

Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита

Раскина Т.А.¹, Пирогова О.А.¹, Зобнина О.В.², Пинтова Г.А.³

¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь ветеранов войн», Кемерово, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Россия
¹650036, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ²650000, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; ³654000, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Цель исследования — оценить состояние системы регуляции остеокластогенеза — остеопротегерин/лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (OPG/RANKL) — у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита (АС).

Материал и методы. Система регуляции остеокластогенеза изучалась у 60 мужчин: 40 больных с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.) и 20 мужчин без АС. Исследовали RANKL — основной стимулятор остеокластогенеза и OPG — «рецептор-ловушку», связывающий RANKL и, соответственно, блокирующий остеокластогенез.

Результаты исследования. Показано, что у больных АС концентрация RANKL была нормальной, а содержание OPG и отношение OPG/RANKL оказалось достоверно выше, чем у мужчин без АС. Наибольшая концентрация OPG зарегистрирована у пациентов с аксиальной формой заболевания, умеренной степенью активности и ранней рентгенологической стадией. Не выявлено зависимости уровня RANKL от клинических характеристик АС, однако отмечена тенденция к незначительному повышению его концентрации у пациентов с наличием внескелетных проявлений АС, высокой степенью активности, высоким функциональным классом и поздней рентгенологической стадией АС.

Заключение. Установлено, что значительное повышение уровня OPG и отношения OPG/RANKL может быть связано с тем, что 94% пациентов имели позднюю стадию АС, характеризующуюся наличием множественных синдесмофитов. Данные изменения, вероятно, могут носить компенсаторный характер в ответ на незначительное повышение уровня RANKL и усиление костной резорбции.

Ключевые слова: остеопороз; анкилозирующий спондилит; OPG; RANKL.

Контакты: Оксана Анатольевна Пирогова; doc-oxi@yandex.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Пирогова ОА, Зобнина ОВ, Пинтова ГА. Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2015;9(2):23–27.

Indicators of the osteoclastogenesis system in men with different clinical types of ankylosing spondylitis

Raskina T.A.¹, Pirogova O.A.¹, Zobnina O.V.², Pintova G.A.³

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

²Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia;

³Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

¹22A, Voroshilov St., Kemerovo 650036;

²10, 50 Let Oktyabrya St., Kemerovo 650000;

³23, Kutuzov St., Novokuznetsk 654000

Objective: to evaluate the osteoclastogenesis regulatory system — osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa\beta$ ligand (OPG/RANKL) system — in men with different clinical types of ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. The osteoclastogenesis regulatory system was studied in 60 men, including 40 patients diagnosed with AS complying with the 1984 New York criteria and 20 men without AS. RANKL, a major stimulant of osteoclastogenesis, and OPG, a decoy receptor that binds RANKL and, accordingly, blocks osteoclastogenesis, were investigated.

Results. It was shown that in the patients with AS, RANKL concentrations were normal and the content of OPG and OPG/RANKL ratio proved to be significantly higher than those in the men without AS. The highest OPG concentrations were recorded in patients with the axial form of this disease, its moderate activity and early X-ray stage. No relationship was found between the level of RANKL and the clinical characteristics of AS; however, there was a tendency to a slight increase in its concentration in patients with extraskeletal manifestations of AS, its high activity, high functional class, and late X-ray stage.

Conclusion. The considerable increase in OPG levels and OPG/RANKL ratio was ascertained to be associated to the fact that 94% of the patients with late-stage AS characterized by the presence of numerous syndesmophytes. These changes must be compensatory in response to modestly increased RANKL level and enhanced bone resorption.

Key words: osteoporosis; ankylosing spondylitis; OPG; RANKL.

Contact: Oksana Anatolievna Pirogova; doc-oxi@yandex.ru

For reference: Raskina TA, Pirogova OA, Zobnina OV, Pintova GA. Indicators of the osteoclastogenesis system in men with different clinical types of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):23–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-23-27>

Остеопороз (ОП) рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения большинства хронических ревматических заболеваний. Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, в том числе анкилозирующего спондилита (АС), увеличивает риск развития ОП и может служить своеобразным показателем тяжести заболевания и активности воспаления [1, 2].

Развитие ОП при АС связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных и недостаточным синтезом противовоспалительных цитокинов, дисбалансом в системе: лиганд рецепторного активатора нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (RANKL)/рецепторный активатор нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (RANK)/остеопротегерин (OPG), приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [3–5]. Центральную роль среди многих факторов, стимулирующих чрезмерную активность остеокластов (ОК), играют представители семейства лигандов рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО): RANK, RANKL и OPG [6–10]. Их взаимодействия важны для дифференцировки ОК из гемопоэтических предшественников в физиологических и патологических условиях.

Ключевым фактором активации ОК является RANKL. Белок RANKL относится к суперсемейству ФНО, locus которого локализован в 13q14 человеческой хромосоме. RANKL продуцируется клетками остеобластической линии, стромальными клетками костного мозга, синовиальными клетками, активированными Т-клетками, В-клетками, фибробластами, хондроцитами, эндотелиальными клетками [3, 11, 12]. RANKL является трансмембранным белком, растворимым лигандом, который связывается с OPG и играет координирующую роль в остеокластогенезе, дифференцировке, активации и апоптозе ОК [11, 12]. Важным подготовительным этапом образования ОК является активация RANKL, которая происходит посредством связывания с другим важным белком RANK, расположенным на преостеокластах. RANK представляет собой рецептор семейства ФНО, экспрессирующийся на остеокластах, активация которого после связывания с RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток [3, 13–16]. OPG, являясь белковым «рецептором-ловушкой» для RANKL, конкурирует с RANK за связывание с RANKL. Блокируя этот процесс, OPG подавляет костную резорбцию, отдавая приоритет костному образованию [16–19]. Нарушение связывания RANKL и OPG – существенное звено патогенеза многих заболеваний, протекающих с увеличением количества RANKL и сопровождающихся усилением костной резорбции. Таким образом, OPG вместе с RANKL и RANK образуют систему, которая является физиологическим механизмом регуляции остеокластогенеза, активности и продолжительности жизни ОК. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции OPG и RANKL [3, 16, 17].

Данные о состоянии системы OPG/RANKL при АС неоднозначны. В ряде исследований обнаружено увеличение экспрессии RANKL у пациентов с АС [19, 20]. В других работах, напротив, выявлено достоверное увеличение уровня OPG, что связывали с возможной реакцией на усиление ко-

стной резорбции или с характерной для АС оссификацией паравертебральных тканей [21–23].

Большинство авторов ограничивались лишь констатацией изменений показателей регуляторов костного обмена, не сопоставляя их с клиническими параметрами течения АС, что определило цель данного исследования.

Цель исследования – оценить состояние системы регуляции остеокластогенеза OPG/RANKL у мужчин с различными клиническими вариантами АС.

Материал и методы. Систему регуляции остеокластогенеза изучали у 60 мужчин, у 40 из которых имелся диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. (основная группа), а у 20 АС не было (контрольная группа). Исследовали концентрацию RANKL, основного стимулятора остеокластогенеза, и уровень OPG, «рецептора-ловушки», связывающего RANKL и, соответственно, блокирующего остеокластогенез.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Для определения в сыворотке крови концентрации основных регуляторов остеокластогенеза (OPG и RANKL) использовали набор для иммуноферментного анализа фирмы Biomedica Gruppe Elisa (Австрия).

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации»,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Характеристика больных	Число больных	
	п	%
Давность заболевания, годы:		
<10	10	25
≥10	30	75
Форма заболевания:		
аксиальная	31	77,5
периферическая	9	22,5
Внескелетные проявления:		
увеит	6	15
иридоциклит	3	7,5
аортит	3	7,5
ВЗК	1	2,5
псориаз	2	5
Активность по индексу BASDAI:		
<4,0	11	27,5
≥4,0	29	72,5
Рентгенологическая стадия:		
II	3	7,5
III	16	40
IV	21	52,5
ФК:		
I	3	7,5
II	8	20
III	22	55
IV	7	17,5

Примечание. ФК – функциональный класс; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манн–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты исследования основных показателей регуляторов остеокластогенеза у мужчин с АС представлены в табл. 2.

Как видно, в контрольной группе концентрация изучаемых показателей регистрировалась в диапазоне допустимых значений. Среднее значение концентрации RANKL у больных основной и контрольной групп достоверно не различалось ($p = 0,4799$), в то время как среднее значение концентрации OPG и отношение OPG/RANKL было достоверно выше у больных АС, чем у здоровых ($p < 0,001$, $p = 0,049$).

При анализе показателей регуляторов остеокластогенеза у пациентов с различными клиническими вариантами АС установлено, что концентрация OPG достоверно выше у больных АС независимо от формы заболевания по сравнению со здоровыми (табл. 3).

Показатели OPG и RANKL у больных с аксиальной формой заболевания и преимущественным поражением суставов достоверно не различались. Было выявлено, что при аксиальной форме АС отношение OPG/RANKL достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), тогда как при периферической форме отличий не найдено ($p = 0,451$).

Установлено, что у пациентов с АС независимо от наличия внескелетных проявлений уровень OPG достоверно выше аналогичного показателя у здоровых, а концентрация RANKL не различалась в этих группах (табл. 4).

При наличии или отсутствии внескелетных проявлений АС показатели OPG, RANKL не различались. Отношение OPG/RANKL у больных АС с внескелетными проявлениями было достоверно ниже, чем в группе больных АС с преимущественным поражением позвоночника. Так, отношение OPG/RANKL при наличии внескелетных проявлений составило $10,94 \pm 0,19$, при их отсутствии – $19,61 \pm 0,21$ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС и здоровых ($M \pm m$)

Группа обследованных	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Основная	$4,10 \pm 0,15$	$0,25 \pm 0,05$	$16,41 \pm 2,32$
Контрольная	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$
p*	$< 0,001$	0,4799	0,049

* – различия показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 3. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от формы заболевания и у здоровых ($M \pm m$)

Форма АС	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Аксиальная (n=31) p	$4,25 \pm 0,20$ $< 0,001^*$	$0,21 \pm 0,03$ $0,5147^*$	$20,20 \pm 9,5$ $< 0,001^*$
Периферическая (n=9) p	$3,86 \pm 0,22$ $< 0,007^{**}$ $0,1937^{***}$	$0,29 \pm 0,11$ $0,5085^{**}$ $0,9447^{***}$	$13,31 \pm 1,06$ $0,451^{**}$ $< 0,001^{***}$
Контрольная группа (n=20)	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$

Примечание. Различия показателей: * – у больных с аксиальной формой АС и здоровых; ** – у больных с периферической формой АС и здоровых; *** – у больных с аксиальной и периферической формами АС.

Таблица 4. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от внескелетных проявлений заболевания и у здоровых ($M \pm m$)

Внескелетные проявления	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Наличие (n=9) p	$4,05 \pm 0,16$ $< 0,001^*$	$0,37 \pm 0,17$ $0,617^*$	$10,94 \pm 0,19$ $0,922^{***}$
Отсутствие (n=31) p p	$4,12 \pm 0,32$ $< 0,001^{**}$ $0,922^{***}$	$0,21 \pm 0,02$ $0,397^{**}$ $0,507^{***}$	$19,61 \pm 0,21$ $< 0,001^{**}$ $< 0,001^{***}$
Контрольная группа (n=20)	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$

Примечание. Различия показателей: * – у больных с наличием внескелетных проявлений АС по сравнению со здоровыми; ** – у больных без внескелетных проявлений АС по сравнению со здоровыми; *** – у больных с внескелетными проявлениями АС и без таковых.

Установлено, что наиболее высокие показатели OPG и отношения OPG/RANKL определяются при II рентгенологической стадии АС (табл. 5), в то время как концентрация RANKL у больных АС достоверно не различалась как в зависимости от рентгенологической стадии, так и по сравнению с контрольной группой.

Выявлено, что у пациентов с АС независимо от степени активности заболевания уровень OPG и отношение OPG/RANKL были достоверно выше, чем аналогичные показатели в контрольной группе. Концентрация RANKL не отличалась от таковой у здоровых (табл. 6). Не найдено достоверных различий при сравнении концентрации OPG у больных с высокой и низкой активностью АС.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от рентгенологической стадии заболевания и у здоровых ($M \pm m$)

Стадия АС	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
II (n=3) p	4,64±0,28 <0,001*	0,21±0,03 0,492*	22,09±3,49 <0,001*
III (n=16) p	3,91±0,17 <0,001**	0,25±0,02 0,512**	15,64±5,73 <0,001**
IV (n=21) p p p p	3,65±0,14 <0,001*** 0,654# 0,0108† 0,568††	0,26±0,06 0,981*** 0,898# 0,781† 0,798††	14,03±2,49 0,506*** <0,001# <0,001† 0,906††
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

Примечание. Различия показателей: * – у больных со II стадией АС и здоровых; ** – у больных с III стадией АС и здоровых; *** – у больных с IV стадией АС и здоровых; # – у больных со II и III стадиями АС; † – у больных со II и IV стадиями АС; †† – у больных с III и IV стадиями АС.

Таблица 6. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от степени активности заболевания и у здоровых (BASDAI, баллы; $M \pm m$)

Активность АС, баллы	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
4,0 (n=11) p	4,27±0,31 <0,001*	0,15±0,03 0,376*	28,40±2,49 <0,001*
≥4,0 (n=29) p p	4,06±0,17 <0,001** 0,389***	0,27±0,06 0,232** 0,041***	15,03±5,73 0,010** <0,001***
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

Примечание. Различия показателей: * – в группе с активностью АС <4 баллов по сравнению с контрольной группой; ** – в группе с активностью АС ≥4 баллов по сравнению с контрольной группой; *** – в группах с активностью АС <4 баллов и ≥4 баллов.

Таблица 7. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от ФК и у здоровых ($M \pm m$)

ФК	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
I–II (n=11) p	4,25±0,20 <0,001*	0,21±0,03 0,5147*	20,20±9,5 <0,001*
III–IV (n=29) p p	3,86±0,22 <0,007** 0,1937***	0,29±0,11 0,5085** 0,9447***	13,31±106 0,451** <0,001***
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

Примечание. Различия показателей: * – у больных АС I–II ФК и здоровых; ** – у больных АС III–IV ФК и здоровых; *** – у больных АС I–II и III–IV ФК.

При анализе уровня OPG и отношения OPG/RANKL в зависимости от ФК было отмечено, что самая высокая концентрация этих показателей выявлялась у больных АС с I–II ФК. Увеличение ФК сопровождалось повышением концентрации RANKL, однако изменения носили недостоверный характер (табл. 7).

Таким образом, у больных АС было отмечено значительное повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза OPG и отношения OPG/RANKL. Эти изменения могут быть обусловлены тем, что подавляющее большинство больных АС имели III–IV рентгенологическую стадию АС и множественные синдесмофиты, и, вероятно, носят компенсаторный характер в ответ на усиление костной резорбции.

Обсуждение. Нарушение баланса в системе OPG/RANKL играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при АС и, по-видимому, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП при АС.

Изучение связи между изменениями показателей регуляторов остеокластогенеза и клиническими параметрами АС проводилось всего в нескольких исследованиях [21, 24]. Так, С.Н. Chen и соавт. [21] выявили положительную корреляцию уровня OPG с СОЭ, расстоянием «затылок – стена» и отрицательную – с модифицированным индексом Шобера, уровнем экскурсии грудной клетки.

В исследовании С.А. Юшиной [4] показано снижение уровня OPG и отношения OPG/RANKL при прогрессировании рентгенологических изменений по мере увеличения длительности болезни и повышения степени активности АС.

В данной работе показано, что у больных АС концентрация RANKL находится в пределах нормы, в то время как содержание OPG и отношения OPG/RANKL достоверно выше, чем у мужчин без АС. Подобные изменения, вероятно, обусловлены развитием двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков с развитием анкилоза межпозвоночных суставов и костной потерей, приводящей к развитию остеопороза как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [1], что согласуется с данными других исследований [24].

Противоположные результаты получены в исследовании Н.Р. Kim и соавт. [11], которые не выявили достоверных различий в уровне OPG у больных АС по сравнению со здоровыми, тогда как концентрация RANKL и соотношение OPG/RANKL у них были достоверно выше, чем в контрольной группе. В исследовании Н. Franck и соавт. [25], напротив, показано значительное

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

снижение уровня OPG и нормальный уровень RANKL сыворотки крови у больных АС по сравнению с контрольной группой.

Наибольшая концентрация OPG зарегистрирована у пациентов с аксиальной формой заболевания, умеренной степенью активности и ранней рентгенологической стадией, что подтверждает данные, полученные в немногочисленных исследованиях [21–23].

В нашей работе зависимости уровня RANKL от клинических характеристик АС не отмечено, однако выявлена тенденция к незначительному повышению его концентрации у пациентов с внескелетными проявлениями АС, высокой степенью активности (BASDAI \geq 4,0), высоким ФК и поздней рентгенологической стадией.

Нами было показано, что отношение OPG/RANKL в группе больных АС достоверно выше, чем в контрольной

группе. В зависимости от клинических параметров АС установлено снижение отношения OPG/RANKL у больных АС с периферической формой заболевания, наличием внескелетных проявлений и поздней рентгенологической стадией. Так, у больных с ранней рентгенологической стадией АС отношение OPG/RANKL было выше, чем у пациентов с III и IV стадиями, что, очевидно, может отражать активный процесс формирования синдесмофитов.

Заключение. Таким образом, значительное повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза OPG и отношения OPG/RANKL может быть связано с тем, что подавляющее большинство пациентов (94%) имели позднюю стадию АС со множественными синдесмофитами. Данные изменения, вероятно, могут носить компенсаторный характер в ответ на незначительное повышение уровня RANKL и усиление костной резорбции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ, Васильев АГ. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатия. 2011;(3):14–8. [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The change in mineral bone density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(3):14–8. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов. Остеопороз и остеопатия. 1998;(1):18–20. [Nasonov EL. Secondary osteoporosis: pathogenesis and clinical significance in inflammatory diseases of the joints. *Osteoporoz i osteopatii*. 1998;(1):18–20. (In Russ.)].
3. Скрипникова ИА, Косматова ОИ, Оганов РГ. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL. Профилактическая медицина. 2011;(2):23–30. [Skrpnikova IA, Kosmatova OI, Oganov RG. Innovative methods of treatment of osteoporosis: the RANKL inhibitors. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;(2):23–30. (In Russ.)].
4. Юшина СА. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оренбург; 2012. [Yushina SA. *Osobennosti metabolizma kostnoi tkani u bol'nykh ankiroziruyushchim spondiloartritom*. Avtoreferat na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk [Features of bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis. Author's abstract on competition of a scientific degree of cand. med. sci.]. Orenburg; 2012. (In Russ.)].
5. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts formation by cells in the human rheumatoid arthritis joint. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jun;40(6):623–30.
6. Ермакова ИП. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование. Лаборатория. 2001;(1):3–5. [Ermakova IP. Biochemical markers of bone metabolism and their clinical use. *Laboratoriya*. 2001;(1):3–5. (In Russ.)].
7. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999 May 3;145(3):527–38.
8. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):929–35.
9. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: a literature review. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):955–60.
10. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999 May 3;145(3):527–38.
11. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1197–200. Epub 2006 Mar 27.
12. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998 Apr 17;93(2):165–76.
13. Anandaraiah AP. Role of RANKL in bone diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Mar;20(2):88–94. doi: 10.1016/j.tem.2008.10.007. Epub 2009 Jan 29.
14. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Mar 30;96(7):3540–5.
15. Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, et al. Localization of RANKL mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues. *Bone*. 1999 Nov;25(5):525–34.
16. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005 Nov;1(1):47–54.
17. Картамышева НН, Чумакова ОВ. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2004;6(1):43–6. [Kartamyshva NN, Chumakova OV. Bone remodeling as a model of intercellular interactions (literature review). *Nefrologiya i dializ*. 2004;6(1):43–6. (In Russ.)].
18. Analay Y, Ozcan E, Karan A, et al. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil*. 2003 Sep;17(6):631–6.
19. Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):2960–7.
20. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factors-kB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008 Apr;29(2):155–92. Epub 2007 Dec 5.
21. Chen CH, Chen HA, Liao HT, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1155–61. doi: 10.1007/s10067-010-1543-y. Epub 2010 Aug 6.
22. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, psoriasis and normal patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):123–34.
23. Simonet WS1, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309–19.
24. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1430–6.
25. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2236–41.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.