

# ОСТЕОИММУНОЛОГИЯ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

**О**стеопороз (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 инвалидизации 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 [30]. Уже и сейчас наблюдается тенденция роста частоты переломов, ассоциированных с ОП. Статистический анализ показывает, что 40–50% женщин в течении жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный ОП [5].

Главной причиной развития постменопаузального ОП является дефицит эстрогенов (Е) – основных гормональных регуляторов метаболизма костной ткани. При этом низкий их уровень является предиктором развития ОП [2, 24]. К настоящему времени получены неопровержимые доказательства [19] прямого влияния Е, в том числе эстрадиола, на функцию клеток костной ткани через присутствующие в остеобластах (ОБ), остеоцитах и остеокластах (ОК) эстрогеновые рецепторы. 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, 34].

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 иммунной и костной систем организма человека [29]. Как следствие возникла новая область научных знаний – остеоиммунология, изучающая закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии [8, 15].

Более того, важно подчеркнуть, что ОК имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение (рис. 1) и представляют собой специализированные клетки иммунной системы в костной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью [26, 33, 39]. В связи с этим функция их 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 (IL) 1-го и 6-го типов, фактор некроза опухоли и др.), а также общие для клеток обеих систем рецепторы, факторы транскрипции и сигнальные пути [26, 32]. Как выяснилось в последние годы, помимо обеспечения резорбции костной ткани, ОК также воздействуют на дифференцировку предшественников остеобластов, 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 [25]. ОБ также участвуют в регуляции кроветворения, образования



**В.В. ПОВОРОЗНЮК**

д. мед. н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины



**Н.А. РЕЗНИЧЕНКО**

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького



**Э.А. МАЙЛЯ**

к. мед. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

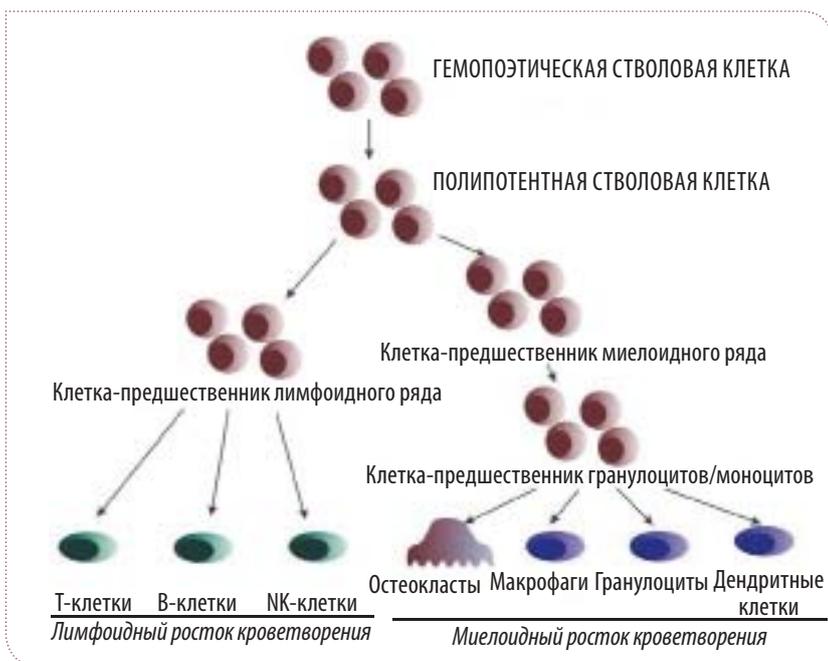


РИС. 1. СХЕМА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (АДАПТИРОВАНО ПО ЗНАО R., 2012 [39]).

Примечание: Т- и В-клетка – соответственно Т- и В-лимфоциты, NK-клетки – натуральные киллерные клетки

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 [28].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что ОК, как и другие клетки моноцитарно-макрофагального происхождения, а также ОБ, могут 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 костной, служит и то, что бисфосфонаты (алендроновая кислота), используемые для лечения ОП, оказывают стимулирующее действие на иммунную систему, а деносумаб (анти-RANKL моноклональные антитела), ингибируют не только костную резорбцию, но и иммунный ответ [32].

Кроме того, необходимо указать, что к общим факторам, участвующим в регуляции иммунной и костной систем, как хорошо известно, относятся эстрадиол и другие Е, 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 Е 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. 2) является воздействие на их предшественники макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора kB (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 [27, 28]. 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-kB, c-Fos, фосфолипазы C<sub>γ</sub> (PLC<sub>γ</sub>) и транскрипционного фактора NFATc1 (ядерный фактор активированных Т-клеток c1) [27]. NFATc1 в конечном итоге приводит к повышенной экспрессии генов TRAP, катепсина К и других генов, необходимых для образования активных ОК и обеспечения их функции [33].

В физиологических условиях источником M-CSF и RANKL являются главным образом зрелые ОБ/остеоциты, в меньшей степени – предшественники ОБ, 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].

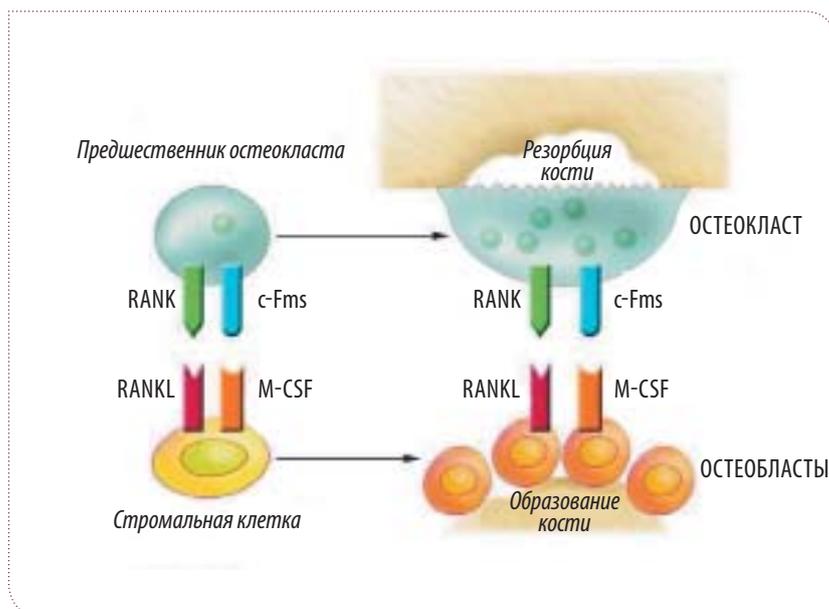
В этой системе остеопротегерин (OPG), который также относится к цитокинам суперсемейства TNF, обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани и активации ОК, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL [28]. Причем в физиологических условиях основными продуцентами OPG, также 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 E обладают способностью угнетать продукцию RANKL и M-CSF, а также стимулировать синтез OPG [28].

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 при повышении температуры тела при воспалительных процессах [7].

Доказано, что RANKL-RANK-OPG сигнализация участвует и в развитии эффекторных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [28]. 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 [37]. 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 E. 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 E является одним из механизмов в патогенезе постменопаузального ОП [38].

Кроме того, недостаточность E, 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 индукции 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 IL-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 [33]. Ингибция остеобластогенеза данным цитокином осуществляется путем увеличения экспрессии гликопротеина Dickkopf-1, который угнетает дифференцировку ОБ. TNF также является мощным проапоптотическим фактором для ОБ [28]. Стимуляция же остеокластогенеза происходит благодаря взаимодействию TNF с p55 субъединицей рецептора для ОБ [28]. 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 [27]. 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 ОП. 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 Т-лимфоцитов, функция которых выходит за пределы обще-

РИС. 2. ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ И ЦИТОКИНЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ И РЕГУЛЯЦИЮ АКТИВНОСТИ ОСТЕОКЛАСТОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (АДАПТИРОВАНО ПО WEITZMANN M.N., 2006 [38]).

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

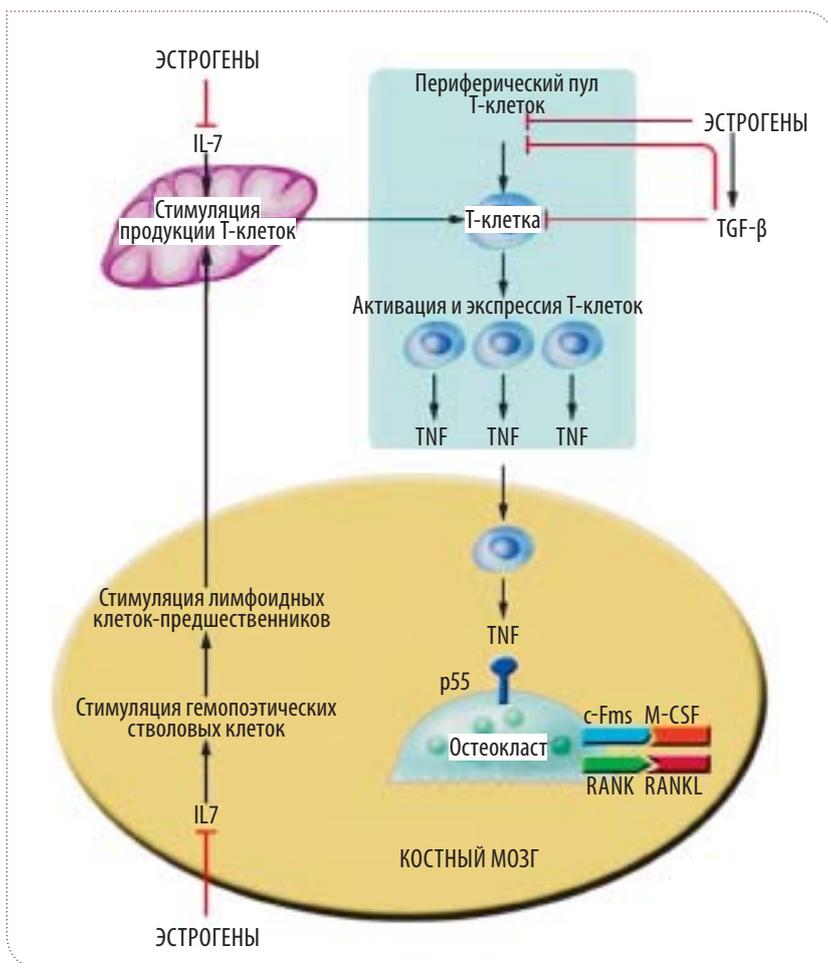


РИС. 3. СХЕМА РЕГУЛЯЦИИ ЭСТРОГЕНАМИ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗА ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-7 И СТИМУЛЯЦИИ – ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА  $\beta$  (АДАПТИРОВАНО ПО WEITZMANN M.N., 2006 [38]).  
Примечание: черная стрелка – активирующее влияние; красная линия с T-образным окончанием – ингибирующее влияние

известных иммунных реакций и распространяется также и на процессы ремоделирования костной ткани. Установлено, что женщины с постменопаузальным ОП имеют более высокую активность Т-клеток и определенные нарушения иммунного статуса по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возрастного периода жизни [10, 17]. Причем Е способны подавлять продукцию RANKL, TNF, IL-1 и IL-6 благодаря как прямому влиянию на Т-клетки, так и опосредованно через угнетение IL-7 и стимуляцию трансформирующего фактора роста  $\beta$  – TGF- $\beta$  [10, 38].

IL-7 относится к факторам роста гемопоэтических клеток и является мощным стимулятором пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе, а также обеспечивает их функциональную активность [22]. В отличие от IL-7 ростовой фактор TGF- $\beta$  обладает обратным, супрессивным эффектом по отношению к Т-лимфоцитам. Механизмы влияния Е на костную резорпцию через регуляцию IL-7 и TGF- $\beta$  описаны в работе M.N. Weitzmann и соавт. [38] и отображены в рисунке 3. Согласно современным представлениям, недостаточность Е обуславливает повышение продукции IL-7. Это приводит к усилению пролиферации гемопоэтических стволовых клеток и предшественников лимфоцитов в костном мозге, а также к стимуля-

ции дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе. Повышению активности Т-лимфоцитов способствует также снижение синтеза TGF- $\beta$ , что тоже является следствием дефицита Е. Вышеуказанные изменения цитокинового баланса сопровождаются чрезмерной активностью Т-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы, повышенным синтезом ими проостеокластогенного цитокина TNF и усилением, в конечном итоге, резорбции костной ткани.

В течение последних лет появились убедительные данные о важной роли в патогенезе постменопаузального ОП IL-17, который является мощным провоспалительным цитокином и в большом количестве продуцируется выявленной в 2005 году новой популяцией Т-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 [35]. Кроме того, было установлено, что IL-17 является мощным индуктором RANKL [23]. В 2012 г. А.М. Tuagi и соавт. [11] опубликовали результаты экспериментальных исследований на моделях у мышей и в культурах тканей и показали, что дефицит Е 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- $\alpha$ , 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 Е. 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 в профилактике и терапии, в том числе исходя из того, что ОП у женщин в постменопаузе может быть хроническим воспалительным заболеванием [31, 36].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Илловайская И.А., Михайлова Д.С., Репина Е.А.  
Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщины // Иммунология. – 2011. – 2. – С.109–112.
- Illovauskaya IA, Mikhailova DS, Repina EA  
The effect of estrogen on the functional state of the immune system women. Immunology. – 2011; 2. – P.109–112.
2. Поворозник В.В., Григорьева Н.В.  
Менопауза и остеопороз // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – 2. – С.40–47.
- Povoroznyuk VV, Grigorieva NV  
Menopause and Osteoporosis // Reproductive Endocrinology. – 2012; 2. – P.40–47.
3. Asagiri M, Takayanagi H  
The molecular understanding of osteoclast differentiation // Bone. – 2007. – 2. – P. 251–264.
4. Bonds RS, Midoro-Horiuti T  
Estrogen effects in allergy and asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – 1. – P. 92–99.
5. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML et al.  
Bone fractures after menopause // Hum. Reprod. Update. – 2010. – 6. – P. 761–773.
6. Boyce BF, Xing L  
Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin // Arthritis Res. Ther. – 2007. – 9 (1). – S. 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  
The tight relationship between osteoclasts and the immune system / A. Del Fattore, A.Teti // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2012. – 3. – P. 181–187.
9. Giannoni E, Guignard L, Reymond MK 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 AM, Srivastava K, Mansoori MN et al.  
Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis // PLoS One. – 2012. – 7 (9). – Article e44552.
12. Kanis JA, McCloskey EV, 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 MF, Ventura A, Cavallo L  
Postmenopausal Osteoporosis: The Role of Immune System Cells // Clinical and Developmental Immunology. – 2013. – Article ID 575936. – 6 p.
14. Feng X, McDonald JM  
Disorders of bone remodeling // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – 6. – 121–145.
15. Geusens P, Lems WF  
Osteoimmunology and osteoporosis // Arthritis Res. Ther. – 2011. – 5. – 242.
16. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH  
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 Immunos 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 SA  
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.
21. Lacativa PG, Farias ML  
Osteoporosis and inflammation // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2010. – 2. – P. 123–132.
22. Lundström W, Fewkes NM, Mackall CL  
IL-7 in human health and disease // Semin. Immunol. – 2012. – 3. – P. 218–224.
23. Lubberts E  
The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2003. – 5. – P. 572–577.
24. Marie PJ, Kassem M  
Extrinsic Mechanisms Involved in Age-Related Defective Bone Formation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – 3. – P. 600–609.
25. Boyce BF, Yao Z, Xing L  
Osteoclasts have Multiple Roles in Bone in Addition to Bone Resorption // Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. – 2009. – 3. – P. 171–180.
26. Wu Y, Humphrey MB, Nakamura MC  
Osteoclasts – the innate immune cells of the bone // Autoimmunity. – 2008. – 3. – P. 183–194.
27. Lee SH, Kim TS, Choi Y et al.  
Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system // BMB Rep. – 2008. – 7. – P.495–510.
28. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y  
Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system // Endocr. Rev. – 2008. – 4. – P. 403–440.
29. Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE  
Osteoimmunology – the hidden immune regulation of bone // Autoimmun Rev. – 2009. – 3. – P. 250–255.
30. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC  
Osteoporosis: now and the future // Lancet. – 2011. – 9. – P. 1276–1287.
31. Straub RH  
The complex role of estrogens in inflammation // Endocr. Rev. – 2007. – 5. – P. 521–574.
32. Terpos E, Dimopoulos M.A.  
Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications // Cancer Immunol. Immunother. – 2011. – 3. – P. 305–317.
33. Mensah KA, Li J, Schwarz EM  
The emerging field of osteoimmunology // Immunol. Res. – 2009. – 2-3. – P. 100–113.
34. Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E et al.  
The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone // Mol. Endocrinol. – 2010. – 2. – P. 323–334.
35. Paradowska A, Maśliński W, Grzybowska-Kowalczyk A et al.  
The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2007. – 5. – P. 329–334.
36. Thomas T  
New actors in bone remodelling: a role for the immune system // Bull. Acad. Natl. Med. – 2010. – 8. – P. 1493–1504.
37. Wong BR, Josien R, Lee SY et al.  
TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor // J. Exp. Med. – 1997. – 12. – P. 2075–2080.
38. Weitzmann MN, Pacifici R  
Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale // J. Clin. Invest. – 2006. – 5. – P. 1186–1194.
39. Zhao R  
Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective // Int. J. Med. Sci. – 2012. – 9. – P. 825–832.

**ОСТЕОИМУНОЛОГИЯ: ИМУНОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ**

**Поворознюк В.В.**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України

**Резніченко Н.А.**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

**Майлян Е.А.**, к. мед. н., доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

Найбільш поширена форма остеопорозу – постменопаузальний остеопороз, а головною його причиною є дефіцит естрогенів. Однак механізми, що зумовлюють втрату кісткової маси при дефіциті естрогенів, не обмежуються моделлю прямих регулюючих впливів даних гормонів на клітини кісткової тканини і є значно складнішими. Отримані дані свідчать про наявність взаємозв'язку імунної системи і кісткової тканини, а також про істотну роль в патогенезі остеопорозу імунних механізмів.

Наукові дослідження останніх років демонструють стрижневу і стимулюючу роль у регуляції функції остеокластів двох цитокінів – макрофагального колоніестимулюючого фактора і ліганда активатора рецептора ядерного чинника κВ (RANKL). Крім того, активність остеокластогенезу безпосередньо залежить від продукції ряду цитокінів (TNF, IL-1, IL-6), які отримали назву проостеокластогенних.

Естрогени здатні пригнічувати продукцію RANKL, TNF, IL-1 та IL-6 завдяки як прямому впливу на клітини імунної системи, так і опосередковано через інгібіцію IL-7 та стимуляцію трансформуючого фактора росту бета – TGF-β.

Крім того, встановлено, що дефіцит естрогенів призводить до збільшення продукції IL-17, який є потужним індуктором RANKL, інших прозапальних цитокінів та індукує втрату кісткової тканини.

Таким чином, результати проведених в останні роки досліджень істотно розширили наші уявлення про патогенез постменопаузального остеопорозу. На цей момент на клітинному і молекулярному рівнях доведена важлива, а може, навіть і ключова роль імунних факторів у розвитку остеопоротичних порушень кісткової тканини при дефіциті естрогенів.

**Ключові слова:** остеопороз, менопауза, естрогени, імунітет.

**OSTEOIMMUNOLOGY: IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

**Povoroznyuk V.V.**, MD, professor, head of the Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System Department, Gerontology institute named after D.F. Chebotarev of Ukrainian NAMS, Honored Scientist of Ukraine

**Reznichenko N.A.**, MD, professor of the Obstetrics and Gynecology Department, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii

**Maylyan E.A.**, PhD, associate professor of the Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology Department, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii

The most widespread form of osteoporosis is post-menopausal osteoporosis. Its main reason is estrogens deficiency. However, the mechanisms of bone weight loss at estrogens deficiency are not limited to model of direct control actions of these hormones on bone tissue cells and are considerably more difficult. The data obtained are the evidence of interrelation between immune system and bone tissue and are of essential significance for immune mechanisms in a pathogenesis of osteoporosis.

Last year's scientific 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 and a receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). In addition, for osteoclasts activity directly depends on the production of several cytokines (TNF, IL-1, IL-6), which are called proosteoclastogenous cytokines.

At that, estrogen is capable to suppress RANKL, TNF, IL-1 and IL-6 by the direct effect on T-cells, indirectly – through an inhibition of IL-7 and stimulation of a transforming growth factor beta – TGF-β.

It was showed, that estrogens deficiency led to an increase of IL-17 production. This cytokine induces bone tissue loss by the increase of proosteoclastogenous cytokines (TNF, IL-6 and RANKL) synthesis.

Thus, 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.

**Keywords:** osteoporosis, menopause, estrogens, immunity.