

## РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ: ОПТИМИЗАЦИЯ ЧЕРЕЗ РЕГУЛЯЦИЮ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT

Асадова Ферузахон Джума кизи

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Самаркандский государственный  
медицинский университет

Ахтамова Асальбегим Джасуровна

Студентка лечебного факультета Самаркандского государственного медицинского  
университета

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10566454>

**Аннотация:** Регенерация костной ткани рассматривается как сложный и важный процесс, требующий тщательной регуляции молекулярных механизмов. Сигнальный путь Wnt, который играет ключевую роль в клеточной биологии и развитии, становится объектом внимания в контексте оптимизации регенерации костей. В данном исследовании обсуждены последние научные работы, посвященные воздействию сигнального пути Wnt на процессы регенерации костной ткани. Анализированы основные компоненты и механизмы активации этого пути, а также его роль в нормальном развитии костей. Экспериментальные подходы, такие как генетические модели, инъекции лигандов Wnt и использование ингибиторов, уделялись в контексте их воздействия на регенерацию. Особое внимание уделялось потенциалу этого сигнального пути в разработке терапевтических стратегий для улучшения процессов заживления и восстановления костной ткани. Понимание молекулярных механизмов регуляции сигнального пути Wnt предоставляет новые перспективы для инновационных подходов в области медицинской регенерации и терапии костных повреждений.

**Ключевые слова:** регенерация костной ткани, сигнальный путь Wnt, бета-катенин, клеточная биология, клеточная дифференциация, клеточная пролиферация, молекулярные механизмы, генетические модели, ингибиторы Wnt, тканевая инженерия, терапевтические стратегии.

## BONE TISSUE REGENERATION: OPTIMIZATION THROUGH REGULATION OF THE WNT SIGNALING PATHWAY

**Abstract:** Bone tissue regeneration is considered a complex and important process that requires careful regulation of molecular mechanisms. The Wnt signaling pathway, which plays a key role in cell biology and development, is becoming a focus of attention in the context of optimizing bone regeneration. This study discusses recent scientific work on the effects of the Wnt signaling pathway on bone tissue regeneration processes. The main components and mechanisms of activation of this pathway, as well as its role in normal bone development, are analyzed. Experimental approaches such as genetic models, injection of Wnt ligands, and the use of inhibitors have been emphasized in the context of their effects on regeneration. Particular attention has been paid to the potential of this signaling pathway in the development of therapeutic strategies to improve bone healing and repair. Understanding the molecular mechanisms of regulation of the Wnt signaling pathway provides new perspectives for innovative approaches in the field of medical regeneration and therapy of bone damage.

**Keywords:** bone tissue regeneration, Wnt signaling pathway, beta-catenin, cell biology, cell differentiation, cell proliferation, molecular mechanisms, genetic models, Wnt inhibitors, tissue engineering, therapeutic strategies.

## ВВЕДЕНИЕ

Регенерация костной ткани представляет собой сложный и координированный биологический процесс, направленный на восстановление и заживление поврежденных или утраченных областей костей [8]. Этот феномен является важной составной частью общего механизма регенерации тканей в организме. Костная ткань, подвергшаяся разрушению в результате травм, хирургических вмешательств, заболеваний или других воздействий, активирует каскад биологических событий, направленных на восстановление ее структуры и функций [15].

Процесс регенерации костной ткани включает в себя несколько ключевых этапов. Сначала происходит формирование каллуса – временной структуры из мягких и костных тканей, которая стабилизирует поврежденный участок. Затем происходит активация клеток-предшественников и стволовых клеток, способствующих образованию новых костных клеток. Контролируемые биохимические сигналы, такие как ростовые факторы и сигнальные пути, играют ключевую роль в регуляции этих клеточных процессов [20].

Биологическая значимость регенерации костной ткани не ограничивается только восстановлением анатомической структуры. Костная ткань выполняет важные функции в организме, такие как поддержание формы скелета, обеспечение опоры для других тканей и органов, а также участие в обмене минералов. Успешная регенерация костей является необходимым условием для поддержания этих функций и обеспечения полноценного функционирования организма [9].

Сигнальные пути, комплексные системы биохимических взаимодействий, играют ключевую роль в регуляции клеточных процессов и развития. Среди них выделяется сигнальный путь Wnt, который оказывает влияние на различные биологические сценарии, начиная от эмбрионального развития до поддержания гомеостаза в организме взрослого [19].

## ГЛАВНАЯ ЧАСТЬ

Сигнальный путь Wnt представляет собой ключевой молекулярный механизм, ответственный за регуляцию различных биологических процессов в организме, включая развитие, рост, и регенерацию тканей. Этот путь получил свое название от слияния двух генов, Wg (Wingless) и Int (Integrated), обнаруженных у фруктовой мушки *Drosophila melanogaster* и мыши *Mus musculus*. Важность сигнального пути Wnt проявляется в его воздействии на клеточную дифференциацию, пролиферацию, апоптоз и определение клеточной судьбы [21].

Сигнальный путь Wnt активируется в ответ на взаимодействие белков Wnt с рецепторами на клеточной мембране, такими как фриззледы (Frizzled). Это взаимодействие инициирует цепочку событий, приводящую к стабилизации и аккумуляции бета-катенина в цитоплазме. Накопление бета-катенина позволяет ему транслоцироваться в ядро и взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как TCF/LEF, что активирует транскрипцию целевых генов [23].

Сигнальный путь Wnt имеет два основных варианта – канонический (бета-катенин-зависимый) и неканонический (бета-катенин-независимый), каждый из которых играет уникальную роль в клеточных процессах. Канонический путь, как правило, связан с регуляцией клеточной дифференциации и пролиферации, в то время как неканонический путь может воздействовать на клеточную миграцию и формирование цитоскелета [6].

Сигнальный путь Wnt является объектом интенсивных исследований в связи с его ролью в различных физиологических и патологических процессах, включая развитие эмбриона, регенерацию тканей и участие в онкогенезе. Понимание молекулярных механизмов и регуляции сигнального пути Wnt имеет широкие перспективы для медицинских приложений, включая разработку новых терапевтических стратегий в лечении рака, регенерации тканей и других заболеваний.

Основные компоненты сигнального пути Wnt включают липогликопротеины Wnt, рецепторы на клеточной мембране, ко-рецепторы и внутриклеточные сигнальные молекулы. Активация пути начинается с взаимодействия Wnt с клеточными рецепторами, и последующие события регулируют экспрессию генов и влияют на клеточное поведение.

Центральную роль в передаче сигнала Wnt выполняет бета-катенин, который регулирует активацию генов, связанных с клеточным циклом, апоптозом и дифференциацией. Этот белок является ключевым посредником в биологических ответах на активацию сигнального пути Wnt [3,19].

Сигнальный путь Wnt также взаимодействует с другими сигнальными каскадами, включая Hedgehog и Notch. Это взаимодействие придает дополнительные уровни сложности и точности в регуляции клеточных процессов, участвуя в формировании интегральной сети регуляторных механизмов биологических событий [18].

Значение сигнального пути Wnt в биологии и развитии простирается далеко за пределы эмбрионального развития, охватывая поддержание тканевой гомеостаза и регуляцию физиологических процессов взрослого организма. Глубокое понимание молекулярных механизмов этого пути имеет важное значение для раскрытия его потенциала в контексте регенерации костной ткани.

В настоящее время, в области биологических и медицинских исследований, возрастает интерес к глубокому анализу сигнального пути Wnt в контексте процессов регенерации костной ткани. Это интересование находит свое обоснование в нескольких важных аспектах, которые выявляют ключевую роль данного сигнального пути в биологических и медицинских контекстах.

Прежде всего, следует обратить внимание на фундаментальную роль сигнального пути Wnt в процессах эмбрионального развития и поддержания гомеостаза взрослого организма. Эта система регуляции демонстрирует свою активность в различных биологических сценариях, охватывающих как формирование тканей в начальных стадиях развития, так и поддержание структурной целостности организма в долгосрочной перспективе [4].

Важным аргументом в пользу изучения сигнального пути Wnt в контексте регенерации костной ткани является его активное участие в процессах восстановления и ремоделирования костей. Способность Wnt стимулировать деление и дифференциацию стволовых клеток, а также контролировать образование костных клеток, делает его ключевым регулятором клеточных процессов, направленных на заживление костных повреждений.

Более того, сигнальный путь Wnt оказывает влияние на формирование микросреды, предпочтительной для успешной регенерации костной ткани. Этот путь может модулировать секрецию ростовых факторов и цитокинов, создавая благоприятное окружение для оптимального заживления [5,13].

Результаты изучения сигнального пути Wnt также обретают практическое значение в перспективе разработки новых стратегий терапии и инженерии костной ткани. Понимание молекулярных механизмов этого сигнального пути предоставляет фундаментальную основу для разработки инновационных методов, направленных на улучшение регенерации и сокращение времени заживления костных тканей.

В общем, исследование сигнального пути Wnt в контексте регенерации костной ткани оправдывается не только академическим интересом, но и стратегической значимостью для разработки новых подходов к стимуляции эффективной регенерации костей, особенно в свете растущей важности терапии и восстановления после травматических повреждений и заболеваний костей.

Сигнальный путь Wnt представляет собой высокоорганизованную молекулярную систему, где взаимодействие ключевых компонентов обуславливает активацию и регуляцию клеточных процессов, на фоне которых рассматривается его сущностное значение в контексте регенерации костной ткани [22].

В первую очередь, липогликопротеины Wnt выступают в качестве инициаторов этого сигнального пути, их взаимодействие с клеточными рецепторами запускает последующие молекулярные события. В данном контексте, важно отметить разнообразие типов рецепторов Wnt, таких как фризлы и LRP, каждый из которых может участвовать в определенных биологических ответах [1].

Помимо рецепторов, ко-рецепторы, такие как LRP5 и LRP6, дополняют этот комплексный процесс, усиливая сигнал и стабилизируя взаимодействие между липогликопротеинами Wnt и рецепторами. Это является неотъемлемой частью эффективной передачи сигнала и последующего клеточного ответа [24].

Далее, активация внутриклеточных сигнальных молекул, в частности бета-катенина, выступает как ключевой фазой в сигнальном каскаде. Бета-катенин, будучи медиатором, регулирует экспрессию генов, ответственных за рост, дифференциацию и выживание клеток.

Важным аспектом структуры сигнального пути Wnt является взаимодействие комплекса разрушителя, включающего APC и GSK-3 $\beta$ , с бета-катенином. При наличии сигнала Wnt, этот комплекс дестабилизируется, что приводит к аккумуляции бета-катенина и его транслокации в клеточное ядро [27].

Таким образом, слаженное взаимодействие липогликопротеинов Wnt, рецепторов, ко-рецепторов и внутриклеточных молекул формирует сложную молекулярную сеть, которая регулирует множество клеточных ответов. Глубокое понимание этих основных компонентов сигнального пути Wnt существенно для разгадывания молекулярных механизмов его участия в процессах регенерации костной ткани и создания стратегий для молекулярной модуляции в медицинских практиках.

В динамике клеточной сигнализации сигнальный путь Wnt выступает не только как автономная сущность, но и как важное звено в сложной сети взаимодействий с различными сигнальными каскадами. Это взаимодействие, характеризующееся кросс-регуляцией и взаимной зависимостью, добавляет новые измерения в понимание функционала Wnt и его роли в регуляции биологических процессов.

Следует обратить внимание на взаимодействие с путями Hedgehog и Notch. Это взаимодействие проявляется на уровне клеточных рецепторов и внутриклеточных медиаторов, что привносит сложность и уточнение в регуляцию клеточных ответов. В связи

с этим, осмысленное изучение этих взаимосвязей дает возможность раскрыть тонкости регуляции клеточных путей.

Механизм взаимодействия сигнальных путей Wnt и Hedgehog представляет собой сложный процесс, начиная с рецепторного взаимодействия на клеточной мембране, где белки Wnt и Hedgehog активируют свои рецепторы. Это приводит к активации внутриклеточных медиаторов, таких как бета-катенин и Gli, в сигнальных путях Wnt и Hedgehog соответственно. Важным этапом является перекрестное взаимодействие белков, где бета-катенин из Wnt может взаимодействовать с Gli из Hedgehog, оказывая влияние на их транскрипционную активность [25].

Gli (глиома-ассоциированный онкоген) представляет собой семейство транскрипционных факторов, являющихся ключевыми компонентами сигнального пути Hedgehog. Этот путь играет важную роль в регуляции биологических процессов, таких как развитие эмбриона, тканевая гомеостаз, а также регенерация и поддержание стволовых клеток.

Семейство Gli включает три члена: Gli1, Gli2 и Gli3. Эти транскрипционные факторы участвуют в переключении сигнального пути Hedgehog в ядерный ответ, контролируя экспрессию целевых генов. В активированном состоянии, когда путь Hedgehog активирован, Gli транспортируются в клеточное ядро, где они регулируют транскрипцию генов, влияя на клеточные события [10].

Gli выполняют разнообразные функции в клетках, включая участие в регуляции клеточного цикла, пролиферации, дифференциации и выживания. Интересно, что Gli также были предметом исследований в контексте различных видов опухолей, так как их дисрегуляция может привести к развитию рака, особенно в случае активации сигнального пути Hedgehog.

В общем, Gli являются ключевыми посредниками сигнального пути Hedgehog, и их роль в транскрипционной регуляции имеет значительное воздействие на клеточные функции и различные биологические процессы [28].

Это взаимодействие регулирует общие мишени генов, воздействуя на клеточные функции, такие как пролиферация, дифференциация и выживание. Ключевым результатом этих взаимодействий является участие в регуляции клеточных событий, таких как эпителиально-мезенхимальный переход, которые имеют существенное значение для тканевого развития и регенерации.

Бета-катенин, как ключевой компонент Wnt, также участвует в взаимодействии с другими путями. Особенно стоит отметить взаимодействие с путем E-cadherin/beta-catenin и путем Wntless-Int (Wnt)/beta-catenin, что подчеркивает многогранность его роли в клеточной регуляции. Эти перекрестные влияния могут оказывать значительное воздействие на баланс клеточных функций и судьбу клеток.

Взаимодействие между сигнальными путями Wnt и Notch представляет собой сложный механизм, оказывающий влияние на экспрессию генов, регуляцию стволовых клеток, кросс-регуляцию рецепторов, эпителиально-мезенхимальный переход и участие в патологических процессах. Это взаимодействие создает тесную сеть контроля клеточных процессов и имеет значительное значение для понимания биологических и патологических сценариев.

Помимо этого, важным аспектом взаимодействия сигнального пути Wnt является его воздействие на путь активации Wnt/Ca<sup>2+</sup>. Это взаимодействие не только дополняет спектр



возможных клеточных ответов, но также обогащает понимание роли Wnt в контексте биологических процессов.

Путь Wnt/Ca<sup>2+</sup> представляет собой сложный сигнальный каскад, включающий в себя воздействие Wnt-5A и рецептора Frizzled-2. Этот путь выделяется своей специфичностью в трансдукции сигналов и влияет на клеточные процессы через внутриклеточное повышение уровня ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>). Важным моментом является внутриклеточное высвобождение Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматической сети и митохондрий, что служит ключевым событием в активации этого пути. Следует также отметить, что G-белки участвуют в трансдукции сигналов, внося дополнительную сложность в регуляцию. Путь Wnt/Ca<sup>2+</sup> представляет интерес для исследований, поскольку его активация имеет значимость в биологических процессах, таких как развитие, миграция клеток и регенерация тканей. Понимание молекулярных механизмов этого пути может иметь перспективы для разработки новых стратегий в области терапии и регенеративной медицины [26,30,31].

Такое взаимодействие с различными сигнальными путями уточняет контекстуальные аспекты функциональности сигнального пути Wnt, а также подчеркивает его важность в клеточной координации. Глубокое исследование этих взаимодействий может предоставить более четкое представление о том, как сигнальный путь Wnt интегрируется в молекулярные сети и каким образом эти взаимодействия могут быть направлены для оптимизации процессов регенерации костной ткани.

Сигнальный путь Wnt является непреложным компонентом нормального развития костей, предоставляя важные молекулярные регуляторы, которые тесно взаимодействуют с многочисленными аспектами формирования и поддержания костной ткани. Рассмотрение его роли в нормальном развитии костей проливает свет на ключевые механизмы, оркестрирующие костную генезу [11].

Прежде всего, активация сигнального пути Wnt способствует формированию остеопрогениторов, предшественников клеток, обладающих потенциалом к дифференцировке в остеобласты. Этот этап является важным моментом в обеспечении необходимого пула остеопрогениторов для последующего нормального развития костной ткани.

Далее, воздействие сигнального пути Wnt регулирует дифференциацию остеобластов, основных клеток, ответственных за синтез и образование костной матрицы. Активация пути содействует увеличению числа дифференцированных остеобластов, оказывая влияние на структуру и формирование костной ткани.

Важным аспектом регуляции нормального развития костей является также влияние сигнального пути Wnt на остеокласты – клетки, ответственные за разрушение костной ткани. Умеренная активация пути обеспечивает сбалансированную активность остеокластов, что существенно для поддержания здоровья костей [29].

Кроме того, сигнальный путь Wnt оказывает влияние на формирование костной морфологии, включая размеры и структуру костей. Этот аспект представляет собой неотъемлемый элемент нормального развития скелета, выделяя роль пути Wnt в формировании и поддержании интегритета костной ткани.

Активация сигнального пути Wnt может содействовать регенерации костной ткани путем увеличения пула остеопрогениторов и стимулирования дифференциации остеобластов. Этот подход может привести к ускоренной реконструкции костной матрицы и, таким образом, способствовать более эффективному процессу заживления костей после

повреждений или хирургических вмешательств. С другой стороны, ингибирование сигнального пути Wnt может оказывать контролирующее воздействие на регенерацию костной ткани. Этот подход может быть полезен в случаях, когда чрезмерная активация пути может привести к несбалансированной регенерации или формированию аномалий в костной структуре.

Регулирование активности сигнального пути Wnt может также воздействовать на баланс между остеокластами и остеобластами. Этот баланс критичен для оптимальной регенерации, и поэтому модуляция сигнального пути Wnt может влиять на обе клеточные линии, оказывая влияние на процессы резорбции и образования костной ткани [13].

Понимание влияния активации или ингибирования сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани открывает перспективы для терапевтического применения. Разработка фармакологических агентов, специфически воздействующих на этот путь, может представлять собой новую стратегию для улучшения процессов заживления и регенерации в области остеологии.

Таким образом, изучение эффектов активации или ингибирования сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани не только раскрывает основы молекулярных механизмов, но также может иметь практическое значение для разработки инновационных стратегий в области медицинской регенерации и терапии костных наружных повреждений.

Экспериментальные стратегии, направленные на углубленное понимание воздействия сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани, представляют собой неотъемлемый этап в разработке инновационных терапевтических подходов. Разнообразные методы и исследовательские подходы предоставляют возможность анализа и модуляции активности данного сигнального пути с целью оптимизации процессов тканевой регенерации.

Прежде всего, использование генетических моделей, таких как трансгенные или генномодифицированные животные, позволяет проводить систематические исследования, анализируя роль сигнального пути Wnt в регенерации костной ткани на уровне организма [17].

В дополнение, применение инъекций искусственных лигандов Wnt или агонистов Frizzled предоставляет возможность манипулировать активностью пути Wnt в специфических тканях, обеспечивая локализованный эффект на процессы регенерации костей.

С использованием ингибиторов сигнального пути Wnt исследователи могут обратить внимание на контролирующий эффект на регенерацию костной ткани, что может быть особенно полезно в случаях, когда чрезмерная активация пути может вызвать несбалансированный регенерационный ответ или аномалии в костной структуре [4,14,16].

Анализ баланса между остеокластами и остеобластами, осуществляемый путем регулирования активности сигнального пути Wnt, дает дополнительные понимания, касающиеся воздействия на процессы резорбции и образования костной ткани [7,12].

Применение тканевой инженерии и трансплантации клеток предоставляет возможность использовать сигнальный путь Wnt для улучшения регенерации костной ткани в рамках инженерных технологий, таких как трехмерные биосовместимые матрицы.

Дополнительные молекулярные исследования, такие как анализ экспрессии генов, протеомика и секвенирование РНК, дополняют экспериментальные подходы, позволяя

более глубоко изучить изменения в клетках и тканях, вызванные активацией или ингибированием сигнального пути Wnt в контексте регенерации костной ткани [2].

Такое многообразие экспериментальных подходов предоставляет важный инструментарий для всестороннего исследования воздействия сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани, открывая перспективы для дальнейших терапевтических стратегий и инновационных подходов в области медицинской регенерации и терапии костных повреждений.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение, обзор влияния сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани подчеркнул значимость этого молекулярного механизма в клеточной биологии и процессах регенерации. Рассмотрение роли Wnt в нормальном развитии костей выявило его влияние на формирование остеопрогениторов, дифференциацию остеобластов, регуляцию остеокластов и формирование костной морфологии.

Экспериментальные подходы, проведенные для изучения этого сигнального пути, предоставили ценные данные, позволяющие понять молекулярные механизмы и воздействие на клеточные процессы. Генетические модели, инъекции лигандов Wnt, использование ингибиторов и тканевая инженерия предоставили обширный инструментарий для исследования.

Влияние активации или ингибирования сигнального пути Wnt на регенерацию костной ткани обозначило потенциал этого подхода для разработки терапевтических стратегий. Открыв перспективы для более точного воздействия на процессы регенерации, активация Wnt может стимулировать эффективную реконструкцию костной матрицы, в то время как ингибирование может предостерегать от несбалансированной регенерации.

### **Литература**

1. Василец Ю. Д. и др. Wnt-сигнальный каскад в патогенезе мультиформной глиобластомы //Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – №. 4. – С. 93-102.
2. ВЕРХАГ В. и др. МЕДИЦИНСКИЙ ПРОГНОЗ И ПРЕДСКАЗАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЯ АКТИВНОСТИ МНОЖЕСТВА КЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ. – 2020.
3. Гребенникова Т. А. и др. Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин: от истории открытия до клинического применения //Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 10. – С. 74-81.
4. Гурская О. Я., Добрякова Ю. В., Маркевич В. А. Роль сигнального пути Wnt в регуляции работы мозга //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2015. – Т. 65. – №. 4. – С. 387-387.
5. Игнатенко Г. А. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии //Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – №. 1. – С. 133-139.
6. КАН М. и др. МОДУЛЯЦИЯ БЕТА-КАТЕНИН/ТСF-АКТИВИРУЕМОЙ ТРАНСКРИПЦИИ. – 2010.
7. КОРОКИН М. В. и др. НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ //НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ Учредители: Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – 2022. – Т. 8. – №. 4. – С. 457-473.



8. Курбонов Х. Р., Джуракулов Б. И., Хусанов Т. Б. МЕТОДЫ УЛУЧШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ //Journal of Universal Science Research. – 2023. – Т. 1. – №. 10. – С. 683-692.
9. Курбонов Х. Р., Курбонов Р. А. РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕРЕЛОМОВ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ //Research Focus International Scientific Journal. – 2023. – Т. 2. – №. 7. – С. 63-69.
10. Кутихин А. Г. и др. ИЗМЕНЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО СИГНАЛИНГА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОИОНОВ //Атеросклероз. – 2018. – Т. 14. – №. 2. – С. 5-12.
11. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути //Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №. 2. – С. 15-19.
12. Мякоткин В. А. Генетические аспекты процессов костного ремоделирования //Научно-практическая ревматология. – 2006. – №. 5. – С. 4-7.
13. Нуруллина Г. М., Ахмадуллина Г. М. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования //Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – №. 2 (40). – С. 100-110.
14. Оразгалиева М. Г., Нусупбекова А. М., Габдулина Г. Х. Молекулярно-генетические аспекты деградации сустава //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №. 1. – С. 367-372.
15. Павлова Л. А., Павлова Т. В., Нестеров А. В. Современное представление об остеоиндуктивных механизмах регенерации костной ткани. Обзор состояния проблемы //Актуальные проблемы медицины. – 2010. – Т. 10. – №. 10 (81).
16. Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания //Остеопороз и остеопатии. – 2012. – №. 1. – С. 15-22.
17. Сопова Ю. В. МОДИФИКАЦИЯ КУЛЬТУРЫ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА. – 2022.
18. Стадник В. Сигнальный путь hedgehog не влияет на функционирование гемопоэтических стволовых клеток //Гены и клетки. – 2009. – Т. 4. – №. 3. – С. 24-25.
19. Татарский В. В. Сигнальный путь Wnt: перспективы фармакологического регулирования //Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 28-31.
20. Шунькин Е. О. Морфофункциональные реакции стромальных стволовых клеток в условиях трехмерного моделирования регенерации костной ткани: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 1.5. 5: дис. – 2021.
21. Eivers E., Demagny H., De Robertis E. M. Integration of BMP and Wnt signaling via vertebrate Smad1/5/8 and Drosophila Mad //Cytokine & growth factor reviews. – 2009. – Т. 20. – №. 5-6. – С. 357-365.
22. Huelsken J., Behrens J. The Wnt signalling pathway //Journal of cell science. – 2002. – Т. 115. – №. 21. – С. 3977-3978.
23. Janda C. Y. et al. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled //Science. – 2012. – Т. 337. – №. 6090. – С. 59-64.
24. Johnson M. L. et al. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone //Journal of Bone and Mineral Research. – 2004. – Т. 19. – №. 11. – С. 1749-1757.

25. Kalderon D. Similarities between the Hedgehog and Wnt signaling pathways //Trends in cell biology. – 2002. – T. 12. – №. 11. – C. 523-531.
26. Kühl M. et al. The Wnt/Ca<sup>2+</sup> pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape //Trends in genetics. – 2000. – T. 16. – №. 7. – C. 279-283.
27. Nakamura T. et al. Axin, an inhibitor of the Wnt signalling pathway, interacts with  $\beta$ -catenin, GSK-3 $\beta$  and APC and reduces the  $\beta$ -catenin level //Genes to Cells. – 1998. – T. 3. – №. 6. – C. 395-403.
28. Sigafos A. N., Paradise B. D., Fernandez-Zapico M. E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease //Cancers. – 2021. – T. 13. – №. 14. – C. 3410.
29. Vasilyeva L. V. et al. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis //Medical Herald of the South of Russia. – 2021.
30. Wang Q. et al. A novel role for Wnt/Ca<sup>2+</sup> signaling in actin cytoskeleton remodeling and cell motility in prostate cancer //PloS one. – 2010. – T. 5. – №. 5. – C. e10456.
31. Wu S. et al. Pulsed electromagnetic field induces Ca<sup>2+</sup>-dependent osteoblastogenesis in C3H10T1/2 mesenchymal cells through the Wnt-Ca<sup>2+</sup>/Wnt- $\beta$ -catenin signaling pathway //Biochemical and biophysical research communications. – 2018. – T. 503. – №. 2. – C. 715-721.