

РОЛЬ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Результаты проведенных в последние годы исследований существенно расширили наши представления о патогенезе постменопаузального остеопороза. На данный момент на клеточном и молекулярном уровне доказана важная, а, может быть, даже и ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани при дефиците эстрогенов. Установлена стимулирующая роль в регуляции функции остеокластов двух цитокинов – макрофагального колоннестимулирующего фактора и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL). Кроме того, активность остеокластогенеза прямо зависит от продукции ряда цитокинов (TNF, IL–1, IL–6, IL–7, IL–17 и др.), которые получили название проостеокластогенных. Экспрессия вышеуказанных цитокинов находится под определенным контролем эстрогенов.

Ключевые слова: остеопороз, менопауза, эстрогены, иммунные факторы, цитокины.

Остеопороз (ОП) – широко распространенное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности, нарушением микроархитектоники костной ткани и повышением риска переломов. В структуре заболеваемости по социально–экономической и медицинской значимости ОП является ведущей патологией костно–мышечной системы. По данным 2010 г. прямые расходы на лечение переломов, обусловленных ОП, в 5 ведущих странах Европы (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) составили € 29 млрд. [12]. В этом же году число умерших вследствие остеопоротических переломов в Европейском Союзе достигло показателя € 43 тыс. В развитых странах с увеличением продолжительности жизни ОП становится, наряду с сердечно–сосудистыми и онкологическими заболеваниями, одной из главных причин потери здоровья и смерти как женщин, так и мужчин [12].

Самой распространенной формой заболевания является постменопаузальный ОП, удельный вес которого составляет до 80–85% среди всех видов ОП. До 40% женщин в постменопаузе страдают вышеуказанным заболеванием, и количество больных ОП, как ожидается, неуклонно будет расти в связи с увеличением удельного веса среди населения лиц старших возрастных групп [29]. Уже и сейчас наблюдается тенденция роста частоты переломов, ассоциированных с ОП. Статистический анализ показывает, что 40–50% женщин в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный ОП [5].

Главной причиной развития постменопаузального ОП является дефицит эстрогенов (Е) – основ-

ных гормональных регуляторов метаболизма костной ткани. При этом низкий их уровень является предиктором развития ОП [2, 23]. К настоящему времени получены неопровержимые доказательства [19] прямого влияния Е на функцию клеток костной ткани через присутствующие в остеобластах (ОБ), остеоцитах и остеокластах (ОК) эстрогеновые рецепторы (ER– α и ER– β). Протективная роль Е в отношении костной резорбции опосредуется их способностью через лиганд–рецепторные механизмы повышать функциональную активность ОБ и остеоцитов, а также ингибировать остеокластогенез и увеличивать апоптоз ОК [18, 19, 33].

Однако необходимо отметить, что механизмы, обуславливающие потерю костной массы при дефиците Е, не ограничиваются моделью прямых регулирующих воздействий данных гормонов на клетки костной ткани и являются значительно более сложными. Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили пересмотреть наши представления о механизмах развития постменопаузального ОП. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между иммунной системой и костной тканью и о существенной роли в патогенезе ОП иммунных механизмов [13].

Предположение об участии иммунных факторов в развитии постменопаузального ОП появилось давно. Основанием для этого явилась обнаруженная тесная взаимосвязь между иммунной и костной системами организма человека [28]. Как следствие, появилась новая область научных знаний – остеоиммунология, изучающая закономер-

ности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии [8]. Обе системы объединяет то, что остеобластогенез, остеокластогенез и образование иммунных клеток (моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) происходят в костном мозге, который является центральным органом иммунной системы и находится в тесном окружении костных структур [15]. Более того, важно подчеркнуть, что ОК имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение и представляют собой специализированные клетки иммунной системы в костной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью [25, 32]. В связи с этим их функция должна определенным образом зависеть от других иммунных факторов и подчиняться физиологическим закономерностям иммунной реактивности. В регуляции остеокластогенеза и активации иммунной системы участвуют одни и те же цитокины (интерлейкины-1, -6 (IL), фактор некроза опухоли и др.), а также общие для клеток обеих систем рецепторы, факторы транскрипции и сигнальные пути [25, 31]. Как выяснилось в последние годы, помимо обеспечения резорбции костной ткани, ОК также воздействуют на дифференцировку предшественников остеобластов (ОБ), регулируют транспортировку гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в кровь, принимают участие в иммунном ответе и секретируют цитокины, которые влияют на их собственные функции и функции других клеток в иммунных и воспалительных реакциях [24]. ОБ также участвуют в регуляции кроветворения и образования клеток иммунной системы благодаря способности продуцировать гранулоцитарный, макрофагальный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (G-CSF, M-CSF и GM-CSF), фактор стволовых клеток (SCF), IL-1, IL-6 и другие цитокины [27].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что ОК, как и другие клетки моноцитарно-макрофагального происхождения, а также ОБ должны быть участниками воспалительного процесса, в том числе являться клетками-мишенями для воздействия провоспалительных цитокинов. И в доказательство этому можно привести выявленные ассоциации между развитием ОП и наличием хронических воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, целиакия, болезнь Крона и др.), которые характеризуются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [21].

Помимо всего прочего, подтверждением общности двух систем организма, иммунной и кост-

ной, служит и то, что бисфосфонаты (алендроновая кислота), использующиеся для лечения ОП, оказывают стимулирующее действие на иммунную систему, а деносумаб (анти-RANKL моноклональные антитела) ингибирует не только костную резорбцию, но и иммунный ответ [31].

Кроме того, необходимо указать, что к общим факторам, участвующим в регуляции иммунной и костной систем, как хорошо известно, относятся E, а эстрогеновые рецепторы экспрессируются не только ОБ, остеоцитами и ОК, но и клетками иммунной системы – моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами [1, 4, 9]. Исходя из вышеизложенного, помимо прямого влияния E на процессы ремоделирования костной ткани, в частности на остеокластогенез, вышеуказанные гормоны могут также воздействовать на клетки костной системы опосредованно – через регуляцию иммунных факторов. Причем иммунный компонент в патогенезе постменопаузального ОП может быть ключевым [13].

Научные исследования последних лет демонстрируют центральную роль в регуляции дифференцировки и активации ОК двух цитокинов [3]. Для образования зрелых ОК обязательным (рис. 1) является воздействие на их предшественники макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL). M-CSF, связываясь со своим рецептором C-fms на предшественниках ОК, обуславливает передачу сигнала через MAP киназы и ERKs. Это является обязательным условием для ранней стадии дифференциации вышеуказанных клеток. Кроме того, что M-CSF является эффективным стимулятором экспрессии рецептора RANK и пролиферации ОК, он также регулирует апоптоз, повышая жизнеспособность данных клеток [26, 27]. RANKL, цитокин из суперсемейства фактора некроза опухолей (TNF), также связывается с соответствующим рецептором (RANK) на предшественниках или зрелых ОК [16]. Воздействие образующегося при этом комплекса RANKL-RANK на активность клеток осуществляется через сигнальные пути с участием NF- κ B, c-Fos, фосфолипазы C γ (PLC γ) и транскрипционного фактора NFATc1 (ядерный фактор активированных T-клеток c1) [26]. NFATc1 в конечном итоге приводит к повышенной экспрессии генов TRAP, катепсина K и других генов, необходимых для образования активных ОК и обеспечения их функции [32].

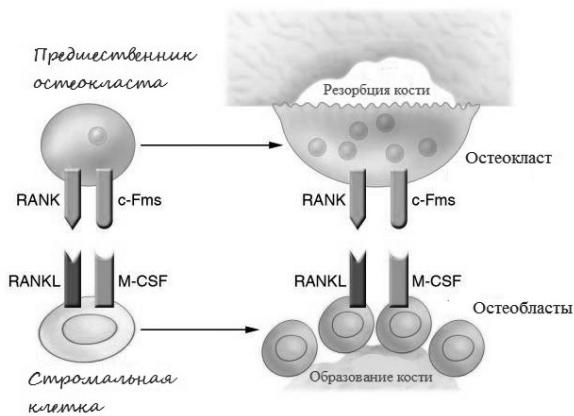


Рис. 1. Основные клетки и цитокины, ответственные за дифференцировку и регуляцию активности остеокластов в физиологических условиях (адаптировано по Weitzmann M.N., 2006 [37]).

Примечание: RANK – активатор рецептора ядерного фактора κB; RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; C-fms – специфический рецептор для M-CSF.

В физиологических условиях источником M-CSF и RANKL являются главным образом зрелые ОБ/остеоциты, в меньшей степени – предшественники ОБ, в том числе мезенхимальные стромальные клетки [20]. В связи с этим в норме именно эти клетки играют решающую роль в регуляции дифференцировки предшественников ОК и в обеспечении контроля активности уже зрелых ОК. Цитокиновой же системе RANKL–RANK–OPG отводят при этом ключевое значение во взаимодействиях ОБ и ОК и в остеокластогенезе [15].

В этой системе остеопротегерин (OPG), который также относится к цитокинам суперсемейства TNF, обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани и активации ОК, являясь растворимым «рецептором–ловушкой» для RANKL [27]. Причем, в физиологических условиях основными продуцентами OPG, так же, как и RANKL, являются ОБ и стромальные клетки. В итоге степень активации ОК определяется количественным соотношением продукции молекул RANKL и OPG. При этом известно, что Е обладают способностью угнетать продукцию RANKL и M-CSF, а также стимулировать синтез OPG [27].

Следует отметить, что система RANKL/RANK сигнализации играет важную роль в физиологических процессах и в других тканях организма человека [6]. Так, рецептор RANK обнаружен не только в остеокластах, но и в эпителиальных

клетках молочной железы, тканях ряда опухолей и т.д. Недавно установлена роль системы цитокинов RANKL и RANK, которые экспрессируются и в центральной нервной системе, в физиологической терморегуляции у женщин и повышении температуры тела при воспалительных процессах [7].

Доказано, что RANKL–RANK–OPG сигнализация участвует и в развитии эффекторных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [27]. Важно отметить, что RANKL был открыт в 1997 году одновременно несколькими группами ученых, в том числе иммунологами, которые осуществляли поиск новых лигандов активированных Т–клеток [36]. Сейчас уже известно, что наряду с клетками остеобластной линии источниками RANKL являются также Т– и В–лимфоциты, моноциты, макрофаги. В связи с этим высокие показатели экспрессии вышеуказанного цитокина выявлены в лимфатических узлах и тимусе [6]. Свойство иммунных клеток экспрессировать RANKL также в определенной степени находится под контролем Е. Поэтому недостаточная выработка данных гормонов может сопровождаться увеличением концентраций молекул RANKL за счет активации клеток иммунной системы. По всей видимости, повышение синтеза RANKL иммунными клетками при дефиците Е является одним из механизмов в патогенезе постменопаузального ОП [37].

Кроме того, недостаточность Е, обуславливающая активацию иммунных клеток, способствует увеличению продукции не только RANKL, но и других провоспалительных цитокинов, что представляется даже более важным для увеличения активности ОК и индуцирования резорбции костной ткани. Еще в 1980–х годах различными исследователями было показано, что дифференцировка и активность остеокластов регулируется с помощью различных цитокинов. Результаты многочисленных научных работ, проведенных в экспериментах *in vitro* и на моделях животных, продемонстрировали, что интерлейкины–1, –6, –7, TNF, M-CSF и ряд других цитокинов моноцитов/макрофагов способны усиливать остеокластогенез и потенцировать резорбцию костной ткани [14]. Так, в частности, для TNF определено, что он является мощным фактором, влияющим на процессы ремоделирования костной ткани за счет подавления функции ОБ и стимуляции ОК [32]. Ингибция остеобластогенеза данным цитокином осуществляется путем увеличения экспрессии гликопротеина Dickkopf–1, который угнетает диф-

ференцировку ОБ. TNF также является мощным проапоптотическим фактором для ОБ [27]. Стимуляция же остеокластогенеза происходит благодаря взаимодействию TNF с p55 субъединицей рецептора TNF (TNFp55r). После связывания с этим рецептором TNF оказывает несколько эффектов, которые способствуют усилению резорбции костной ткани, в том числе путем стимуляции экспрессии RANKL стромальными клетками и рецептора c-Fms на ОК. IL-1 и IL-6 также являются сильными стимуляторами активности ОК, в том числе способствуя увеличению выработки RANKL и отдельных простагландинов, которые обладают резорбтивным эффектом на костную ткань [26]. Важно отметить, что TNF и IL-1 могут как напрямую оказывать потенцирующее воздействие на остеокластогенез, так и опосредованно – путем индукции синтеза IL-6 [14]. Таким образом, TNF, IL-1 и IL-6 играют важнейшую роль в усилении дифференцировки остеокластов и индукции остеопоротических изменений. В связи с этим они получили название проостеокластогенных цитокинов.

Что касается роли E, то установлено, что они подавляют экспрессию проостеокластогенных цитокинов и тем самым осуществляют свой защитный эффект в отношении развития остеопороза. Было обнаружено, что E снижают продукцию TNF, IL-1 и IL-6 клетками моноцитарно-макрофагального происхождения, а также ОБ и мезенхимальными стромальными клетками [14].

Последнее десятилетие в изучении иммунных основ развития постменопаузального ОП ознаменовалось открытием того, что E являются важными регуляторами T-лимфоцитов, функция которых выходит за пределы общеизвестных иммунных реакций и распространяется также и на процессы ремоделирования костной ткани. Установлено, что женщины с постменопаузальным ОП имеют более высокую активность T-клеток и определенные нарушения иммунного статуса по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возрастного периода жизни [10, 17]. Причем, E способны подавлять продукцию ими RANKL, TNF, IL-1 и IL-6 благодаря как прямому влиянию на T-клетки, так и опосредованно через ингибирование IL-7 и стимуляцию трансформирующего фактора роста β – TGF- β [10, 37]. IL-7 относится к факторам роста гемопоэтических клеток и является мощным стимулятором пролиферации и дифференцировки T-лимфоцитов в костном мозге и тимусе. В отличие от IL-7 ростовой фактор TGF- β обладает обратным супрессивным эффек-

том по отношению к T лимфоцитам. Дефицит E сопровождается увеличением продукции IL-7 и снижением – TGF- β , что сопряжено с чрезмерной активацией T лимфоцитов и повышенным синтезом ими проостеокластогенного цитокина TNF.

В течение последних лет появились убедительные данные о важной роли в патогенезе постменопаузального ОП IL-17. Данный цитокин является мощным провоспалительным цитокином, который в большом количестве продуцируется выявленной в 2005 году новой популяцией T хелперов – Th17. К настоящему времени доказана роль Th17 в развитии хронического воспаления, аутоиммунной патологии. На модели ревматоидного артрита было продемонстрировано, что IL-17 вызывает увеличение экспрессии различных провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления эпителиальными, эндотелиальными и стромальными клетками, в том числе потенцирует активацию секреции TNF, IL-1, IL-6, IL-8, простагландина E2 [34]. Кроме того, было установлено, что IL-17 является мощным индуктором RANKL [22]. В 2012 г. Tuagi A.M. и соавт., 2012 [11] представили результаты экспериментальных исследований на моделях у мышей и в культурах тканей и показали, что дефицит E приводит к увеличению пролиферативной активности клеток Th17. В результате этого происходит повышение продукции IL-17, который в свою очередь индуцирует потерю костной ткани за счет усиления синтеза проостеокластогенных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-6 и RANKL.

Таким образом, результаты проведенных в последние годы исследований существенно расширили наши представления о патогенезе постменопаузального ОП. На данный момент на клеточном и молекулярном уровне доказана важная, а, может быть, даже и ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани при дефиците E. С одной стороны, накопленные к настоящему времени данные имеют важную научную ценность и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в области остеоиммунологии для более глубокого изучения механизмов регуляции костного ремоделирования иммунными факторами. С другой стороны, уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки для использования результатов научных изысканий с целью разработки новых подходов к профилактике и терапии, в том числе исходя из того, что ОП у женщин в постменопаузальном периоде может быть хроническим воспалительным заболеванием [30, 35].

Литература

1. Илловайская И.А., Михайлова Д.С., Репина Е.А. и др. Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщины // Иммунология. – 2011. – №2. – С. 109–112.
2. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №2. – С. 40–47.
3. Asagiri M., Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation // Bone. – 2007. – №2. – P. 251–264.
4. Bonds R.S., Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – №1. – P. 92–99.
5. Barlow D.H., Bouchard P., Brandi M.L. et al. Bone fractures after menopause // Hum. Reprod. Update. – 2010. – №6. – P. 761–773.
6. Boyce B.F., Xing L. Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin // Arthritis Res. Ther. – 2007. – №9, Suppl 1.
7. Hanada R., Leibbrandt A., Hanada T. et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK // Nature. – 2009. – №462. – P. 505–509.
8. Del Fattore A., Teti A. The tight relationship between osteoclasts and the immune system // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2012. – №3. – P. 181–187.
9. Giannoni E., Guignard L., Reymond M.K. et al. Estradiol and Progesterone Strongly Inhibit the Innate Immune Response of Mononuclear Cells in Newborns // Infect. Immun. – 2011. – №7. – P. 2690–2698.
10. D'Amelio P., Grimaldi A., Di Bella S. et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis // Bone. – 2008. – №1. – P. 92–100.
11. Tyagi A.M., Srivastava K., Mansoori M.N. et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis // PLoS One. – 2012. – V.7(9). – Article e44552.
12. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. – 2013. – №1. – P. 23–57.
13. Faienza M.F., Ventura A., Cavallo L. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells // Clinical and Developmental Immunology. – 2013. – V.13. – ID 575936. – 6 p.
14. Feng X., McDonald J.M. Disorders of bone remodeling // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – №6. – P. 121–145.
15. Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis // Arthritis Res. Ther. – 2011. – №5. – P. 242.
16. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // Blood. – 2012. – №3. – P. 651–665.
17. Breuil V., Ticchioni M., Testa J. et al. Immune changes in post menopausal osteoporosis: the Immunus study // Osteoporosis International. – 2010. – №5. – P. 805–814.
18. Kondoh S., Imai Y. Estrogen actions on osteocytes // Clin. Calcium. – 2012. – №5. – P. 721–726.
19. Krum S.A. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone // J. Cell. Biochem. – 2011. – №2. – P. 401–408.
20. Kuroda Y., Matsuo K. Molecular mechanisms of triggering, amplifying and targeting RANK signaling in osteoclasts // World J. Orthop. – 2012. – №11. – P. 167–174.

Полный список литературы
находится в редакции

РОЛЬ ІМУННИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Поворознюк В.В., Резніченко Н.А.,
Майлян Е.А.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.
Чеботарьова» НАМН України,
Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького

Резюме. Результати проведених в останні роки досліджень істотно розширили наші уявлення про патогенез постменопаузального остеопорозу. На даний момент на клітинному й молекулярному рівні доведена важлива, а, можливо, й ключова роль імунних факторів у розвитку остеопоротичних порушень кісткової тканини при дефіциті естрогенів. Встановлено стимулюючу роль у регуляції функції остеокластів двох цитокінів – макрофагального колонієстимулюючого фактора та ліганда активатора рецептора ядерного чинника κВ (RANKL). Крім того, активність остеокластогенезу прямо залежить від продукції ряду цитокінів (TNF, IL-1, IL-6 та ін.), які отримали назву проостеокластогенних. Експресія вищевказаних цитокінів знаходиться під певним контролем естрогенів.

Ключові слова: остеопороз, менопауза, естрогени, імунні фактори, цитокіни.

ROLE OF IMMUNE FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF POST MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A.,
Maylyan E.A.

Gerontology institute of D.F. Chebotarev
of Ukrainian NAMS,
Donetsk national medical university
of M. Gorkiy

Summary. Results of the recent research significantly expanded our idea as to pathogenesis of post menopausal osteoporosis. At present, on a cellular and molecular scale it is proved important and the dominant role of immune factors in the development of osteoporotic violations of bone tissue is likely to be caused by the estrogens deficiency. Recent research showed, that the dominant role in a regulation of osteoclasts differentiation and activation was given to the two cytokines – a macrophage colony stimulating factor (M-CSF) and a receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). Besides, osteoclastogenesis activity directly depends on the production of a number of cytokines (TNF, IL-1, IL-6) called the proosteoclastogenous. The exposure of the above cytokine is under particular monitoring of an estrogens.

Keywords: osteoporosis, menopause, estrogens, immune factors, cytokines.