

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРЯМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭСТРОГЕНАМИ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

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.** К настоящему времени доказана важная роль эстрогенов в регуляции метаболизма костной ткани. Получены неопровержимые доказательства прямого влияния эстрогенов на функцию клеток костной ткани через эстрогенные рецепторы. В результате связывания со своими рецепторами эстрогены способны активировать в остеобластах и остеокластах десятки генов. Результатом является повышение функциональной активности остеобластов и остеоцитов, а также увеличение апоптоза остеокластов и ингибция остеокластогенеза. Эти свойства эстрогенов в конечном итоге и предопределяют их протективную роль в отношении костной резорбции.

**Ключевые слова:** менопауза, эстрогены, эстрогенные рецепторы, остеобласты, остеокласты, остеопороз.

Остеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ОП вышел по значимости на четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и диабета.

По этиологии ОП является многофакторным заболеванием и подразделяется на первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический) и вторичный [13]. Причины развития последнего достаточно разнообразны, среди них заболевания эндокринной и пищеварительной систем, ревматические заболевания. Кроме того, вторичный ОП инициируется длительным приемом ряда лекарственных средств (кортикостероиды, иммунодепрессанты, тиреоидные гормоны и др.). В структуре заболеваемости наиболее распространенным является первичный ОП. Подавляющее большинство больных (до 80%), страдающих первичным ОП, составляют женщины постменопаузального периода [3]. Около 40% женщин в постменопаузе имеют ОП, и, как ожидается, этот показатель неуклонно будет расти [29]. Чаще всего ОП проявляется переломами бедра, тел позвонков, дистального отдела предплечья. Из них наиболее актуальными являются пе-

реломы бедра, которые считаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [33]. По данным эпидемиологических исследований в возрасте 50 лет риск переломов бедра у женщин составляет от 7% в Австралии до 30% в Европе. При этом 40-50% женщин в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный ОП [5].

Основной причиной развития ОП у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов [21]. Еще в 1940 г. Fuller Albright [28] с коллегами описал постменопаузальный ОП и предположил, что развитие данного заболевания обусловлено дефицитом эстрогенов (Е). В последующем благодаря многочисленным клиническим наблюдениям и экспериментальным исследованиям эта гипотеза нашла научное подтверждение. Теперь нет сомнений в том, что Е играют важную роль в процессе ремоделирования костной ткани и низкий их уровень является предиктором развития ОП [4]. Однако необходимо отметить, что за последние годы произошло существенное изменение нашего понимания того, каким образом Е участвуют в процессе костеобразования и вследствие каких механизмов их недостаток усиливает резорбцию костной ткани. В связи с этим, целью работы явился анализ имеющихся научных данных о роли Е в ремоделировании костной ткани.

Эстрогены – это общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом

яичников у женщин [2]. Из различных биологических жидкостей организма человека выделено более 30 видов Е, наиболее значимыми из которых являются эстрадиол (17- $\beta$ -эстрадиол,  $E_2$ ), эстрон ( $E_1$ ) и эстриол ( $E_3$ ). Интенсивность продукции Е в женском организме изменяется в зависимости от фазы менструального цикла и существенно угасает в постменопаузальный период. Е, основным из которых является эстрадиол (в последующем будет обозначаться общим термином «эстрогены» – Е), представляют собой мультифункциональные гормоны, оказывающие многогранное и выраженное воздействие на различные органы и системы организма человека. Регуляция вышеуказанными гормонами различных клеток-мишеней осуществляется опосредовано через внутриклеточные эстрогеновые рецепторы двух типов – альфа (ER- $\alpha$ ) и бета (ER- $\beta$ ), открытие которых сыграло важную роль в нашем понимании того, как Е оказывают различные физиологические, порой противоположные эффекты.

ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  относят к суперсемейству нуклеарных рецепторов, в группу которых включают также андрогеновые, прогестинные, глюко- и минералокортикоидные рецепторы и др. [22]. Согласно концепции ядерной локализации [14] стероидные гормоны, в том числе эстрогеновые, преимущественно располагаются в клеточном ядре. Эффекты данных рецепторов осуществляются путем образования гормон-рецепторных комплексов, которые активируют гены-мишени и инициируют процессы транскрипции соответствующих факторов. Благодаря нуклеарным рецепторам происходит регуляция важных биологических процессов, в том числе нормального развития различных органов и обеспечение ими соответствующих функций.

Значительно меньшее количество эстрогеновых рецепторов локализовано вне клеточного ядра – в цитоплазме и плазматической мембране клеток. Их биологическая роль также существенна. Именно с ними связывают быструю передачу сигналов внутрь клетки и развитие немедленных эффектов гормонов [19]. Мембранные ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  рецепторы обнаружены и на клетках костной ткани. Считается, что быстрая сигнализация через данные рецепторы влияет на многие аспекты клеточной биологии кости, в том числе путем увеличения жизнеспособности ОБ и стимуляции их дифференцировки [15].

Эстрогеновые рецепторы выявлены в клетках органов мочеполовой системы (яичники, матка,

влагалище, молочные железы, яички и др.), благодаря чему Е, оказывая влияние на женские половые органы, обеспечивают репродуктивную функцию женщины. Помимо главенствующей роли вышеуказанных гормонов в развитии половых признаков и поддержании детородной функции женщины, Е также, напрямую или опосредованно, участвуют и во многих других физиологических и патофизиологических процессах [12]. Эти эффекты обусловлены наличием рецепторов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  в костной, жировой тканях, печени, легких, коже, поджелудочной железе, почках, кишечнике, мочевом пузыре, гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, коре головного мозга, мозжечке и т.д. [39].

В связи с этим от продукции Е зависят углеводный, липидный и минеральный обмены, гормональный статус [23, 31, 34, 37]. Е влияют на процессы кроветворения и свертывания крови, кровяное давление, обладают антисклеротическим действием [2]. Установленное участие Е в регуляции врожденного [8] и адаптивного [1] иммунитета обеспечивается наличием вышеуказанных рецепторов в центральных органах иммунной системы (костном мозге и тимусе) и иммунокомпетентных клетках (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). Наряду с широкой представленностью ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  в различных, возможно, даже всех тканях организма человека, тем не менее, их экспрессия наиболее выражена в репродуктивных органах [40].

Исходя из вышеизложенного, становятся объяснимыми выявленные ассоциации между нарушением продукции Е, в частности снижением их уровней, и развитием патофизиологических процессов, формированием широкого спектра заболеваний. Основными из них являются ОП, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, эндокринные расстройства, сахарный диабет, аутоиммунная патология, метаболический синдром.

С одной стороны, накопленные научные данные демонстрируют важную роль Е в обеспечении процессов ремоделирования костной ткани. С другой стороны, известно, что мишенями эффектов Е являются не только клетки кости, но и клетки других органов и систем организма человека. В связи с этим правомочно предположить, что механизмы обеспечения метаболизма костной ткани Е включают как прямую регуляцию ими активности остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), так и опосредованно через их участие в обеспечении гормонального и иммунного статуса, обмена

кальция и т.д., т.е. благодаря их эффектам в регуляции клеток других органов и систем организма.

К настоящему времени доказана важная роль E в регуляции метаболизма костной ткани путем непосредственного связывания их с рецепторами ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  в клетках кости. В 2001 году Sharyn Bord и соавт. [11] в своем исследовании при помощи иммуногистохимического анализа выявили присутствие эстрогенных рецепторов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  как в ОБ, так и ОК. При этом они показали, что ER- $\alpha$  преимущественно экспрессируется в кортикальном слое, тогда как для ER- $\beta$  установлены более высокие уровни экспрессии в губчатом веществе кости.

Krum S.A. [18] в обзорной работе представила свои результаты и провела анализ имеющихся данных о прямых транскрипционных мишенях E в костных клетках. Путем лиганд-рецепторных механизмов E способны активировать в ОБ десятки генов, которые детерминируют факторы, участвующие в регуляции пролиферации и дифференцировки как вышеуказанных клеток, так и ОК. Связывание E с соответствующими рецепторами приводит к повышенному синтезу ОБ молекул FasL, щелочной фосфатазы, Vcl-2, OPG, Rbbp-1, BMP-2, IGFBP-4, ER- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 3.

Считается, что вышеуказанные факторы обладают антирезорбтивными эффектами. Так, показано, что экспрессируемый ОБ FAS-лиганд в конечном итоге индуцирует апоптоз ОК [7, 9]. Щелочная фосфатаза является маркером ранней дифференцировки ОБ и играет важную роль в минерализации кости. Кроме того, предполагается, что активация ОБ зависит от уровней ретинобластома-связывающего белка 1 (Rbbp-1), в усилении продукции которого главную роль играют E [10]. Выявленные стимулирующие свойства костного морфогенного белка (BMP) в отношении ОБ уже позволяют проводить эксперименты на животных и использовать назначение его рекомбинантной формы для усиления костеобразования и предотвращения ОП [30]. IGFBP-4 (белок 4 типа, связывающий инсулиноподобные факторы роста) является важным функциональным промотором ОБ человека [38]. Индукция E антиапоптозных белков Vcl-xL и Vcl-2 предотвращает запрограммированную гибель ОБ и остеоцитов [35]. Остеопротегерин (OPG), являясь ловушкой для молекул RANK, снижает интенсивность взаимодействий RANK-RANKL и за счет этого предупреждает активацию ОК [26]. Трансформирующий ростовой фактор бета

3 (TGF- $\beta$ 3), синтез которого увеличивается под воздействием E, также предотвращает костную резорбцию путем ингибции дифференцировки ОК [27].

Rudnik V. и соавт. [20] продемонстрировали способность E через активацию рецептора ER- $\alpha$  повышать продукцию ОБ как щелочной фосфатазы, так и инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), коллагена I типа, остеокальцина, которые непосредственно отражают активность костеобразования.

Воздействие E на эстрогеновые рецепторы ОК приводит к снижению синтеза тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP), рецептора к интерлейкину-1 (IL-1RI), катепсинов K, B, L [18]. Все эти молекулы играют важную роль в обеспечении резорбции костной ткани, усилении дифференцировки и увеличении активности ОК. Так, из описанных к настоящему времени типов катепсина (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X, W) в семействе цистеиновых протеаз катепсин K является основным протеолитическим ферментом ОК, участвующим в процессе деградации коллагенового матрикса кости. Фактически, этот белок, синтезируемый в наибольшем количестве активными ОК, играет ключевую роль в процессе резорбции костной ткани [24]. Рецептор IL-1 типа I (IL-1RI), который является мишенью провоспалительного цитокина интерлейкина-1 и ингибируется E, играет важную роль в процессах костеобразования в норме и при патологии, индуцируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани [16].

Таким образом, к настоящему времени получены неопровержимые доказательства прямого влияния E на функцию клеток костной ткани через эстрогенные рецепторы. Однако, несмотря на полученные данные, тем не менее, до сих пор мы не имеем полноценного комплексного понимания сложных механизмов, посредством которых E в целом, и эстрадиол, эстриол и эстрон в частности, регулируют функции клеток мишеней, в том числе остеобластов, остеоцитов и остеокластов. Нет окончательного представления о сочетании классического и неклассического путей активации транскрипции эстрогенными рецепторами, а также негеномных эффектов E. Остаются недостаточно изученными вопросы сочетанности эффектов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ , а также их взаимовлияния и взаимодействия с рецепторами других гормонов и факторов роста и т.д. [6]. Важно учитывать и то, что часть наших знаний

базируется на результатах экспериментов, проведенных с использованием лабораторных животных и пока неподтвержденных исследованиями у человека. А ведь мы должны учитывать то, что ни одна модель, полученная на животных, не способна однозначно имитировать механизмы ОП у человека [32].

Но вместе с тем очевидно, что через лиганд-рецепторные механизмы Е, с одной стороны, способны повышать функциональную активность ОБ и остеоцитов, а с другой – ингибировать остеокластогенез, увеличивать апоптоз ОК [17, 18, 36]. Эти свойства Е в конечном итоге и определяют их протективную роль в отношении костной резорбции. Знание механизмов активации эстрогенных рецепторов и потенцируемых ими эффектов дает возможность поиска новых синтетических лигандов к вышеуказанным рецепторам, которые позволят заменить природные Е, достичь высокой эффективности благоприятного воздействия на метаболизм костной ткани и при этом минимизировать частоту и выраженность побочных эффектов [25].

### Литература

1. *Илловойская 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. *Захурдаева Л.Д.* Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2010. – №8. – С. 41–45.
3. *Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В.* Инволюционный остеоартроз и остеопороз – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 724 с.
4. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Менопауза и остеопороз // *Репродуктивная эндокринология*. – 2012. – №2. – С. 40–47.
5. *Barlow D.H., Bouchard P., Brandi M.L. et al.* Bone fractures after menopause // *Hum. Reprod. Update*. – 2010. – №6. – P. 761–773.
6. *Centrella M., McCarthy T.L.* Estrogen receptor dependent gene expression by osteoblasts – direct, indirect, circumspet, and speculative effects // *Steroids*. – 2012. – №3. – P. 174–184.
7. *Garcia A.J., Tom C., Guemes M. et al.* ER $\alpha$  signaling regulates MMP3 expression to induce FasL cleavage and osteoclast apoptosis // *J. Bone Miner. Res.* – 2013. – №2. – P. 283–290.
8. *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.
9. *Krum S.A., Miranda-Carboni G.A., Hauschka P.V. et al.* Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival // *EMBO J.* – 2008. – №3. – P. 335–345.
10. *Monroe D.G., Secreto F.J., Hawse J.R. et al.* Estrogen receptor isoform-specific regulation of the retinoblastoma-binding protein 1 (RBBP-1) gene: roles of AF-1 and enhancer elements // *J. Biol. Chem.* – 2006. – №39. – P. 28596–28604.
11. *Bord S., Horner A., Beavan S. et al.* Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  Are Differentially Expressed in Developing Human Bone // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – №5. – P. 2309–2314.
12. *Heldring N., Pike A., Andersson S. et al.* Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets // *Physiol. Rev.* – 2007. – №3. – P. 905–931.
13. *Feng X., McDonald J.M.* Disorders of Bone Remodeling // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – №6. – P. 121–145.
14. *Gorski J.* The nature and development of steroid hormone receptors // *Experientia*. – 1986. – №3. – P. 744–749.
15. *Hammes S.R., Levin E.R.* Extranuclear Steroid Receptors: Nature and Actions // *Endocrine Reviews*. – 2007. – № 7. – P. 726–741.
16. *Simsa-Maziel S., Zaretsky J., Reich A. et al.* IL-1RI participates in normal growth plate development and bone modeling // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – №1. – P. 15–21.
17. *Kondoh S., Imai Y.* Estrogen actions on osteocytes // *Clin. Calcium*. – 2012. – №5. – P. 721–726.
18. *Krum S.A.* Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone // *J. Cell. Biochem.* – 2011. – №2. – P. 401–408.
19. *Levin E.R.* Rapid signaling by steroid receptors // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2008. – №5. – P. 1425–1430.
20. *Rudnik V., Sanyal A., Syed F.A. et al.* Loss of ERE binding activity by estrogen receptor- $\alpha$  alters basal and estrogen-stimulated bone-related gene expression by osteoblastic cells // *J. Cell. Biochem.* – 2008. – №3. – P. 896–907.

Полный список литературы находится в редакции

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ  
ПРЯМОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЕСТРОГЕНАМИ ПРО-  
ЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ  
ТКАНИНИ

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.** На теперішній час доведено важливу роль естрогенів у регуляції метаболізму кісткової тканини. Отримано незаперечні докази прямого впливу естрогенів на функцію клітин кісткової тканини через естрогенові рецептори. У результаті зв'язування зі своїми рецепторами естрогени здатні активувати в остеобластах і остеокластах десятки генів. Результатом цього є підвищення функціональної активності остеобластів і остеоцитів, а також збільшення апоптозу остеокластів і інгібіція остеокластогенезу. Ці властивості естрогенів в кінцевому підсумку й зумовлюють їх протективну роль щодо кісткової резорбції.

*Ключові слова:* менопауза, естрогени, естрогенові рецептори, остеобласти, остеокласти, остеопороз.

THE MODERN IDEAS ABOUT THE  
MECHANISMS OF THE DIRECT ESTROGEN-  
ASSOCIATED REGULATION OF THE BONE  
TISSUE REMODELING PROCESSES

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

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

**Summary.** The important role of an estrogen in a bone tissue metabolism regulation is proved. Irrefutable evidence of estrogen direct influence on bone tissue cell function through estrogen receptors is obtained. As a result of estrogen linking with the receptors, an estrogen is capable to activate tens of genes in osteoblasts and osteoclasts. The result of foregoing is the increase of osteoblasts and osteocytes functional activity, and also increase of the osteoclasts apoptosis and the osteoclastogenesis inhibition. Finally, these properties of the estrogen predetermine their protective role against the bone resorption.

*Key words:* menopause, estrogens, estrogen receptors, osteoblasts, osteoclasts, osteoporosis.