

УДК 616.71-007.234

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1,2</sup>Рожнова О.М., <sup>1</sup>Фаламеева О.В., <sup>1</sup>Садовой М.А.

<sup>1</sup> ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Новосибирск, e-mail: ORognova@niito.ru

<sup>2</sup> Инновационный медико-технологический центр (Технопарк)

Целью работы является обзор подходов к оценке основных патофизиологических механизмов формирования остеопоретической патологии, связанных с процессами цитокиновой регуляции костеобразования и регуляции пула остеогенных клеток посредством апоптотических сигналов. Важную роль в координации этих механизмов принадлежит иммунной системе, и в частности Т-лимфоцитам. Тип формирования остеопоретической патологии носит латентный характер, переводя распространенность остеопороза в разряд неконтролируемой эпидемии, поскольку заболевание диагностируется, как правило, уже после развития клинически определяемых осложнений (переломов и т.д.). На сегодняшний день остеопороз охватил все группы населения во всех странах мира. Более глубокое понимание регуляторных механизмов необходимо для создания новых терапевтических стратегий в лечении остеопороза и остеопоретических переломов.

**Ключевые слова:** остеопороз, RANKL, RANK, OPG, цитокины, апоптоз, Wnt-сигналинг, Т-лимфоциты

## PATHOPHYSIOLOGY OF BONE TISSUE IN OSTEOPOROSIS (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Rozhnova O.M., <sup>1</sup>Falameeva O.V., <sup>1</sup>Sadovoy M.A.

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedic n.a. Ya.L. Tsviyana, Novosibirsk, Russian Federation, Russia, Novosibirsk, e-mail: ORognova@niito.ru*

The objective of the research is a review of approaches to the evaluation of basic pathophysiological mechanisms of osteoporotic pathology associated with the processes of cytokine regulation of bone formation and regulation of a pool of osteogenic cells by apoptotic signals. The evaluation of immune systems, T-lymphocytes, in metabolic of bone. Type of osteoporotic disease is the formation of a latent character, translating the prevalence of osteoporosis in the category uncontrolled epidemic as the disease is diagnosed, as a rule, after the development of clinically detectable complications (fractures, etc.). Osteoporosis spread to all populations in all countries of the world. The understanding of these relationships is necessary for the creation of new therapeutic strategies in the treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures.

**Key words:** osteoporosis, RANKL, RANK, OPG, cytokines, Wnt-signaling, T-lymphocytes

### Введение

Принципиальная позиция разрушения костной ткани складывается из двух механизмов: потери костной ткани и недостаточного восполнения. Резорбция костной ткани осуществляется остеокластами за счёт увеличения пула зрелых клеток и увеличения их функциональной активности [1]. Активация остеокластов осуществляется опосредованно, существующие механизмы превращения прекурсоры миелоидно-лейкоцитарного ряда в остеокласты контролируются активирующими влияниями паратормона, кальцитриола, интерлейкинов, и других регуляторов, отвечающих за реализацию клеточных программ: клеточного цикла, нормальных процессов апоптоза, дифференцировки, структурного обновления и др.

Целью данного анализа является определение роли патофизиологических механизмов, ведущих к снижению минеральной плотности костной ткани при первичном и вторичном остеопорозе.

### Роль системы RANK / RANKL / OPG в развитии остеопороза

Существует большое количество публикаций, указывающих на снижение минеральной плотности костной ткани при остеопорозе механизм реализации которой связан с активацией провоспалительных механизмов в костной ткани, и других органах. Влияние провоспалительных механизмов при вторичном остеопорозе реализуется через изменение костного метаболизма, систему RANK / RANKL / OPG и ее связь с провоспалительными цитокинами. Молекула RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand; также известный как OPG, TRANCE, ODF и TNFSF11) и её рецептор RANK (TNFRSF11A) – ключевые регуляторы ремоделирования костной ткани, играют важную роль в развитии и активации остеокластов. RANKL вызывает дифференцировку предшественников остеокластов и стимулирует резорбтивную функцию зрелого остеокласта [6,9,10]. Клетки предшественники остеокластов (миеломоноцитарная

линия) под влияние макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и активатора рецептора NFκB лиганд (RANKL) подвергаются дифференцировке. Рецептор активатора ядерного фактора (NF-κappaB) лиганд (RANKL), его клеточный рецептор, рецептор активатора NF-κappaB (RANK), и связывающая зона рецептора остеопрогерина - OPG образуют определенную систему цитокиновой регуляции процессов костеобразования [15]. Hofbauer L.C., Neufelder A.E., показали, что RANKL синтезируемый линией остеобластов и активированными Т-лимфоцитами является значимым медиатором для формирования остеокластов, их слияния, активации и выживания, способствующие резорбции кости и потере костной массы. RANKL активирует специфический рецептор - RANK, расположенный на остеокластах и дендритных клетках [12,22]. Сигнальный каскад RANK/RANKL включает в себя стимуляцию c-Jun, NF-κappaB и серин / треонин киназный PKB/ Akt путь [14,20]. Эффекты RANKL противодействует OPG, который действует в качестве нейтрализующего растворимого рецептора. Активность и выработка RANKL и OPG регулируются различными гормонами (глюкокортикоиды, витамин D, эстрогены), цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1, 4, 6, 11, и 17), и мезенхимальными транскрипционными факторами (такими как, как cbfa-1, пероксисомный активирующий пролиферацию рецептор гамма). Нарушения в работе системы RANKL / OPG как правило вовлечены в патогенез остеопороза, ревматоидного артрита, болезни Педжета, периодонтита, доброкачественных и злокачественных новообразований костной ткани, метастазов в кости, и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях. RANKL и OPG также являются важными регуляторами формирования сосудов и сосудистой патологии, что указывает на важную роль этой системы в процессах внескелетного метаболизма кальция [18].

Созревание предшественников остеокластов и активации зрелых остеокластов стимулируется несколькими факторами: активированные Т-лимфоциты (Т-клетки) вырабатывают вещества, которые стимулируют созревание остеокластов, таких как лиганд активатора рецептора NFκB (RANKL), фактор некроза опухоли (TNF) и других интерлейкинов (IL) [19]. Процесс перестройки костной ткани начинается с активации гемопоэтической стволовой клетки, которая в результате сложных взаимодействий с клетками остеобластического ряда становится остеокластом. Остеобла-

сты продуцируют RANKL, лиганд для рецептора активатора NF-κB на гемопоэтических клетках, который активирует дифференцирование остеокластов и поддерживает их функцию. Остеобласты также продуцируют OPG, который блокирует RANKL/RANK взаимодействие. Костные клетки экспрессируют мембран-связанную форму RANKL и, таким образом, должен произойти физический контакт с предшественником остеокласта для активации RANK. RANKL могут продуцировать активированные Т-лимфоциты [21]. OPG вырабатывают не только остеобласты, но также эндотелиальные клетки, клетки гладкомышечной мускулатуры сосудов, экспрессия RANK обнаружена, помимо поверхности остеокластов, на дендритных клетках.

#### **Роль иммунной системы в регуляции метаболизма костной ткани**

Активированные Т-лимфоциты производят IL-1 и другие прорезорбтивные цитокины, включая IL-6, IL-11, Ил-15 и ИЛ-17, каждый из которых может стимулировать выработку RANKL [17]. Т-лимфоциты, которые производят IL-17, известные как Th17 клетки, вырабатывают TNF-α, IL-6 и MCSF [5]. Распространение и выживания клеток Th17 регулируется ИЛ-23. Важность Ил-17 и Ил-23 весьма высока при ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях. Таким образом, клетки Th17 выполняют функции иммуномодуляторов деятельности остеокластов. TNF-альфа повышает остеокластогенный потенциал клеток-предшественников остеокластов через индукцию экспрессии парных Ig-подобных рецепторов (PIR-A), ко-стимулятора активатора рецептора NF-κB. При этом Т-лимфоциты (Т-клеток) активируют формирование остеокластов непосредственно через выработку IL-7 и RANKL и других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, IL-6, IL-17), которые в свою очередь способствуют выработке остеобластами и фибробластами белка RANKL, что также стимулирует образование остеокластов [18,19,21]. Стимуляция остеокластов является результатом сочетанного дефицита гамма субъединицы Fc рецепторов и DNAX активации белка 12 (DAP12). В дополнение к активатору рецептора NF-κB (RANK), рецептор для RANK лиганд (RANKL), Ig-подобных рецепторов, FcR гамма и DAP12 были признаны в качестве основных рецепторов остеокластогенеза. Ig-подобные рецепторы были широко изучены в естественных киллерах и миелоидных клетках, а также в В-клетках [8,10]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к

активации перехода моноцитов в остеокласты опосредованно через активацию различных механизмов дифференцировки. Известно, что TNF вырабатывается преимущественно активированными макрофагами и Т-клетками в ответ на инфекционную или иную антигенную инвазию, при этом TNF, посредством рецептора TNFR1 активирует факторы транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1 соответствующих иммуномодуляторных и противовоспалительных генов, а также индуцирует апоптоз в отдельных типах клеток [19].

### **Роль процессов апоптоза в патогенезе остеопороза**

Важнейшим проявлением функции апоптоза после окончания развития человека и других млекопитающих является его участие в процессе физиологической регенерации (обновления) клеток разных тканей и органов и поддержании клеточного гомеостаза. Регенерации в разной степени выраженности на протяжении всей жизни подвержены практически все клетки нашего организма. Костная ткань на протяжении жизни человека подвергается ремоделированию, процессы резорбции и построения костной ткани в физиологических условиях сбалансированы. Преобладание процессов резорбции приводит к развитию остеопороза, а преобладание процессов синтеза к остеопетрозу.

Апоптоз может быть вызван либо активацией явлений, нацеленных на митохондрии или эндоплазматическую сеть, либо активацией "рецепторов смерти" поверхности клеток, например, в суперсемействе факторов некроза опухоли. В постнатальном и взрослом этапах развития скелета, апоптоз является неотъемлемой частью физиологического костного обмена, восстановления и регенерации. Баланс пролиферации, дифференциации и апоптоза остеобластов определяет размер популяции остеобластов в любой момент времени. При анализе факторов, регулирующих апоптоз в постнатальном скелете, обсуждается роль цитокинов, факторов роста, члены пути TNF, и внеклеточного матрикса. Наконец, парадоксальное влияние паратормона на апоптоз остеобластов в естественных условиях рассматривается в перспективе последней гипотезы, что это может быть одним из ключевых механизмов объяснения анаболического эффекта гормона [13]. По данным Vodine PV и соавт. определенную роль в апоптозе остеокластов играют белки семейства факторов роста Wnts, осуществляющие такие важные биологические процессы, как эмбриогенез, морфогенез и органогенез [6]. Лиганды Wnt пред-

ставляют собой группу из 19 секретлируемых гликопротеинов, которые активируют свои рецепторы на клеточной поверхности, и вызывают специфические внутриклеточные сигнальные каскады, контролирующие экспрессию генов. Сигнальный путь Wnt, можно разделить на канонический и неканонический пути. Канонический путь опосредует передачу сигнала через стабилизации  $\beta$  катенином, в то время как неканонические пути работает независимо от  $\beta$  катенина. Wnts связываются с комплексом мембранных рецепторов включающим рецептор сопряженный с G-белком FZD-рецептор и рецептор липопротеинов низкой плотности – LRP. Формирование этого лиганд-рецепторного комплекса инициирует ряд сигнальных каскадов, которые включают канонический/бета-катенин путь, а также несколько неканонических путей. Как сообщается в последние годы, каноническая Wnt сигнализация играет существенную роль в контроле за формированием костей. Клинические исследования показали, что мутации в LRP-5 связаны со снижением минеральной плотности кости и переломами. Исследования компонентов Wnt-пути в нокаутных и трансгенных моделях на мышах показали, что каноническая Wnt-сигнализация модулирует большинство аспектов физиологии остеобластов, в том числе пролиферацию, дифференциацию, функционирование и апоптоз [6,14,16]. Трансгенные мыши, экспрессирующие мутации избыточной функции LRP-5 в кости, или мыши, лишённые Wnt антагониста, выделяемого frizzled-связанным белком-1, характеризуются повышенной минеральной плотностью костной ткани и подавлением апоптоза остеобластов [22]. Кроме того, доклинические исследования фармакологических препаратов, которые препятствуют гликоген синтазы киназы-3 $\beta$ , подтверждают значение канонического Wnt пути в модуляции формирования костей и апоптоза остеобластов [7].

Ряд авторов уделяют большое внимание накоплению микроповреждений в кости, которое, по их мнению, приводит к снижению прочности скелета [3,14]. У здорового человека кости адаптируются к преобладающим механическим потребностям организма и также способны самовосстанавливаться, выявлять, удалять и заменять поврежденные или механически недостаточные объемы кости [2]. При болезни и в пожилом возрасте эти характеристики снижаются. Для того, чтобы осуществлять оба процесса функциональной адаптации и восстановления кости резорбируемые и формирующиеся клетки должны быть очень

точно ориентированы на области физиологической потребности [4]. Механизм, посредством которого клетки точно ориентированы на области, нуждающиеся в восстановлении, клинически значим и мало изучен. Предполагается, что остеоциты играют роль в зондировании повреждения и сигнализации о необходимости его удаления, в основном из-за их обильного содержания по всему минерализованному костному матриксу [11]. Тем не менее, до недавнего времени было мало доказательств того, что функция остеоцитов изменяется в непосредственной близости от микроповреждений. Возможно, что целевое удаление костной ткани, содержащей микротрещины, может быть связано с сигналами, получаемыми от апоптозной смерти остеоцитов [8].

### Выводы

В настоящем обзоре проанализированы основные патогенетические пути формирования остеопоретической патологии, позволяющие с новой точки зрения подойти к вопросу диагностики и лечения остеопроза. Выработка цитокинов, активирующих остеокластогенез в костной ткани и костном мозге, активируется при патологических переломах на фоне остеопороза, запуская порочный круг потери костной массы. Полученные данные позволяют использовать в арсенале прогностических методов диагностики современные подходы, основанные на технологии прижизненной визуализации, которые позволят оценить процессы апоптоза и выявить напряжённость процессов разрушения костной ткани.

### Список литературы

1. Дружинина Т.В., Трофимов К.В., Найданов В.Ф., Ростовцев А.В., Бурков Д.В., Жулябин А.В., Исупов А.А., Веревин А.В. Применение биодеградируемого материала для замещения костной ткани в травматологии // Бюллетень сибирской медицины. Т. 13. № 5. 2014. С. 209-215.
2. Рерих В.В., Садовой М.А., Рахматиллаев Ш.Н. Остеопластика в системе лечения переломов тел грудных и поясничных позвонков // Хирургия позвоночника. 2009. № 2. С. 25-34.
3. Сагаловски С., Кунце П., Шенерт М. Роль цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG и катепсина К в патогенезе остеопороза: достижения и перспективы в лечении заболевания. Клиницист. 2012. № 2. С. 9-17.
4. Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы // Хирургия позвоночника. 2014 № 2. С. 79-86.
5. Axmann R., Böhm C., Krönke G., Zwerina J., Smolen J., Schett G. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks os-

- teoclast formation in vitro and in vivo // Arthritis Rheum. 2009. Sep.60(9). P. 2747-56.
6. Peter V.N. Bodine Wnt signaling control of bone cell apoptosis // Cell Research 2008.18. P. 248-253.
7. Boyce B.F., Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway // Curr Osteoporos 2007. № 5. P. 98-104.
8. D'Amelio P., Roato I., D'Amico L., Veneziano L., Suman E., Sassi F., Bisignano G., Ferracini R., Gargiulo G., Castoldi F., Pescarmona G.P., Isaia G.C. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures // Osteoporos Int. 2011. № 11. P. 2869-77.
9. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J., Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // Osteoporos Int. 2000. 11. P. 2-17.
10. Djaafar S., Pierroz D.D., Chicheportiche R., Zheng X.X., Ferrari S.L., Ferrari-Lacraz S. Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice // Arthritis Rheum. 2010. №62(11). P. 3300-10.
11. Dischereit G., Lange U. Osteoporosis - inflammatory effects on bone metabolism and fracture risk // Z. Orthop Unfall. 2014. № 152(2). P. 170-6.
12. Fukumoto S. Various functions of cytokines in metabolism of bones and cartilage // Clin Calcium. 2010. № 20(10). P. 1457-59.
13. Hock J.M., Rrishnan V., Onyia J.E. et al. Osteoblast apoptosis and bone turnover // J. Bone Min Res. 2001. № 16 (6). P. 975-984.
14. Hofbauer L.C1., Heufelder A.E. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology // J. Mol Med (Berl). 2001. № 79. P. 243-53.
15. Jurado S., Garcia-Giralt N., Díez-Pérez A. Effect of IL-1beta, PGE(2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts // J. Cell Biochem. 2010. № 110(2). P. 304-10.
16. Kikuta J., Ishii M. Analysis of bone tissues by using fluorescent imaging // Clin Calcium. 2013. № 23(3). P.355-60.
17. Lee Y.M., Fujikado N., Manaka H., Yasuda H., Iwakura Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions // Int Immunol. 2010. № 22 (10). P. 805-16.
18. Pooneh Salari, Mohammad Abdollahi et. al. A Comprehensive review of the shared roles of inflammatory cytokines in osteoporosis and cardiovascular diseases as two common old people problem; action toward development of new drugs // International Journal of Pharmacology. 2011. № 7(5). P. 552-567.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunology. 2007. № 7. P. 292-304.
20. Thomas T. New actors in bone remodelling: a role for the immune system // Bull Acad Natl Med. 2010. № 194(8). P. 1493-503
21. Walsh M.C., Kim N., Kadono Y., Rho J., Lee S.Y., et al. (2006) Osteoimmunology: Interplay between the immune system and bone metabolism // Annu Rev Immunol. 2006. № 24. P. 33-63.
22. Zupan Janja, Komadina Radko, Marc Janja The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues // Journal of Biomedical Science. 2012. P. 19-28.