

© Пальцын А.А., 2020

УДК 616-092

Пальцын А.А.

Остеокальцин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

В качестве общего итога современных биомедицинских исследований стало привычным обнаруживать корреляционные связи «всего со всем». Четверть вековая история изучения остеокальцина – пример, подтверждающий эту тенденцию. За 25 лет научный статус вещества прогрессировал от белка с неизвестной функцией, просто присутствующего на второй по содержанию позиции в кости, до остеокина с влиянием, распространяющимся далеко за морфологические и узко определяемые функциональные границы кости, демонстрирующего, что кость через остеокальцин влияет на многие стороны жизни – в том числе на энергетический обмен, развитие и функцию мозга, репродуктивную способность. Известные сегодня свойства остеокальцина делают его перспективным объектом геронтологического изучения.

Ключевые слова: остеокальцин; кость; мозг; мышцы; физические нагрузки.

Для цитирования: Пальцын А.А. Остеокальцин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 111-116.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.111-116

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 12.01.2020

Принята к печати 20.04.2020

Опубликована 28.05.2020

Paltsyn A.A.

Osteocalcin

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;
Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Barikadnaya Str. 2/1, Moscow 125315, Russia.

As a general outcome of modern biomedical research, it has become customary to discover relationships “of everything with everything”. A quarter-century history of studying osteocalcin is an example of this trend. For 25 years, the scientific status of this substance has progressed from a protein with an unknown function that is nothing but the second most concentrated substance in bones to an osteokine, which extends its influence far beyond the morphological and one-dimensionally understood functional boundaries of the bone. It has become clear that osteocalcin mediates effects of the bone on multiple aspects of life, including energy metabolism, brain development and function, and reproduction. The state-of-the-art knowledge about osteocalcin properties makes it a promising object of gerontological study.

Keywords: osteocalcin; bone; brain; muscle; physical exercise.

For citation: Paltsyn A.A. Osteocalcin. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2020; 64(2): 111-116. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.111-116

For correspondence: Alexander A. Paltsyn, Doctor of Biological Sciences, Professor, Laureate of the USSR State Prize, Principal Researcher, «Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology»; 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russian Federation, e-mail: lrrp@mail.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.01.2020

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

В августе 1996 г. журнал «Nature» опубликовал статью [1] с результатами исследования созданной авторами линии мутантных мышей, лишенных белка — остеокальцина (ОК-/-), наиболее обильного среди коллагеновых белков остеобластов, но с неизвестной на тот момент функцией. Фенотипически мутантные животные отличались более массивным скелетом. Так появились в науке первые сведения об ОК как ингибиторе функции остеобластов. Работу, выполненную в Техасском университете, подписали 12 авторов. Обращаю внимание на последнего — Gerard Karsenty. Он главный герой этой статьи, что однако не найдет отражения в списке литературы, так как в библиографии принято указывать не более 6 авторов статьи, а Karsenty часто подписывает статью последним.

Кости ОК(-/-) животных имели нормальное строение при рождении, но становились более массивными и плотными к возрасту 6 мес. Вывод авторов — функция ОК (белка, содержащего 49 аминокислотных остатков, активного в недекарбоксилированной форме) ограничивать массив формируемой кости без нарушения резорбции и минерализации. Сегодня известно множество функций ОК и вероятно будут ещё открываться неизвестные пока функции [2]. У молодых млекопитающих ОК секретируется остеобластами в больших количествах в экстрацеллюлярный матрикс кости. Экспрессия кодирующих его генов синхронна с началом минерализации костей. ОК(-/-) мыши позднее достигают половой зрелости и раньше утрачивают репродуктивную способность в сравнении с животными дикого типа [2]. Кость — вторая (после мышц, а может быть, третья — после мышц и кожи) по объему ткань тела, уникальна присутствием остеокластов — клеток, главная функция которых разрушение костной ткани. В других тканях подобных клеток нет. Из этого факта следует другая феноменальная особенность кости — самая твердая ткань отличается повышенной сравнительно с другими тканями пластичностью, «текучестью» — способностью, оставаясь твердой, быстро менять архитектуру соответственно изменениям величины и направления нагрузки. Сознание противится этому, но жесткость кости совмещается с большой пластичностью, постоянной и высокой скоростью перестраивания. Это позволяет кости наравне с мышцами выполнять самую энергозатратную, самую быстро изменяемую (если забыть о мозге) функцию — движение. И хотя движение связано с постоянным, быстрым и очень значительным смещением различных частей тела относительно друг друга, после прекращения движения, благодаря костям, форма тела остается неизменной. Типичные для каждого вида формы тела животных определяются скелетом.

Необходимость энергообеспечения движения позволила обосновать предположение, что кость может быть эндокринным органом, регулирующим энергетический обмен и ряд других физиологических функций. Предположение подтвердилось. Скелет оказался эндокринным органом, влияющим на различные проявления энергетического обмена. Большой международный коллектив с участием Karsenty доказал, что скелет регулирует энергетический обмен посредством ОК, влияя на гомеостаз сахаров [3]. Расположить регуляторные связи организма по схеме первичные-вторичные сложно, или даже невозможно. Так, через 3 года после предыдущей публикации [3] тем же коллективом (Колумбийский университет) тоже в Cell (и тоже с Karsenty на последней позиции) представлена статья [4], где доказано, что сигналы инсулина в остеобластах активируют синтез и секрецию гормона ОК, который способствует метаболизму глюкозы.

Секреция клетками скелета ОК зависит от концентрации в крови инсулина и текущих энергозатрат. На этот процесс влияет также концентрация лептина, глюкокортикоидов и тонус симпатической нервной системы [5]. Эндокринные функции ОК этим не ограничиваются, его недостаточность способствует ожирению и снижает плодовитость, по крайней мере у мышей. У самцов с низким уровнем ОК обнаруживают гипотестостеронемия, снижение концентрации сперматозоидов, массы эпидидимисов и семенников. У старых мужчин и женщин с прекращением функции половых желез снижается масса костной ткани. [2]. Культуральная среда остеобластов усиливает экспрессию инсулина островками поджелудочной железы и экспрессию адипонектина адипоцитами. При диабете 1-го типа содержание жира обратно пропорционально концентрации остеокальцина [6]. Кость — вторая по массе, но по значению не менее важная, чем первая — мышцы, железа внутренней секреции. В природе всё гармонично. Поскольку эти две железы — физическая (структурная) основа движения, они же и главные участники энергетического метаболизма, потребители глюкозы, инсулинзависимые ткани, регуляторы кальций-фосфорного гомеостаза, регуляторы массы самих желез и репродуктивной функции организма. Мыши с нарушенной секрецией остеобластами остеокальцина отличаются замедленной пролиферацией β -клеток, инсулинорезистентностью, снижением толерантности к глюкозе, меньшей концентрацией адипонектина. Есть и другие свидетельства того, что ОК является гормоном, а кость, соответственно, «железой» внутренней секреции. Супернатант культуры остеобластов стимулирует секрецию инсулина островковой тканью и секрецию адипо-

нектин адипоцитами. Действие специфично. Секреция других гормонов островковой ткани и адипоцитов не изменяется в присутствии ОК. Супернатант остеокальцин-дефицитных остеобластов такого эффекта не вызывает [7]. ОК стимулирует секрецию инсулина β -клетками *in vitro* и поджелудочной железой *in vivo* через рецептор GPRC6A [8].

Особый интерес представляет взаимодействие «костного гормона» с мышцами, в осуществлении главной функции костей и мышц — движении. Аэробные нагрузки (бегущая дорожка — тредмил тест) повышают концентрацию ОК в крови почти в два раза. Остеокальцин оказывает действие на миофибриллы через рецептор — GPRC6A усиливая поглощение глюкозы из крови и процесс гликолиза в миофибриллах. Мыши, лишённые GPRC6A в β -клетках, не синтезируют инсулин и не чувствительны к глюкозе [9]. Экзогенный ОК (внутрибрюшинная инъекция) увеличивает физическую активность молодых мышей, а у старых (15-месячных) повышают способность к выполнению нагрузки (время и расстояние в тредмил-тесте) до уровня 3-месячных. Иными словами, нивелирует возрастное снижение физических способностей и даже позволяет вернуть «молодую силу» [10]. ОК увеличивает мышечную массу у старых животных [11]. Наглядно получается, что созданный костью гормон «работает» в мышцах, устраняя их возрастную слабость [12].

Физическая нагрузка стимулирует секрецию в остеобластах костей ОК, а в мышцах IL-6, что способствует поглощению и метаболизму глюкозы и жирных кислот миофибриллами. Действие ОК вызывает в миофибриллах распад гликогена до глюкозы — энергетической основы, «топлива» для сокращения. Этот эффект ОК усиливается его благоприятным действием на поглощение и катаболизм жирных кислот. Таким образом, связь мышечного IL-6 с костным ОК оказывается важным инструментом, обеспечивающим согласование событий в скелете и мускулатуре при движении. Пока известны 3 синергичных механизма такой связи. ОК ускоряет захват и катаболизм глюкозы и жирных кислот миофибриллами. Ускоряется распад гликогена до глюкозы. Увеличиваемая нагрузкой концентрация IL-6 способствует резорбции ОК из кости. Результатом становится совместное согласованное повышение концентрации этих двух главных стимуляторов энергетического обеспечения движения. Понятно, что сказанное не исключает возможности IL-6 и ОК благоприятно влиять на адаптационное действие нагрузок другими, пока неизвестными, механизмами [2]. Важно, что создается взаимосвязь между костью и мышцей, оптимизирующая выполнение двигательной функции [13].

Чтобы сохранить гомеостаз, интенсификация обмена при работе значительного массива мышц осуществляется, по-сути, всеми тканями организма, конечно, согласованная работа такого комплекса участников возможна только при отрегулированном межорганным взаимодействием. Некоторое (далеко неполное) представление о сложности этой регуляции демонстрирует список известных сегодня миокинов, длинный, но тем не менее, не исчерпывающий их реальное число. Тканью, не менее мышц нагруженной физической работой, является кость — не только опорный, но и эндокринный, как представлено выше, орган — столь же важный, как мышцы в осуществлении движения. Таким образом, кость обеспечивает движение не только механически как опорная ткань, но и как обязательный участник энергетического обмена [14]. Медиатор обмена — ОК способен спасти животных от экспериментального диабета 2-го типа [15]. На β -клетки поджелудочной железы и клетки в других тканях ОК действует через рецептор GPRC6A. Жизненно важной «другой тканью» с рецепторами GPRC6A являются мышечные волокна. Они отвечают на связывание ОК с GPRC6A сокращениями, катаболизмом нутриентов (глюкозы, жирных кислот) и АТФ, продукцией и секрецией миокинов, в том числе IL-6 — стимулятора синтеза ОК остеобластами [13]. Таким образом, круг замыкается: IL-6 стимулирует синтез ОК, а ОК стимулирует синтез IL-6. Сравнительно недавно было показано, что ОК стимулирует катаболизм и функцию мышечных волокон и в отсутствие IL-6 [16].

Скелет, а конкретно ОК, оказался вовлеченным в способность млекопитающих уклоняться от опасности, в механизм развития острого стресс-ответа — acute stress response (ASR). Воздействие различного типа стрессоров на мышей, крыс и людей ведет к быстрому селективному выбросу в циркуляцию ОК, способствующего ASR. Стрессор включает сигнал к ингибированию парасимпатических нейронов, т.е. удаляет противовес стрессовой — симпатической импульсации [17].

Давно известное влияние пола на скелет оказалось, по крайней мере, для мужчин, двусторонним. Нельзя точно сказать, когда люди заметили отличие мужского скелета от женского, но вероятно «срок известности» этого факта измеряется тысячами веков. Противоположный факт, — что скелет существенно влияет на мужские половые характеристики — тысячекратно моложе. Об этом сообщалось в статье, опубликованной в Cell в 2011 г., где показана способность остеобластов и, конкретно, ОК индуцировать продукцию тестостерона в семенниках (клетках Лейдига), но не продукцию эстрогена в яичниках, где нет рецепторов к ОК [18].

Первое указание на связь ОК с работой мозга было замечено уже в первом исследовании этой проблемы, опубликованном в *Nature* в 1996 г. [1]. Признак проявлялся физической пассивностью ОК(-/-) мышей. Позже обнаружено, что ОК(-/-) мыши отличаются от гетерозиготных сверстников меньшим объемом мозга, повышенной тревожностью, сниженной обучаемостью и памятью, неспособностью найти платформу в водном лабиринте Морриса [19]. Морфологическая недостаточность структур мозга ОК(-/-) животных особенно выражена в зубчатой извилине (меньше нормы на 30%), а также в мозолистом теле – часто рудиментарном или даже отсутствующим у таких особей [20]. Этими авторами представлены доказательства эндокринного действия ОК. Остеокальцин проникает через ГЭБ и связывается с нейронами ствола мозга, среднего мозга, гиппокампа, стимулирует в них синтез моноаминовых нейромедиаторов, ингибируют синтез ГАМК, предотвращая тревожность и развитие депрессии и стимулируя обучение и память. При беременности материнский ОК проникает через плаценту и предотвращает апоптоз нейронов в период отсутствия у плода собственного ОК. У ОК дефицитных мышей развивается гипоплазия гиппокампа. Введение ОК беременным ОК(-/-) матерям нормализовало развитие гиппокампа, предотвращало апоптоз нейронов и устраняло дефицит памяти у потомков [21]. Иными словами, скелет через ОК определяет материнское влияние на развитие мозга плода и когнитивный статус потомства. ОК проникает через ГЭБ связывается с нейронами ствола мозга, среднего мозга, гиппокампа, стимулирует синтез моноаминов, снижает тревожность и депрессию, благоприятно влияет на обучение и память [20, 22]. Интрацеребровентрикулярное введение взрослым животным ОК в дозе, исключающей существенное проникновение в общую циркуляцию, полностью исключает тревожность, дефекты памяти и нарушения экспрессии генов [19]. При болезни Паркинсона в эксперименте у крыс снижался уровень ОК в ликворе. Инъекции ОК устраняли двигательную дисфункцию, повышали активность тирозин гидроксилазы [23].

Есть материалы клинических исследований влияния ОК на интеллект. Международный коллектив врачей описал результаты [24] сравнительного анализа связи концентрации нескольких биологически активных компонентов плазмы с когнитивными показателями у старых (74.4 ± 3.3 года) и молодых (23.4 ± 2.7) клинически здоровых женщин. Обнаружили статистически достоверную положительную связь концентрации ОК с исполнительной функцией и общим интеллектом у старых женщин. Изучение микроструктуры мозга по

данным МРТ и нейропсихологического статуса тех же людей обнаружило связь ухудшения этих показателей со снижением концентрации ОК в крови [25].

Мыши ОК(-/-) отличаются сниженным на 20-50% содержанием моноаминов: серотонина, дофамина, норадреналина в стволе и среднем мозге и повышением на 15-30% концентрации ГАМК [19]. Причинно-следственная связь этих изменений с ОК проверена двумя контролями. 1) Введение ОК в мозг интрацеребровентрикулярно устраняет тревожность, восстанавливает память и экспрессию генов. 2) Делеция гена ОК у взрослых мышей вызывает тревожность и дефекты памяти, хотя и менее выраженные, чем у ОК(-/-) мышей [19]. ОК связывается с нейронами Аммонова рога (СА3), нейронами вентральной области покрышки, нейронами дорзального и медиального ядер шва [19].

Опубликованы клинические данные о зависимости от концентрации ОК уже не когнитивного статуса, а общего показателя здоровья. Представлен результат метаанализа связи концентрации ОК в сыворотке с индексом массы тела [26] (проанализированы сообщения, представленные до ноября 2016 года в PubMed и SCOPUS). Обнаружена высокая статистическая значимость обратной связи между этими показателями. Концентрация в крови ОК с возрастом быстро снижается. У женщин к 20–30 годам приблизительно до 1/3 молодежного уровня. У мужчин примерно такое же соотношение устанавливается к 45–50 годам и в дальнейшей жизни существенно не меняется [17]. Более раннее снижение концентрации ОК у женщин, по сравнению с мужчинами может быть причиной известного факта большей распространенности остеопороза среди женщин [27]. Значение ОК для мышечной работы и сравнительно раннее возрастное снижение его концентрации, конечно, пробуждают желание повышением концентрации ОК избавиться от старческой слабости мышц.

Важная, как все влияющее на ЦНС, функция ОК в мозге приобретает особую актуальность ролью в биологии старения. Многогранно положительная роль ОК в организме; указанное выше раннее (по современным меркам у молодых людей) снижение его концентрации; чуть позже начинающееся когнитивное увядание – эти факты увлекают мысль исследователей на гериатрическое использование ОК [25]. Введения ОК улучшали память и снижали тревожность у 16-месячных мышей. Генетические, электрофизиологические, молекулярные данные и исследования поведения позволили определить экспрессируемый нейронами СА3 области гиппокампа белок Gpr158 как рецептор действия ОК с участием в этом процессе BDNF. Авторы

считают, что эти факты открывают направление терапевтического использования ОК.

В статье от группы Karsenty сообщается, что инъекции плазмы 3-месячных мышей 16-месячным могут остановить у последних развитие многих возрастных изменений и даже вернуть животных к более раннему, более молодому состоянию синаптической мобильности структур гиппокампа и некоторых показателей когнитивной функции. Улучшались как функциональные, так и структурные (плотность расположения дендритных шипиков) характеристики. Улучшалась память, снижалась тревожность [28].

Группа Karsenty повторила это исследование и воспроизвела результаты. Но удалось повторение результатов только при использовании плазмы диких ОК(+/-) мышей. Введения плазмы 3-месячных ОК(-/-) животных омолаживающего действия не оказывало. Karsenty с сотрудниками дополнительно двумя способами контролировали свой эксперимент. В первом контроле не было обнаружено омолаживающего эффекта и при введении плазмы диких ОК(+/-) мышей, обработанной перед введением антителами против ОК. Второй контроль основывался на способности ОК проникать через гемато-энцефалический барьер. Мышам в возрасте 10 и 14 мес подкожно вшивали 2 вида мини-капсул: с ОК или только с растворителем для него. Результат наблюдали через 2 месяца. В обеих возрастных группах некарбосилированный ОК, в отличие от растворителя, избавлял животных от когнитивной недостаточности и тревожности [28]. В этой же работе содержится ещё интересный для понимания механизма нейрогенного действия ОК материал. Инъекция плазмы 3-месячной мыши увеличивает содержание BDNF в гиппокампе 16-месячной мыши. Эффект отсутствует, если плазма берется от ОК(-/-) 3-месячной мыши. Результат этого эксперимента переводит на молекулярный язык объяснение положительного (омолаживающего) действия ОК. Оказывается, ОК стимулирует образование BDNF. Иными словами, у ОК в мозге есть медиатор и этот медиатор не что иное, как вещество с многообразно положительным действием на многие функции нервной системы – BDNF. Этот факт не исключает существования других механизмов увеличения синаптической пластичности и гиппокамп-опосредованного повышения когнитивной способности у старых животных. Например, посредством тканевого ингибитора металлопротеиназ 2 (TIMP2), содержащегося в крови молодых мышей, пуловинной крови человека [29, 30].

Давно известная частая синхронность костной и когнитивной недостаточности у пожилых людей была предметом изучения международной группы врачей

[31]. В выборке участвовали молодые и старые мужчины и женщины без явной костной патологии. Авторы не нашли статистически значимой связи между минеральной плотностью кости и когнитивной функцией. У старых женщин обнаружена связь снижения когнитивности и исполнительной функции со снижением в плазме уровня ОК и других, влияющих на кость пептидов: остеопротегерина, остеоопонтина, паратиреоидного гормона и FGF23. Высказывается мнение, что, эффективность таких анализов удастся повысить персонализированным медицинским обслуживанием, опирающимся на молекулярные профили: эпигеномный, транскриптомный, протеомный, метаболомный и прочие [32].

Итак, сегодня обращаясь к теме ОК, мы обнаруживаем часто складывающуюся в науке ситуацию. Придуманый по первому впечатлению о явлении термин – остеокальцин: т.е. вещество, влияющее на содержание в кости кальция, стал выражать в результате последующих исследований длинный список дополнительных явлений. Остеокальцин – пептидный гормон с ауто-, пара- и эндокринной регуляцией гомеостаза костной ткани. Он улучшает память и другие проявления когнитивной способности, способствует адаптации мышц к физическим нагрузкам, пролиферации β -клеток поджелудочной железы, секреции инсулина и адипонектина и повышению мужской фертильности. Остеокальцин становится важным объектом клинических исследований, критерием эффективности терапевтических технологий.

Литература

(п.п. 1-26; 28-31 см. References)

27. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Патогенез*. 2019; 17(2): 13-24.
32. Кайшева А.Л., Гришин Д.В., Каменский П.А., Федорончук Т.В., Мальсагова К.А., Чойнзонов Е.Л. и др. Современные направления развития постгеномных медицинских технологий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(3): 95-105.

References

1. Ducey P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996; 382(6590): 448-52.
2. Karsenty G, Olson EN. Bone and muscle endocrine functions: Unexpected paradigms of inter-organ communication *Cell*. 2016; 164(6): 1248–56.
3. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007; 130(3): 456–69.
4. Ferron M1, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142(2): 296-308.

5. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014; 561, 137–46.
6. Takashi Y, Ishizu M, Mori H, Miyashita K, Sakamoto F, Katakami N. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0216416.
7. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130: 456–46.
8. Min Pi, Yunpeng Wu, and L Darryl Quarles. GPRC6A Mediates Responses to Osteocalcin in β -Cells In Vitro and Pancreas In Vivo. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 168.
9. Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes.* 2014; 63: 1021–31.
10. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galán-Díez M. et al. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2016; 23(6): 1078–92.
11. Mera P, Laue K, Wei J, Berger JM, Karsenty G, Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab.* 2016; 5(10): 1042–7.
12. Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a “mediator” of systemic metabolism. *Cell Metab.* 2015; 21: 237–48.
13. Karsenty G, Mera P. Molecular bases of the crosstalk between bone and muscle. *Bone.* 2018; 115: 43–9.
14. Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty G, Ducy P, Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes.* 2014; 63(3) 1021–103.
15. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G, Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone.* 2012; 50 (2) 568–575.
16. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galan- Díez M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016; 25 (1): 218.
17. Berger JM, Singh P, Khirimian L, Morgan DA, Chowdhury S, Arteaga-Solis et al. Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton. *Cell Metab.* 2019; 30(5): 890-902.
18. Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell.* 2011; 144(5): 796-809.
19. Obri A, Khirimian L, Karsenty G, Oury F. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(3): 174–82.
20. Oury F, Khirimian L, Denny C.A, Gardin A, Chamouni A, Goeden N. et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell.* 2013; 155: 228–41.
21. Oury F, Ferron M, Huizhen W, Confavreux C, Xu L, Lacombe J. et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest.* 2013; 123: 2421–33.
22. Khirimian L, Obri A, Ramos-Brossier M, Rousseaud A, Moriceau S, Nicot A, et al. Gpr158 mediates osteocalcin’s regulation of cognition. *J Exper Med.* 2017; 214(10): 2859–73.
23. Xing-zhi Guo, Chang Shan, Yan-fang Hou, Geng Zhu, Bei Tao, Li-hao Sun et al. Osteocalcin Ameliorates Motor Dysfunction in a 6-Hydroxydopamine-Induced Parkinson’s Disease Rat Model Through AKT/GSK3 β Signaling. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11: 343.
24. Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, Sipila S, Stenroth L, Vincenzo M. et al. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. *Age Ageing.* 2016; 45(6): 844–9.
25. Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, Moreno M, Molina X, Alberich-Bayarri A. et al. Lower Serum Osteocalcin Concentrations Are Associated With Brain Microstructural Changes and Worse Cognitive Performance. *Clin Endocrinol.* 2016; 84(5): 756-63.
26. Kord-Varkaneh H, Djafarian K, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Association Between Serum Osteocalcin and Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine.* 2017; 58(1): 24–32.
27. Ryzhak G.A., Popovich I.G., Khavinson V.Kh. Prospects for using peptide bioregulators for prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system. *Patogenez (Pathogenesis).* 2019; 17(3): 13-24. (in Russian)
28. Khirimian L, Obri A, Ramos-Brossier M, Rousseaud A, Moriceau S, Nicot AS et al. Gpr158 mediates osteocalcin’s regulation of cognition. *J Exp Med.* 2017; 214 (10), 2859-2873.
29. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med.* 2014; Jun; 20(6): 659–63.
30. Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, McBride AA, James ML, Berdnik D, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature.* 2017; 544(7651): 488–92.
31. Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, Sipila S, Stenroth L, Vincenzo Narici M. et al. Association Between Osteocalcin and Cognitive Performance in Healthy Older Adults. *Age Ageing.* 2016; 45(6): 844-9.
32. Kaysheva A.L., Grishin D.V., Kamenski P.A., Fedoronchuk T.V., Choynzonov., Lisitsa A.V. Current directions in development of postgenomic medical technologies. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2018; 62(3): 95-105. (in Russian)

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО.