

Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий

(Обзор литературы)

Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

Bone remodeling as model of intercellular actions

N.N. Kartamysheva, O.V. Tchumakova

Ключевые слова: костное ремоделирование, костная резорбция, остеокласты, остеобласты, цитокины, остеокластный дифференцирующий фактор.

Костное ремоделирование – сложно регулируемый процесс, в основе которого лежит взаимодействие двух клеточных линий: остеобластов, обеспечивающих образование кости, и остеокластов, разрушающих костную ткань. В генезе образования и резорбции кости в физиологических и патологических условиях значительная роль принадлежит многогранным межклеточным взаимодействиям, опосредованным влиянием множества цитокинов и факторов роста, в частности интерлейкина-1 и членов семейства фактора некроза опухоли и его рецептора. Последние исследования генеза костного ремоделирования расширяют представление о механизмах костного повреждения, результатом которых, возможно, окажется выявление новых подходов к диагностике и лечению патологического процесса в кости, который является частой и серьезной клинической проблемой.

Bone remodeling is a complex regulated process consisting of intercellular action of two cell lines: osteoblasts providing bone formation and osteoclasts critical cells for bone resorption. Cytokines and growth factors particularly interleukin-1, members of TNF-superfamily and TNF-receptor superfamily play an important role in this process. Emerging data on the genesis of bone remodeling are redefining our understanding of the mechanisms of bone damage. New observations regarding maneuvers that downregulate such injurious bone responses may direct further studies that develop new diagnostic and therapeutic modalities.

Кость – сложная динамическая система, в которой постоянно и одновременно протекают процессы резорбции и формирования костной ткани – костного ремоделирования, имеющего в своей основе взаимодействие двух клеточных линий: остеобластов и остеокластов (рис. 1) [11].

Эти процессы реализуются путем активации **многогранных межклеточных событий**, включающих **регуляцию** посредством транскрипционных нуклеарных факторов (семейство NFκарра) **генов**, кодирующих медиаторы, способные регулировать метаболизм, образование и резорбцию кости, и их рецепторы [16]. Наиболее значимым эффектом медиаторов является их действие как **локальных аутокринных и паракринных факторов**, что обеспечивается совпадением условий стимуляции секреции цитокинов и усиления экспрессии рецепторов на клетках-мишенях [2, 4–6, 13].

Инициальное событие в костном ремоделировании – **увеличение остеокластной костной резорбции**, связанной с повышенной клеточной адгезией между остеокластными предшественниками и костномозговыми стромальными клетками или остеобластами [23].

Осевой клеточный процесс в патологической костной резорбции – остеокластная активность [21]. Костная резорбция – уникальная функция остеокластов, и антиостеопорозная терапия имеет целью воздействие именно на эти клетки. Остеокласты – специфические макрофагальные полинуклеары. Отвечая на интегрин-опосредованные сигналы, остеокласты образуют специализированную формацию, устанавливающую ограниченное микроокружение между ними и костью, где и происходит матричная деградация путем процесса, включающего протонный транспорт [24].

Центральную роль среди многих факторов, стимулирующих **чрезмерную остеокластную активность**, играют **цитокины**, такие, как **интерлейкин-1 (ИЛ) или фактор некроза опухоли α (ФНО-α)**, обладающие провоспалительными свойствами. Открыты новые представители семейства лигандов ФНО-рецепторов, а именно: **рецепторный активатор нуклеарного фактора карра β (RANK) и RANK-лиганд (RANKL)**. Их взаимодействия важны для дифференцировки остеокластов из гемопоэтических предшественников в физиологических и патологических условиях [21].

Цитокины ИЛ-6 типа также стимулируют остеокластное образование путем **активации гликопротеиновой рецепторной субъединицы gp130** на стромальных/остеобластных клетках, которая ведет к активации экспрессии рецепторного активатора лиганда нуклеарного фактора карра β . Увеличение gp130 повышает клеточный ответ на воздействия **ИЛ-6+s, ИЛ-6-r**, но уменьшает ответ на влияние онкостатина [15].

Важным фактором в активации остеокластов цитокинами является тесная **взаимосвязь** этих клеток с **остеобластами**, которые обладают способностью секретировать указанные медиаторы. Определенный интерес представляют результаты исследования, свидетельствующего **об отсутствии различий в цитокиновом профиле** (а именно: экспрессии ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-1 β , ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, 3 изоформ трансформирующего фактора роста- β – ТФР- β) остеобластов у больных с остеопорозом и у людей без признаков уменьшения костной массы [25].

Установленный факт, по-видимому, объясняется важностью не просто набора цитокинов в процессе костного ремоделирования, а **значением соотношения медиаторов и их ингибиторов, а также полиморфизмом генов**, способных регулировать метаболизм, образование и резорбцию кости – все процессы, которые определяют костную массу [16].

Так, интерлейкин-1 β – потенциальный регулятор костной резорбции и один из факторов, вовлеченных в патогенез остеопороза, ИЛ-1-рецепторный антагонист (ИЛ-1га) – ингибитор эффектов интерлейкина-1 β , влияние которого, следовательно, пропорционально соотношению ИЛ-1 β /ИЛ-1га. Обнаружен полиморфизм генов интерлейкина-1 β и ИЛ-1-рецепторного антагониста. При этом установлено, что лишь полиморфизм гена ИЛ-1-рецепторного антагониста (и только вариация A1A1/A3) имеет отношение к увеличению риска развития остеопороза [10]. Генетические вариации внутри ФНО-локусов или смежных генов также оказывают влияние на регуляцию костного метаболизма и являются фактором риска развития остеопороза у взрослых женщин [16]. Полиморфизм гена ТФР- β имеет отношение к костной минеральной плотности, предрасположенности к остеопорозу и ответу на лечение активным метаболитом витамина D [26]. Связи между полиморфизмом гена ИЛ-6 и костной плотностью бедра или позвоночника не обнаружено [22].

Ключевое значение в процессе увеличения остеокластной костной резорбции принадлежит дифференцировке остеобластов в ICAM1+субпопуляции, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии ICAM1. Эта дифференцировка происходит под влиянием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1, и играет важную роль в развитии остеопороза (рис. 1). В физиологических условиях большинство ICAM1+остеобластов задерживается в G0/G1-фазе. Такая регуляторная задержка клеточного цикла – важная детерминанта периода жизни и функционирования клеток в кости, необходимая для сохранения костного гомеостаза. Установлено, что остеобласты, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии ICAM1 (**ICAM1+остеобласты**), обладают способностью к повышенной адгезии моноцитов, являющихся предшественниками остеокластов, и продуцируют **осте-**

окластный дифференциальный фактор (ODF). При этом обнаружено, что анти-ODF-моноклональные антитела не ингибируют адгезию моноцитов к остеобластным клеткам, тогда как антитела к лимфоцитарному функциональному антигену (LFA-1), рецептору для ICAM1, блокируют этот процесс. Установленные факты позволяют предположить, что повышенная адгезия между остеокластными предшественниками и остеобластами **посредством взаимодействия LFA-1 с ICAM1** – предпосылка для эффективного функционирования мембран-связанного ODF в ходе остеокластного созревания [23].

Остеокластный дифференцирующий фактор, недавно клонированный член суперсемейства ФНО (остеопротегериновый лиганд) и макрофагальный колониестимулирующий фактор – конечные эффекторы сложной гормонально-цитокиновой регуляции остеокластного образования. Биологическая активность остеопротегеринового лиганда нейтрализуется посредством связывания с остеопротегерин(остеокластогенез)-ингибиторным фактором, членом ФНО-рецепторного суперсемейства, который также секретруется остеобластной клеточной линией. Биологическая важность этой системы подтверждается развитием у мышей выраженного остеопороза при блокировании остеопротегерин(остеокластогенез)-ингибиторного фактора и формированием остеопетроза при блокировании остеопротегеринового лиганда или суперэкспрессии остеопротегерин(остеокластогенез)-ингибиторного фактора. Таким образом, остеокластное образование зависит **от соотношения остеопротегеринового лиганда (остеокластного дифференцирующего фактора) и остеопротегерин(остеокластогенез)-ингибиторного фактора** в костно-мозговой среде, и нарушения в этом соотношении – возможная причина костного повреждения при многих метаболических заболеваниях, в том числе при эстрогеном дефиците и избытке глюкокортикоидов [8].

Глюкокортикостероиды (ГКС) – потенциальный регулятор костно-клеточного роста и дифференцировки. Их действие на скелет и окружающие ткани зависит от многих факторов, таких, как **доза, время экспозиции, разновидность**. Некоторые эффекты ГКС хорошо изучены, в частности регуляция кишечной абсорбции кальция и секреции парат-гормона. Другие эффекты имеют отношение к **клеточным взаимодействиям, происходящим в костной среде**. В исследованиях *in vitro* (в крысиной культуре и костно-мозговых стромальных клетках) установлено, что глюкокортикоиды могут способствовать остеобластной дифференцировке из мезенхимальных предшественников, увеличивать экспрессию зрелого остеобластного фенотипа, остеокальциновую секрецию. Однако механизмы, посредством которых ГКС влияют на костный метаболизм, еще неизвестны. Исследования последних лет позволяют утверждать, что в этот процесс может быть **вовлечена экспрессия цитокинов и факторов роста**. Действительно, **ГКС способны ингибировать синтез цитокинов**, таких, как интерлейкин-1, которые стимулируют костное ремоделирование. Более того, ГКС **уменьшают эффекты остеопротегеринов**, недавно клонированных членов семейства рецепторов ФНО- α . ГКС-индуциро-

ванная ингибция костно-резорбирующих цитокинов может быть объяснением терапевтической активности глюкокортикоидов при некоторых заболеваниях, таких, как ревматоидный артрит и миелома [3].

Однако широкое применение кортикостероидов для лечения ряда хронических заболеваний в последние годы обуславливает необходимость поиска новых подходов к решению проблемы предупреждения **осложнений** стероидной терапии. **Остеопенический синдром и его крайнее проявление – остеопороз – могут развиваться уже на ранних сроках от начала приема глюкокортикоидов**, утяжеляя течение основного заболевания и значительно ухудшая качество жизни пациентов. Патогенез стероид-индуцированного остеопороза, связанный с нарушением обмена кальция под влиянием глюкокортикоидов, достаточно хорошо изучен. Однако в свете исследований последних лет **костное ремоделирование в этих условиях** может рассматриваться как **модель универсального ответа организма на повреждение, в основе которого лежат многогранные клеточные взаимодействия, опосредованные влиянием множества медиаторов**, включенных как в положительные, так и в отрицательные петли повреждения, механизмы которых до конца не изучены. Одним из наиболее **значимых медиаторов, участвующих в этом процессе, является фактор некроза опухоли- α** и вышеописанные **представители его семейства**. Роль указанного цитокина остается во многом неясной. Однако установлено, что этот фактор продуцируется остеобластными клетками [18], стимулирует костную резорбцию в культуре и у мышей *in vivo*, увеличивает продукцию остеокластов в костном

мозге [9]. ФНО-стимулированный транскрипционный нуклеарный фактор может, в частности, опосредовать активность ФНО путем ингибирования транскрипции рецептора к витамину D и ретиноид-Х-рецептору в их родственных *cis*-регуляторных участках [7]. В единичных клинических исследованиях обнаружено повышение продукции ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками в крови у женщин с остеопорозом, характеризующимся высоким уровнем костного обмена [17]. Сопоставление этих данных с результатами исследований, свидетельствующих о подавлении костного формирования под влиянием кортикостероидов, которые уменьшают или увеличивают пролиферацию остеобластов в зависимости от состояния зрелости клеток [12], позволяет предположить, что **фактор некроза опухоли- α может быть одним из медиаторов, опосредующих эффекты глюкокортикоидов в процессе костного ремоделирования**.

В исследовании *in vitro* установлено, что **члены семейства интерлейкина-6**, такие, как **мышинный онкостатин, лейкоэмический ингибиторный фактор, кардиотрофин-1**, в отличие от самого интерлейкина-6, также, по-видимому, **играют важную роль в развитии остеопороза, вызванного избытком кортикостероидов**. Обнаружено, что онкостатин, лейкоэмический ингибиторный фактор и кардиотрофин-1 индуцируют остеокластную дифференцировку и активацию в этих условиях, но онкостатин стимулирует и активность остеобластных клеток [19].

Прочность и целостность кости зависит от баланса между костной резорбцией остеокластами и костным образованием остеобластами [20]. В процессе **формирования новой костной ткани** большое значение

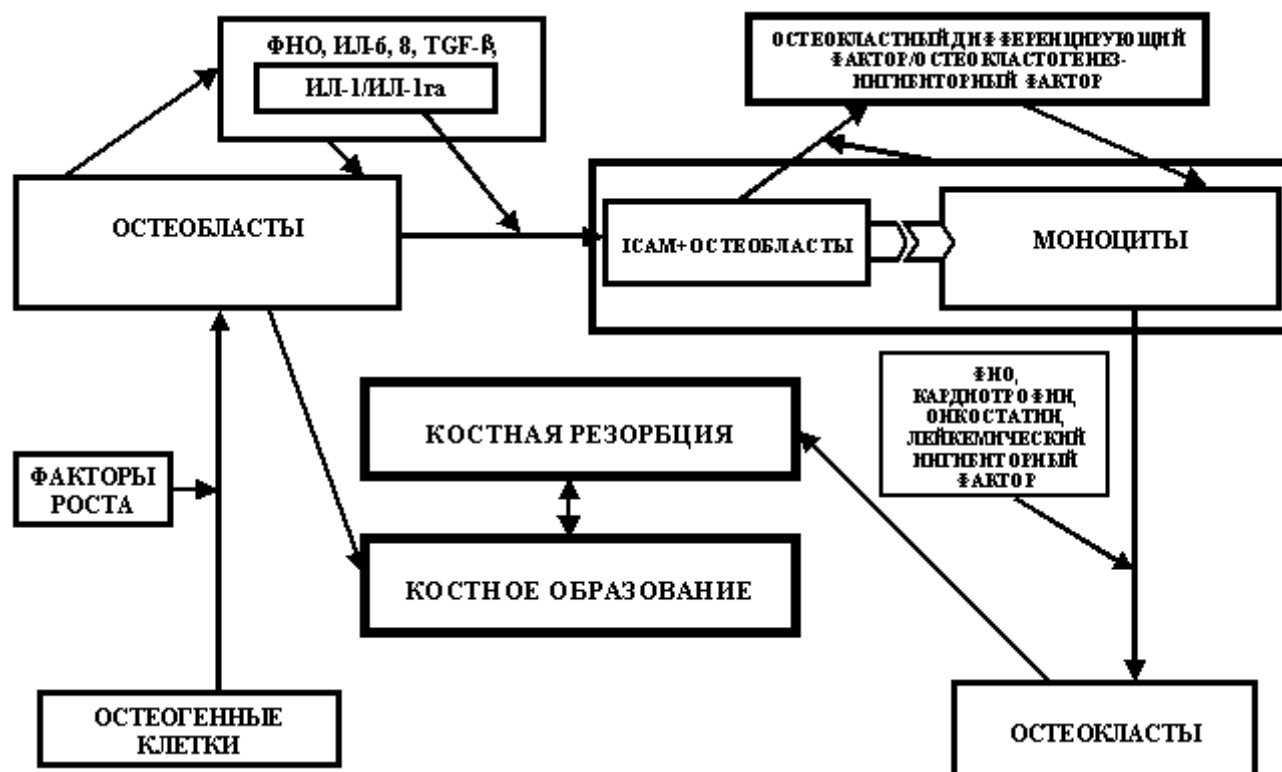


Рис. 1. Схема межклеточных взаимодействий в процессе костного ремоделирования: ФНО – фактор некроза опухоли; TGFβ – трансформирующий фактор роста β; ИЛ – интерлейкин; ИЛ-1га – антагонист рецептора ИЛ-1; ИСАМ – молекулы межклеточной адгезии

отводится **ростовым факторам** (трансформирующему фактору роста β , тромбоцитарному фактору роста, фибробластному фактору роста и пр.), которые являются **потенциальными митогенами остеобластных клеток**, однако **ни один** из них пока **не признан специфичным для костной ткани** [1].

С возрастом или в результате болезни баланс между костной резорбцией остеокластами и костным образованием остеобластами смещается в **сторону костной резорбции**, приводя к хрупкости кости и склонности к переломам. Исследования последних лет, касающиеся биологии остеобластов и остеокластов, открывают новые возможности для разработки способов терапии костных заболеваний. Широко изучаются и уже применяются в клинической практике для лечения остеопенического синдрома и остеопороза **препараты, которые ингибируют активность остеокластов** (кальцитонин, бисфосфонаты) [1, 14]. Гораздо меньше внимание уделяется **факторам, способствующим костному образованию**, например факторам роста или гормонам. Такая дополнительная терапия может быть эффективна при лечении пациентов, получающих ингибиторы костной резорбции [20]. Представление костного ремоделирования в физиологических и патологических условиях как **процесса, в основе которого лежат многогранные межклеточные взаимодействия**, обосновывает необходимость дальнейшего исследования этого **взаимодействия и роли опосредующих его медиаторов** с целью разработки **комплексного подхода к предупреждению и патогенетически обусловленной терапии патологического процесса в кости**, который является частой и серьезной клинической проблемой.

Рис. 1 отражает взаимодействие двух клеточных линий в процессе костного ремоделирования: остеобластов, обеспечивающих образование кости, и остеокластов, разрушающих костную ткань, с указанием значимых цитокинов и факторов роста, участвующих в костной резорбции и остеогенезе.

Литература

1. Лоренс Риггз Б., Држозеф Мелтон ЛШ. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Перевод с англ. под общей ред. д.м.н., проф. Е.А. Лепарского. БИНОМ. Невский диалект 2000; 558.
2. Ярилин АА. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7–14.
3. Benvenuti S, Brandi ML. Corticosteroid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. Clin Exp Rheumatol 2000 Jul–Aug; 18 (4 Suppl 20): S64–S66.
4. Corwin EJ. Understanding cytokines. Part II: Implications for nursing research and practice. Biol Res Nurs 2000 Jul; 2 (1): 41–48.
5. Corwin EJ. Understanding cytokines. Part I: Physiology and mechanism of action. Biol Res Nurs 2000 Jul; 2 (1): 30–40.
6. Duce P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science 2000 Sep 1; 289 (5484): 1501–1504.
7. Farmer PK, He X, Schmitz ML, Rubin J, Nanes MS. Inhibitory effect of NF-kappa β on 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ and retinoid X receptor function. Am J Physiol-Endocrinol-Metab. 2000 Jul; 279 (1): E213–E220.
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res 2000 Jan; 15 (1): 2–12.
9. Konig A, Mublbauer RC, Fleisch H. Tumor necrosis factor α and interleukin-1 stimulate bone resorption *in vivo* as measured by urinary [3 H] – tetracycline excretion from prelabelled mice. J Bone Miner Res 1988; 3: 621–627.
10. Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, Stenkjaer LL, Eriksen EF. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1 – receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1beta gene. J Bone Miner Res 2000 Mar; 15 (3): 402–414.
11. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000 Apr; 21 (2): 115–137.
12. Mc Culloch CAG, Tenenbaum HC. Dexamethasone induces proliferation and terminal differentiation of osteogenic cells in tissue culture. Anat Rec 1986; 215: 397–402.
13. Mundy GR. Pathogenesis of osteoporosis and challenges for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2000 Aug 31; 42 (3): 165–173.
14. Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. J Bone Miner Metab 2000; 18 (6): 350–352.
15. O'Brien CA, Lin S.C., Bellido T, Manolagas S.C. Expression levels of gp130 in bone marrow stromal cells determine the magnitude of osteoclastogenic signals generated by IL-6-type cytokines. J Cell Biochem 2000 Sep 14; 79 (4): 532–541.
16. Ota N, Hunt S.C., Nakajima T, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Shirai Y, Emi M. Linkage of human tumor necrosis factor- α to human osteoporosis by sib pair analysis. Genes Immunity 2000; 1 (4): 260–264.
17. Ralston SH, Russell RGG, Gowen M. Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1990; 5: 983–988.
18. Ricard D, Russell G, Gowen M. Oestradiol inhibits the release of tumor necrosis factor but not interleukin-6 from adult human osteoblasts *in vitro*. Osteoporosis Int 1992; 2: 94–102.
19. Richards CD, Langdon C, Deschamps P, Pennica D, Sbaughnessy SG. Stimulation of osteoclast differentiation *in vitro* by mouse oncostatin M, leukaemia inhibitory factor, cardiotrophin-1 and interleukin-6: synergy with dexamethasone. Cytokine 2000 Jun; 12 (6): 613–621.
20. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2000 Sep 1; 289 (5484): 1508–1514.
21. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. Arthritis Res 2000; 2 (6): 451–456.
22. Takacs I, Koller DL, Peacock M, Christian JC, Evans WE, Hui SL, Conneally PM, Johnston CC, Foroud T, Econs MJ. Sib pair linkage and association studies between bone mineral density and the interleukin-6 gene locus. Bone 2000 Jul; 27 (1): 169–173.
23. Tanaka Y, Maruo A, Fujii K, Nomi M, Nakamura T, Eto S, Minami Y. Intercellular adhesion molecule 1 discriminates functionally different populations of human osteoblasts: characteristic involvement of cell cycle regulators. J Bone Miner Res 2000 Oct; 15 (10): 1912–1923.
24. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000 Sep 1; 289 (5484): 1504–1508.
25. Walsh CA, Birch MA, Fraser WD, Ginty AF, Gallagher JA. Cytokine expression by cultured osteoblasts from patients with osteoporotic fractures. Int J Exp Pathol 2000 Apr; 81 (2): 159–163.
26. Yamada Y. Association of a Leu(10)–>Pro polymorphism of the transforming growth factor-beta1 with genetic susceptibility to osteoporosis and spinal osteoarthritis. Mech Ageing Dev 2000 Jul 31; 116 (2–3): 113–123.