

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 612.014.32:616.71-007.234.08

Н.В. Дедух, Д.М. Пошелок, С.В. Малышкина
МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ (обзор литературы)

ГУ «Інститут патології позвоночника і суглобов ім. проф. М.П. Ситенко НАМН України»

Дедух Н.В., Пошелок Д.М., Малышкина С.В. Моделирование и ремоделирование кости (обзор литературы) // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 107-111.

На основе анализа 31 источника литературы дана дефиниция понятия моделирование и ремоделирование кости. Описано 5 стадий клеточного ремоделирования и освещены молекулярные механизмы, принимающие участие в резорбции и костеобразовании.

Ключевые слова: моделирование и ремоделирование кости, механизмы.

Дедух Н.В., Пошелок Д.М., Малышкина С.В. Моделювання та ремоделювання кістки (огляд літератури) // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 107-111.

На основі аналізу 31 джерела літератури дана дефініція поняття моделювання та ремоделювання кістки. Описано 5 стадій клітинного ремоделювання і висвітлені молекулярні механізми, які беруть участь у резорбції та кісткоутворенні.

Ключові слова: моделювання та ремоделювання кістки, механізми.

Dedukh N.V., Poshelok D.M., Malyshkina S.V. Modeling and remodeling bone (review) // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 107-111.

On the basis of analysis of the 31 sources literature, it was described modeling and remodeling bone. We described the 5 stages of cell remodeling and molecular mechanisms resorption and bone formation.

Keywords: modeling and remodeling bone, mechanisms

Кость – это динамический орган, форма и структура которого изменяются в течение жизни [1]. Скелет человека выполняет важную функцию, связанную с поддержанием веса и устойчивости, защищает внутренние органы от повреждения, обеспечивает двигательный процесс в тесном взаимодействии с мышечной тканью. Кроме того, кость – первичное звено гемопоэза. Костная ткань также принимает участие в минеральном метаболизме и является важным компонентом иммунной системы.

Костная ткань представляет собой уникальный композит, состоящий из клеток, органического и минерального матрикса. Костеобразование осуществляется остеобластами. Остеобласты, замурованные в матрикс кости, превращаются в зрелую клетку – остеоцит, принимающую участие в обеспечении жизнедеятельности кости и минеральном обмене. В резорбции кости участвуют остеокласты, клетки не костного происхождения, предшественниками которых являются моноциты и макрофаги.

В жизненном цикле кости выделяют два процесса – моделирование и ремоделирование.

Моделирование кости. Формирование костей и их рост происходит благодаря процессу моделирования – это образование различных костей, составляющих скелет в соответствии с законом Вольфа [2]. Закон сформулирован следующим образом: «Вследствие изменения первоначальной формы и под действием продолжительных нагрузок, либо только под действием продолжительных нагрузок, согласно математическим законам изменяется внутренняя архитектура кости что, как вторичный эффект, приводит и к изменению внешней формы», то есть –

структура и форма костной ткани постоянно подстраивается под существующие функциональные нагрузки. При этом в процесс вовлекается оптимальное количество костной ткани, которое необходимо для построения костного органа, что предотвращает либо повышенное, либо недостаточное костеобразование.

В результате моделирования изменяются размеры, пропорции и ориентация кости. Моделирование кости осуществляется за счет периостального и эндостального костеобразования, зон роста. Моделирование, в отличие от ремоделирования, продолжается до 20 летнего возраста [3]. После этого возраста ведущую роль играет ремоделирование кости.

Ремоделирование кости – это основной процесс перестройки костной ткани у взрослых. Под ремоделированием кости понимается резорбция, осуществляемая остеокластами, сопровождающаяся костеобразованием с участием остеобластов. Эти два процесса синхронизированы во времени, способствуют формированию костных структур и обеспечивают структурную адаптацию кости к изменению функции. Ежегодно ремоделированию подвергается 2-10% скелета. В физиологических условиях процессы ремоделирования, протекающие в костной ткани, должны обеспечить как структурно-поддерживающую функцию скелета, репарацию микроразрывов, так и выполнение метаболической роли в минеральном гомеостазе. Выделяют несколько видов резорбции: клеточная (остеокластическая и остеопитарная) и неклеточная, связанная с аутолитическим распадом, и сосудистая. В данной статье представлена информация о костном ремоделировании, в

котором принимают участие остеокласты и остеобласты.

Костное ремоделирование происходит в локальных участках скелета и контролируется множеством локальных и системных факторов. Локальные факторы – это полипептидные факторы роста (инсулиноподобные факторы роста, трансформирующий фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и др.), цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы), другие факторы (простагландины и др.) [4].

Системная (гормональная) регуляция также имеет большое значение. Кроме трех основных гормонов – паратиреоидный гормон, глюкокортикоиды и кальцитонин, два из которых влияют на резорбцию, а кальцитонин выступает как стимулятор костеобразования, на костные клетки оказывают действие витамин Д, инсулин, гормон роста, эстрогены, андрогены, гормоны щитовидной железы [1]. Вышеуказанные факторы вызывают экспрессию специфических генов и индуцируют соответствующие определенные метаболические изменения.

Дифференцировка остеобластов происходит при участии целого ряда генов – Cbfa1 (связующий фактор альфа 1) или этот ген определяют также как RUNX2 (связующий транскрипционный фактор 2) генов, экспрессирующих остеопонтин, остеокальцин, а также ряд белковых факторов, перечисленных выше [5]. Важную функцию выполняет и паратормон, который связывается с рецепторами остеобластов и через сложную систему белковых факторов в клеточной сигнальной трансдукции – аденилатциклаза, фосфолипаза С влияют на цАМФ, протеинкиназы типа А и С, ионизированный кальций и диацилглицерин, что в целом приводит к стимуляции пролиферации остеобластов [4].

Процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько стадий [6, 7], при этом специфика структурной организации костной ткани накладывает свои особенности на процесс ремоделирования.

Цикл клеточного ремоделирования. Ремоделирование кости – комплексный процесс, основанный на координированной деятельности остеобластов, остеокластов и макрофагов. Ремоделирование включает следующие стадии: активация, резорбция, реверсия, формирование остеоида и его минерализация (рис. 1).

Стадия активации клеток-предшественников остеокластов и зрелых остеокластов опосредована остеобластами [3, 9, 10].

Прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL – RANK – OPG [3, 9, 11], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов. Рецепторы RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В) экспрессируются на поверхности клеток остеобластиче-

ского дифферона и стромальных клеток костного мозга, затем связываются с RANK-рецепторами (рецептор активатора ядерного фактора каппа-В) остеокластов или их клеток-предшественников (моноцитов/макрофагов). Это приводит к формированию и активации остеокластов [12, 13], что сопровождается каскадом внутриклеточных трансформаций. Остеопротегерин (OPG) ингибирует связывание рецептора RANKL с RANK и, таким образом, угнетает формирование остеокластов, а также снижает их функциональную активность.

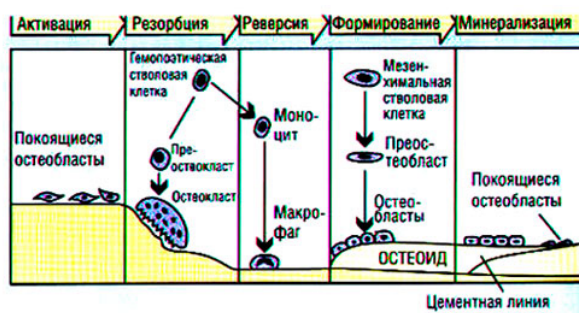


Рис. 1. Цикл ремоделирования кости по Raisz L.G. (1988) [8].

OPG экспрессируется клетками остеобластического дифферона, клетками стромы, эндотелиальными клетками и лимфоцитами [12, 13]. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в ремоделирование кости [14]. На этой стадии важная роль отводится и паратормону, который активирует остеобласты и их предшественники, стимулируя продукцию моноцит хемоаттрактантного белка-1, экспрессию рецепторов RANKL – индукторов остеокластогенеза и их активации, цитокинов.

Фаза резорбции. Резорбция кости осуществляется остеокластами. Формирование и активность остеокластов зависит от комплекса гормонов и цитокинов и др. факторов, которые активно изучаются. Контролируется этот процесс клетками остеобластического дифферона (см. выше). Остеокласты секретируют матриксные металлопротеиназы под влиянием эндокринных и механических сигналов, которые разрушают неминерализованный остеоид, располагающийся на поверхности костных трабекул [3]. Сигналы гибнущих остеоцитов способствуют активированию остеокластов и прикреплению их к поверхности кости гофрированной каямкой. Прикрепление остеокласта происходит при помощи рецепторов интегрина $\alpha_v\beta_3$, который связывается с коллагеном I типа, претерпевает конформационные изменения и выступает как индуктор, способствующий повышению уровня ионизированного кальция и pH, а также стимулирующий фосфорелирование по тирозину ряда протеинов, играющих важную роль в контакте остеокласта с внеклеточным матриксом [4].

В области прикрепления к поверхности кости остеокласта мембрана приобретает гофрированный вид, формируется «светлая зона», в которую поступают литические ферменты [1]. Функция остеокласта заключается в резорбции локального участка кости.

Стадия реверсии (восстановления). После остеокластической резорбции в лакунах присутствуют фрагменты разрушенного неутрализованного органического матрикса. Мононуклеарные клетки, формирующиеся из гемопоэтической стволовой клетки, удаляют эти остатки, подготавливая поверхность кости для последующего формирования остеобластами. Эти клетки были определены как макрофаги. В настоящее время доказано существование нескольких популяций макрофагов, которые экспрессируют щелочную фосфатазу [15], моноцит + макрофаг антитело-2 и F4/80, являющихся маркером клеток-предшественников остеокластов, которые определены как остеомаксы [16]. Остеомаксы – резидентные макрофаги, располагающиеся на эндостальной и периостальной поверхностях кости, на костных трабекулах, при этом эти клетки формируют подобие навеса над лакуной, заполненной остеобластами. Характерной особенностью остеомаксов является звездчатая форма [16]. В кости человека, эти клетки могут быть идентифицированы по экспрессии миелоидного маркера CD68. Они играют важную роль в развитии, гомеостазе и регенерации тканей [17].

Макрофаги экспрессируют металлопротеиназы разрушающие матрикс [18], остеопонтин, необходимый для минерализации остеоида [19]. На этом фоне продуцируются сигналы перехода от стадии резорбции к стадии формирования кости. В большинстве тканей макрофаги могут составлять от 10-до 15 %.

Стадия формирования кости. На этой стадии участок резорбции кости заполняется остеобластами. Природа сигналов, которые координируют этот процесс и направляют клетки, участвующие в формировании кости именно в локальные области резорбции, остается спорным. Известно, что ключевыми факторами, обеспечивающими движение клеток-предшественников в лакуну резорбции, являются инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста фибробластов бета и другие сигнальные факторы [20]. Предполагают, что имеются и другие факторы, принимающие участие в механизме активирования остеобластов. К ним относят растворимые молекулы сфингозина-1 фосфата, клеточно-заякоренный EphB4 и эфрин B2, экспрессируемые остеокластами [3]. Считают, что сфингозин 1-фосфат, секретлируемый остеокластами, индуцирует дифференцировку клеток-предшественников в остеобласты и их созревание.

Об остеогенном потенциале клеток, расположенных в резорбционной лакуне, свидетельствует экспрессия ими щелочной фосфатазы. При этом в клеточном составе резорбционной

лакуны на этой стадии не выявляется реакция на маркер моноцитов и макрофагов – моноцит+макрофаг антитело-2, являющегося маркером клеток-предшественников остеокластов. В лакуне резорбции активно протекает биосинтез коллагена 1 типа, протеогликанов, гликолизированных белков, матричного белка GLA, остеокальцина, склеростина и липидов, входящих в состав межклеточного вещества остеоида [3,30]. Скорость формирования остеоида и его объем в полости резорбции зависит от количества остеобластов, которые в ней располагаются.

В минерализации остеоида принимают участие матриксные везикулы, которые содержат щелочную фосфатазу, остеокальцин, кальций и др. В минерализованном матриксе зрелые остеобласты теряют способность экспрессировать склеростин, они окружены лакуной и превращаются в остеоциты.

Концепция ремоделирования. На основе знаний, полученных при изучении стадийности ремоделирования, разработана концепция ремоделирования. Согласно этой концепции, ремоделирование кости (резорбции и формирование) происходит локально, в отдельных участках костей которые называют "базисные многоклеточные единицы" (BMU), где появляется – комплекс клеток, включающий остеобласты, остеокласты, активные мезенхимальные клетки, а также капиллярные петли [21]. В норме в костной ткани имеет место четкая взаимосвязь и взаимозависимость процессов резорбции и восстановления. Новая костная ткань формируется лишь на тех участках, где имели место процессы резорбции.

Величина BMU у здоровых людей является постоянной по времени образования. С возрастом у человека изменяются следующие параметры: удлиняется время, требуемое на завершение образования одной единицы; уменьшается число новых BMU, которые формируются в единицу времени [7]. Это приводит к снижению интенсивности ремоделирования в физиологических условиях. Другая единица костного ремоделирования – это BRU, компонент перестраивающейся костной ткани. Суммарной активностью результатов ремоделирования является костная структурная единица (BSU) [1, 3, 30]. В случае компактной кости в качестве BSU выступает формирование вторичных остеонов. В губчатой кости BSU – замещение костной тканью полости резорбции занимает площадь 0,5-1 мм² [1]. Средняя скорость формирования новой костной ткани составляет около 1 мкм в день [6]. Время полного формирования BSU занимает от 3 до 5 мес.

Факторы, влияющие на ремоделирование. На ремоделирование влияют множество факторов. Этот процесс может происходить в ответ на нагрузку посредством механотрансдукции, процесса, за счет которого механические нагрузки преобразуются в биохимические сигналы клеток [22]. Воздействие на костные струк-

туры зависит от действующего фактора, продолжительности, величины и скорости нагрузки и осуществляется через тканевую жидкость. Циклически изменяющиеся нагрузки приводят к упругим деформациям кости и повышению давления во внутрикостных полостях, сосудистых каналах и каналикулах [23, 24]. Тканевая жидкость из областей высокого давления перемещается к области низкого давления, что способствует доставке питательных веществ к остецитам и удалению продуктов деградации.

В качестве механосенсоров рассматривают остециты, которые регулируют ремоделирование путем передачи сигналов в другие клетки с помощью сигнальных молекул или путем прямого контакта с клетками (клетками-предшественниками остеобластов, остеобластами) посредством цитоплазматических отростков [25]. Кроме того, остеогенные клетки-предшественники могут дифференцироваться в остеобласты или остеокласты также через механосенсоры в зависимости от интенсивности нагрузки.

При физической нагрузке цикл ремоделирования костной ткани смещается в сторону увеличения массы кости вследствие угнетения функции остеокластов и/или повышения активности остеобластов [26, 27]. Об этом свидетельствует увеличение в сыворотке крови уровня щелочной фосфатазы и остеокальцина, являющихся маркерами активности остеобластов [28].

На течение процесса «резорбция–костеобразование» в сторону повышения резорбции, влияет возраст пациента, образ жизни, вредные привычки (курение, алкоголь), гипокинезия, потребление кальция, белков, эндокринная и соматическая патологии, генетические факторы и множество других факторов.

Выявлено, что средне выраженные изменения локального рН или продолжительная гипоксия нарушают процессы ремоделирования кости в сторону повышения резорбции, в то время как умеренная кратковременная гипоксия стимулирует пролиферацию остеобластов и их биосинтетическую активность [29, 30].

В качестве фактора, повышающего костеобразование, выступает гипертермия. Клеточная линия остеобластов MG63 была подвержена действию температуры 42°C в течение 90 мин, а затем клетки были культивированы при 37°C в течение 24 часов. Анализ состояния рецептора RANKL и OPG показал, что в культивированных остеобластах снижается экспрессия RANKL рецепторов, активирующих остеокласты, но биосинтез OPG остеобластами соответствует норме [31]. Нарушение баланса между RANKL и OPG оказывает отрицательное влияние на процессы ремоделирования кости за счет ингибирования процесса резорбции.

Нарушение ремоделирования костной ткани может происходить при различных заболеваниях костной системы. Наиболее распространенным является остеопороз. Так, при остеопорозе,

вызванном длительным приемом глюкокортикоидов, костеобразование снижено, а резорбция повышена; при постменопаузальном остеопорозе костеобразование может быть в норме, однако резорбция значительно превышает этот показатель. При болезни Педжета выявлено, что костеобразование намного выше резорбции, а при остеопетрозе на фоне высокого костеобразования значительно снижены процессы резорбции [1]. Оба процесса – резорбция и костеобразование тесно связаны между собой. Дисбаланс этих процессов – усиление резорбции на фоне снижения костеобразования способствует снижению массы кости, что является фактором риска развития остеопении и остеопороза.

В целом, поиск факторов, нарушающих синхронный механизм ремоделирования, является актуальным направлением исследований, как в плане профилактики, так и лечения заболеваний костной системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: Монография / Акад. мед. наук. Украины; Под. ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворожняка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
2. Wolff J. The Law of Bone Remodeling / J. Wolff // Berlin Heidelberg New York: Springer, 1986.
3. Raggatt L.J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J. Raggatt, N.C. Partridge // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol.285. – P. 25103-25108.
4. Сагаловски С. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ремоделирования кости: новые концепции в лечении остеопороза / С. Сагаловски, М. Шерерг // Практикуючому лікарю. – 2011. – № 2. – С. 209-214.
5. Ziros P.G. RUNX2: of bone and stretch / P.G.Ziros, E.K.Basdra, A.G.Papavassilion // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 40, № 9. – P. 1659-1663.
6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease / H. Fleisch. – London: The Panthenon Publishing Group Inc., 1997. – 184 p.
7. Dempster D.W. Bone remodeling / D. Dempster // Disorders of bone and mineral metabolism. – New York: Raven Press, 1992. – P. 355-380.
8. Raisz L.G. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis / L.G. Raisz // N Engl J Med. – 1988. – Vol. 318, № 13. – P. 818-828.
9. Hofbauer L. Die role des RANK / RANKL / OPG-Signalweg in Knochenstoffwechsel // Fortbildung Osteologie / L. Hofbauer, T. Racher. – 2010. – Vol.3, № 5. – P. 118-121.
10. Jakob F. Pathophysiology of bone methabolism / F. Jakob, L. Seefried, R. Ebert // Internist. – 2008. – Vol.49, № 10. – P. 1159-1169.

11. Vega D. Clinical review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK / RANKL ligand / osteoprotegerin: clinical implications / D. Vega, N.M. Maalouf, K. Sakhaee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 12. – P. 4514-4521.
12. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis / P. Collin-Osdoby, L. Rothe et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 23. – P. 20659-20672.
13. Aubin J.E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption / J.E. Aubin, E. Bonnellye. // *Medscape Womens Health.* – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 5.
14. Сагаловски С. RANK-RANKL-OPG система и ремоделирование кости: новые подходы к лечению остеопороза / С. Сагаловски, М. Шенерт // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 146-153.
15. Alkaline phosphatase expression during monocyte differentiation. Overlapping markers as a link between monocytic cells, dendritic cells, osteoclasts and osteoblasts / D.E. Heinemann, H. Siggelkow, L.M. Ponce, et al // *Immunobiology* – 2000. – Vol. 202. – P. 68-81.
16. Kraal G. Macrophages in T and B cell compartments and other tissue macrophages recognized by monoclonal antibody MOMA-2 / G. Kraal, M. Rep, M. Janse // *Scand. J. Immunol.* – 1987. – Vol. 26. – P. 653-661.
17. Hume D.A. Differentiation and heterogeneity in the mononuclear phagocyte system // *Mucosal Immunology.* – 2008. – Vol. 1. – P. 432-441.
18. Newby A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability / A.C. Newby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 2108-2114.
19. Osteopontin is strongly expressed by alveolar macrophages in the lungs of acute respiratory distress syndrome / F. Takahashi, K. Takahashi, K. Shimizu et al. // *Lung.* – 2004. – Vol. 182. – P. 173-185.
20. TGF-B1 Induces Migration of Bone Mesenchymal Stem cells to Couple Bone Resorption and Formation / Y. Tang, X. Wu, W. Lei et al. // *Nature Medicine.* – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 757-765.
21. Frost H.M. Bone's mechanostat: a 2003 update. The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology / H.M. Frost // *Clin. Orthop.* – 2003. – Vol. 275, № 2. – P. 1081-1101.
22. Huang C. Mechanotransduction in bone repair and regeneration / C. Huang, O. Rei // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 3625-3632.
23. Лаврищева Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.
24. Бруско А.Г. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение / А.Г. Бруско, Г.В. Гайко. – Луганск: ЛГМУ, 2005. – 212 с.
25. Boning up on Wolff's Law: Mechanical regulation of the cells that make and maintain bone / Chen Jan-Hung, Chao Liu, Lidan You, C.A. Simmons // *Journal of Biomechanics.* – 2010. – Vol. 43. – P. 108-118.
26. El Haj A.J. Cellular responses to mechanical loading in vitro / A.J. El Haj, S.L. Minter, C.F. Rawlinson et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1990. – № 5. – P. 923-932.
27. Skerry T.M. Early strain related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading in vivo / T.M. Skerry, L. Bitensky, J. Chaayen et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1990. – Vol. 45. – P. 34-40.
28. Fiore C.E. The effect of muscle building exercise on forearm bone mineral content and osteoblast activity in drug-free and anaerobic steroids self-administering young men / C.E. Fiore, E. Cottine, C. Fargetta // *Bone Miner.* – 1991. – Vol. 13. – P. 77-83.
29. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption / T.R. Arnett, D.C. Gibbons, J.C. Utting et al. // *Journal of Cellular Physiology.* – 2003. – Vol. 196. – P. 2-8.
30. Левашов М.И. Физическая нагрузка и ремоделирование кости / М.И. Левашов // *Спортивная медицина.* – 2011. – № 1-2. – С. 47-54.
31. Meghji S. Osteoblasts respond to mild-heat stress by change in OPG/RANKL ratio / S. Meghji, A. Maddi, G. Vinayahah // *Amer. Soc. Bone Mineral Res.* – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 1155-1158.

Надійшла 03.12.2014 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін