

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

Роль цитокинов в патогенезе постменопаузального остеопороза

Майлян Эдуард Анетнакович
заведующий кафедрой микробиологии,
вирусологии, иммунологии и аллергологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО,
доктор медицинских наук, доцент

В начале 70-х годов прошлого столетия появились первые доказательства наличия тесной связи между иммунной системой и костной тканью. J.E. Horton и соавт. продемонстрировали в своих новаторских исследованиях способность иммунокомпетентных клеток выделять факторы, которые стимулируют функцию остеокластов и приводят к усилению резорбции кости. В 1990-х годах была установлена ключевая роль в регуляции остеокластов и в remodelировании костной ткани цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG.

В 2000 г. американские ученые J.R. Aron и Y. Choi предложили термин «Остеоиммунология». И этим термином была обозначена новая область научных знаний, которая изучает закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии.

Бурное развитие и существенные успехи остеоиммунологии позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной системы и существенно пересмотреть наши представления о механизмах развития различных заболеваний скелета, в том числе остеопороза. В последние годы, благодаря доказательствам ключевой роли иммунных механизмов, остеопороз стали называть хроническим иммуноопосредованным заболеванием. А в 2018 г., учитывая важнейший вклад иммунной системы в патогенез остеопороза, R.K. Srivastava и соавт. научно обоснованно ввели термин «Иммунопороз».

В настоящее время уже не вызывает сомнений то, что участие иммунных механизмов в патогенезе костной патологии не менее актуально, чем при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, аллергии. Более того, остеоиммунология бурно развивается, с каждым годом демонстрируя новые сведения о патогенезе заболеваний скелета и открывая новые перспективы для профилактики и лечения такой широко распространенной патологии человека как остеопороз.

С целью отражения уже достигнутых успехов в области остеоиммунологии и исследовании роли цитокинов в патогенезе остеопороза, для обоснования необходимости дальнейшего научного поиска в этом направлении, в том числе разработки прикладных решений, и подготовлен данный доклад.

Цитокины в регуляции дифференцировки остеобластов



Остеобласты (ОБ) происходят из мезенхимальных стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые клетки расположены в костном мозге и способны созревать в различные типы клеточных элементов, в частности в хондроциты, адипоциты и ОБ. Дифференцировка их именно в ОБ обусловлена высокоспецифичным сочетанием комплекса факторов, основные из которых представлены на рисунке.

Точный перечень факторов, участвующих в созревании ОБ, окончательно не определен. Не до конца изучена и биологическая роль каждого из них. Однако, уже сейчас ясно, что в дифференцировку ОБ большой вклад вносят именно иммунные факторы.

Рисунок. Основные факторы в регуляции дифференцировки остеобластов

Цитокины в регуляции ремоделирования костной ткани в физиологических условиях

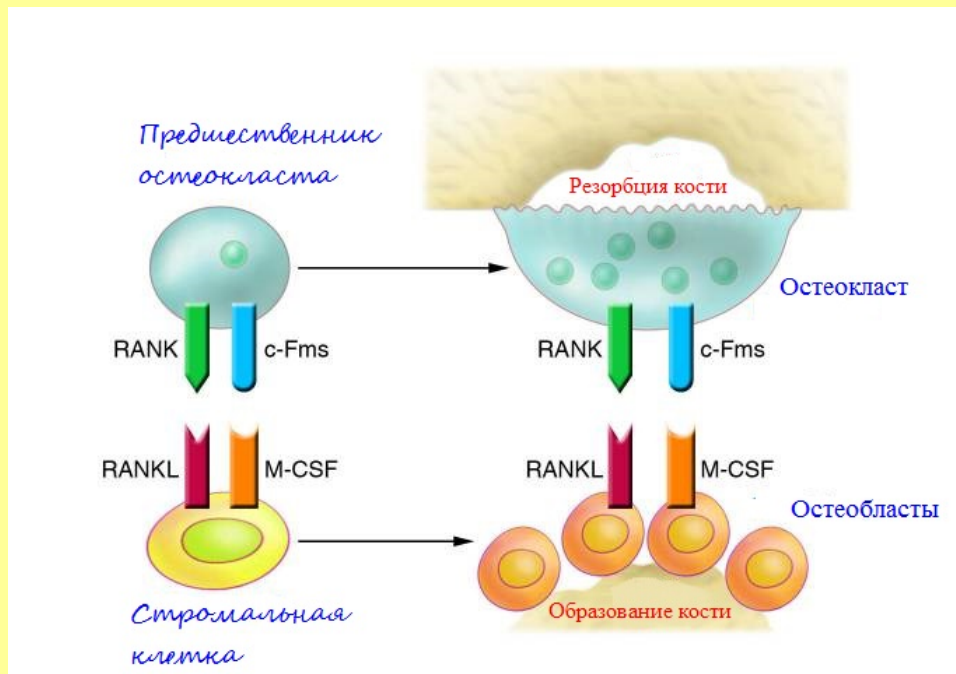


Рисунок. Центральная роль лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) в дифференцировке и регуляции активности остеокластов в физиологических условиях (M.N. Weitzmann, 2006).

Ключевое значение в регуляции ремоделирования костной ткани и в остеокластогенезе отводят двум цитокинам. Обязательным условием для образования зрелых остеокластов (ОК) является воздействие на их предшественников цитокинов M-CSF и RANKL (рисунок). Образование комплекса M-CSF с рецептором C-fms на предшественниках ОК является необходимым условием для ранней стадии дифференциации вышеуказанных клеток.

M-CSF стимулирует экспрессию в ОК молекул RANK (активатор рецептора ядерного фактора κ B) и повышает пролиферативную активность ОК. Кроме того, M-CSF увеличивает жизнеспособность ОК благодаря способности ингибировать их апоптоз.

Цитокины и нарушение костного ремоделирования при остеопорозе

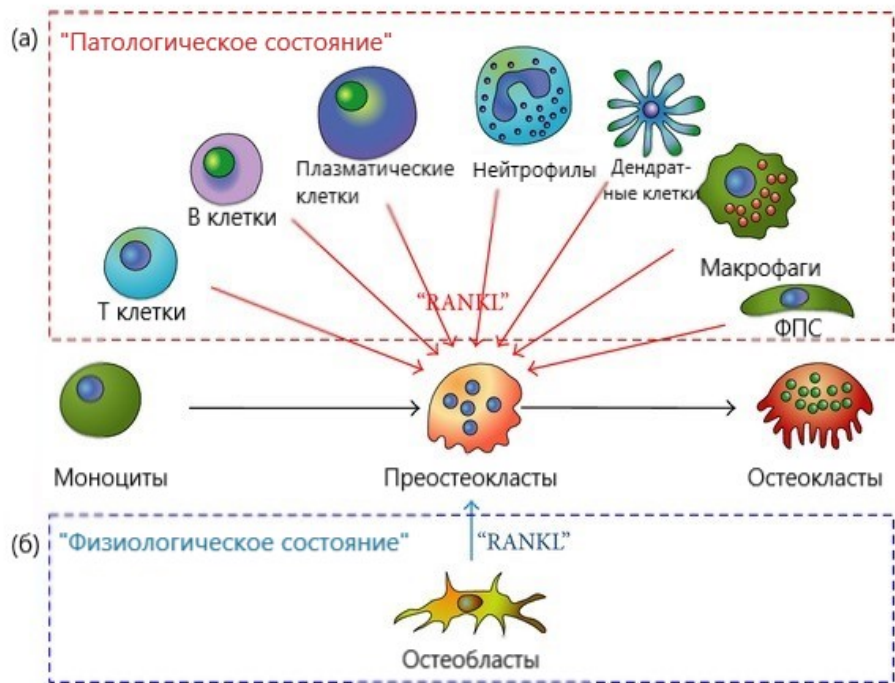


Рисунок. Продукция лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) в норме и патологии (S.M. Jung и соавт., 2014)

Необходимо учитывать то, что в физиологических условиях роль иммунокомпетентных клеток в активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости несущественна. Однако, при патологических состояниях, обусловленных рядом аутоиммунных и воспалительных заболеваний, эндокринными нарушениями, в том числе дефицитом эстрогенов в постменопаузе и т.д., и сопровождающихся активацией иммунной реактивности, происходит выраженное увеличение продукции различными типами иммунокомпетентных клеток молекул RANKL (рисунок).

Вследствие этого потенцируется остеокластогенез, повышается активность ОК и усиливается резорбция кости.

Таким образом, результаты проведенных в последние годы исследований существенно расширили наши представления о роли цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе остеопороза. На данный момент на клеточном и молекулярном уровнях доказана ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани, в том числе при постменопаузальном остеопорозе.

Накопленные за последние годы данные о роли иммунных механизмов в патогенезе заболеваний костной системы имеют важную научную ценность и частично применяются в практической медицине. Уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки и для дальнейшего более широкого использования результатов научных изысканий при разработке новых подходов в профилактике и терапии постменопаузального остеопороза, в том числе исходя из того, что остеопороз у женщин в постменопаузе является хроническим воспалительным заболеванием, а центральное значение в его патогенезе имеет степень активации иммунокомпетентных клеток и уровень экспрессии ими провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При этом в качестве фармакологических мишеней в будущих терапевтических стратегиях по предотвращению потери костной массы и переломов могут быть как сами клеточные источники вышеуказанных медиаторов, так и непосредственно те или иные цитокины.

Однако, далеко не все аспекты остеоиммунологии изучены достаточно полно. В ряде случаев полученные результаты являются неоднозначными, спорными или не до конца решенными. Поэтому требуются дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов регуляции костного ремоделирования иммунными факторами в норме и патологии.».



Благодарю за внимание!