

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Игнатенко Г. А.¹, Майлян Э. А.¹, Немсадзе И. Г.¹, Румянцева З. С.², Чурилов А. В.¹, Глазков И. С.³, Мирович Е. Д.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³ГБУЗ РК «Симферопольский КРД №2», 295034, ул. Б.Хмельницкого, 16, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Ignatenko G. A., <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Nemsadze I. G., <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Rumyantceva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Churilov A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2420-7156>

Glazkov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4027-8835>

Mirovich E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5927-213X>

РЕЗЮМЕ

Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной ткани и существенно пересмотреть наши представления о механизмах развития постменопаузального остеопороза. Благодаря достижениям остеоиммунологии и исходя из доказательств ключевой роли иммунных механизмов в нарушениях ремоделирования костной ткани, остеопороз стали называть хроническим иммуноопосредованным заболеванием. При этом вместо термина «Остеопороз» обоснованно начали использовать термин «Иммунопороз».

Кость постоянно находится в состоянии непрерывного обновления (ремоделирования), которое сбалансировано процессами ее образования и резорбции и достигается с помощью согласованного функционирования трех основных типов костных клеток. В физиологических условиях постоянное и активное взаимодействие между остеоцитами, остеобластами и остеокластами обеспечивается благодаря секреции ими таких цитокинов как RANKL, остеопротегерин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста эндотелия сосудов и т.д. При этом в значительной степени регуляция ремоделирования костной ткани в норме ограничивается системой «Остеоцит-Остеобласт-Остеокласт».

При патологических изменениях иммунной реактивности, причинами которых могут быть дефицит эстрогенов, витамина D, кальция, воспалительные заболевания и т.д., происходит активация различных типов иммунокомпетентных клеток. Это сопровождается повышенной продукцией лейкоцитарными клетками цитокина RANKL, который потенцирует процессы созревания и дифференцировки остеокластов, увеличение их активности. Помимо секреции RANKL активированные лейкоциты, в том числе Т лимфоциты, усиливают продукцию и других остеокластогенных цитокинов. Таким провоспалительным цитокинам как IL-1, IL-6, IL-17, TNF, TGF-β отводят решающую роль как основных медиаторов ускоренной потери костной массы у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: цитокины; костная ткань; ремоделирование; остеопороз; постменопауза.

ROLE OF CYTOKINES IN BONE TISSUE REMODELING IN NORM AND PATHOLOGY

Ignatenko G. A.¹, Maylyan E. A.¹, Nemsadze I. G.¹, Rumyantceva Z. S.², Churilov A. V.¹, Glazkov I. S.³, Mirovich E. D.¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Simferopol Clinical Maternity Hospital №2, Simferopol, Russia

SUMMARY

Significant successes in the study of physiological and pathophysiological patterns of bone remodeling in recent years have highlighted immune factors important role in bone tissue pathology and significantly revised our ideas about postmenopausal osteoporosis development mechanisms. Advanced osteoimmunology and evidence of immune mechanisms key role in bone remodeling disorders gave us possibility for identification of osteoporosis as chronic immune-mediated disease. Moreover, instead of the term "Osteoporosis", the term "Immunoporosis" was reasonably used.

Bone tissue is constantly in state of continuous renewal (remodeling), which is balanced by formation and resorption processes and is achieved through the coordinated functioning of the three main bone cells types. Constant and active interaction between osteocytes, osteoblasts and osteoclasts is ensured by cytokines (RANKL, osteoprotegerin, macrophage colony-stimulating factor, vascular endothelial growth factor, etc) secretion. Moreover, predominantly, bone remodeling regulation is limited by Osteocyte-Osteoblast-Osteoclast system.

With pathological changes in immune reactivity, which may be caused by deficiency of estrogen, vitamin D, calcium, inflammatory diseases, etc., various types of immunocompetent cells are activated. This is accompanied with increased RANKL production by leukocyte cells, which potentiates processes of maturation, differentiation of osteoclasts, and increase in their activity. In addition to RANKL secretion, activated leukocytes, including T lymphocytes, enhance other osteoclastogenic cytokines production. IL-1, IL-6, IL-17, TNF and TGF- β are main mediators of accelerated bone loss in postmenopausal women.

Key words: cytokines; bone; remodeling; osteoporosis; postmenopause.

Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной ткани и существенно пересмотреть наши представления о механизмах развития постменопаузального остеопороза (ОП). Первое свидетельство о влиянии иммунной системы на костный метаболизм было получено почти 50 лет назад. В 1972 году J.E. Horton и соавт. [1] опубликовали результаты собственных исследований и продемонстрировали, что активированные лейкоциты периферической крови выделяют факторы, которые стимулируют резорбцию костной ткани. Спустя 30 лет с момента выявления активирующего на остеокласты действия медиаторов иммунных клеток сформировалась новая область научных знаний – остеоиммунология, которая изучает закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии [2; 3]. А в последние годы, благодаря достижениям остеоиммунологии и исходя из доказательств ключевой роли иммунных механизмов в патологии костной ткани, ОП стали называть хроническим иммунопосредованным заболеванием [4; 5]. При этом вместо термина «Остеопороз» все чаще и обоснованно начали использовать термин «Иммунопороз» [6]. Остеоиммунология охватывает все аспекты перекрестной регуляции костной и иммунной систем, включая различные типы клеток, сигнальные пути, цитокины, хемокины как в физиологических, так и в патологических условиях [7]. Развитие клеточной и молекулярной иммунобиологии позволило расшифровать клеточные (Т лимфоциты, дендритные клетки и др.) и гуморальные (RANK, RANKL, OPG, TNF, IL-6, IL-17 и др.) иммунные факторы, которые участвуют в костном ремоделировании. Важно учитывать то, что в период становления остеоиммунология была сфокусирована на эффектах адаптивных и врожденных иммунных реакций на метаболизм костной ткани. Теперь же остеоиммунология изучает и обратную сторону во взаимодействиях иммунной и костной систем – регуляцию иммунных факторов костными клетками. Именно дисрегуляция данных взаимоотношений,

нарушение баланса в иммунных механизмах лежат в основе патогенеза ОП. И сейчас не вызывает сомнений то, что ускоренная потеря костной массы у женщин в постменопаузе, вызванная дефицитом эстрогенов, представляет собой комплексный эффект множества клеточных и молекулярных механизмов с центральной ролью иммунокомпетентных клеток и цитокинов [8].

Подтверждением тесной взаимосвязи между клетками костной и иммунной систем является их взаимодействие уже на стадии образования, а также в процессе созревания и дифференцировки. Остеобластогенез, остеокластогенез и иммунопоз происходят в костном мозге, который является центральным органом иммунной системы и находится в тесном окружении костных структур. В силу своей анатомии и васкуляризации кость, обрамляя костный мозг, является «хозяином» гемопоэза и «позволяет» костным и иммунным клеткам контактировать и влиять друг на друга на местном уровне [9; 10].

Наряду с вышеизложенным следует учитывать то, что остеокласты (ОК), которые совместно с остеобластами (ОБ) обеспечивают процесс ремоделирования кости, имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение и являются клетками иммунной системы в костной ткани [11; 12]. ОК – это полноценные участники иммунного ответа, а функция их подчиняется физиологическим закономерностям иммунной реактивности. ОБ также находятся в постоянном взаимодействии с факторами иммунной системы и участвуют в регуляции кроветворения, созревании иммунокомпетентных клеток. Для обеспечения данных эффектов ОБ продуцируют гранулоцитарный, макрофагальный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы, фактор стволовых клеток и другие цитокины [10].

Скелет представляет собой сложный орган, который обеспечивает движение, поддержку и защиту внутренних органов организма, в том числе костный мозг, контролирует минеральный гомеостаз, в первую очередь, являясь резервуаром кальция [11]. Кость постоянно находится в состоянии непрерывного обновления (ремоделирования), ко-

торое сбалансировано процессами ее образования и резорбции и достигается с помощью согласованного синергизма между тремя основными типами костных клеток – остеоцитами, ОБ и ОК. Изменения функции этих клеток приводят к нарушению ремоделирования костной ткани и обуславливают либо развитие ОП (снижение активности ОБ и/или увеличение активности ОК), либо увеличение костной массы (увеличение активности ОБ и/или снижение активности ОК).

Процесс ремоделирования кости требует постоянного и активного взаимодействия остеоцитов, ОБ и ОК для эффективной регуляции остеобластогенеза, остеокластогенеза и ангиогенеза [13]. Среди широкого перечня гуморальных факторов, в том числе цитокинов, которые выделяются ОБ и регулируют остеокластогенез, можно выделить RANKL (лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B), OPG (остеопротегерин), M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), SEMA3A (семафорин 3A), белки WNT-сигнального пути WNT5A и WNT16. Кроме того, ОБ продуцируют фактор роста эндотелия сосудов VEGFA, который стимулирует остеобластогенез и ангиогенез. Остеоциты являются источником склеростина (SOST), который ингибирует дифференцировку ОБ и способствует дифференцировке ОК. ОК секретируют костный морфогенетический белок BMP6, CTNRC1 (collagen triple helix repeat containing 1), EFNB2 (ephrin-B2 protein), S1P (сфингозин-1-фосфат), WNT10B (белок WNT-сигнального пути), SEMA4D (семафорин 4D) и CT-1 (кардиотропин-1), которые действуют на ОБ и остеоциты и тем самым влияют на остеогенез.

К настоящему времени определен широкий спектр средств передачи информации, путей взаимодействия между клетками костной ткани, а так же сигнальных путей, участвующих в обеспечении функциональной кооперации ОБ и ОК. Выделяют три основные сигнальные пути, играющие важную роль в регуляции созревания, дифференцировки и активности костных клеток – сигнализация ядерного фактора κ B (NF- κ B), WNT- и BMP-сигнальные пути [14].

WNT-сигнальный путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Многочисленными исследованиями доказана роль канонического WNT-сигнального пути и в остеогенезе: увеличение Wnt-сигнализации сопровождается повышением интенсивности костеобразования, тогда как уменьшение приводит к снижению костной массы и нарушениям скелета [15; 16].

BMP-сигнальный путь реализуется через костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs), которые относятся к группе факто-

ров роста, суперсемейству цитокина TGF- β . BMPs ответственны за многочисленные клеточные регуляторные процессы, включая регуляцию клеточных элементов костей. Сигнальная трансдукция инициируется путем взаимодействия BMP-лиганда с соответствующими рецепторами (BMPRs), следствием чего является усиление дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток. Поэтому активация BMP-сигнального пути с участием BMPs (BMP-2, BMP-4, BMP-7 и др.) обычно сопровождается повышением интенсивности остеобластогенеза и формирования костей [14].

Несмотря на важную роль WNT- и BMP- сигнальных путей в костном ремоделировании, тем не менее, решающую роль в обеспечении баланса между процессами формирования и резорбции кости играет NF- κ B-сигнализация. Активация NF- κ B-сигнального пути инициируется рядом провоспалительных цитокинов [17]. В частности, выделяют TNF-зависимую активацию NF- κ B-сигнального пути и, конечно же, RANKL-зависимую [18].

Молекулы RANKL являются компонентом цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, которая выполняет ключевую роль в активации NF- κ B-сигнального пути и регуляции остеокластогенеза, а ее нарушения являются ведущими в патогенезе постменопаузального ОП [8; 19].

RANKL связывается с рецептором RANK на предшественниках или зрелых ОК (рис. 1). Воздействие образующегося при этом комплекса RANKL-RANK на клетки осуществляется через ряд факторов транскрипции с участием TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей, TNF receptor-associated factor 6), NF- κ B, c-Fos, фосфолипазы $C\gamma$ (PLC γ), транскрипционно-го фактора NFATc1 (ядерный фактор активированных T-клеток c1). В конечном итоге образование комплекса RANKL-RANK приводит к повышенной экспрессии генов TRAP (тарtrat-устойчивая кислая фосфатаза), катепсина K и других генов, необходимых для образования активных ОК и обеспечения их функции.

Важным третьим компонентом системы RANKL/RANK/OPG является остеопротегерин, который также относится к цитокинам суперсемейства TNF. OPG обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани и активации ОК, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL (рисунок 1). В итоге, степень активации ОК определяется количественным соотношением продукции молекул RANKL и OPG. В отсутствие патологии соотношение OPG/RANKL находится в определенном равновесии. При ОП соотношение нарушается в сторону превалирования уровней RANKL.

С точки зрения оценки значимости иммунных факторов в патогенезе ОП, в том числе постмено-

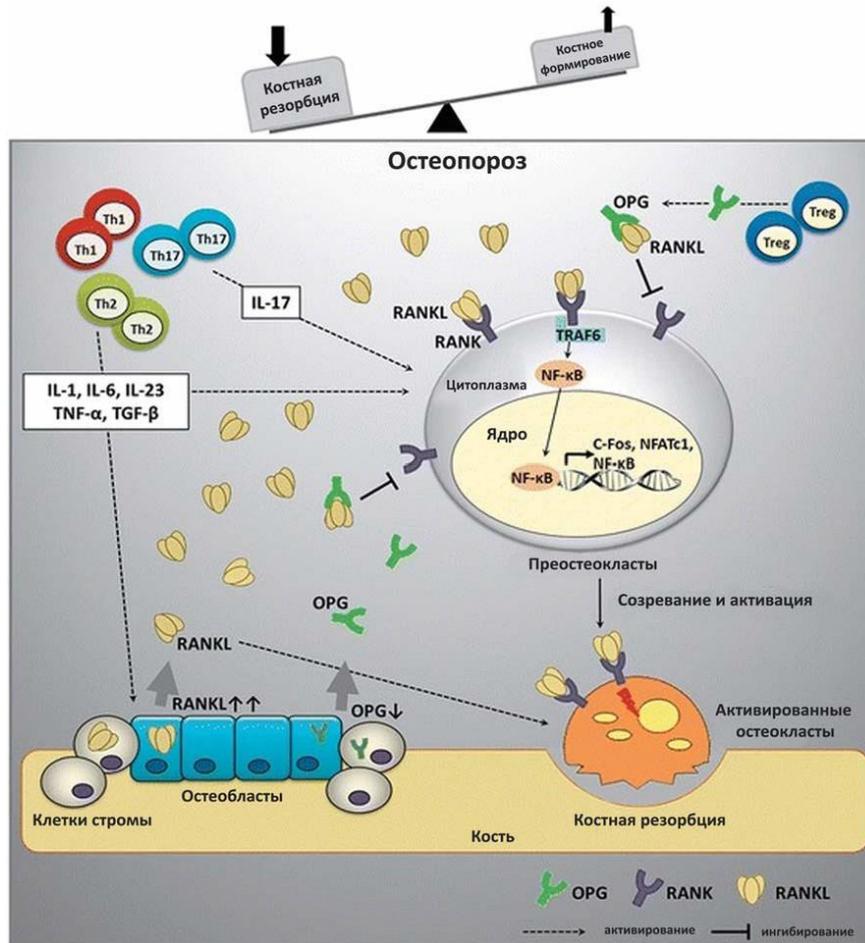


Рис.1. Роль системы RANKL/RANK/OPG в регуляции костного ремоделирования и развитии остеопороза (адаптировано по J. Phetfong и соавт., 2016 [14]). Примечание: RANK – активатор рецептора ядерного фактора κB; RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB; OPG – остеопротегерин; Th1, Th2 и Th17 – Т хелперы 1, 2 и 17 типов; Treg – Т лимфоциты регуляторные; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухолей альфа; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета.

паузального, следует обратить внимание на то, что в физиологических условиях роль иммунокомпетентных клеток в активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости несущественна [20]. В значительной степени регуляция ремоделирования костной ткани в норме ограничивается системой «Остеоцит-ОБ-ОК». В частности, в физиологических условиях основными продуцентами молекул RANKL, также как и OPG, являются ОБ и стромальные клетки.

Изменение же иммунной реактивности, что может быть обусловлено дефицитом эстрогенов, витамина D, кальция, воспалительными заболеваниями и т.д., сопровождается активацией различных типов иммунокомпетентных клеток. При этом необходимо учитывать, что активированные лейкоциты (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги и др.), наряду с клетками остеобластной линии, также являются мощными источниками RANKL. В результате активации лейкоцитарных клеток и

повышения продукции ими цитокина RANKL происходит потенцирование процессов созревания, дифференцировки ОК и повышение активности их зрелых форм (рис. 2).

Помимо секреции RANKL активированные лейкоциты, в том числе Т лимфоциты, усиливают продукцию и других остеокластогенных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17, TGF-β и др.), которые способствуют активации ОК, в том числе путем стимуляции экспрессии RANKL [21]. И это представляется даже более важным в патогенезе постменопаузального ОП. Именно провоспалительным цитокинам (IL-1, IL-6, IL-17, TNF и др.) отводят роль основных медиаторов ускоренной потери костной массы у женщин в постменопаузе [4; 6; 20; 22; 23]. А среди клеток иммунной системы именно Т-лимфоциты являются ключевыми факторами в патогенезе постменопаузального ОП [4; 6; 23].

Таким образом, возникшее на границе иммунологии и остеологии новое научное направление –

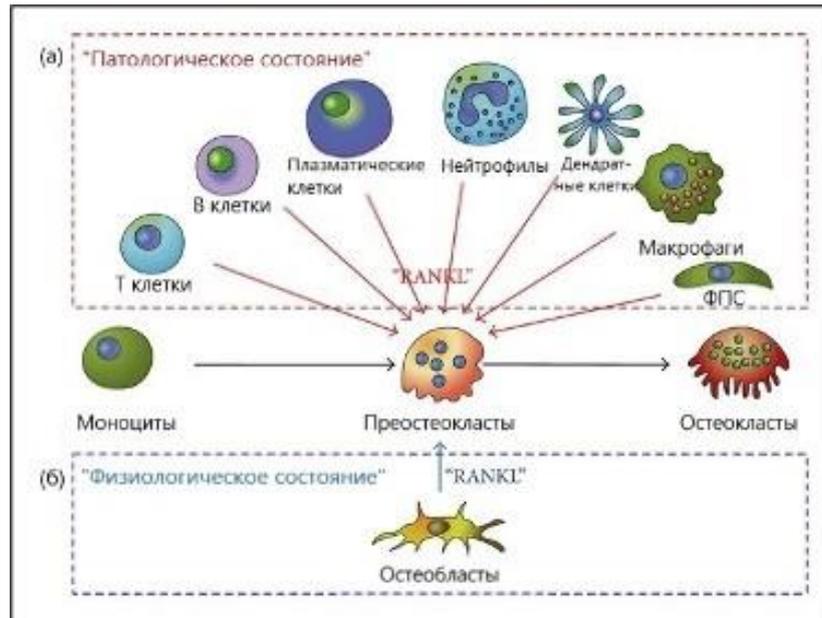


Рис 2. Источники RANKL для регуляции остеокластогенеза в норме и патологии (адаптировано по S.M. Jung и соавт, 2014 [20]). Примечание: RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κВ; ФПС – фибробластоподобные синовиоциты.

остеоиммунология – позволило благодаря своим достижениям существенно расширить наши представления о процессах ремоделирования костной ткани в норме и патологии и пересмотреть данные о патогенетических механизмах заболеваний скелета, в том числе постменопаузального ОП. На данный момент не вызывает сомнений ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани. И это доказано многочисленными исследованиями, выполненными на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. 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 и взаимодействий между костной и иммунной системами. С другой стороны, уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки для практического использования результатов исследования клеточных и молекулярных основ патогенеза постменопаузального ОП. Благодаря успехам в поиске новых точек для фармакологического воздействия на метаболизм костных клеток, разрабатываются новые подходы и методы профилактики и лечения ОП, в том числе исходя из того, что ОП у женщин в постменопаузе является хроническим иммуноопосредованным заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Horton J. E., Raisz L. G., Simmons H. A., Oppenheim J. J., Mergenhagen S. E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972;177:793-5. doi:10.1126/science.177.4051.793
- Arron J. R., Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408:535-6. doi: 10.1038/35046196
- Ralston S. H., Schett G. Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):501-2. doi: 10.1007/s00223-018-0421-5.
- Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem*. 2016;23(33):3754-74.
- Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des*. 2017;23(41):6272-8. doi: 10.2174/1381612823666170511124459.
- Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol*. 2018;9:657. doi:10.3389/fimmu.2018.00657.
- Walsh M. C., Takegahara N., Kim H., Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):146-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.213.
- Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2013;(3):21-6.
- Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13(5):242.

10. Asada N., Sato M., Katayama Y. Communication of bone cells with hematopoiesis, immunity and energy metabolism. *Bonekey Rep.* 2015;(4):748. doi: 10.1038/bonekey.2015.117.
11. Michalski M. N., McCauley L. K. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther.* 2017;174:43-54. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2017.02.017.
12. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325-41. doi:10.1007/s00418-018-1636-2.
13. Han Y., You X., Xing W., Zhang Z., Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;(6):16. doi: 10.1038/s41413-018-0019-6.
14. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K., Prachayasittikul V., Supokawej A. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. doi:10.1186/s11658-016-0013-1.
15. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015;(2):15-9.
16. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990.
17. Park-Min K. H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2519-28. doi: 10.1007/s00018-018-2817-9.
18. Boyce B. F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.35.
19. Майлян Э. А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015;18(2):3-11.
20. Jung S. M., Kim K. W., Yang C. W., Park S. H., Ju J. H. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625. doi: 10.1155/2014/263625.
21. Nagy V., Penninger J.M. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534-42. doi: 10.1159/000371845.
22. Dar H. Y., Azam Z., Anupam R., Mondal R. K., Srivastava R. K. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:464-92.
23. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D. C., Schildberg F. A. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058

REFERENCES

1. Horton J. E., Raisz L. G., Simmons H. A., Oppenheim J. J., Mergenhagen S. E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science.* 1972;177:793-5. doi:10.1126/science.177.4051.793
2. Arron J. R., Choi Y. Bone versus immune system. *Nature.* 2000;408:535-6. doi: 10.1038/35046196
3. Ralston S. H., Schett G. Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):501-2. doi: 10.1007/s00223-018-0421-5.
4. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem.* 2016;23(33):3754-74.
5. Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des.* 2017;23(41):6272-8. doi: 10.2174/1381612823666170511124459.
6. Srivastava R. K., Dar H. Y., Mishra P. K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. doi:10.3389/fimmu.2018.00657.
7. Walsh M. C., Takegahara N., Kim H., Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(3):146-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.213.
8. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. Immunological aspects of postmenopausal osteoporosis. *Pain. Joints. Spine.* 2013;(3):21-6. (In Russ.)
9. Geusens P., Lems W. F. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):242.
10. Asada N., Sato M., Katayama Y. Communication of bone cells with hematopoiesis, immunity and energy metabolism. *Bonekey Rep.* 2015;(4):748. doi: 10.1038/bonekey.2015.117.
11. Michalski M. N., McCauley L. K. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther.* 2017;174:43-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.017.
12. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325-41. doi: 10.1007/s00418-018-1636-2.
13. Han Y., You X., Xing W., Zhang Z., Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;(6):16. doi: 10.1038/s41413-018-0019-6.
14. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K., Prachayasittikul V., Supokawej A. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. doi: 10.1186/s11658-016-0013-1.
15. Maylyan E. A. The multifactorial nature of the osteoporosis etiopathogenesis and the role of the canonical WNT-signaling pathway genes. *Osteoporosis and osteopathy.* 2015;(2):15-9. (In Russ.)

16. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990.
17. Park-Min K. H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2519-28. doi: 10.1007/s00018-018-2817-9.
18. Boyce B. F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.35.
19. Maylyan E. A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *The Problems of Osteology.* 2015;18(2):3-11. (In Russ.)
20. Jung S. M., Kim K. W., Yang C. W., Park S. H., Ju J. H. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625. doi: 10.1155/2014/263625.
21. Nagy V., Penninger J.M. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534-42. doi:10.1159/000371845.
22. Dar H. Y., Azam Z., Anupam R., Mondal R.K., Srivastava R.K. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:464-92.
23. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D. C., Schildberg F. A. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058

