

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ (обзор литературы)

А.Э. Лычкова¹, Л.Ю. Широкова², Е.В. Крюкова^{2,3}

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, Россия, 111123

² ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Революционная ул., д. 5, г. Ярославль, Россия, 150000

³ БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Лечебная ул., д. 17, г. Вологда, Россия, 160002

Реферат

В обзоре литературы рассмотрены вопросы периферической регуляции адренергическими, холинергическими и эндокринными трансмиттерами костного обмена при остеоартрозе. Охарактеризованы α - и β -рецепторные механизмы регуляторного воздействия норадреналина, М- и N-рецепторов ацетилхолина, глюкокортикостероидов, паратгормона и пептидергической системы на процессы ремоделирования костной ткани, что может послужить основой для разработки перспективных методов лечения остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, нейроэндокринная регуляция, рецепторы.

Среди многочисленных заболеваний опорно-двигательного аппарата самым распространенным является остеоартроз, которым страдают около 15% жителей планеты и который существенно ухудшает качество жизни из-за постоянного болевого синдрома [7]. На сегодняшний день Американским колледжем ревматологов выдвинута новая концепция патогенеза остеоартроза. Согласно этой теории, остеоартроз является заболеванием суставов, характеризующимся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- и микроповреждении и активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов [34]. Факторы риска, патофизиология, клинические симптомы и исход остеоартроза различаются в зависимости от локализации процесса, что подтверждает мультифакториальную природу этиопатогенеза и дает основание рассматривать эту патологию как остеоартритическую группу заболеваний [4, 6]. В современном определении остеоартроза как системного заболевания главный акцент сделан на вовлечение в патологический процесс всех тканей диартрозного сустава. Коленный сустав, наиболее часто поражаемый

при остеоартрозе и являющийся своеобразной моделью при этом заболевании, воспринимается как целостный орган, то есть как группа специализированных клеток, которые совместно функционируют, выполняя общую задачу в виде обеспечения стабильности и подвижности [5, 13]. Важным компонентом коленного сустава являются клетки костной ткани. Интерес к изучению субхондральной кости возник благодаря появлению новых сведений о патогенезе остеоартроза, когда стало ясно, что данное заболевание проявляется не только потерей суставного хряща, но и изменениями в костной ткани [1]. В последние годы появилась теория о том, что происходящие в субхондральной кости изменения, возможно, являются первичными и способны инициировать деградацию хряща [27, 29, 35, 42]. В ряде работ показано, что активацию процессов ремоделирования в субхондральных отделах можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща [3]. Хотя предполагается, что субхондральная кость играет важную роль в развитии и прогрессировании остеоартроза, мало что известно о факторах, влияющих на саму субхондральную кость при остеоартрозе. По нашему мнению, некоторыми из таких факторов являются вегетативная нервная и эндокринная системы, особенно на

Лычкова А.Э., Широкова Л.Ю., Крюкова Е.В. Нейроэндокринная регуляция костного метаболизма при остеоартрозе крупных суставов. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (3):108-115.

Широкова Лариса Юрьевна. Революционная ул., д. 5, г. Ярославль, Россия, 150000; e-mail: Larshir@gmail.com

Рукопись поступила: 20.08.2015; принята в печать: 28.08.2015

ранних стадиях заболевания. Главные нейротрансмиттеры вегетативной нервной системы, наряду с глюкокортикоидами, играют ключевую роль в местной регуляции костного ремоделирования, способствуя интеграции энергообмена, гликемии, процессов синтеза структур костной ткани в норме и при остеопорозе [11]. В этой связи в настоящем обзоре мы попытались обобщить современные сведения о регуляторной роли вегетативных и эндокринных транзмиттеров в отношении костной ткани при остеопорозе крупных суставов.

Адренергическая система

Нервные волокна, которые входят в пространство костного мозга, как считается, в первую очередь являются симпатическими вазомоторными, о чем свидетельствует наличие спиралевидных нервных волокон вокруг кровеносных сосудов костного мозга и многочисленных нервных сплетений в средней оболочке костных артерий [20]. Эти нервные волокна содержат тирозингидроксилазу, дофамин β -гидроксилазу (ДВН) и нейропептид Y (NPY). Сенсорные нервы также присутствуют в телах позвонков [40] и длинных костей [36].

S. Suri с соавторами локализовали симпатические (и сенсорные) нервные волокна в суставном хряще при тиббио-фemorальном остеопорозе человека [49]. Адренергическая нервная система тормозит увеличение костной массы; адренергическая сигналопередача блокирует пролиферацию остеобластов и стимулирует остеокластогенез [19, 32, 50]. Кроме того, адренергическая система стимулирует высвобождение активатора рецептора (RANKL) фактора транскрипции Nf- κ B, который, в свою очередь, увеличивает остеокластогенез и резорбцию костной ткани [22]. Активность симпатической системы регулируют остеокальцин и лептин. Остеокальцин продуцируется зрелыми остеобластами и остеоцитами и регулирует синтез лептина. Лептин, со своей стороны, способствует адренергическому влиянию [19, 50]. Роль адренергической нервной системы в регуляции метаболизма костной ткани и ее структурной перестройке косвенно подтверждают эксперименты с десимпатизацией.

β -адренорецепторы. Под влиянием потенциала действия симпатические нервные волокна высвобождают норадреналин, который активирует постсинаптические α - и β -адренорецепторы. Существуют три подтипа β -рецепторов: β_1 , β_2 и β_3 [50]. Получены генетические, нейроанатомические и физиологические доказательства роли адренергической системы в ремоделиро-

вании костной ткани. Показана антагонистическая роль двух типов β -адренергических рецепторов, экспрессируемых остеобластами, что привело к рекомендации использовать блокатор β_1 -адренорецепторов в качестве протективного препарата, снижающего риск переломов [41, 43]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что адренергическая система способна регулировать оссификацию костной ткани.

β_2 -адренорецепторы. То, что и остеобласты, и остециты экспрессируют β_2 -адренорецепторы, которые контактируют с норадреналином через щелевые контакты, поддерживает гипотезу существования несинаптического механизма сигналопередачи. Показана экспрессия β_2 -адренорецепторов в культуре первичных остеобластов [50] остеокластами [8, 32], хондроцитами [24, 38], нервными волокнами хряща человека [48], что свидетельствует о возможности адренергического рецепторного влияния на костную ткань.

Хроническая стимуляция неселективным агонистом β_1/β_2 -адренорецепторов изопротеренолом или селективными агонистами β_2 -адренорецепторов кленбутеролом или салбутамолом вызывает остеокластогенную реакцию, выражающуюся потерей костной массы и повышенным образованием остеокластов [12, 50]. Этот эффект, как полагают, в основном реализуется через RANKL и интерлейкин-6 сигнальный путь [31]. Остециты являются одними из основных биологически значимых клеток, которые обеспечивают мембранному белку, цитокину семейства факторов некроза опухоли RANKL, возможность регулировать ремоделирование костной ткани в естественных условиях [39, 53].

α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Получены данные о регуляторной роли периферических костных α -адренорецепторов. Транскрипты подтипов α_2a - и, в меньшей степени, α_2b - и α_2c -рецепторов можно обнаружить в остеобластах, остеоцитах, остеокластах и МСЗТЗ клетках [24]. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) α_1A -, α_1B - и α_1D -рецепторов обнаружена в миелоидных предшественниках, остеобластах свода черепа и МСЗТЗ клетках [25, 28]. Тем не менее доказательства функциональной значимости этих рецепторов, проявляющиеся в костных клетках в регуляции костного ремоделирования, по-прежнему относительно ограничены, поскольку в исследованиях *in vivo* пока применяется просто блокада α -адренорецепторов без внимания к их подтипам [23].

То, что нокаутные по α_2 -адренорецептору мыши характеризуются высоким симпатическим тонусом и повышенной массой костной

ткани, свидетельствует о большей, чем считалось ранее, сложности регуляторных механизмов скелетного гомеостаза. По-видимому, существует несколько таких механизмов, посредством которых катехоламины влияют на состояние остеобластов и остеокластов [23].

Холинергическая система

Ацетилхолин синтезируется пресинаптическими нейронами путем ацетилирования холина и депонируется пресинаптическими пузырьками с помощью везикального транспортера ацетилхолина. Ацетилхолин реализует свои возможности, связываясь с никотиновыми N-рецепторами, которые функционируют в основном как ионный канал в мембране клеток костной системы, некоторых нейронов и постсинаптических клеток нервно-мышечного соединения [16, 18]. Ионные каналы никотиновых рецепторов образованы α , β , γ , δ и ϵ субъединицами [30]. Никотиновые N-рецепторы экспрессируются остеобластами [44, 52].

Ацетилхолин также связывается с пятью мускариновыми M-рецепторами (M1-, M3- и M5-рецепторы сопряжены с G_q -протеинами, в то время как M2- и M4-рецепторы преимущественно активируют G_o тип G-протеинов) [16, 17]. Активация мускариновых M3-рецепторов способствует росту массы костной ткани путем увеличения ее образования и снижения резорбции кости [47].

Полагают, что активация центральной парасимпатической системы способствует росту массы костной ткани и ингибированию симпатического влияния.

Таким образом, вегетативная нервная система является неотъемлемым компонентом регуляторных механизмов костного обмена. Однако вопрос, в какой мере эти механизмы относятся к развитию остеоартроза, особенно к роли субхондральной костной ткани как первичного звена в данной патологии, составляет предмет дальнейших исследований. То, что вегетативная нервная система является неотъемлемым компонентом регуляторных механизмов костной ткани, раскрывает интегративную роль и многофункциональность в целом скелета тела и подчеркивает его эндокринную природу. Актуальность этих выводов в клинической патофизиологии человека по-прежнему является предметом дискуссий, однако, несомненно, перед нами интересные примеры интегративной биологии [23].

Эндокринная система

Глюкокортикоиды. Отмечается выраженное влияние глюкокортикоидов на метаболизм костной ткани, проявляющееся в

торможении ее роста, уменьшении плотности и развитии остеопороза [10]. Этот механизм может быть реализован посредством участия ионов кальция (Ca^{2+}). Содержание Ca^{2+} в крови регулируется абсорбцией катиона эпителиальными клетками из интерстициального пространства, реабсорбцией Ca^{2+} из первичной мочи клетками канальцев почки и построением костной ткани остеобластами и разрушением остеокластами [33, 37]. Около 70% фильтрующегося в клубочках нефрона кальция реабсорбируется в проксимальных канальцах путем диффузии, возможно, межклеточным путем. Еще 25% фильтрующегося кальция реабсорбируются в толстом сегменте восходящей части петли Генле межклеточным путем за счет положительного трансэпителиального потенциала, хотя не исключен активный транспорт Ca^{2+} [2]. В каждом локусе, где Ca^{2+} пересекает границы клетки, то есть из просвета канальцев почки в пространство сосудов, катион проходит через интерстициальный барьер, где он свободно контактирует с прилегающими клетками. Если последние реагируют на присутствие внеклеточного Ca^{2+} , то катион модулирует их физиологическую активность, активируя собственные рецепторы. Рецепторы Ca^{2+} экспрессируются на сенсорных вазодилататорных нервных волокнах [14].

Паратгормон. Главной функцией паратгормона является поддержание гомеостаза кальция. Вместе с тем кальций сыворотки (общий и, особенно, ионизированный) является основным регулятором секреции паратгормона (снижение уровня кальция стимулирует секрецию паратгормона, повышение – подавляет), то есть регуляция осуществляется по принципу обратной связи.

Пептидергическая система

Нейропептид CART. Нейропептид CART (транскрипт, регулируемый лептином и амфетамином) выявлен иммуноцитохимическим методом в нейронах репродуктивных центров и в поверхностных слоях переднего кортикального ядра, медиального ядра и передней амигдаллярной области. CART тормозит резорбцию кости, модулируя экспрессию RANKL.

Нейропептид Y (NPY). NPY, активируя центральные Y2-рецепторы, блокирует образование костной ткани [9]. Удаление Y4-рецептора и гиперэкспрессия PP-лиганда этого рецептора у трансгенной (нокаутной) мыши не влияли на массу костной ткани [45]. Лептин подавляет секрецию NPY. Y2 и NMU2 являются двумя рецепторами, экспрессируемыми центральными нейронами, регулируемые лептином и блокирующими образование костной ткани.

Нейромедин U. Нейромедин U (NMU) является еще одним нейропептидом, экспрессируемым нейронами гипоталамуса и тонкой кишки; нейромедин U, активируя NMU2-рецепторы, экспрессируемые нейронами гипоталамуса, тормозит формирование костной ткани [22].

Нитригическая система. Синтазы оксида азота эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS), но не нейрональная NOS (nNOS), экспрессируются остеобластами и модулируют их активность [26]. Остеобласты генетически модифицированных мышей, лишенных гена nNOS, отличаются высокой костной массой [51]. По-видимому, nNOS центральной нервной системы тормозит ремоделирование кости [22], а также, возможно, и функциональную активность остеокластов.

Воспаление

Воспалительные изменения синовиальной оболочки при остеоартрозе суставов сопровождаются массивным уничтожением сети как кровеносных капилляров, так и симпатических нейронов, которые присутствуют в нормальной синовиальной оболочке [21]. Моделирование остеоартроза введением в сустав мышцы коллагеназы приводит к исчезновению нервных волокон, содержащих кальцитонин ген-ассоциированный пептид и субстанцию P [15]. Остается не ясным, является ли исчезновение нервных волокон следствием остеоартроза или их исчезновение является фактором его патогенеза. По данным S. Salo с соавторами, потеря содержащих кальцитонин ген-ассоциированный пептид и субстанцию P нервных волокон всегда предшествует дегенеративным гистологическим изменениям хряща. Эти исследователи показали, что хирургическое удаление указанных волокон вызвало развитие тяжелой формы пателлофemorального остеоартроза. Можно предположить, что возрастная деградация иннервации костной ткани может способствовать развитию остеоартроза [46].

Таким образом, расширение наших знаний о патогенезе остеоартроза, роли субхондральной кости открывает новые возможности в лечении этого заболевания, в том числе и в плане использования противоостеопоротических препаратов. Вместе с тем полученные предварительные результаты применения таких средств диктуют необходимость проведения дальнейших исследований по изучению механизмов действия рассматриваемых препаратов и выработке оптимальных схем их применения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии. *Российский медицинский журнал*. 2004; 12(20):1133-1136.
2. Джексон Э. Средства, действующие на выделительную и сердечно-сосудистую систему. В кн.: Клиническая фармакология. А.Г. Гилман (ред.). М.: Практика; 2006. 1648 с.
3. Кашеярова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(5):553-561.
4. Носков С.М., Широкова Л.Ю., Жомова М.В. Глюкокортикостероиды в лечении остеоартрита тазобедренных и коленных суставов. *Клиническая геронтология*. 2010; (16):49-53.
5. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Карусинов П.С. Лечение ревматических болезней. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2010; (1):69-74.
6. Широкова Л.Ю., Жомова М.В., Лаврухин В.В. Практика локальной глюкокортикоидной терапии при остеоартрозе – дополнение к рекомендациям. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2009; (2):26-29.
7. Широкова Л., Носков С., Широкова К., Дыбин С., Политов Я., Мокроусова М., Андрейченко Е. Показатели оксидативного стресса в динамике лечения остеоартроза симптоммодифицирующими препаратами быстрого и медленного действия. *Врач*. 2014; (3):30-34.
8. Aitken S.J., Landao-Bassonga E., Ralston S.H., Idris A.I. Beta2-adrenoreceptor ligands regulate osteoclast differentiation in vitro by direct and indirect mechanisms. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 482:96-103.
9. Baldock P.A., Sainsbury A., Couzens M., Enriquez R.F., Thomas G.P., Gardiner E.M., Herzog H. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest*. 2002; 109(7):915-921.
10. Blackwood H.J. Adaptive changes in the mandibular joints with function. *Dent Clin North Am*. 1966:559-566.
11. Bliziotis M., Eshleman A., Burt-Pichat B., Zhang X.W., Hashimoto J., Wren K., Chenu C. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone*. 2006; 39(6):1313-1321.
12. Bonnet N., Benhamou C.L., Beaupied H., Laroche N., Vico L., Dolleans E., Courteix D. Doping dose of salbutamol and exercise: deleterious effect on cancellous and cortical bones in adult rats. *J Appl Physiol*. 2007; 102:1502-1509.
13. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. (eds). *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
14. Bukoski R.D., Bian K., Wang Y., Mupanomunda M. Perivascular sensory nerve Ca²⁺ receptor and Ca²⁺-induced relaxation of isolated arteries. *Hypertension*. 1997; 30(6):1431-1439.
15. Buma P., Verschuren C., Versleyen D., Van der Kraan P., Oestreicher A.B. Calcitonin gene-related peptide, substance P and GAP-43/B-50 immunoreactivity in the normal and arthrotic knee joint of the mouse. *Histochem*. 1992; 98:327-339.
16. Caulfield M.P. Muscarinic receptors – characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*. 1993; 58:319-379.
17. Caulfield M.P., Birdsall N.J.M. International union of pharmacology. Xvii. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998; 50:279-290.

18. Dani J.A., Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol*. 2007; 47:699-729.
19. Ducy P., Amling M., Takeda S., Priemel M., Schilling A.F., Beil F.T., Shen J., Vinson C., Rueger J.M., Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000; 100(2):197-207.
20. Duncan C.P., Shim S.S. J. Edouard Samson Address: the autonomic nerve supply of bone. An experimental study of the intraosseous adrenergic nervi vasorum in the rabbit. *J Bone Joint Surg Br*. 1977; 59:323-330.
21. Eitner A., Pester J., Nietzsche S., Hofmann G.O., Schaible H.G. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(9):1383-1391.
22. Elefteriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 473(2):231-236.
23. Elefteriou F., Campbell P., Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94(1):140-151.
24. Fonseca T.L., Jorgetti V., Costa C.C., Capelo L.P., Covarrubias A.E., Moulatlet A.C., Teixeira M.B., Hesse E., Morethson P., Beber E.H., Freitas F.R., Wang C.C., Nonaka K.O., Oliveira R., Casarini D.E., Zorn T.M., Brum P.C., Gouveia C.H. Double disruption of alpha2A- and alpha2C-adrenoceptors results in sympathetic hyperactivity and high-bone-mass phenotype. *J Bone Miner Res*. 2011; 26:591-603.
25. Han J., Zou Z., Zhu C., Deng J., Wang J., Ran X., Shi C., Ai G., Li R., Cheng T., Su Y. DNA synthesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through alpha1-adrenergic receptors. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 490:96-102.
26. Helfrich M.H., Evans D.E., Grabowski P.S., Pollock J.S., Ohshima H., Ralston S.H. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(7):1108-1115.
27. Hilal G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Dual N., Lajeunesse D. Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin-like growth factor-w in human osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum*. 2009; 42:2112-2122.
28. Huang H.H., Brennan T.C., Muir M.M., Mason R.S. Functional alpha1- and beta2-adrenergic receptors in human osteoblasts. *J Cell Physiol*. 2009; 220:267-275.
29. Hutton C.W., Higgs E.R., Jackson P.C., Watt I., Dieppe P.A. 99mTc HMDP bone scanning in generalised nodal osteoarthritis. II. The four hour bone scan image predicts radiographic change. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45(8):622-626.
30. Johnson R.H., Spaulding J.M. Disorders of the autonomic nervous system. Chapter 3. The nervous control of the circulation and its investigation. *Contemp Neurol Ser*. 1974; 33-58.
31. Kondo A., Mogi M., Koshihara Y., Togari A. Signal transduction system for interleukin-6 and interleukin-11 synthesis stimulated by epinephrine in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. *Biochem Pharmacol*. 2001; 61:319-326.
32. Kondo H., Takeuchi S., Togari A. β -Adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(5):E507-E515.
33. Locker M., Bitard J., Collet C., Poliard A., Mutel V., Launay J.M., Kellermann O. Stepwise control of osteogenic differentiation by 5-HT(2B) receptor signaling: nitric oxide production and phospholipase A2 activation. *Cell Signal*. 2006; 18(5):628-639.
34. Lotz M., Martel-Pelletier J., Christiansen C., Brandi M.L., Bruyère O., Chapurlat R., Collette J., Cooper C., Giacovelli G., Kanis J.A., Karsdal M.A., Kraus V., Lems W.F., Meulenbelt I., Pelletier J.P., Raynaud J.P., Reiter-Niesert S., Rizzoli R., Sandell L.J., Van Spil W.E., Reginster J.Y. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11):1756-1763.
35. Macfarlane D.G., Buckland Wright J.C., Emery P., Fogelman I., Clark B., Lynch J. Comparison of clinical, radionuclide, and radiographic features of osteoarthritis of the hands. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50:623-626.
36. Mach D.B., Rogers S.D., Sabino M.C., Luger N.M., Schwei M.J., Pomonis J.D., Keyser C.P., Clohisy D.R., Adams D.J., O'Leary P., Mantyh P.W. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*. 2002; 113(1):155-166.
37. McCarron D.A. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int*. 1989; 35:717-736.
38. Mitchell J., Lai L.P., Peralta F., Xu Y., Sugamori K. Beta2-adrenergic receptors inhibit the expression of collagen type II in growth plate chondrocytes by stimulating the AP-1 factor Jun-B. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 300:E633-E639.
39. Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T., Kurata K., Oh-Hora M., Feng J.Q., Bonewald L.F., Kodama T., Wutz A., Wagner E.F., Penninger J.M., Takayanagi H. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011; 17:1231-1234.
40. Ohtori S., Inoue G., Koshi T., Ito T., Watanabe T., Yamashita M., Yamauchi K., Suzuki M., Doya H., Moriya H., Takahashi Y., Takahashi K. Sensory innervation of lumbar vertebral bodies in rats. *Spine*. 2007; 32(14):1498-1502.
41. Patel M.S., Elefteriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int*. 2007; 80(5):337-347.
42. Radin E.L., Abernethy P.J., Townsend P.M., Rose R.M. The role of bone changes in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 1978; 44(1):55-63.
43. Reid I.R. Effects of beta-blockers on fracture risk. *J Musculoskelet Neuron Interact*. 2008; 8:105-110.
44. Rothem D.E., Rothem L., Soudry M., Dahan A., Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27:555-561.
45. Sainsbury A., Baldock P.A., Schwarzer C., Ueno N., Enriquez R.F., Couzens M., Inui A., Herzog H., Gardiner E.M. Synergistic effects of Y2 and Y4 receptors on adiposity and bone mass revealed in double knockout mice. *Mol Cell Biol*. 2003; 23(15): 1225-1233.
46. Salo P.T., Seeratten R.A., Erwin W.M., Bray R.C. Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthritis in a mouse model. *Acta Orthop Scand*. 2002; 73:77-84.
47. Shi Y., Oury F., Yadav V.K., Wess J., Liu X.S., Guo X.E., Murshed M., Karsenty G. Signaling through the M(3) muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *Cell Metab*. 2010; 11:231-238.
48. Strange-Vognsen H.H., Laursen H. Nerves in human epiphyseal uncalcified cartilage. *J Pediatr Orthop B*. 1997; 6:56-58.
49. Suri S., Gill S.E., Massena de Camin S., Wilson D., McWilliams D.F., Walsh D.A. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(11):1423-1428.

50. Takeda S., Elefteriou F., Levasseur R., Liu X., Zhao L., Parker K.L., Armstrong D., Ducy P., Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002; 11(3):305-317.
51. van't Hof R.J., Macphee J., Libouban H., Helfrich M.H., Ralston S.H. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. *Endocrinology*. 2004; 145(11):5068-5074.
52. Walker L.M., Preston M.R., Magnay J.L., Thomas P.B., El Haj A.J. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone*. 2001; 28:603-608.
53. Xiong J., Onal M., Jilka R.L., Weinstein R.S., Manolagas S.C., O'Brien C.A. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011; 17:1235-1241.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лычкова Алла Эдуардовна – д-р мед. наук заведующая отделом по патентной и изобретательской работе ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

Широкова Лариса Юрьевна – д-р мед. наук доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Крюкова Елена Владимировна – заведующая ревматологическим отделением БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», соискатель кафедры госпитальной терапии с профпатологией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

NEUROENDOCRINAL REGULATION OF BONE METABOLISM IN OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS (review)

A.E. Lychkova¹, L.Yu. Shirokova², E.V. Kryukova^{2,3}

¹ *Moscow Clinical Research Center of Moscow Health Department, Shosse Entuziastov, 86, Moscow, Russia, 111123*

² *Yaroslavl State Medical University, Revolyutsionnaya ul., 5, Yaroslavl', Russia, 150000*

³ *Vologda Regional Clinic Hospital, Lechebnaya ul., 17, Vologda, Russia, 160002*

Abstract

The regulation of bone metabolism by adrenergic, cholinergic and endocrine transmitters in osteoarthritis is reviewed. Regulatory effects of α - and β -receptor mechanisms of norepinephrine, M- and N-receptors of acetylcholine, glucocorticosteroids, PTH and peptidergic systems in the bone remodeling process are characterized that can serve as a basis for the development of promising therapies osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, neuroendocrinal regulation, receptors.

Conflict of interest: none.

References

1. Alekseeva LI, Zaytseva E. Subkhondral'naya kost' pri osteoartroze: novyye vozmozhnosti terapii [Subchondral bone in osteoarthritis, new treatment options]. *Ross Med Zhurn* [Medical Journal of Russia]. 2004; 12(20):1133-1136. [in Rus.]
2. Jackson E. Sredstva, deystvuyushchiye na vydelitel'nyuyu i serdechno-sosudistuyu sistemu [Medications for excretory and the cardiovascular system]. In: *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. A.G. Gilman (ed.). M: Practice; 2006. 1648 s. [in Rus.]
3. Kashevarova NG, Alekseeva LI. Faktory riska progressirovaniya osteoartroza kolennykh sustavov [Risk factors for the progression of knee osteoarthritis]. *Nauchno-prakt revmatol* [Scientific and practical rheumatology]. 2014; 52(5):553-561. [in Rus.]
4. Noskov SM, Shirokova LY, Zhomova MV. Glyukokortikosteroidy v lechenii osteoartrita tazobedrennykh i kolennykh sustavov [Corticosteroids in the treat-

 **Cite as:** Lychkova AE, Shirokova LYu, Kryukova EV. [Neuroendocrinal regulation of bone metabolism in osteoarthritis of large joints (review)]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; (3):108-115. [in Russian]

 *Shirokova Larisa Yu.* Revolyutsionnaya ul., 5, Yaroslavl', Russia, 150000; e-mail: Larshir@gmail.com

 Received: 20.08.2015; Accepted for publication: 28.08.2015

- ment of osteoarthritis of the hip and knee joints]. *Klin gerontol* [Wedge Gerantol]. 2010; 16:49-53. [in Rus.]
5. Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Karusinov PS. Lecheniye revmaticheskikh bolezney. Kliniko-instrumental'naya otsenka vliyaniya farmakoterapii na techeniye osteoartroza kolennykh sustavov [Treatment of rheumatic diseases. Clinical and instrumental assessment of the impact on pharmacotherapy for osteoarthritis of the knee]. *Nauchno-prakt revmatol* [Scientific and practical rheumatology]. 2010; (1):69-74. [in Rus.]
 6. Shirokova LY, Zhomova MV, Lavrukhin VV. Praktika lokal'noy glyukokortikoidnoy terapii pri osteoartroze – dopolneniye k rekomendatsiyam [The practice of local therapy of osteoarthritis with glyucorticosteroids – further to the recommendations]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* [The problems of standardization in healthcare]. 2009; 2:26-29. [in Rus.]
 7. Shirokova L, Noskov S, Shirokova K, Dybin S, Politov Y, Mokrousova M, Andreichenko E. Pokazateli oksidativnogo stressa v dinamike lecheniya osteoartroza simptommodifikatsiruyushchimi preparatami bystrogo i medlennogo deystviya [Indicators of oxidative stress during the treatment of osteoarthritis drugs of symptom-modifying fast and slow action]. *Vrach* [The doctor]. 2014; 3:30-34. [in Rus.]
 8. Aitken SJ, Landao-Bassonga E, Ralston S., Idris AI. Beta2-adrenoreceptor ligands regulate osteoclast differentiation in vitro by direct and indirect mechanisms. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 482:96-103.
 9. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, Herzog H. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest*. 2002; 109(7):915-921.
 10. Blackwood HJ. Adaptive changes in the mandibular joints with function. *Dent Clin North Am*. 1966:559-566.
 11. Bliziotis M, Eshleman A, Burt-Pichat B, Zhang XW, Hashimoto J, Wiren K, Chenu C. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone*. 2006; 39(6):1313-1321.
 12. Bonnet N, Benhamou CL, Beaupied H, Laroche N, Vico L, Dolleas E, Courteix D. Doping dose of salbutamol and exercise: deleterious effect on cancellous and cortical bones in adult rats. *J Appl Physiol*. 2007; 102:1502-1509.
 13. Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS (eds) Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press, 1998.
 14. Bukoski RD, Bian K, Wang Y, Mupanomunda M. Perivascular sensory nerve Ca²⁺ receptor and Ca²⁺-induced relaxation of isolated arteries. *Hypertension*. 1997; 30(6):1431-1439.
 15. Buma P, Verschuren C, Versleyen D, Van der Kraan P, Oestreicher AB. Calcitonin gene-related peptide, substance P and GAP-43/B-50 immunoreactivity in the normal and arthrotic knee joint of the mouse. *Histochem*. 1992; 98:327-339.
 16. Caulfield MP. Muscarinic receptors – characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*. 1993; 58:319-379.
 17. Caulfield MP, Birdsall NJM. International union of pharmacology. Xvii. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998; 50:279-290.
 18. Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol*. 2007; 47:699-729.
 19. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling A.F., Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000; 100(2):197-207.
 20. Duncan CP, Shim SSJ. Edouard Samson Address: the autonomic nerve supply of bone. An experimental study of the intraosseous adrenergic nervi vasorum in the rabbit. *J Bone Jt Surg Br*. 1977; 59:323-330.
 21. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(9):1383-1391.
 22. Elefteriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 473(2):231-236.
 23. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94(1):140-151.
 24. Fonseca TL, Jorgetti V, Costa CC, Capelo LP, Covarrubias AE, Moulatlet AC, Teixeira MB, Hesse E, Morethson P, Beber EH, Freitas FR, Wang CC, Nonaka KO, Oliveira R, Casarini DE, Zorn TM, Brum PC, Gouveia CH. Double disruption of alpha2A- and alpha2C-adrenoceptors results in sympathetic hyperactivity and high-bone-mass phenotype. *J Bone Miner Res*. 2011; 26:591-603.
 25. Han J, Zou Z, Zhu C, Deng J, Wang J, Ran X, Shi C, Ai G, Li R, Cheng T, Su Y. DNA synthesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through alpha1-adrenergic receptors. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 490:96-102.
 26. Helfrich MH, Evans DE, Grabowski PS, Pollock JS, Ohshima H, Ralston SH. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(7):1108-1115.
 27. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Dual N, Lajeunesse D. Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin-like growth factor-w in human osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum*. 2009; 42:2112-2122.
 28. Huang HH, Brennan TC, Muir MM, Mason RS. Functional alpha1- and beta2-adrenergic receptors in human osteoblasts. *J Cell Physiol*. 2009; 220:267-275.
 29. Hutton CW, Higgs ER, Jackson PC, Watt I, Dieppe PA. 99mTc HMDP bone scanning in generalised nodal osteoarthritis. II. The four hour bone scan image predicts radiographic change. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45(8):622-626.
 30. Johnson RH, Spaulding JM. Disorders of the autonomic nervous system. Chapter 3. The nervous control of the circulation and its investigation. *Contemp Neurol Ser*. 1974; 33-58.
 31. Kondo A, Mogi M, Koshihara Y, Togari A. Signal transduction system for interleukin-6 and interleukin-11 synthesis stimulated by epinephrine in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. *Biochem Pharmacol*. 2001; 61:319-326.
 32. Kondo H, Takeuchi S, Togari A. β-Adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(5):E507-E515.
 33. Locker M, Bitard J, Collet C, Poliard A, Mutel V, Launay JM, Kellermann O. Stepwise control of osteogenic differentiation by 5-HT(2B) receptor signaling: nitric oxide production and phospholipase A2 activation. *Cell Signal*. 2006; 18(5):628-639.
 34. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Collette J, Cooper C, Giacovelli G, Kanis JA, Karsdal MA, Kraus V, Lems WF, Meulenbelt I, Pelletier JP, Raynaud JP, Reiter-Niesert S, Rizzoli R, Sandell LJ, Van Spil WE, Reginster JY. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11):1756-1763.

35. Macfarlane DG, Buckland Wright JC, Emery P, Fogelman I, Clark B, Lynch J. Comparison of clinical, radio-nuclide, and radiographic features of osteoarthritis of the hands. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50:623-626.
36. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, Keyser CP, Clohisy D.R., Adams D.J., O'Leary P, Mantyh P.W. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience.* 2002; 113(1):155-166.
37. McCarron DA. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int.* 1989; 35:717-736.
38. Mitchell J, Lai LP, Peralta F, Xu Y, Sugamori K. Beta2-adrenergic receptors inhibit the expression of collagen type II in growth plate chondrocytes by stimulating the AP-1 factor Jun-B. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300:E633-E639.
39. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011; 17:1231-1234.
40. Ohtori S, Inoue G, Koshi T, Ito T, Watanabe T, Yama-shita M, Yamauchi K, Suzuki M, Doya H., Moriya H, Takahashi Y, Takahashi K. Sensory innervation of lumbar vertebral bodies in rats. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32(14):1498-1502.
41. Patel MS, Elefteriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int.* 2007; 80(5):337-347.
42. Radin EL, Abernethy PJ, Townsend PM, Rose RM. The role of bone changes in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis. *Acta Orthop Belg.* 1978; 44(1):55-63.
43. Reid IR. Effects of beta-blockers on fracture risk. *J Musculoskelet Neuron Interact.* 2008; 8:105-110.
44. Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27:555-561.
45. Sainsbury A, Baldock PA, Schwarzer C, Ueno N, Enriquez RE, Couzens M, Inui A, Herzog H, Gardiner EM. Synergistic effects of Y2 and Y4 receptors on adiposity and bone mass revealed in double knockout mice. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(15): 1225-1233.
46. Salo PT, Seeratten RA, Erwin WM, Bray RC. Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthritis in a mouse model. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73:77-84.
47. Shi Y, Oury F, Yadav VK, Wess J, Liu XS, Guo XE, Murshed M, Karsenty G. Signaling through the M(3) muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *Cell Metab.* 2010; 11:231-238.
48. Strange-Vognsen HH, Laursen H. Nerves in human epiphyseal uncalcified cartilage. *J Pediatr Orthop B.* 1997; 6:56-58.
49. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(11):1423-1428.
50. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002; 11(3):305-317.
51. van't Hof RJ, Macphee J, Libouban H, Helfrich MH, Ralston SH. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. *Endocrinology.* 2004; 145(11):5068-5074.
52. Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PB, El Haj AJ. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone.* 2001; 28:603-608.
53. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med.* 2011; 17:1235-1241.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Lychkova Alla E. – the head of the patent and inventive department, Moscow Clinical Research Center of Moscow Health Department

Shirokova Larisa Yu. – associate professor of therapy department, Yaroslavl State Medical University

Kryukova Elena V. – the head of the rheumatology department, Vologda Regional Clinic Hospital; applicant of therapy department, Yaroslavl State Medical University