

© А.В.Смирнов, А.Ш.Румянцев, 2015
УДК 611.018.4+616.71

А.В. Смирнов¹, А.Ш. Румянцев¹

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ II

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

A. V. Smirnov¹, A. Sh. Rumyantsev¹

BONE TISSUE FUNCTION AND STRUCTURE UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITION. MESSAGE II

¹Department of propaedeutics of internal diseases Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

Во второй части обзора рассмотрены вопросы функции остеоцитов, покровных клеток и остеокластов, а также их взаимодействия. Обсуждаются процессы моделирования и ремоделирования кости.

Ключевые слова: остеоциты, покровные клетки, остеокласты, моделирование и ремоделирование кости.

ABSTRACT

In the second part of the review we discussed questions of the functions of osteocytes, bone-lining cells and osteoclasts, as well as their interaction. The processes of modeling and remodeling of bone are discussed.

Key words: osteocytes, bone-lining cells, osteoclasts, modeling and remodeling of bone.

Остеоциты и покровные (выстилающие) клетки

Зрелые остеобласты (ОБ) не подвергаются делению и в виде кубитальных клеток обнаруживаются в местах активного образования кости. По мере образования новой костной ткани часть зрелых ОБ погружаются в сформированный остеоид и превращаются в звездчатые клетки (клетки с множеством длинных и тонких отростков) – остеоциты. Часть зрелых ОБ перестают синтезировать компоненты костного матрикса, уплощаются и остаются на поверхности кости (трабекулы), превращаясь в покрывающие (выстилающие – lining, англ.) клетки. Однако большая часть ОБ (до 80%) не проходят всего цикла развития и подвергаются гибели через апоптоз (рис. 1) [1].

Формирующиеся остеоциты, погружаясь в остеоид, дают множество отростков, которые связывают их друг с другом, а также с ОБ и покровными клетками через межклеточные контакты (gap junction), состоящие из коннексина-43 [2]. По мере минерализации остеоида тело остеocyта оказывается расположенным в лакуне, а клеточные отростки – в канальцах. Лакуна и канальцы заполнены тканевой жидкостью, необходимой для транс-

порта питательных веществ и сигнальных молекул (цитокины, продукты апоптоза, факторы роста и др.). Таким образом, несмотря на полностью минерализованный костный матрикс, остеоцит остается связанным с ОБ и покровными клетками, которые составляют единый морфо-функциональный синтиций костной ткани [4–5]. Остеоциты обладают рецептором к ПТГ [5], синтезируют остеокальцин, ФРФ-23, участвуя тем самым в регуляции кальций-фосфорного обмена. Они также синтезируют матриксные протеины и склеростин – ингибитор Wnt-сигнала в ОБ [6–8]. Остеоциты особенно активны в ходе резорбции кости, выполняя роль фагоцитов [9]. Однако основной функцией остеоцитов является передача механического и химического сигналов ОБ, покровным клеткам и через последние – остеокластам (ОК). Передача этих сигналов необходима для начала процессов ремоделирования костной ткани как в физиологических, так и патологических условиях [10]. В процессе функционирования скелета в отдельных его участках могут возникать механические повреждения в виде изменения структуры костного минерального матрикса, что не совсем правильно называют микротрещинами. Кроме того, как и в любом плотном физическом теле могут формироваться участки «физической усталости материала» наподобие тому, как это происходит со

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-01-65. E-mail: rash.56@mail.ru

зданиями, мостами, опорами, железнодорожным полотном и т.д. Остеоциты, благодаря своим отросткам, расположенным в канальцах, пронизывающих всю костную ткань, улавливают эти изменения. Далее остеоциты передают этот сигнал ОБ, покровным клеткам, а через них ОК. Передача механического сигнала на расстоянии носит название механотрансдукции [5].

Механизмы передачи физического сигнала до конца не изучены, однако есть все основания полагать, что механическое напряжение и/или микротравма могут обуславливать изменение тока жидкости из лакуны и далее по канальцам. Отростки остеоцитов, располагаясь в канальцах, оказываются как бы в подвешенном состоянии, за счет удерживающих их нитей. Изменение тока жидкости (жидкостный стресс) вызывает механическую стимуляцию удерживающих нитей и, аналогично струнному музыкальному инструменту, обуславливает передачу механического сигнала. Результатом является возбуждение ионных каналов остеоцитов (а возможно, ОБ и покровных клеток), синтез ими биологически активных веществ, а также стимуляция Wnt/ β -катенин-сигнала в клетках остеобластического ряда, возможно, за счет снижения синтеза остеоцитами его ингибитора – склеростина (рис. 2) [5, 10–12]. Раскрытие механизмов трансдукции физического сигнала дает объяснение давно подмеченному клиническому наблюдению о роли физических упражнений в укреплении костной ткани. Становится понятным прогрессирующая потеря костной массы у длительно обездвиженных больных, у пациентов пожилого возраста, избегающих физических нагрузок, у лиц некоторых профессий (космонавты) [12]. Область кости с микротравмой может содержать остеоциты в стадии апоптоза, что также может сигнализировать ОБ о начале механизмов ремоделирования [10]. При изучении биоптатов костной ткани, особенно у лиц пожилого возраста, часто выявляются «пустые» лакуны, не содержащие остеоцитов. Данный факт рассматривается некоторыми исследователями в качестве доказательства возможности гибели остеоцитов через апоптоз [13]. В качестве причины апоптоза остеоцитов рассматривают дефицит эстрогенов (постменопаузальный остеопороз), лечение глюкокортикоидами и другими иммуносупрессантами (в том числе ингибиторами кальциневрина), механическую травму, пожилой возраст. Апоптоз остеоцитов сопровождается высвобождением многих молекул, которые сигнализируют через канальцевую жидкость ОБ, выстилающим клеткам, а через них ОК о месте повреждения, где должны

начаться процессы ремоделирования кости [10]. Лечение эстрогенами (при их дефиците), прием бифосфонатов или дозированная физическая нагрузка позволяют предупреждать развитие апоптоза остеоцитов [14].

Покрывающие или выстилающие клетки в трабекулах губчатой кости человека составляют до 80% костной поверхности. Покрывающие клетки являются биологическим барьером, который регулирует обмен костной ткани с экстрацеллюлярной жидкостью и клетками костного мозга (питательные вещества, цитокины, факторы роста). Второй функцией покрывающих клеток является контакт с остеоцитами и передача механического сигнала ОК, которые не имеют контакта с синтицием остеоцитов. Не исключено, что покрывающие клетки выполняют какую-то роль в катаболизме костной ткани, так как способны секретировать металлопротеиназы [15].

Остеокласты и их функция

Если ОБ происходят из мезенхимальной стволовой клетки, то ОК имеют костномозговое происхождение. Самый ранний предшественник ОК, который может быть идентифицирован в костном мозге, – это клетка гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующая единица (ГМ-КФЕ). Данная клетка плюрипотентна и является предшественницей не только ОК, но и нейтрофилов, моноцитов и дендритных клеток [16]. Главным цитокином, определяющим ранний путь дифференциации ОК, считается макрофаг-колониестимулирующий фактор (М-КСФ), источником которого являются стромальные клетки и ОБ. Последние секретируют М-КСФ как в свободной, так и в мембранносвязанной форме (рис. 3 и 4) [17].

У экспериментальных животных, у которых отсутствует экспрессия рецептора М-КСФ на гемопоэтических клетках, развиваются остеопетроз и нарушение фагоцитарной функции моноцитов [18]. Активация рецептора М-КСФ на клеточной поверхности ГМ-КФЕ задействует два транскрипционных фактора PU.1 и Mitf (транскрипционный фактор микрофальмии), необходимых для последующей дифференциации клетки-предшественника. Мутации PU.1 и Mitf у экспериментальных животных приводят к формированию остеопетроза и отсутствию зрелых ОК в костной ткани [19, 20]. Дальнейший путь дифференциации преостеокласта происходит, главным образом, благодаря взаимодействию RANKL ОБ с RANK преостеокластов. Также имеет значение и стимуляция рецептора М-КСФ на клеточной поверхности ОК. Взаимодействию RANKL с RANK препятствует продукция остеопротегерина (ОПГ) ОБ, а поэтому скорость

дифференциации преостеокластов определяется соотношением RANKL/ОПГ. Напомним, что эффект системных гормонов, а также цитокинов, влияющих на функцию ОК, опосредуется их действием на ОБ. В микроокружении преостеокластов RANKL может находиться и в свободной, растворимой форме. Источником такого RANKL могут быть Т- и В-лимфоциты (что имеет значение в патогенезе ревматоидного артрита), а также клетки миеломы, чем объясняется формирование остеолитических метастазов в костной ткани при этом заболевании [21–24]. Нокаутные по RANK и/или RANKL экспериментальные животные не могут формировать зрелые ОК, и у них формируется остеопетроз [25]. Определенные перспективы, как показывают результаты экспериментальных исследований, могут иметь исследования рекомбинантного ОПГ и гуманизированных анти-RANKL-антител (препарат «Денозумаб», «Amgen»). «Денозумаб» (антитела к RANKL) показал свою эффективность в лечении первичного остеопороза [26]. Рекомбинантный ОПГ пока не нашел применения в клинике из-за иммунных побочных эффектов [27]. Взаимодействие RANKL ОБ с RANK ОК приводит к активации целого ряда транскрипционных факторов. Среди них шестой фактор, ассоциированный с рецептором тумор-некротизирующего фактора (TRAF-6 – tumor necrosis factor receptor-associated factor 6), c-fos, а также нуклеарный фактор активированных Т-лимфоцитов (NFATc1) и NF-κB. NFATc1 необходим для регуляции генов, ответственных за синтез тартрат-резистентной кислой фосфатазы, катепсина К, β₃-интегрина, рецептора кальцитонина [22]. В экспериментальных исследованиях было доказано, что у нокаутных по NF-κB, c-fos и TRAF-6 факторам ОК не дифференцируются, и у животных развивается остеопетроз [28].

Зрелый ОК представляет собой многоядерную клетку больших размеров. Обычно в ОК содержится до 10–20 ядер, однако при заболеваниях, когда резорбция кости усиливается (например при болезни Педжета), ОК приобретает гигантские размеры и содержит до 100 ядер.

Функция ОК по резорбции кости определяется, во-первых, их способностью плотно прикрепляться к поверхности кости, создавая подклеточное пространство, полностью изолированное от экстрацеллюлярной жидкости. Во-вторых, поляризацией клетки, которая заключается в том, что часть клеточной мембраны, обращенная к поверхности кости, приобретает гофрированную структуру, увеличивая площадь соприкосновения с костью и облегчая поступление клеточных продуктов в область

резорбции. В-третьих, ОК обладает уникальной возможностью секретировать в область резорбции, изолированную от окружающего пространства, ионы водорода и протеолитические ферменты, а продукты распада костного матрикса транцеллюлярно (эндосомы) удалять в окружающее пространство через базолатеральную мембрану (рис. 5) [28, 29].

Процесс резорбции кости ОК начинается с того, что ОК за счет экспрессируемых на клеточной мембране интегринов α_vβ₃, которые распознают определенную последовательность аминокислот (Arg-Gly-Asp) в матриксных протеинах – остеопонтина и костном сиалопротеине, плотно прикрепляются к костной поверхности. Одновременно происходит реорганизация цитоскелета ОК таким образом, что формируется активное кольцо, которое как бы «припечатывает» (sealing zone) клетку к поверхности, подлежащей далее резорбции [29, 30]. ОК приступает к синтезу ионов водорода, которые вместе с ферментами в виде пузырьков начинают поступать через клеточную мембрану в область резорбции. Прохождение микропузырьков через микротрубочки клеточной мембраны ОК придает ей характерный гофрированный вид. Резорбция костного матрикса происходит благодаря локально образующейся (в подклеточном пространстве ОК, которое носит название подосомы) ацидификации среды и вследствие секретируемых ОК протеолитических энзимов. В результате резорбции участка костной поверхности под ОК образуется углубление, которое носит название эрозионной или Гаушиповой лакуны. За счет деятельности карбоангидразы II ОК из CO₂ и H₂O образуется угольная кислота (H₂CO₃), которая диссоциирует на ионы водорода (H⁺) и бикарбоната (HCO₃⁻). С помощью вакуольной протонной помпы (H⁺-АТФазы) ионы водорода экскретируются в подосому через гофрированную мембрану. Электронейтральность мембраны поддерживается за счет экскретируемых ионов Cl⁻ (хлоридные каналы), а внутриклеточный пул хлоридных ионов пополняется за счет функционирования Cl⁻/HCO₃⁻-обменника базолатеральной мембраны [28, 29]. Ацидификация подосомального пространства (pH 4–5) приводит к тому, что гидроксиапатит распадается до ионов Ca²⁺, растворимого неорганического фосфата (HPO₄²⁻) и воды. Наряду с ионами водорода, в подосомальное пространство экскретируются протеолитические энзимы: катепсин К, цистеинпротеаза, матриксные металлопротеиназы. Продукты деградации костного матрикса транспортируются через базолатеральную мембрану внутрь клетки. Для осуществления транцеллюлярного транспорта микропузырьков

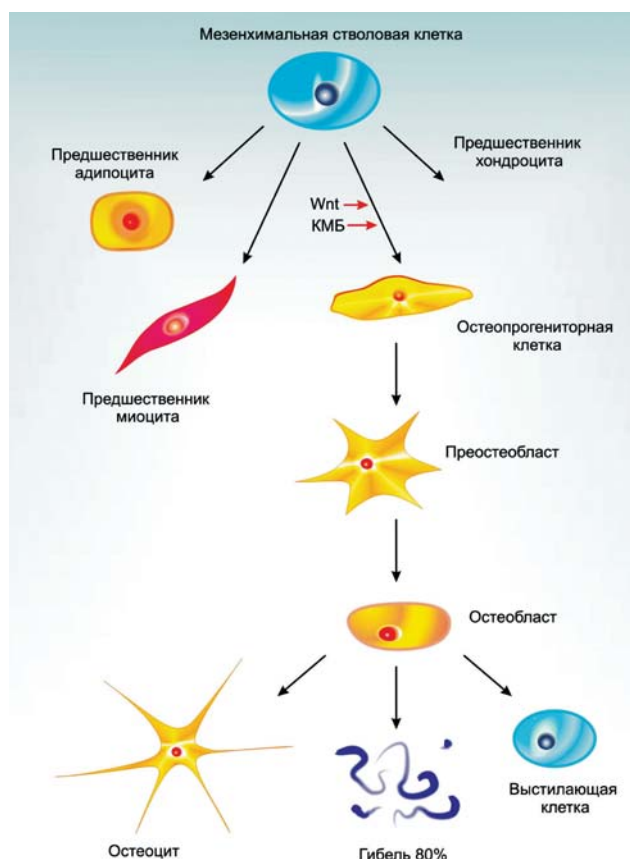


Рис. 1. Основные пути дифференциации плюрипотентной мезенхимальной стволовой клетки.

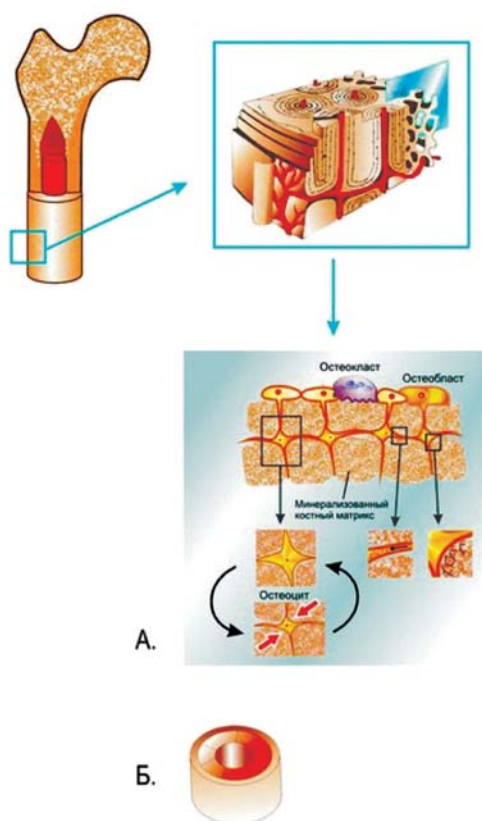


Рис. 2. Механизмы передачи физического сигнала остеоцитами (механотрансдукция).

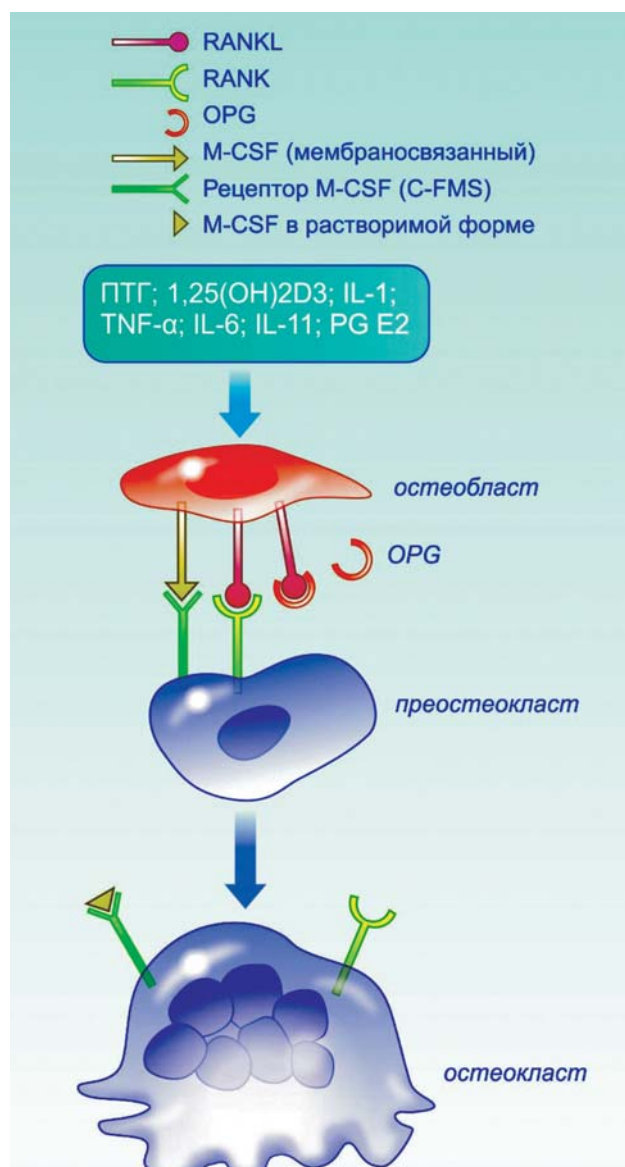


Рис. 3. Механизмы взаимодействия ОБ с преостеокластами и ОК.

необходимо присутствие тартрат-резистентной кислой фосфатазы [9, 28–31]. С 1959 года тартрат-резистентную кислую фосфатазу используют в качестве цитохимического маркера ОК при морфологическом исследовании костных биоптатов [32]. В настоящее время известны 5 видов кислых фосфатаз, которые продуцируются костью, селезенкой, тромбоцитами, эритроцитами и макрофагами. Все виды кислой фосфатазы ингибируются тартратом, за исключением 5-й изоформы, которая и получила название тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5 (ТРКФ-5). В настоящее время выделены две изоформы ТРКФ-5: ТРКФ-5а, содержащаяся в макрофагах и дендритных клетках, и ТРКФ-5б, которую синтезируют ОК [33]. Активность ТРКФ-5б в плазме крови может использоваться в качестве

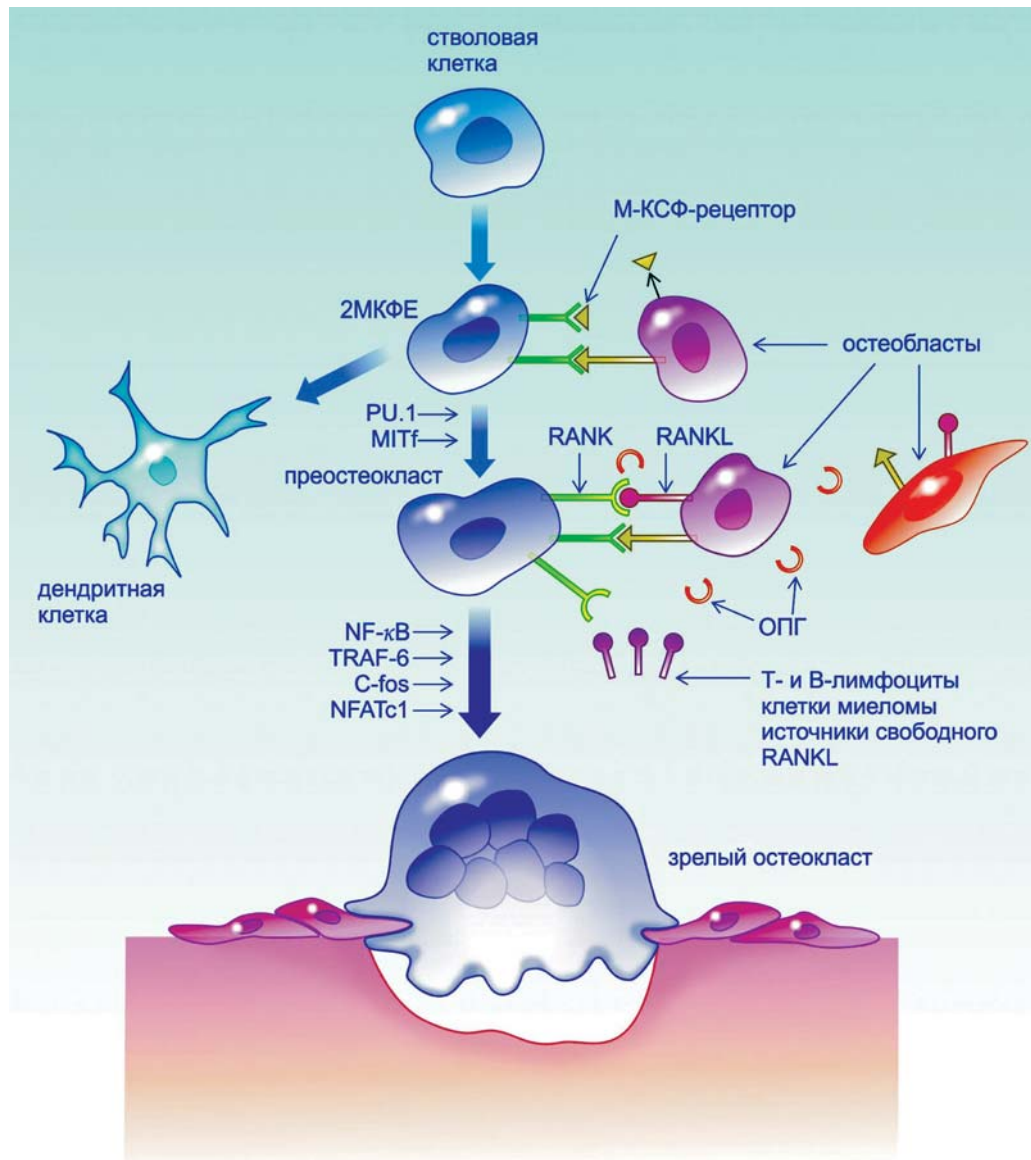


Рис. 4. Пути дифференциации ОК.

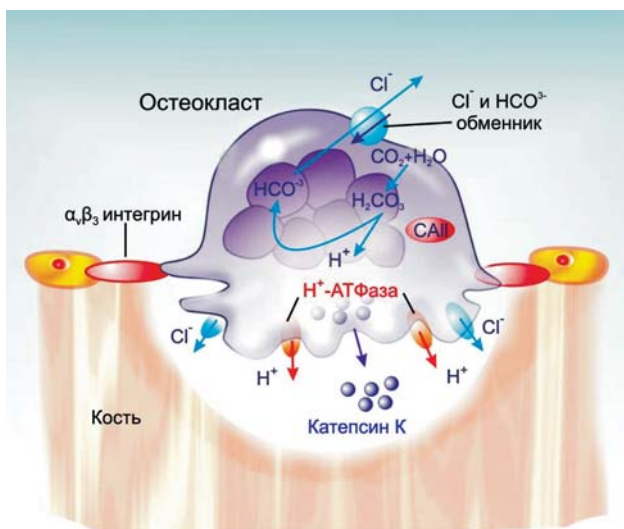


Рис. 5. Резорбционная функция ОК.

биомаркера процессов резорбции кости, в том числе у больных с ренальной остеодистрофией. Данный фермент участвует в трансцеллюлярном транспорте микропузырьков, содержащих продукты деградации костной ткани. Помимо этого, дефосфорилирование с его помощью остеопонтина и костного сиалопротеина, возможно, нарушает их связь с интегринами $\alpha_v\beta_3$ и служит сигналом к окончанию процесса резорбции кости и удаления с ее поверхности ОК [34]. В настоящее время в клиническую практику внедряются иммунохимические методы определения активности катепсина К в сыворотке крови, что может быть использовано также в качестве биомаркера процессов резорбции костной ткани [33]. Мутации генов, ответственных за синтез карбоангидразы II, протонной помпы или хлоридных каналов фенотипически, проявляются формирова-

нием остеопетроза. При мутации гена катепсина К отмечается задержка роста, формируются аномалии скелета и не окостеневают черепные швы [28].

Ингибиторы интегринов остеокластов ($\alpha_v\beta_3$), а также катепсина К (препарат «Odanacatib») в настоящее время проходят клинические испытания в качестве препаратов для лечения первичного остеопороза [35, 36].

ОК, закончившие цикл резорбции кости, либо включаются в новый цикл, либо подвергаются апоптозу и поглощаются фагоцитами [29].

Моделирование и ремоделирование кости

Моделирование – это процесс образования костной ткани либо на основе уже существующего хрящевого зародыша («энхондральное новообразование кости»), либо на месте мезенхимного зачатка («мембранозный тип новообразования кости»). В эмбриогенезе энхондральный тип окостенения характерен для длинных трубчатых костей скелета, а мембранозный отмечается при окостенении плоских костей (плоские кости черепа). В постнатальном периоде и на всем протяжении роста организма под моделированием понимают образование новой кости без предшествующей резорбции старой. В результате кости увеличиваются в длину за счет эпифизарных зон роста, происходит их утолщение и изменение формы (за счет периостального новообразования кости). Моделирование, в конечном счете, определяет форму кости, адаптирует кость к повышенным нагрузкам, а также восстанавливает форму кости при заживлении переломов, перестраивает костную мозоль. Хотя процессы резорбции происходят и при моделировании, например, резорбция внутренней поверхности трубчатых костей, они не предшествуют новообразованию кости в этом месте. В упомянутом примере с длинными трубчатыми костями новообразование кости происходит периостально.

Ремоделирование – это процесс перестройки небольших объемов костного вещества в разных местах скелета. Ремоделирование заключается в том, что на ограниченном участке костной поверхности на месте старого материала, который подвергается резорбции, образуется новое костное вещество. Ремоделирование свойственно не только зрелому организму, но происходит у детей и даже у плода. Подчеркнем, что в последних двух случаях ремоделирование протекает одновременно с моделированием. Ремоделирование необходимо для замены старого костного материала на новый, что предотвращает «усталостные» повреждения и обеспечивает развитие адекватного действующей нагрузке объема костной ткани. Процесс ремоделирования в скелете взрослого человека захватывает

около 10% свободной костной поверхности, в то время как остальные поверхности находятся в состоянии покоя [37]. Вторым предназначением непрерывного процесса ремоделирования в течение всей жизни человека является поддержание кальциевого гомеостаза [38]. Ремоделирование осуществляется путем перестройки небольших объемов костного вещества. Процесс ремоделирования состоит, по крайней мере, из четырех этапов: активации (activation), резорбции (resorption), реверсии (reversal) и формации (formation). Реализует эту последовательность базовая многоклеточная единица (БМЕ) («basic multicellular unit») – временная уникальная структура, состоящая из остеопрогениторных клеток, ОБ и ОК [37, 39]. Долгое время считали, что процесс ремоделирования начинается с «сокращения» покровных клеток, которые выделяют протеолитические ферменты и «освобождают» минерализованную костную поверхность, что «привлекает» к ней остеокласты, которые инициируют процесс резорбции кости в подклеточном пространстве, формируя Гаушипову лауну в трабекулярной, и канал – в кортикальной кости. В реверсивной стадии костная поверхность покрывается мононуклеарными клетками (в том числе и макрофагального происхождения), которые довершают процесс протеолиза и образуют «цементную линию», ограничивающую зону костной поверхности, подлежащую замене. Местное высвобождение факторов роста и цитокинов привлекает к резорбированной костной поверхности ОБ, которые инициируют заключительную стадию формирования новой кости (неминерализованного костного матрикса – остеоида). На заключительной стадии ремоделирования часть ОБ, погружаясь в остеоид, превращаются в остециты, часть клеток трансвертируются в покровные (выстилающие) клетки, а часть ОБ подвергаются апоптозу [39, 40]. Принято считать, что процессы ремоделирования в губчатой (трабекулярной) и компактной кости различаются, поскольку в первой костная поверхность непосредственно контактирует с костным мозгом, который является продуцентом остеопрогениторных клеток, а в компактной кости доставка последних к местам ремоделирования (БМЕ) осуществляется по сосудам. Благодаря пионерским исследованиям Е.М. Науге и соавт. [41], было установлено, что прямого контакта клеток БМЕ с костным мозгом нет не только в компактной, но также и в трабекулярной кости. Клетки БМЕ включаются в состав костного ремоделирующего компартмента (КРК), который изолирован от костного мозга (в трабекулярной кости) слоем покровных клеток и во всех случаях

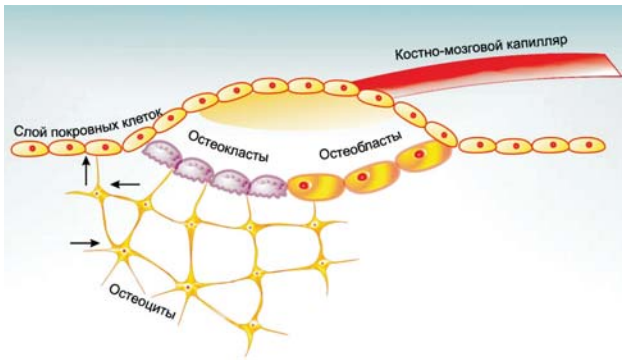


Рис. 6. Костный ремоделирующий компартмент (объяснения в тексте).

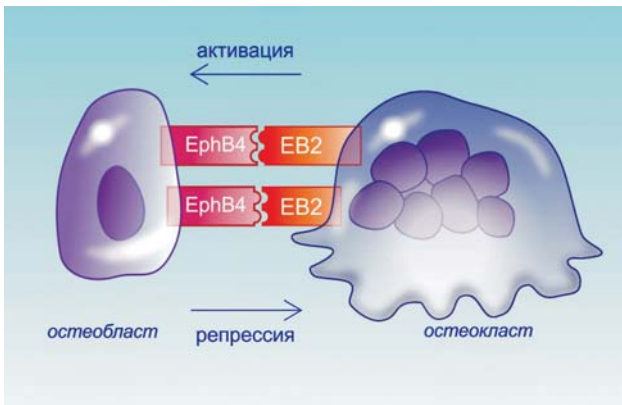


Рис. 7. Взаимодействие ОБ и ОК в завершающей стадии ремоделирования.

предполагает наличие вновь образованных капилляров как в губчатой, так и в компактной кости (рис. 6).

Неслучайно, в последние годы было установлено, что конечный анаболический эффект в костной ткани ассоциируется с экспрессией ОБ сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что само по себе предполагает активный ангиогенез в зонах ремоделирования [42]. Представление о костном ремоделирующем компартменте, иначе называемом костной ремоделирующей полостью, включающем клетки БМЕ и вновь образованные капилляры, позволяет понять роль морфофункционального синцития остеоцитов, ОБ, ОК и покровных клеток в механотрансдукции сигнала, свидетельствующего о микроповреждениях костной ткани и инициирующего процесс ремоделирования в физиологических условиях. С позиции гипотезы о КРК становится понятным неслучайный характер прямого контакта ОБ и ОК (RANKL-RANK-взаимодействия) в ограниченном пространстве, что необходимо для активизации ОК и начала процесса резорбции костного матрикса. Вполне очевидно, что действие факторов роста и цитокинов в костном ремоделирующем компартменте приобретает более целенаправленный и выраженный характер [41–43]. Ранее считали, что привлечение ОБ к местам резорбции кости ОК с

последующей активацией процессов формирования кости происходит под действием многочисленных факторов роста (ТФР- β , ИПФР-1 и 2, ФРФ, ТрФР, КМБ), которые содержатся в костном матриксе и высвобождаются в ходе его резорбции ОК [44–45]. В настоящее время установлено, что для последовательной регуляции процессов резорбции и формирования кости необходим прямой клеточный контакт ОБ и ОК. Трансмембранный протеин ОК эфрин В2 (Eph B2), контактируя с клеточным рецептором ОБ эфрином В4 (Eph B4), обеспечивает активацию последних, стимулируя, тем самым, процесс формирования кости. То же самое взаимодействие может формировать супрессирующий сигнал с ОБ в отношении прекращения процессов резорбции ОК (рис. 7) [46–47]. ОК также стимулируют миграцию ОБ и дифференцировку остеопрогениторных клеток путем продукции сфингозин-1-фосфата [48].

Суммируя известные на сегодня данные о физиологии клеток костной ткани (см. также разделы ОБ, ОК, остеоциты), последовательность событий в ходе нормального процесса ремоделирования кости можно представить следующим образом:

1. В состоянии покоя поверхность костной трабекулы выстлана покровными клетками. Остеоциты покоящейся (неповрежденной) кости продуцируют склеростин, который ингибирует Wnt-сигнал в мезенхимальных стволовых клетках, препятствуя, тем самым, их дифференцировке.

2. При возникновении микроповреждения кости, остеоциты, реагируя на механический сигнал, продуцируют факторы роста, простагландины и оксид азота. Морфофункциональный синцитий одновременно обеспечивает передачу механического сигнала покровным клеткам (см. рис. 2).

3. Покровные (выстилающие) клетки, получив от остеоцитов сигнал в виде механического (механотрансдукция) или химического (факторы роста, простагландины, NO) сигналов, отслаиваются от поверхности кости, образуя над ней своеобразный навес-тент, который имеет связь с капилляром (существующим или вновь образованным за счет высокой концентрации в микроокружении сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF, продуцируемого ОБ (см. рис. 6)).

4. Стволовые мезенхимальные клетки микроокружения, которые также входят в состав навеса, образованного покровными клетками, освободившись от ингибирующего влияния склеростина, а также под действием факторов роста и ИЛ-1 начинают дифференцироваться в преостеобласты, которые синтезируют М-КСФ. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) воздействует

Таблица 1

Системная регуляция костного ремоделирования

Показатель	Резорбция	Косте- образование	Примечания
Паратиреоидный гормон (ПТГ)	↑	↑(↓)	Поддерживает Ca^{++} -гомеостаз путем активации резорбции. В высоких концентрациях тормозит синтез коллагена остеобластами
1,25 (ОН) ₂ D ₃	↑	↑(↓)	Поддерживая положительный Ca^{++} -баланс, способствует сохранению костной ткани. В высокой концентрации тормозит синтез коллагена в кости
Кальцитонин	↓	?	Мощный прямой ингибитор активности остеокластов
Эстрогены	↓	(↓)	Замедляют процессы ремоделирования кости, причем преимущественно резорбцию
Андрогены	?	↑	Оказывают анаболическое действие, в том числе на скелет. У мужчин с недостаточностью тестостерона развивается остеопороз
Гормон роста	↑	↑	У взрослых ускоряет обмен костной ткани, у детей и подростков стимулирует рост костей
Тиреоидные гормоны	↑	↑	Ускоряют костный обмен. Избыток этих гормонов усиливает потерю костной ткани
Глюкокортикоиды	↑	↓	Стимулируют резорбцию, вызывая снижение всасывания Ca^{++} в кишечнике и синтеза половых гормонов; повышают чувствительность костных клеток к ПТГ; подавляют активность остеобластов и пролиферацию их предшественников

на клетки макрофагального ряда, циркулирующие в крови капилляра, которые дифференцируются в преостеокласты.

5. Преостеобласты активно пролиферируют и синтезируют в большом количестве в микроокружение (ограниченное тентом из покровных клеток) Wnt-протеины, интерлейкины и КМБ. На клеточной поверхности преостеобластов начинает экспрессироваться RANKL.

6. RANKL преостеобластов взаимодействует с RANK клеточной мембраны преостеокласта, что приводит к дифференцировке преостеокласта в зрелый, многоядерный ОК (см. рис. 4).

7. ОК с помощью интегринов $\alpha_v\beta_3$ и белков костного матрикса (остеопонтин, костный сиалопротеин) фиксируется на костной поверхности и начинает продукцию ионов водорода и катепсина К. За счет ацидификации и действия протеолитических ферментов происходит резорбция костного матрикса и образование Гаушиповой лакуны. Процесс резорбции кости занимает примерно 2 нед. В ходе резорбции происходит высвобождение из костного матрикса ИПФР-1, ИПФР-2 и ТФР-β (см. рис. 5).

8. Преостеобласты, полностью дифференцируясь в ОБ, прекращают синтез на клеточной поверхности RANKL и начинают секретировать ОПГ. Последний, связываясь с RANKL, блокирует дальнейшие процессы дифференцировки преостеокластов. Вероятнее всего, на этом этапе происходит прямой контакт ОК с ОБ, обусловленный взаимодействием между лигандом клеточной поверхности ОК (EphB₂) и рецептора ОБ (EphB₄) (см. рис. 7). В результате ОК прекращает свою деятельность и подвергается апоптозу [49, 50].

9. Зрелые ОБ заполняют резорбционную полость (Гаушипову лауну) и начинают секретировать разнообразные белки костного матрикса и коллаген I типа. В результате формируется органический матрикс-остеоид, который далее подвергается минерализации в течение 3–4 мес;

10. Часть ОБ, погружаясь в остеоид, превращается в остеоциты, другая часть дифференцируется в выстилающие клетки, а остальные (до 80%) подвергаются апоптозу.

11. Покровные клетки, составлявшие ранее тентовое покрытие зоны резорбции, возвращаются в исходное положение. Вновь образованные остеоциты восстанавливают синцитий и начинают секретировать склеростин. В результате все процессы дифференциации клеток окончательно прекращаются.

12. Новый костный матрикс еще в течение 3 лет продолжает накапливать минеральные вещества, совершенствуя свою структуру.

Костное ремоделирование, как уже указывалось, находится под контролем как системных гормонов (табл. 1.), так и многочисленных местных факторов (табл. 2), синтезируемых клетками КРК и высвобождающихся из костного матрикса (места их накопления и хранения) в ходе резорбции кости [42, 43, 47, 50, 52].

Костное ремоделирование имеет прямое отношение к такому понятию, как уровень обмена костной ткани (bone turnover). Высокий обмен кости означает увеличение числа КРК на единицу ее площади и наоборот. Скорость ремоделирования губчатой кости значительно больше, чем компактной, что подчеркивает ее решающую роль в поддержании кальций-фосфатного метаболизма [9].

Таблица 2

Основные факторы костного ремоделирования [39]

Показатель	Сокращенные обозначения		Эффект на костную резорбцию	Эффект на костеобразование	Примечания
	В отечеств. литературе	В иностр. литературе			
Цитокины					
Интерлейкин-1 -6 -11	ИЛ-1 ИЛ-6 ИЛ-11	IL-1 IL-6 IL-11	↑ ↑ ↑		Активаторы ОК и остеокластогенеза; «провоспалительные» цитокины
Фактор некроза опухоли α	ФНО-α	TNF-α	↑		Активируют остеокласты
Костный морфогенный белок -2 -4	КМБ-2 КМБ-4	BMP-2 BMP-4		↑ ↑	Иницируют остеобластогенез. Относятся к семейству ТФР-β
Лейкоз-ингибирующий фактор	ЛИФ	LIF	↑		Имеет рецепторы на ОБ. Физиологическое значение для костной ткани не вполне ясно
RANKL	RANKL	RANKL	↑		Член семейства ФНО. Опосредует многие местные и системные воздействия. Связывание с OPG подавляет резорбтивный эффект
Интерлейкин-4 -10 -12 -13 -18	ИЛ-4 ИЛ-10 ИЛ-12 ИЛ-13 ИЛ-18	IL-4 IL-10 IL-12 IL-13 IL-18	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		Подавляют остеокластогенез; действие может быть опосредовано другими локальными факторами
Антагонисты рецептора ИЛ-1	ИЛ-1ra	IL-1ra IL1-RA	↓		Представлены 2 белками; синтезируются моноцитами
Интерферон-α	ИФН-α	IFN-α	↓		Продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами
Остеопротегерин	ОПГ	OPG	↓		Циркулирующий (растворимый) рецептор RANKL, экспрессия регулируется местными факторами и рядом гормонов
Колонистимулирующие факторы макрофагальный гранулоцитарно-макрофагальный	М-КСФ ГМ-КСФ	M-CSF GM-CSF	↑ ↑		Стимуляторы остеокластогенеза
Факторы роста Инсулиноподобные факторы роста	ИФР-I ИФР-II	IGF I IGF II	(↑) (↑)	↑ ↑	В костной ткани синтезируются остеобластами. Синтез ИФР I в печени регулируется гормоном роста
Трансформирующий фактор роста β	ТФР-β	TGF-β	↓	↑	Полифункционален. Повышает продукцию других местных факторов. Синтез стимулируется эстрогенами
Факторы роста фибробластов Тромбоцитарный фактор роста	ФРФ ТРФР	FGF PDGF		↑ ↑	Стимуляторы остеобластогенеза
Простагландины Простагландин E1 Простагландин E2	ПГЕ1 ПГЕ2	PGE1 PGE2	(↑) (↑)↑	↑ ↑	Продукция возрастает под действием механических стимулов, ПТГ и 1,25 (OH) ₂ D ₃ и снижается под действием глюкокортикоидов и эстрогенов

Л.И.Беневогенская, Е.Л.Насонов. Патогенез остеопороза. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневогенской. -М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. -524с. -стр.77-104.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Manolagas S.C. Birth And Death Of Bone Cells: basic Regulatory Mechanisms And Implications For The Pathogenesis And Treatment Of Osteoporosis. Endocr Rev. 2000; 21(2): 115-137
2. Plotkin L.I., Manolagas S.C., Bellido T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. J Biol Chem. 2002; 277(10): 8648-8657

3. Bonewald I.F. Establishment and characterization of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. J Bone Miner Metab. 1999; 17(1): 61-65
4. Knothe Tate M.L., Adamson J.R., Tami A.E., Bauer T.W. The osteocyte. Int J Biochem Cell Biol. 2004; 36(1): 1-8
5. Bonewald I.F. Osteocytes: a proposed multifunctional bone cell. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002; 2(3): 239-241
6. Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C. et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel bmp antagonist.

EMBO J. 2003; 22(23): 6267-6276

7. ten Dijke P., Krause C., de Gorter D.J. et al. Osteocyte-derived sclerostin inhibits bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90 Suppl 1: 31-35

8. Ubaidus S., Li M., Sultana S. et al. FGF23 is mainly synthesized by osteocytes in the regularly distributed osteocytic lacunar canalicular system established after physiological bone remodeling. *J Electron Microscop.* (Tokyo). 2009; 58(6): 381-392

9. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 Suppl 3: S131-139

10. Seeman E., Delmas p.D. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354(21): 2250-2261

11. Robinson J.A., Chatterjee- Kishore M., Yaworsky P.J. et al. Wnt/beta- catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem.* 2006; 281(42): 31720-31728

12. Fritton S.P., Weinbaum S. Fluid and solute transport in bone: flow- induced mechanotransduction. *Annu Rev Fluid Mech.* 2009; 41: 347-374

13. Xing L., Boyce B.F. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328(3): 709-720

14. Plotkin L.I., Aguirre J.L., Kousteni S. et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal- regulated kinase activation. *J Biol Chem.* 2005; 280(8): 7317-7325

15. Dierkes C., Kreisel M., Schulz A. et al. Catabolic properties of microdissected human endosteal bone lining cells. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84(2): 146-155

16. Yavropoulou M.P., Yovos J.G. Osteoclastogenesis – current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008; 8(3): 204-216

17. Felix R., Halasy-Nagy J., Wetterwald A. et al. Synthesis of membrane- and matrix- bound colony- stimulating factor-1 by cultured osteoblasts. *J Cell Physiol.* 1996; 166(2): 311-322

18. Dai X.M., Ryan G.R., Hapel A.J. et al. Targeted disruption of the mouse colony- stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood.* 2002; 99(1): 111-120

19. Tondravi M.M., Mckercher S.R., Anderson K. et al. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature.* 1997; 386(6620): 81-84

20. Sharma S.M., Bronisz A., Hu R. et al. MITF and PU.1 recruit p38 MAPK and NFATc1 to target genes during osteoclast differentiation. *J Biol Chem.* 2007; 282(21): 15921-15929

21. Yamashita T., Yao Z., Zhang Q. et al. NF-kappa B p50 and p52 regulate receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) and tumor necrosis factor- induced osteoclast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1. *J Biol Chem.* 2007; 282(25): 18245-18253

22. Kim H., Choi H.K., Shin J.H. et al. Selective inhibition of RANK blocks osteoclast maturation and function and prevents bone loss in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119(4): 813-825

23. Roodman G.D. pathogenesis of myeloma bone disease. *J Cell Biochem.* 2010; 109(2): 283-291

24. Giuliani N., Colla S., Rizzoli V. Update on the pathogenesis of osteolysis in multiple myeloma patients. *Acta Biomed.* 2004; 75(3): 143-152

25. Li J., Sarosi I., Yan X.Q. et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(4): 1566-1571

26. Charopoulos I., Orme S., Giannoudis P.V. The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update. *expert opin drug Saf.* 2011; 10(2):205-17

27. Gillespie M.T. impact of cytokines and t lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9(2): 103

28. Tolar J., Teitelbaum S.L., Orchard P.J. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2004; 351 (27): 2839-2849

29. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007; 170(2): 427-435

30. Ross F.P., Teitelbaum S.L. Alphavbeta3 and macrophage colony- stimulating factor: partners in osteoclast biology. *Immunol Rev.* 2005; 208: 88-105

31. Blair H.C., Zaidi M., Schlesinger P.H. Mechanisms balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J.* 2002; 364(Pt 2): 329-341

32. Burstone M.S. Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. *J Histochem Cytochem.* 1959; 7(1): 39-41

33. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover: Part I: Biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005; 26(4): 97-122

34. Ek-Rylander B., Flores M., Wendel M. et al. Dephosphorylation of osteopontin and bone sialoprotein by osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. modulation of osteoclast adhesion in vitro. *J Biol Chem.* 1994; 269(21): 14853-14856

35. Murphy M.G., Cerchio K., Stoch S.A. et al. Effect of L-000845704, an alpha vbeta3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4): 2022-2028

36. Pérez-Castrillón J.L., Pinacho F., De Luis D. et al. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women. *J osteoporos.* 2010; 2010.pii: 401581

37. Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А., Матвейчук И.В. Структура и функция костной ткани в норме: в кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003; 524 с- гл. 2, с.56-76 [Denisov-nikol'skii' Yu.I., Doktorov A.A., Matvei' chuk I.V. Struktura i funktsiia kostnoi' tkani v norme: v kn.: Rukovodstvo po osteoporozu. Pod red. L.I.Benevolenskoi'. - M.: BINOM. LABORATORIIA ZNANII'. 2003; 524 S- GL. 2, S.56-76]

38. Hadjidakis D.J., Androulakis I.I. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1092: 385-396

39. Беневоленская Л.И., Насонов Е.А. Патогенез остеопороза: в кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003; - 524 с- гл. 3, с.77-104 [Benevolenskaia L.I., Nasonov E.A. patogenez osteoporoza: V kn.: Rukovodstvo po osteoporozu. Pod red. L.I.Benevolenskoi'. - M.: BINOM. LABORATORIIA ZNANII'. 2003; - 524 S- GL. 3, S.77-104]

40. Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз: руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа. 2010; 512 с [Kotel'nikov G.P., Bulgakova S.V. Osteoporoz: rukovodstvo. M.: GEOTAR- MEDIA. 2010; 512 S]

41. Hauge E.M., Qvesel D., Eriksen E.F. et al. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(9): 1575-1582

42. Eriksen E.F., Eghbali- Fatourehchi G.Z., Khosla S. Remodeling and vascular spaces in bone. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(1): 1-6

43. Khosla S., Westendorf J.J., Oursler M.J. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 421-428

44. Mohan S., Baylink D.J. Insulin- like growth factor system components and the coupling of bone formation to resorption. *Horm Res.* 1996; 45 Suppl 1: 59-62

45. Bonewald L.F., Mundy G.R. Role of transforming growth factor- beta in bone remodeling. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (250): 261-276

46. Zhao C., Irie N., Takada Y. et al. Bidirectional Ephrin B2-Eph B4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab.* 2006; 4(2): 111-121

47. Matsuo K., Irie N. Osteoclast- osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473(2): 201-209

48. Ryu J., Kim H.J., Chang E.J. et al. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast- osteoblast coupling. *Embo J.* 2006; 25(24): 5840-5851

49. Irie N., Takada Y., Watanabe Y. et al. Bidirectional signaling through ephrin A2- Eph A2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis. *J Biol Chem.* 2009; 284(21): 14637-14644

50. Martin T.J., Allan E.H., Ho P.W. et al. Communication between Ephrin B2 and Eph B4 within the osteoblast lineage. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 658: 51-60

51. Martin T.J., Gooi J.H., Sims N.F. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(1): 73-88

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.05.1014 г.

Принята в печать: 02.12.2014 г.