells // *Clin Calcium*. 2006. Vol. 16(11). P. 1817-1822.
16. Jakob F., Seefried L. and Ebert R. Pathophysiology of bone metabolism // *Internist*. 2008. Vol. 49(10). P. 1159-1169.
17. Павлов С.Б., Гончарова А.В., Кумечко М.В. Регуляция ремоделирования кости цитокинами при иммобилизационном стрессе, сочетанном с воспалением // *Цитокины и воспаление*. 2015. № 2. С. 49-53.
18. Lee Y., Fujikado N., Manaka H. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological condition // *Int. Immunol*. 2010. Vol. 22(10). P. 805-816.
19. Камиллов Ф.Х., Фаршатов Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7(4). С. 836-842.
20. George S., Brenner A., Sarantopoulos J. RANK Ligand: effects of inhibition // *Curr Oncol Rep*. 2010. Vol. 12. P. 80-86.
21. Jules J., Feng X. In Vitro Investigation of the Roles of the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 in Murine Osteoclastogenesis // *Methods Mol. Biol*. 2014. Vol. 1155. P. 109-123.
22. Zhao B., Grimes S. Li S. et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J // *J. Exp. Med*. 2012. Vol. 209. № 2. P. 319-334.
23. Физиология эндокринной системы: пер. с англ. 5-е изд. / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2008. 496 с.
24. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 21(5). P. 294-301.

Поступила в редакцию 20.04.17

N.V. Savinova, S.E. Perevedenceva, N.G. Naumova, O.V. Danilova, S.R. Trofimova

FEATURES OF COLLAGEN METABOLISM IN SPONGY AND COMPACT BONE TISSUE OF RATS WITH CHRONIC STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPOCORTICISM

The article presents the results of studying the indicators of collagen metabolism of spongy and compact bone tissue of rats with chronic stress, as well as prolonged one which is developed under the conditions of the administration of a corticosteroid synthesis blocker - aminoglutethimide. In studied tissues the contents of free hydroxyproline, total collagen, its neutral-soluble and citrate-soluble fractions and collagenolytic activity were determined at day 30 of the experiment. In the metabolism of spongy bone collagen the catabolic processes prevailed; in the compact bone tissue changes in the metabolism of collagen were not detected. In the studied tissues of animals with chronic stress, which was administered by the inhibitor of corticosteroid synthesis, analysis of bone collagen metabolism is indicative of intensification of decomposition processes with simultaneous activation of synthetic reactions. At the same time, in spongy and compact bone tissue, the process of catabolism was dominated in metabolism of collagen.

Keywords: bone tissue, collagen, hydroxyproline, collagen fractions, collagenolytic activity, chronic stress, blocker of corticosteroid synthesis.

REFERENCE

1. Sudakov K.V. and Umrjuhin P.E. *Sistemnye osnovy emocional'nogo stressa* [Systemic foundations of emotional stress], M.: GEOTAR-Media, 2010, 112 p. (in Russ.).
2. Ivanov D.G. and Podkovkin V.G. [Metabolism of collagen and indices of mineral metabolism in rats with emotional stress], in *Vestnik VGU. Serija: himija, biologija, farmacija*, 2011, no. 1, pp. 105-109 (in Russ.).
3. Kornilov N.V. and Avrunin A.S. *Adaptacionnye processy v organah skeleta* [Adaptation processes in the organs of the skeleton], S-Pb.: "Morsar AV", 2001, 296 p. (in Russ.).
4. Devjatkina T.A. [Antioxidant system under stress and finding new antistress agents], Abstract of diss. Dr. Med. sci., Kiev, 1990, 34 p. (in Russ.).
5. Vjatkin V.A., Butolin E.G., Danilova O.V. and Savinova N.V. [Characteristics of the metabolism of collagen type 1 in spongy and compact bone tissue in rats with alloxan diabetes], in *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2014, no. 4. pp. 35-38 (in Russ.).
6. Tigranjan R.A. [Metabolic aspects of the problem of stress in space flight], in *Problemy kosmicheskoy biologii*, M.: Nauka, 1985, vol. 52, 223 p. (in Russ.).
7. Komissarenko V.P. and Reznikov A.G. *Inhibitory funkcii kory nadpochechnyh zhelez* [Inhibitors of the function of the adrenal gland cortex], Kiev: Zdorov'ja, 1972, 374 p. (in Russ.).
8. Reznikov A.G. *Metody opredelenija gormonov* [Methods for determining hormones], Kiev: Naukova dumka, 1980, 399 p. (in Russ.).

9. Metody laboratornyh issledovanij biopolimerov soedinitel'noj tkani: uchebnoe posobie / Sharaev P.N., Ivanov V.G. and Tolstoluckaja T.O. (eds.), Izhevsk, 2009, 44 p. (in Russ.).
10. Proshina L.Ja. and Privalenko M.N. [Investigation of the fractional composition of collagen in liver tissue], in *Voprosy medicinskoj himii*, 1982, no. 1, pp. 115-119 (in Russ.).
11. Schalinas E., Behuke U. and Ruttloff H. Activitas best immunobau collagenasen, in *Nahrung*, 1978, vol. 22(4), pp. 401-408.
12. Butolin E.G., Mosjagin I., Savinova N.V. and Petrov Ju.L. [Modern ideas about the exchange of collagen and its regulation: a review], in *Sb. nauch. statej, posvjashch. 70-letiju kafedry biohimii IGMA «Biohimija soedinitel'noj tkani (norma i patologija)»*, Izhevsk, 2005, pp. 25-36 (in Russ.).
13. Sluckij L.I. *Biohimija normal'noj i patologicheski izmenjonnoj soedinitel'noj tkani* [Biochemistry of normal and pathologically altered connective tissue], L.: Medicina, 1969, 376 p. (in Russ.).
14. Kim H.-J., Zhao H., Kitaura H., Bhattacharyya S. et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast, in *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, vol. 116 (8), pp. 2152-2160.
15. Hakeda Y. Action of glucocorticoid on bone forming and bone resorbing cells, in *Clin Calcium.*, 2006, vol. 16(11), pp. 1817-1822.
16. Jakob F., Seefried L. and Ebert R. Pathophysiology of bone metabolism, in *Internist*, 2008, vol. 49(10), pp. 1159-1169.
17. Pavlov S.B., Goncharova A.V. and Kumechko M.V. [Regulation of bone remodeling with cytokines in immobilization stress associated with inflammation], in *Citokiny i vospalenie*, 2015, no. 2, pp. 49-53 (in Russ.).
18. Lee Y., Fujikado N., Manaka H. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological condition, in *Int. Immunol.*, 2010, vol. 22(10), pp. 805-816.
19. Kamilov F.H., Farshatova E.R. and Enikeev D.A. [Cellular-molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation], in *Fundamental'nye issledovanija*, 2014, no. 7(4), pp. 836-842 (in Russ.).
20. George S., Brenner A. and Sarantopoulos J. RANK Ligand: effects of inhibition, in *Curr Oncol Rep.*, 2010, vol. 12, pp. 80-86.
21. Jules J. and Feng X. In Vitro Investigation of the Roles of the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 in Murine Osteoclastogenesis, in *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1155, pp. 109-123.
22. Zhao B., Grimes S. Li S. et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J, in *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 2, pp. 319-334.
23. *Fiziologija endokrinnoj sistemy* [Physiology of the endocrine system], Dzh. Griffin and S. Oheda (eds.), M.: Binom. Laboratorija znanij, 2008, 496 p. (in Russ.).
24. Blackwell K.A., Raisz L.G. and Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop?, in *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol. 21(5), pp. 294-301.

Савинова Наталья Вячеславовна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры биохимии
E-mail: biochem2017@mail.ru

Переведенцева Светлана Евгеньевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры биохимии
E-mail: Perevedenceva69@mail.ru

Наумова Наталья Георгиевна,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой биохимии
E-mail: naumova_ng@mail.ru

Данилова Ольга Владимировна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры биохимии
E-mail: danilova-stlab@yandex.ru

Трофимова Сания Равильевна,
кандидат биологических наук,
доцент кафедры биохимии
E-mail: saniyatr@yandex.ru

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная
медицинская академия»
426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Savinova N.V.,
Candidate of Medicine,
Associate Professor at Department of biochemistry
E-mail: biochem2017@mail.ru

Perevedenceva S.E.,
Candidate of Medicine, Associate Professor
at Department of biochemistry
E-mail: Perevedenceva69@mail.ru

Naumova N.G.,
Candidate of Medicine, Associate Professor,
Head of the Department of biochemistry
E-mail: naumova_ng@mail.ru

Danilova O.V.,
Candidate of Medicine,
Associate Professor at Department of biochemistry
E-mail: danilova-stlab@yandex.ru

Trofimova S.R.,
Candidate of Biological Science,
Associate Professor at Department of biochemistry
E-mail: saniyatr@yandex.ru

Izhevsk State Medical Academy
Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426000