

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ632264>

УДК 612.67: 616.72-002: 616-092.19: 612.017



Клеточные механизмы возраст-зависимого ремоделирования костной ткани

Н.Г. Плехова, П.А. Криволицкая, И.Н. Черненко

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

АННОТАЦИЯ

Структурная целостность скелета обеспечена постоянным ремоделированием костной ткани, которое основано на функционировании и взаимодействии клеток остеолитических (остеокласты) и формирующих костную ткань (остеобласты/остеоциты). Несмотря на общее понимание, что степень минерализации костного матрикса определяет хрупкость скелета, на настоящий момент недостаточно информации о его возрастных изменениях, связанных с функционированием данных клеток. Цель обзора — оценка существующих данных о возрастных изменениях кости, связанных с функциональным состоянием мезенхимных стволовых клеток, остеобластов/остеоцитов и остеокластов. Критерии включения: рандомизированные или нерандомизированные контролируемые исследования, изучающие возраст-зависимое изменение кости. Поиск исследований в области состояния костной ткани осуществляли в электронных научных базах Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library по ключевым словам и их сочетаниям, используя программу AMSTAR 2. Отбор публикаций (из 680 включено 59) производили случайным образом, после чего независимо три автора давали оценку их методологического качества. Основной патогенетический механизм, участвующий в потере костной массы с возрастом, — снижение образования остеобластов с нарушением их способности к остеогенной дифференцировке. Остеоциты в пожилом возрасте подвергаются чрезмерному и продолжительному стрессу, который вызывает несбалансированную аутофагию и апоптоз, что ведёт к изменению их способности к депонированию и минерализации внеклеточного органического матрикса. С возрастом происходит ускоренный остеокластогенез, опосредованный остеобластами, что приводит к усилению экспрессии определённых рецепторов на уровне костных стромальных клеток и остеобластов. Приведённые литературные данные демонстрируют убедительные доказательства того, что усиление резорбции кости вследствие сложных метаболических процессов с возрастом происходит на фоне повышения количества и активности остеокластов, апоптоза остеобластов при снижении их метаболической активности, а также перераспределения остеогенной дифференцировки мезенхимных стволовых клеток в направлении адипоцитов. Изложенные в обзоре результаты могут быть использованы в качестве основы разработки диагностических критериев для выявления сенильного остеопороза и риска переломов.

Ключевые слова: ремоделирование кости; старение; остеобласты/остеоциты; остеокласты; остеоартрит; хемокины; цитокины.

Как цитировать:

Плехова Н.Г., Криволицкая П.А., Черненко И.Н. Клеточные механизмы возраст-зависимого ремоделирования костной ткани // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 4. С. 648–660. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ632264>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ632264>

Cellular mechanisms of age-dependent bone remodeling

Natalya G. Plekhova, Polina A. Krivolutskaya, Ivan N. Chernenko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The structural integrity of the skeleton is ensured by the constant remodeling of bone tissue, which is based on the functioning and interaction of osteolytic cells (osteoclasts) and bone tissue forming cells (osteoblasts/osteocytes). Despite the general understanding that the degree of mineralization of the bone matrix determines the fragility of the skeleton, there is currently insufficient information about its age-related changes associated with the functioning of these cells. The purpose of the review is to evaluate existing data on age-related bone changes associated with the functional state of mesenchymal stem cells, osteoblasts/osteocytes and osteoclasts. Inclusion criteria: randomized or non-randomized controlled studies examining age-related bone change. A search for studies in the field of bone tissue condition was carried out in electronic scientific databases Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library by keywords and their combinations using the AMSTAR 2 program. The selection of publications (59 out of 680 included) was carried out randomly, after which three authors independently assessed their methodological quality. The main pathogenetic mechanism involved in bone loss with age is a decrease in the formation of osteoblasts with impairment of their ability to osteogenic differentiation. Osteocytes in old age are subject to excessive and prolonged stress, which causes unbalanced autophagy and apoptosis, which leads to changes in their ability to deposit and mineralize extracellular organic matrix. With age, accelerated osteoclastogenesis occurs, mediated by osteoblasts, which leads to increased expression of certain receptors at the level of bone stromal cells and osteoblasts. The presented literature data demonstrate convincing evidence that an increase in bone resorption due to complex metabolic processes with age occurs against the background of an increase in the number and activity of osteoclasts, apoptosis of osteoblasts with a decrease in their metabolic activity, as well as a redistribution of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells towards adipocytes. The results presented in the review can be used as a basis for developing diagnostic criteria for identifying senile osteoporosis and the risk of fractures.

Keywords: bone remodeling; aging; osteoblasts/osteocytes; osteoclasts; osteoarthritis; chemokines; cytokines.

To cite this article:

Plekhova NG, Krivolutskaya PA, Chernenko IN. Cellular mechanisms of age-dependent bone remodeling. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):648–660. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ632264>

Received: 27.05.2024

Accepted: 01.07.2024

Published: 25.07.2024

Всемирная организация здравоохранения здоровое старение человека определяет как постоянный процесс поддержания функциональной жизнеспособности организма [1]. В зависимости от физиологического возраста и условий кратко-, средне- и долгосрочного влияния различных факторов постоянно меняется костная ткань [2].

Согласно закону Юлиуса Вольфа кости адаптируются к степени механической нагрузки, при увеличении которой укрепляется структура внутренней губчатой части с последующим ремоделированием кортикального слоя, а их целостность определяют продолжительность, величина и скорость сил, приложенных к ней [2].

Процесс ремоделирования костной ткани поддерживает баланс кальция, фосфора и других активных компонентов в организме, обеспечивая таким образом структурную целостность скелета. Этот процесс регулируется механическими факторами (например, физической нагрузкой), а также рядом эндокринных (таких, как паратиреоидный гормон, гормон роста, эстрогены, кальцитриол), паракринных (инсулиноподобный фактор роста) сигналов и медиаторов, включая трансформирующий фактор роста, простагландины, оксид азота, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и др. [3].

Ремоделирование основано на функционировании и взаимодействии клеток, формирующих костную ткань (остеобластов/остеоцитов), и остеолитических (остеокластов), активность этих клеток также находится под постоянным контролем как локальных, так и системных регулирующих факторов [2]. Отклонение от баланса между соотношением остеобластов и остеокластов может привести к потере плотности костной ткани и склонности к переломам или, напротив, к её увеличению (остеопетроз) и развитию компрессионных синдромов [2].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ И ПОТЕНЦИАЛА КОСТНОГО МАТРИКСА

Несмотря на общее понимание, что степень минерализации костного матрикса определяет хрупкость скелета, на настоящий момент недостаточно информации о его возрастных изменениях [4, 5].

Свойства костного матрикса (модуль ткани, предел текучести/деформации, предельное напряжение/деформация, деформация до разрушения, работоспособность до разрушения и ударная вязкость) оценивают с помощью испытаний, и показано, что старение существенно не ухудшает модуль упругости кости [6]. Однако в кортикальной кости человека старше 30 лет за десятилетие снижаются предел текучести и прочности приблизительно на 1 и 2% соответственно [7, 8], а ударная вязкость, рассеивание энергии и предельная деформация каждое десятилетие снижаются примерно на 10–15% [7, 9].

С возрастом происходит экспоненциальное снижение усталостной долговечности, и кость демонстрирует сниженные профили деградации модуля [7, 9]. Если в молодой

кости при усталостной нагрузке образуются диффузные повреждения и теряется локальная жёсткость тканей на стороне растяжения, то в старой формируются линейные микротрещины, а жёсткость нарушается на сжимающей стороне [7]. Склонность стареющей кости к образованию линейных микротрещин, а не диффузных вносит значительный вклад в качество костного матрикса и возрастную хрупкость скелета [7].

Наиболее распространённый белок в организме человека — коллаген I типа, модифицируется в реакции неферментативного гликирования (реакция Майяра) с формированием поперечных связей между восстанавливаемыми углеводами (глюкозой, фруктозой и др.) и свободными аминогруппами. Такие связи внутри и между молекулами состоят из пентозидина, карбоксиметиллизина, карбоксиэтиллизина, кросслайна и весперлизина.

С возрастом в результате длительного периода полураспада коллагена накапливаются конечные продукты гликирования, что оказывает влияние на хрупкость костей [7, 10]. Накопление таких продуктов также влияет на устойчивость костей к переломам и нарушает наномасштабные механизмы деформации коллагена и рассеивания энергии. Показано, что с возрастом в качестве основной закономерности повышения хрупкости костей возникают повышение жёсткости фибриллярного коллагена и потеря индуцированной им пластичности по мере накопления конечных продуктов гликирования [5].

Поскольку костная масса у пожилых существенно снижается, особенно после менопаузы у женщин, она становится решающим фактором хрупкости скелета и переломов костей [11]. На настоящий момент, многие генетические исследования сосредоточены на расшифровке взаимосвязи между генами и костной массой или микроархитектурой [12]. Без клеточных компонентов костную ткань рассматривают в качестве биоматериала, который состоит из минералов, коллагена, воды и небольшого количества неколлагеновых белков [11]. Костные минералы состоят из слабо кристаллизованного карбонатного апатита и с возрастом становятся длиннее и жёстче, что оказывает влияние на уменьшение предельной деформации и прочности кости [13–15].

С возрастом в костном матриксе изменяется содержание, а также степень и/или характер поперечных связей между и внутри волокон коллагена, в результате чего приобретает рыхлая тканевая структура. Причём количество воды, составляющее около 10–20% кортикального объёма кости в молодом возрасте, снижается в 80 лет на 40% [11, 16].

Более того, перелом в любом месте увеличивает риск последующего перелома в любом другом месте, что подчёркивает важность немассовых факторов, к которым относятся нарушение архитектуры кости, изменения в костном минерале и матриксе, замедленное восстановление усталостных микроповреждений и чрезмерный обмен, но наиболее важна потеря с возрастом жизнеспособности остеоцитов [16].

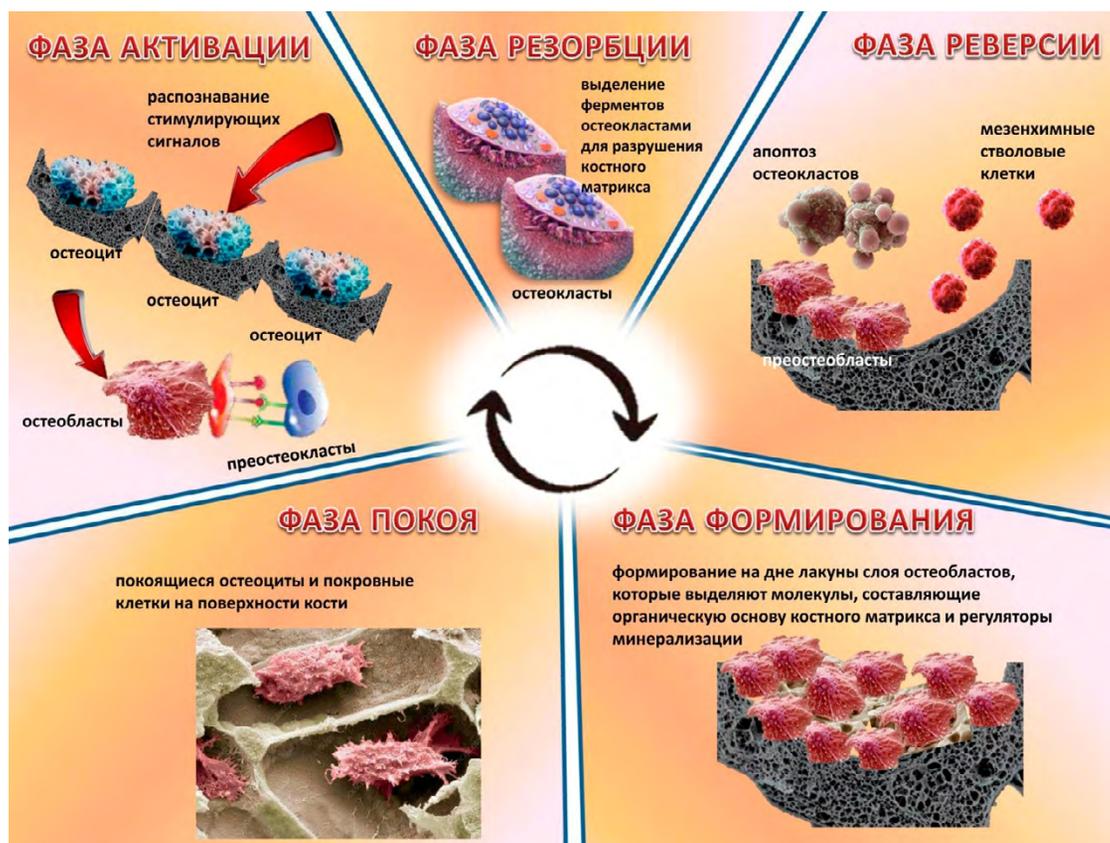


Рис. 1. Фазы цикла ремоделирования кости

Fig. 1. Phases of the bone remodeling cycle

В свою очередь, неколлагеновые белки, такие как остеокальцин и остеопонтин, также оказывают влияние на свойства костного матрикса, регулируя размер, форму и ориентацию кристаллов, замещая карбонат в кристаллической решётке или изменяя образование минералов на коллагеновом каркасе [17].

Свойства костного матрикса регулируются остеобластами, остеоцитами и остеокластами, однако их роль очень специфична, поскольку они в разной степени участвуют в старении и возрастном разрушении костей [18]. Следует отметить, что остеобласты инициируют формирование костного матрикса, а уменьшенное их количество по причине снижения дифференцировки в них мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга или повышенного апоптоза, или нарушения адгезии к поверхности кости при снижении минерализации может препятствовать формированию ткани [19].

По сравнению с остеобластами и остеокластами остециты, встроенные в костный матрикс, напрямую взаимодействуют с ним, образуя дендритную сеть обширной площади и модифицируя его в ответ на эндокринные, паракринные и механические стимулы [18]. Исследование возрастного старения костной ткани методом секвенирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) выявило транскриптомные изменения, связанные с генами белков-организаторов внеклеточного матрикса — коллагеновых фибрилл [20].

КЛЕТКИ В ПРОЦЕССЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Цикл ремоделирования кости включает стадии активации, резорбции, реверсии, костеобразования (минерализации) и покоя [20]. В первую стадию активации происходит распознавание стимулирующих сигналов (нагрузка на кость, паратгормон, кальцитриол, интерлейкин-1, интерлейкин-6, простагландины) остеоцитами, находящимися в толще костного матрикса, с последующей передачей сигнала остеобластам, покрывающим поверхность костной ткани (рис. 1).

Затем в ответ на биологически активные компоненты, синтезируемые остеобластами (сигнальные белки, моноцитарный колониестимулирующий фактор, активатор лиганда ядерного фактора-κВ), к поверхности кости мигрируют клетки моноцитарно-макрофагального ряда с последующей пролиферацией и дифференцировкой в многоядерные остеокласты. На активность и взаимодействие остеобластов и клеток-предшественников остеокластов прямо или косвенно влияют гормональные сигналы, которые могут быть предпосылками возникновения множества патофизиологических последствий [21].

Остеобласты также продуцируют ферменты металлопротеиназы, разрушающие поверхностный белковый слой и неколлагеновые белки остеобластов (остеокальцин,

сиалопротеин, остеопонтин, Gla-протеин матрикса), что подготавливает поверхность кости для прикрепления остеокластов. В стадии резорбции до 30–40 дней остеокласты выделяют ферменты, разрушающие костный матрикс, в результате чего образуется лакуна с глубиной 60 мкм в молодом возрасте, тогда как у пожилых людей её размер уменьшен до 40 мкм, при этом кальций и фосфаты попадают в кровеносное русло [22].

В стадии реверсии происходит апоптоз остеокластов, и их место занимают клетки мезенхимального роста пре-osteобласты. В дальнейшем образование кости характеризуется формированием на дне лакуны слоя дифференцированных остеобластов, которые выделяют молекулы, составляющие органическую основу костного матрикса и регуляторы минерализации — коллаген I типа, остеокальцин, остеоонектин и остеопонтин. Минерализация матрикса осуществляется путём преципитации кальция и фосфата из кровеносного русла [23].

На завершающем этапе функционального цикла остеобласты превращаются в покоящиеся остеоциты и покровные клетки на поверхности кости до следующего цикла ремоделирования [21]. В целом цикл ремоделирования костной ткани в норме занимает около 150 дней и заканчивается заполнением резорбтивной лакуны новым матриксом [23]. В патологических условиях, например при остеопорозе, резорбтивная лакуна заполняется не полностью, что приводит к потере массы костной ткани при каждом цикле ремоделирования [24].

В компактной кости ремоделирование происходит в туннелях (гаверсовых каналах), образуемых резорбтивным конусом из остеокластов, удаляющих старую костную ткань, следом за чем формируется замыкающий конус, состоящий из остеобластов с заполнением пространства новым матриксом [25].

В норме длительность цикла ремоделирования на поверхности трабекул составляет около 200 дней, компактной кости — 120 дней [26]. За год в организме человека в среднем ремоделированию подвергается около 30% трабекулярной и 3% компактной кости [27]. В детском и юношеском возрасте превалирует остеогенез, и костная масса возрастает на 8% в год, у взрослого человека стадии ремоделирования сбалансированы, что позволяет сохранять постоянство структуры [27]. Тогда как после 40 лет процесс резорбции начинает преобладать над образованием кости, в результате чего масса и прочность кости постепенно снижаются.

На поверхности периоста в течение всей жизни сохраняется положительный баланс между стадиями ремоделирования, на поверхности гаверсовых каналов они уравновешены, а на эндостальной поверхности доминирует отрицательный баланс. Это обуславливает истончение кортикального слоя и rareфикацию губчатой кости. С увеличением возраста на 20 лет при одинаковой минеральной плотности кости риск переломов увеличивается в 4 раза [27].

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Цикл ремоделирования кости начинается на ранних этапах жизни эмбриона и зависит от взаимодействия между двумя линиями клеток: мезенхимного и гемопоэтического происхождения. Стромальные, негемопоэтические МСК локализуются в костном мозге, надкостнице, стенке сосудов, жировой ткани, мышцах, сухожилиях, периферическом кровообращении, коже и ткани зубов. Они способны к самовоспроизведению и дифференцировке в различные типы клеток, такие как хондроциты, миоциты, адипоциты и остеобласты, участвуя в регенерации мезенхимных тканей, например костной, хрящевой, связках, сухожилиях, мышцах и жировой ткани [2].

Долгоживущими бывают МСК, из которых происходят остеобласты, малоизвестные клетки надкостницы и синцитий, выстилающие резидентные терминально-дифференцированные клетки — остеоциты. Эти клетки находятся в костном мозге, губчатой кости и играют важную роль в поддержании динамического баланса костной ткани, её резорбции и образовании. Основные факторы, которые участвуют в дифференцировке МСК в остеобласты, — остерикс, фактор транскрипции 2, связанный с Runt-белком (RUNX2), и фактор транскрипции P (FOXP) [2].

Предложена идентификация самообновляющихся мультипотентных скелетных МСК человека по наличию экспрессии рецепторов к интегральному мембранному белку подопланину I типа и кластеров дифференцировки CD73 и CD164 при отсутствии молекул CD146 [28]. Эти клетки выделяются из жировой стромы плода и взрослого человека при обработке костным морфогенетическим белком 2 и способны к локальной экспансии в место повреждения кости [28].

С возрастом и при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (суставов и костей) регенеративная способность МСК теряется или перенаправляется на образование других нефункциональных типов клеток, таких как адипоциты и фибробласты (рис. 2) [29].

Повышенная дифференцировка МСК в адипоциты и снижение количества и функциональности остеобластов — основной фактор, участвующий в патогенезе остеопороза [30, 31]. Жировые клетки костного мозга обладают особым метаболизмом, зависящим от липолиза собственных липидов внутри них, и, высвобождая свободные насыщенные жирные кислоты, оказывают негативное влияние на костный мозг. Одна из наиболее токсичных и интенсивно секретируемых свободных жирных кислот — пальмитат, непосредственно участвующий в процессах разрушения костей при старении путём токсического воздействия как на остеобласты, так и на остеоциты [32].

Показано, что с возрастом на поверхности МСК снижается уровень экспрессии рецепторов RUNX2 и к эритроидному ядерному фактору 2 (NRF2) и, напротив, повышается содержание коактиватора рецептора γ к стимулирующему дифференцировку пролифератору



Рис. 2. Основные изменения клеток костной ткани, происходящие в пожилом возрасте; АТФ — аденозинтрифосфат
Fig. 2. The main changes in bone cells that occur in old age; ATP — adenosine triphosphate

пероксисомы 1 α (PGC-1 α) [33]. Последний служит основным регуляторным фактором адипогенной дифференцировки МСК и может ингибировать активность остеобластов путём блокировки экспрессии ядерно-связывающего фактора α_1 [33].

С другой стороны, снижение уровня FOXF напрямую влияет на МСК, приводя к усилению адипогенеза, снижению образования остеобластов и, наконец, к деградации костной структуры.

К другим метаболическим изменениям МСК в пожилом возрасте относится снижение реакции на костный морфогенный белок и уменьшение уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина и секреции коллагена I типа (см. рис. 2).

И последнее, но не менее важное, на инактивацию остеобластов и стимуляцию образования медуллярной жировой ткани влияет сигнальный путь Wnt, активность которого снижается в пожилом возрасте (особенно путь Wnt10b), и дисфункция теломер МСК, индуцирующая апоптоз путём стимуляции соотношения проапоптотических белков P53/P21. При этом подавляется экспрессия остеобластного транскрипционного фактора Runx 2, что ингибирует трансформацию и дифференцировку МСК в остеобласты, приводит к уменьшению

костной массы и может быть одной из причин старческого остеопороза [34].

Таким образом, МСК обладают терапевтическим потенциалом для разработки новых клинических стратегий с целью эффективной борьбы с врождёнными и возрастными нарушениями опорно-двигательного аппарата. Однако, к сожалению, несмотря на использование этих клеток в клинической практике в виде инъекций для лечения некоторых дегенеративных заболеваний, большая часть их антивозрастного и регенеративного потенциала остаётся неподтверждённой [35].

ОСТЕОБЛАСТЫ/ОСТЕОЦИТЫ

Дифференцированные в остеобласты МСК заполняют гаушиповы лакуны, продуцируя новый коллаген и минералы. Эти специализированные костеобразующие клетки экспрессируют рецепторы паратиреоидного гормона, синтезируют остеокластогенные факторы, белки костного матрикса и элементы минерализации кости [36].

Остеобласты включают популяции незрелых клеток, клеток средней дифференцировки и зрелые, причём, стадии созревания оказывают влияние на их функциональный вклад в ремоделирование кости. Предполагают,

что незрелые остеобласты направляют остеокластогенез, тогда как зрелые выполняют функции продукции матрикса и минерализации [37].

После выполнения необходимых функций остеобласты становятся либо клетками, выстилающими поверхность кости, либо остеоцитами, либо подвергаются апоптозу, что имеет значение при возрастной потере костной массы и остеопорозе [37]. Апоптоз остеобластов по внутрицитозольному механизму индуцируется активными формами кислорода, производными никотинамидаденин динуклеотидфосфатаоксидазы (NOX), с деполяризацией мембранного потенциала митохондрий под влиянием окисленных белков, что в конечном итоге приводит к остеопении и разрушению микроструктуры кости [37].

Таким образом, основные патогенетические механизмы, участвующие в потере костной массы, — снижение образования остеобластов с нарушением их способности к депонированию и минерализации внеклеточного органического матрикса, а также усиление апоптоза и дисфункциональной аутофагии (см. рис. 2).

При формировании кости субпопуляция остеобластов подвергается терминальной дифференцировке и поглощается неминерализованным остеоидом, а после его минерализации дифференцируется в остеоциты. Последние составляют 90–95% всех клеток костной ткани, заключены в заполненные жидкостью лакуны, имеют длинные дендритоподобные отростки, которые распространяются по туннелям внутри минерализованного матрикса, образуя сеть [38].

Лакуно-каналликулярная система необходима для нормального потока каналцевой жидкости, которая, помимо своей важной роли в питании костей, в моменты механической нагрузки представляет собой стимул для остеоцитов, опосредующих механотрансдукцию. Функциональный синцитий остеоцитов с клетками сосудистых поверхностей костей (osteoblastы или клетки костной оболочки), стромальными и эндотелиальными клетками — основная клеточная система.

Внутри системы остеоциты взаимодействуют в зависимости от типа сигналов (метаболических или механических) посредством объёмной и/или проводной передачи. Эти клетки связаны друг с другом посредством различных типов соединений, среди которых щелевые контакты внутри матрикса позволяют им действовать нейрональноподобно. Поддержание скелетного и минерального гомеостаза в качестве механосенсоров обусловлено их способностью преобразовывать сигнал механического напряжения в биохимический, запуская/модулируя ответную реакцию костного матрикса через эффекторные клетки (osteoblastы и osteoclastы) [39].

Также в этом процессе принимает участие секреторируемый остеоцитами регулятор скелетного метаболизма белок склеростин, который действует как ингибитор образования кости путём стимулирования апоптоза клеток. Эти клетки играют основную роль в ремоделировании и минеральном

гомеостазе кости как внутри, так и за пределами микроокружения матрикса, в настоящий момент их рассматривают с позиций эндокринной функции [40].

Помимо коллагена и склеростина, остеоциты секреторируют важный эндокринный фактор роста фибробластов-23, оказывая влияние на регуляцию метаболизма фосфатов. В норме остеоциты за счёт секреции этого белка модулируют активность остеобластов через сигнальный путь Wnt, тогда как активация остеокластов достигается за счёт секреции активатора лиганда ядерного фактора-κВ и моноцитарного колониестимулирующего фактора. Другими молекулами, продуцируемыми остеоцитами и участвующими в гомеостазе кости, служат оксид азота (NO), костные морфогенные белки и простагландин E2 [41].

Остеоциты участвуют в процессе минерализации кости и метаболизме фосфата кальция, секреторируя белки, такие как кислый фосфопротеин дентин матрикса 1, костный сиалопротеин, фактор роста фибробластов-23. Также в этих клетках экспрессируется ген, регулирующий гомологичный эндопептидазам фосфат на X-хромосоме (PHEX) и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE) [42].

При скелетной нагрузке в норме и в условиях усталости, связанных с возрастом, сеть остеоцитов является неотъемлемой частью передачи механического напряжения и связанных с ним микрповреждений минерализованной кости (микроскопические трещины или внутренние переломы) [43]. Они способны удалять перилакунарный матрикс (osteolysis), оказывая влияние на системный минеральный гомеостаз с высвобождением кальция в системный кровоток. Через рецепторы к паратиреоидному гормону, его растворимым лигандам, родственным к нему пептидам, склеростину и белку дентинового матрикса эти клетки индуцируют способность к перилакунарной резорбции остеокластов [44].

При определённых обстоятельствах, например, когда организм находится в условиях, требующих кальция, остеоциты экспрессируют маркёры остеокластов, такие как тартрат-резистентная кислая фосфатаза, катепсин К и карбоангидраза 2, чем запускают локальную деминерализацию и протеолиз лакунарного и периканаликкулярного матрикса [45]. Генетическое исследование динамики экспрессии гена коллагена в остеоцитах в процессах внедрения и минерализации в костном матриксе продемонстрировало их участие в изменениях свойств кости, связанных со старением [46].

С возрастом и при некоторых видах патологии, таких как остеопороз, при замене старой или повреждённой кости новой определяется дисбаланс в сторону резорбции, что приводит к потере массы, и в этом случае остеоциты приобретают не свойственные им функции остеокластов. В отличие от короткоживущих остеокластов (несколько дней или недель) и остеобластов (несколько месяцев), остеоциты живут до 50 лет, и их гибель зависит от возраста скелета [16]. Причём основным фактором снижения прочности костей с возрастом бывает апоптоз остеоцитов

(см. рис. 2). Усиление гибели остеоцитов связано с патологическими состояниями, включая старение, чрезмерную механическую стимуляцию, усталость/микрповреждение кости, разгрузку/неиспользование, дефицит эстрогенов и андрогенов, а также воспаление [47].

В свою очередь, ускоренный апоптоз индуцируется высоким уровнем кортизола, внутрицитозольным усилением образования активных форм кислорода и оксида азота с накоплением молекулярных структур, связанных с повреждением, высвобождением большого количества аденозинтрифосфата и нарушением аутофагии [47]. В результате ускоренного апоптоза остеоцитов пустые лакуны заполняются минералами — микропетроз, который предположительно служит компенсаторным механизмом старения кости [48].

Характерное сокращение остеоцитов и их сети во время старения приводит к резкому уменьшению клеточной поверхности, которая имеет решающее значение для эффективного обмена питательных веществ, кислорода и в целом жизнеспособности клеток, обеспечивающих механочувствительность и механотрансдукцию костей [40].

Независимым фактором риска развития дисфункции костного гомеостаза бывает окислительный стресс, который влияет на остеогенез, индуцированный остеобластами, и остеокласт-индуцированный остеокластогенез, тем самым приводя к заболеваниям костей, а именно к остеопорозу [32].

Аутофагия остеоцитов — механизм, посредством которого клеточный мусор попадает в лизосомы для деградации, — направлена на устранение повреждённых органелл, белков и оказывает решающее влияние на дифференцировку, апоптоз и выживание костных клеток, включая стволовые клетки костного мозга, остеобласты, остеокласты и остеоциты. Высокий уровень активных форм кислорода, обусловленный окислительным стрессом, вызывает аутофагию для защиты клеток от повреждения или апоптоза, но, к сожалению, эта функция клеток снижается с возрастом [49].

В регуляции аутофагии остеобластов, остеоцитов и остеокластов также принимают участие такие пути, как ROS/FOXO3, ROS/AMPK, ROS/Akt/mTOR и ROS/JNK/c-Jun. С другой стороны, иницирование чрезмерного окислительного стресса с активацией гена p53, разрывом митохондриальной мембраны, повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и высвобождением цитохрома С приводит к индукции внутренних механизмов апоптоза. Также показано, что потеря дендритов запускает гибель остеоцитов, что приводит к образованию мёртвой, или остеонекротической, кости. Это повреждение не заживает путём корректирующего ремоделирования и перестаёт реагировать на механическую нагрузку [50].

Таким образом, можно предположить, что остеоциты в пожилом возрасте подвергаются чрезмерному и продолжительному стрессу, который вызывает несбалансированную аутофагию и апоптоз.

ОСТЕОКЛАСТЫ

Предшественниками остеокластов служат мононуклеарные гемопоэтические клетки миелоидного происхождения, которые преимущественно образуются в костном мозге. При повреждении и резорбции они привлекаются к поверхности кости хемокинами и другими факторами, в том числе фосфатом сфинзина-1 (см. рис. 1) [16].

Важную роль в активации путей передачи сигнала для образования из миелоидных предшественников многоядерных клеток — остеокластов — играет фактор TRAF6, который связывается с рецептором фактора некроза опухоли. Последующая дифференцировка остеокластов зависит от четырёх основных сигнальных путей: через активацию протоонкогенной тирозин-протеинкиназы (Src), ингибитора протеинкиназы киназы IκB (IKK), киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) и с-янус-N-концевой киназы (JNK) [51]. Кроме того, в качестве стимулов могут быть специфические факторы транскрипции остеокластов, такие как Fos, p50 или ядерный фактор 1 активированных цитоплазматических T-клеток (NFATc1) [29, 51].

Другой важный путь дифференцировки и активации остеокластов представлен моноцитарным колониестимулирующим фактором, рецептором к лиганду транскрипционного ядерного фактора-κB и цитокинами, продуцируемыми различными типами клеток, включая линию остеобластов [52]. Связывание моноцитарного колониестимулирующего фактора с рецепторами к c-Fms на поверхности преостеокластов приводит к увеличению экспрессии RANK.

Многоядерные остеокласты — короткоживущие клетки (2–4 нед). Как только они прикрепляются к поверхности кости, начинают функционировать (см. рис. 1). Эти клетки содержат комбинацию лизосомальных ферментов и ионов водорода для разрушения костного матрикса, состоящего из неорганической части (кристаллы фосфата кальция, гидроксиапатит) и органической (коллаген, протеогликаны и гликопротеины). В процессе резорбции остаются «вычерпанные» остеокластами участки костного матрикса (лакуны Хошипа). Как клетки мононуклеарной макрофагальной линии остеокласты могут переходить в «обратную» фазу, в процессе которой продолжают разложение и переработка органического материала костного матрикса с одновременным высвобождением факторов роста для запуска его новообразования [16].

Показано, что остеокласты и их предшественники регулируют иммунные ответы, образование и функции остеобластов посредством прямого межклеточного контакта через рецепторы к лигандам эфринных белков (epr-рецепторы), плексины (рецепторы к семафоринам) и посредством экспрессии кластокинов [51, 53]. Таким образом, остеокласты служат иммунными клетками, которые не только играют роль в резорбции костной ткани, но и функционируют в качестве регуляторов защиты организма [54, 55].

Пожилой возраст характеризуется повышенным костным обменом, при котором количество и активность остеокластов повышаются. Происходит ускоренный остеокластогенез, опосредованный остеобластами, что приводит к усилению экспрессии моноцитарного колониестимулирующего фактора и активатора лиганда ядерного фактора-кВ на уровне костных стромальных клеток и остеобластов [29]. Другими важными факторами, связанными со старением и способствующими остеокластогенезу, резорбции и потере костной массы, являются: изменения внеклеточного матрикса, микропереломы, снижение механической нагрузки, усиление воспаления, выработка склеростина, снижение уровня тестостерона и эстрогенов, вторичный гиперпаратиреоз и повышенная экспрессия рецепторов с-Fms, RANK и активатора лиганда ядерного фактора-кВ [56].

Дефицит эстрогенов приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста β , которые модулируют сигнальный путь RANK, тем самым стимулируя образование и активацию остеокластов [57, 58]. Такие клетки принимают участие в деградации внеклеточного матрикса у пожилых людей, у которых происходит значительное увеличение, до 300%, β -изомеризации С-телопептида коллагена I типа [59, 60]. Остеокласты также продуцируют склеростин, который может способствовать нарушению костеобразования в старых костях [45].

Среди основных типов костных клеток остеокласты требуют очень низкого уровня активных форм кислорода для дифференцировки и функционирования. У пожилых людей возникает снижение апоптоза остеокластов по причине потери активности фермента каспазы 2, вызванной окислительным стрессом [25, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С возрастом нарушается процесс ремоделирования костной ткани, усиливается её резорбция и снижается костеобразование. Важнейшими клиническими проявлениями

становятся остеопороз и риск переломов, причём пожилой возраст считают независимым фактором риска [2].

Усиление резорбции кости вследствие сложных метаболических процессов, вторичных по отношению к старению, происходит на фоне повышения количества и активности остеокластов, апоптоза остеобластов при снижении их метаболической активности, а также перераспределения остеогенной дифференцировки МСК в направлении адипоцитов. Анаболический ответ кости на механическую нагрузку снижается, так как проявляется дисфункциональность взаимодействия остеоцитов посредством дендритов с нарушением плотности лакун. И, наконец, усиление окислительного стресса коррелирует с ускорением процессов клеточного апоптоза, что также приводит к потере костной массы [50].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.Г.П. — идеология, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; П.А.К. — методология, перевод статей; И.Н.С. — редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Структурные и клеточно-молекулярные механизмы возрастного ремоделирования соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата» №056-00055-24-00 от 14.01.2024.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. N.G.P. — conceptualization, formal analysis, writing — review and editing, supervision; P.A.K. — methodology, translation of articles; I.N.Ch. — writing — review and editing.

Funding source. The study was carried out with financial support from the state assignment “Structural and cellular-molecular mechanisms of age-related remodeling of connective tissue in diseases of the musculoskeletal system” No. 056-00055-24-00 dated January 14, 2024.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гантман А.А., Горблянский Ю.Ю., Конторович Е.П., Понамарева О.П. Концепция здорового старения на работе // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13, № 4. С. 5–13. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-5-13
2. Fang H., Deng Z., Liu J., et al. The mechanism of bone remodeling after bone aging // Clin Interv Aging. 2022. Vol. 17. P. 405–415. doi: 10.2147/CIA.S349604
3. Fernandez-Gonzalez F.J., Canigral A., López-Caballo J.L., et al. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model // Eur J Orthodontics. 2016. Vol. 38, N. 4. P. 379–385. doi: 10.1093/ejo/cjv056
4. Jahani B., Vaidya R., Jin J.M., et al. Assessment of bovine cortical

bone fracture behavior using impact microindentation as a surrogate of fracture toughness // JBMR Plus. 2024. Vol. 8, N. 2. P. ziad012. doi: 10.1093/jbmrpl/ziad012

5. Rosenberg J.L., Woolley W., Elnunu I., et al. Effect of non-enzymatic glycation on collagen nanoscale mechanisms in diabetic and age-related bone fragility // Biocell. 2023. Vol. 47, N. 7. P. 1651–1659. doi: 10.32604/biocell.2023.028014

6. Papastavrou A., Schmidt I., Deng K., Steinmann P. On age-dependent bone remodeling // J Biomech. 2020. Vol. 103. P. 109701. doi: 10.1016/j.jbiomech.2020.109701

7. Zimmermann E.A., Schaible E., Bale H., et al. Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple

- length scales // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108. P. 14416–14421. doi: 10.1073/pnas.1107966108
8. Morgan E.F., Unnikrisnan G.U., Hussein A.I. Bone mechanical properties in healthy and diseased states // *Annu Rev Biomed Eng*. 2018. Vol. 20 P. 119–143. doi: 10.1146/annurevbioeng-062117-121139
9. Koester K., Barth H., Ritchie R. Effect of aging on the transverse toughness of human cortical bone: Evaluation by R-curves // *J Mech Beh Biomed Materials*. 2011. Vol. 4. P. 1504–1513. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.05.020
10. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength // *Bonekey Rep*. 2012. Vol. 182. P. 10. doi: 1038/bonekey.2012.182
11. Zimmermann E.A., Schaible E., Gludovatz B., et al. Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low- and high energy fracture conditions // *Sci Rep*. 2016. P. 1–12. doi: 10.1038/srep21072
12. Burr D.B. Changes in bone matrix properties with aging // *Bone*. 2019. Vol. 120. P. 85–93. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.010
13. Liu H., Jiang H., Liu X., Wang X. Physicochemical understanding of biomineralization by molecular vibrational spectroscopy: From mechanism to nature // *Exploration (Beijing)*. 2023. Vol. 3, N. 6. P. 20230033. doi: 10.1002/EXP.20230033
14. Pienkowski D., Wood C.L., Malluche H.H. Trabecular bone microcrack accumulation in patients treated with bisphosphonates for durations up to 16 years // *J Orthop Res*. 2023. Vol. 41, N. 5. P. 1033–1039. doi: 10.1002/jor.25441
15. Wang X., Hua R., Ahsan A., et al. Age-related deterioration of bone toughness is related to diminishing amount of matrix glycosaminoglycans (Gags) // *JBMR*. 2018. Vol. 2. P. 164–173. doi: 10.1002/jbm4.10030
16. Poundarik A.A., Boskey A., Gundberg C., Vashishta D. Biomolecular regulation, composition and nanoarchitecture of bone mineral // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8. P. 1191. doi: 10.1038/s41598-018-19253-w
17. Qin L., Liu W., Cao H., Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes // *Bone Res*. 2020. Vol. 8. P. 23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y
18. Lai P., Song Q., Yang C., et al. Loss of Rictor with aging in osteoblasts promotes age-related bone loss // *Cell Death Dis*. 2016. Vol. 7, N. 10. P. e2408. doi: 10.1038/cddis.2016.249
19. Creecy A., Damrath J.G., Wallace J.M. Control of bone matrix properties by osteocytes // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 11. P. 578477. doi: 10.3389/fendo.2020.578477
20. Zhang C., Xu S., Zhang S., et al. Ageing characteristics of bone indicated by transcriptomic and exosomal proteomic analysis of cortical bone cells // *J Orthop Surg Res*. 2019. Vol. 14, N. 1. P. 129. doi: 10.1186/s13018-019-1163-4
21. Siddiqui J.A., Partridge N.C. Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement // *Physiology (Bethesda)*. 2016. Vol. 31, N. 3. P. 233–245. doi: 10.1152/physiol.00061.2014
22. Šromová V., Sobola D., Kaspar P. A brief review of bone cell function and importance // *Cells*. 2023. Vol. 12, N. 21. P. 2576. doi: 10.3390/cells12212576
23. Katsimbri P. The biology of normal bone remodeling // *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017. Vol. 26, N. 6. P. 128–132. doi: 10.1111/ecc.12740
24. Forte Y.S., Renovato-Martins M., Barja-Fidalgo C. Cellular and molecular mechanisms associating obesity to bone loss // *Cells*. 2023. Vol. 12, N. 4. P. 521. doi: 10.3390/cells12040521
25. Rowe P., Koller A., Sharma S. Physiology, bone remodeling. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 29763038.
26. Almeida M. Aging mechanisms in bone // *Bonekey Rep*. 2012. Vol. 1. P. 102. doi: 10.1038/bonekey.2012.102
27. Guyan F., Gianduzzo E., Waltenspül M., et al. Cortical thickness index and canal calcar ratio: A comparison of proximal femoral fractures and non-fractured femora in octogenarians to centenarians // *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, N. 4. P. 981. doi: 10.3390/jcm13040981
28. Chan C.K.F., Gulati G.S., Sinha R., et al. Identification of the human skeletal stem cell // *Cell*. 2018. Vol. 175, N. 1. P. 43–56.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.029
29. Cardoneanu A., Rezus C., Tamba B.I., Rezus E. Bone cells metabolic changes induced by ageing // *Subcell Biochem*. 2023. Vol. 103. P. 13–29. doi: 10.1007/978-3-031-26576-1_2
30. Paccou J., Penel G., Chauveau C., et al. Marrow adiposity and bone: Review of clinical implications // *Bone*. 2019. Vol. 118. P. 8–15. doi: 10.1016/j.bone.2018.02.008
31. Qadir A., Liang S., Wu Z., et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21. P. 349. doi: 10.3390/ijms21010349
32. Al Saedi A., Bermeo S., Plotkin L., et al. Mechanisms of palmitate-induced lipotoxicity in osteocytes // *Bone*. 2019. Vol. 127. P. 353–359. doi: 10.1016/j.bone.2019.06.016
33. Yu B., Huo L., Liu Y., et al. PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ // *Cell Stem Cell*. 2018. Vol. 23. P. 615–623. doi: 10.1016/j.stem.2018.09.001
34. Wang H., Chen Q., Lee S.H., et al. Impairment of osteoblast differentiation due to proliferation-independent telomere dysfunction in mouse models of accelerated aging // *Aging Cell*. 2012. Vol. 11. P. 704–713. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00838.x
35. Hoover M.Y., Ambrosi T.H., Steininger H.M., et al. Purification and functional characterization of novel human skeletal stem cell lineages // *Nat Protoc*. 2023. Vol. 18, N. 7. P. 2256–2282. doi: 10.1038/s41596-023-00836-5
36. Tjepakasari A., Suroto H., Santoso D. Mesenchymal stem cell senescence and osteogenesis // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 58, N. 1. P. 61. doi: 10.3390/medicina58010061
37. Li W., Jiang W.S., Su Y.R., et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products // *Cell Death Dis*. 2023. Vol. 14, N. 2. P. 88. doi: 10.1038/s41419-023-05595-5
38. Palumbo C., Ferretti M. The osteocyte: from “prisoner” to “orchestrator” // *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021. Vol. 6, N. 1. P. 28. doi: 10.3390/jfmk6010028
39. Ferretti M., Palumbo C. Static osteogenesis versus dynamic osteogenesis: A comparison between two different types of bone formation // *Applied Sciences*. 2021. Vol. 11, N. 5. P. 2025. doi: 10.3390/app11052025
40. Tresguerres F.G.F., Torres J., López-Quiles J., et al. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone // *Ann Anat*. 2020. Vol. 227. P. 151422. doi: 10.1016/j.aanat.2019.151422
41. Corrado A., Cici D., Rotondo C., et al. Molecular basis of bone aging // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 10. P. 3679. doi: 10.3390/ijms21103679
42. Dallas S.L., Prideaux M., Bonewald L.F. The osteocyte: An endocrine cell and more // *Endocr Rev*. 2013. Vol. 34, N. 5. P. 658–690. doi: 10.1210/er.2012-1026
43. Kitase Y., Prideaux M. Targeting osteocytes vs osteoblasts // *Bone*. 2023. Vol. 170. P. 116724. doi: 10.1016/j.bone.2023.116724
44. Tsourdi E., Jähn K., Rauner M., et al. Physiological and pathological osteocytic osteolysis // *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018. Vol. 18, N. 3. P. 292–303. PMID: 30179206

45. Kogawa M., Wijenayak A.R., Ormsby R., et al. Sclerostin regulates release of bone mineral by osteocytes by induction of carbonic anhydrase 2 // *J Bone Miner Res*. 2013. Vol. 28. P. 2436–2448. doi: 10.1002/jbmr.2003
46. Shiflett L.A., Tiede-Lewis L.M., Xie Y., et al. Collagen dynamics during the process of osteocyte embedding and mineralization // *Front Cell Dev Biol*. 2019. Vol. 7. P. 178. doi: 10.3389/fcell.2019.00178
47. Cui J., Shibata Y., Zhu T., et al. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives // *Ageing Res Rev*. 2022. Vol. 77. P. 101608. doi: 10.1016/j.arr.2022.101608
48. Milovanovic P., Busse B. Phenomenon of osteocyte lacunar mineralization: Indicator of former osteocyte death and a novel marker of impaired bone quality? // *Endocr Connect*. 2020. Vol. 9, N. 4. P. R70–R80. doi: 10.1530/EC-19-0531
49. Zhu C., Shen S., Zhang S., et al. Autophagy in bone remodeling: A regulator of oxidative stress // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 898634. doi: 10.3389/fendo.2022.898634
50. Plotkin L.I. Apoptotic osteocytes and the control of targeted bone resorption // *Curr Osteoporos Rep*. 2014. Vol. 12. P. 121–126. doi: 10.1007/s11914-014-0194-3
51. Daponte V., Henke K., Drissi H. Current perspectives on the multiple roles of osteoclasts: Mechanisms of osteoclast-osteoblast communication and potential clinical implications // *Elife*. 2024. Vol. 13. P. e95083. doi: 10.7554/eLife.95083
52. Boyce B.F. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions // *J Dent Res*. 2013. Vol. 92, N. 10. P. 860–867. doi: 10.1177/0022034513500306
53. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation // *Bonekey Rep*. 2013. Vol. 2. P. 449. doi: 10.1038/bonekey.2013.183
54. Borggaard X.G., Nielsen M.H., Delaisse J.M., et al. Spatial organization of osteoclastic coupling factors and their receptors at human bone remodeling sites // *Front Mol Biosci*. 2022. Vol. 9. P. 896841. doi: 10.3389/fmolb.2022.896841
55. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017. № 1. С. 36–41. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
56. Sautchuk Jr.R., Eliseev R.A. Cell energy metabolism and bone formation // *Bone Rep*. 2022. Vol. 16. P. 101594. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101594
57. Omi M., Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling // *Genesis*. 2022. Vol. 60, N. 8–9. P. e23490. doi: 10.1002/dvg.23490
58. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation // *Cells*. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 132. doi: 10.3390/cells11010132
59. Wang X., Yamauchi K., Mitsunaga T. A review on osteoclast diseases and osteoclastogenesis inhibitors recently developed from natural resources // *Fitoterapia*. 2020. Vol. 142. P. 104482. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104482
60. Marques-Carvalho A., Kim H.N., Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology // *Bone Rep*. 2023. Vol. 19. P. 101664. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101664

REFERENCES

1. Gantman AA, Gorblyansky YuYu, Kontorovich EP, Ponamareva OP. The concept of healthy aging at work. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):5–13. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-5-13
2. Fang H, Deng Z, Liu J, Chen S, Deng Z, Li W. The mechanism of bone remodeling after bone aging. *Clin Interv Aging*. 2022;17:405–415. doi: 10.2147/CIA.S349604
3. Fernandez-Gonzalez FJ, Canigral A, López-Caballo JL, Brizuela A, Cobo T, de Carlos F, Suazo I, Pérez-González Y, Vega JA. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model. *Eur J Orthodontics*. 2016;38(4):379–385. doi: 10.1093/ejo/cjv056
4. Jahani B, Vaidya R, Jin JM, Aboytes DA, Broz KS, Khrotapalli S, Pujari B, Baig WM, Tang SY. Assessment of bovine cortical bone fracture behavior using impact microindentation as a surrogate of fracture toughness. *JBMR Plus*. 2024;8(2):ziad012. doi: 10.1093/jbmrpl/ziad012
5. Rosenberg JL, Woolley W, Elnunu I, Kamml J, Kammer DS, Acevedo C. Effect of non-enzymatic glycation on collagen nanoscale mechanisms in diabetic and age-related bone fragility. *Biocell*. 2023;47(7):1651–1659. doi: 10.32604/biocell.2023.028014
6. Papastavrou A, Schmidt I, Deng K, Steinmann P. On age-dependent bone remodeling. *J Biomech*. 2020;103:109701. doi: 10.1016/j.jbiomech.2020.109701
7. Zimmermann EA, Schaible E, Bale H, Barth HD, Tang SY, Reichert P, Busse B, Alliston T, Ager JW. Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:14416–14421. doi: 10.1073/pnas.1107966108
8. Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein Al. Bone mechanical properties in healthy and diseased states. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018;20:119–143. doi: 10.1146/annurevbioeng-062117-121139
9. Koester K, Barth H, Ritchie R. Effect of aging on the transverse toughness of human cortical bone: Evaluation by R-curves. *J Mech Beh Biomed Materials*. 2011;4:1504–1513. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.05.020
10. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength. *Bonekey Rep*. 2012;182:10. doi: 10.1038/bonekey.2012.182
11. Zimmermann EA, Schaible E, Gludovatz B, Schmidt FN, Riedel C, Krause M, Vettorazzi E, Acevedo C, Hahn M, Püschel K, Tang S, Ameling M, Ritchie RO, Busse B. Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low- and high energy fracture conditions. *Sci Rep*. 2016;1–12. doi: 10.1038/srep21072
12. Burr DB. Changes in bone matrix properties with aging. *Bone*. 2019;120:85–93. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.010
13. Liu H, Jiang H, Liu X, Wang X. Physicochemical understanding of biomineralization by molecular vibrational spectroscopy: From mechanism to nature. *Exploration (Beijing)*. 2023;3(6):20230033. doi: 10.1002/EXP.20230033
14. Pienkowski D, Wood CL, Malluche HH. Trabecular bone microcrack accumulation in patients treated with bisphosphonates for durations up to 16 years. *J Orthop Res*. 2023;41(5):1033–1039. doi: 10.1002/jor.25441
15. Wang X, Hua R, Ahsan A, Ni Q, Huang Y, Gu S, Jiang JX. Age-related deterioration of bone toughness is related to diminishing amount of matrix glycosaminoglycans (Gags). *JBMR*. 2018;2:164–173. doi: 10.1002/jbm4.10030
16. Poundarik AA, Boskey A, Gundberg C, Vashishth D. Biomolecular regulation, composition and nanoarchitecture of bone mineral. *Sci Rep*. 2018;8:1191. doi: 10.1038/s41598-018-19253-w

17. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 2020;8:23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y
18. Lai P, Song Q, Yang C, Lai P, Song Q, Yang C, Li Z, Liu S, Liu B, Li M, Deng H, Cai D, Jin D, Liu A, Bai X. Loss of Rictor with aging in osteoblasts promotes age-related bone loss. *Cell Death Dis.* 2016;7(10):e2408. doi: 10.1038/cddis.2016.249
19. Creecy A, Damrath JG, Wallace JM. Control of bone matrix properties by osteocytes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:578477. doi: 10.3389/fendo.2020
20. Zhang C, Xu S, Zhang S, Liu M, Du H, Sun R, Jing B, Sun Y. Ageing characteristics of bone indicated by transcriptomic and exosomal proteomic analysis of cortical bone cells. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):129. doi: 10.1186/s13018-019-1163-4
21. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology (Bethesda).* 2016;31(3):233–245. doi: 10.1152/physiol.00061.2014
22. Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A brief review of bone cell function and importance. *Cells.* 2023;12(21):2576. doi: 10.3390/cells12212576
23. Katsimbri P. The biology of normal bone remodeling. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(6):128–132. doi: 10.1111/ecc.12740
24. Forte YS, Renovato-Martins M, Barja-Fidalgo C. Cellular and molecular mechanisms associating obesity to bone loss. *Cells.* 2023;12(4):521. doi: 10.3390/cells12040521
25. Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, bone remodeling. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29763038
26. Almeida M. Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep.* 2012;1:102. doi: 10.1038/bonekey.2012.102
27. Guyan F, Gianduzzo E, Waltenspül M, Dietrich M, Kabelitz M. Cortical thickness index and canal calcar ratio: A comparison of proximal femoral fractures and non-fractured femora in octogenarians to centenarians. *J Clin Med.* 2024;13(4):981. doi: 10.3390/jcm13040981
28. Chan CKF, Gulati GS, Sinha R, Chan CKF, Gulati GS, Sinha R, Tompkins JV, Lopez M, Carter AC, Ransom RC, Reinisch A, Wearda T, Murphy M, Brewer RE, Koepke LS, Marecic O, Manjunath A, Seo EY, Leavitt T, Lu WJ, Nguyen A, Conley SD, Salhotra A, Ambrosi TH, Borrelli MR, Siebel T, Chan K, Schallmoser K, Seita J, Sahoo D, Goodnough H, Bishop J, Gardner M, Majeti R, Wan DC, Goodman S, Weissman IL, Chang HY, Longaker MT. Identification of the human skeletal stem cell. *Cell.* 2018;175(1):43–56.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.029
29. Cardoneanu A, Rezus C, Tamba BI, Rezus E. Bone cells metabolic changes induced by ageing. *Subcell Biochem.* 2023;103:13–29. doi: 10.1007/978-3-031-26576-1_2
30. Paccou J, Penel G, Chauveau C, Cortet B, Hardouin P. Marrow adiposity and bone: Review of clinical implications. *Bone.* 2019;118:8–15. doi: 10.1016/j.bone.2018.02.008
31. Qadir A, Liang S, Wu Z, Chen Z, Hu L, Qian A. Senile osteoporosis: The involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21:349. doi: 10.3390/ijms21010349
32. Al Saedi A, Bermeo S, Plotkin L, Myers DE, Duque G. Mechanisms of palmitate-induced lipotoxicity in osteocytes. *Bone.* 2019;127:353–359. doi: 10.1016/j.bone.2019.06.016
33. Yu B, Huo L, Liu Y, Deng P, Szymanski J, Li J, Luo X, Hong C, Lin J, Wang CY. PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ. *Cell Stem Cell.* 2018;23:615–623. doi: 10.1016/j.stem.2018.09.001
34. Wang H, Chen Q, Lee SH, Choi Y, Johnson FB, Pignolo RJ. Impairment of osteoblast differentiation due to proliferation-independent telomere dysfunction in mouse models of accelerated aging. *Aging Cell.* 2012;11:704–713. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00838.x
35. Hoover MY, Ambrosi TH, Steininger HM, Koepke LS, Wang Y, Zhao L, Murphy MP, Alam AA, Arouge EJ, Butler MGK, Takematsu E, Stavitsky SP, Hu S, Sahoo D, Sinha R, Morri M, Neff N, Bishop J, Gardner M, Goodman S, Longaker M, Chan CKF. Purification and functional characterization of novel human skeletal stem cell lineages. *Nat Protoc.* 2023;18(7):2256–2282. doi: 10.1038/s41596-023-00836-5
36. Tjempakasari A, Suroto H, Santoso D. Mesenchymal stem cell senescence and osteogenesis. *Medicina (Kaunas).* 2021;58(1):61. doi: 10.3390/medicina58010061
37. Li W, Jiang WS, Su YR, Tu KW, Zou L, Liao CR, Wu Q, Wang ZH, Zhong ZM, Chen JT, Zhu SY. PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products. *Cell Death Dis.* 2023;14(2):88. doi: 10.1038/s41419-023-05595-5
38. Palumbo C, Ferretti M. The osteocyte: From “prisoner” to “orchestrator”. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021;6(1):28. doi: 10.3390/jfkm6010028
39. Ferretti M, Palumbo C. Static osteogenesis versus dynamic osteogenesis: A comparison between two different types of bone formation. *Applied Sciences.* 2021;11(5):2025. doi: 10.3390/app11052025
40. Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega JA, Tresguerres IF. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. *Ann Anat.* 2020;227:151422. doi: 10.1016/j.aanat.2019.151422
41. Corrado A, Cici D, Rotondo C, Maruotti N, Cantatore FP. Molecular basis of bone aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3679. doi: 10.3390/ijms21103679
42. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: An endocrine cell and more. *Endocr Rev.* 2013;34(5):658–690. doi: 10.1210/er.2012-1026
43. Kitase Y, Prideaux M. Targeting osteocytes vs osteoblasts. *Bone.* 2023;170:116724. doi: 10.1016/j.bone.2023.116724
44. Tsourdi E, Jahn K, Rauner M, Busse B, Bonewald LF. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2018;18(3):292–303. PMID: 30179206
45. Kogawa M, Wijenayak AR, Ormsby R, Kogawa M, Wijenayaka AR, Ormsby RT, Thomas GP, Anderson PH, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin regulates release of bone mineral by osteocytes by induction of carbonic anhydrase 2. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2436–2448. doi: 10.1002/jbmr.2003
46. Shiflett LA, Tiede-Lewis LM, Xie Y, Lu Y, Ray EC, Dallas SL. Collagen dynamics during the process of osteocyte embedding and mineralization. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:178. doi: 10.3389/fcell.2019.00178
47. Cui J, Shibata Y, Zhu T, Zhou J, Zhang J. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Res Rev.* 2022;77:101608. doi: 10.1016/j.arr.2022.101608
48. Milovanovic P, Busse B. Phenomenon of osteocyte lacunar mineralization: Indicator of former osteocyte death and a novel marker of impaired bone quality? *Endocr Connect.* 2020;9(4):R70–R80. doi: 10.1530/EC-19-0531
49. Zhu C, Shen S, Zhang S, Huang M, Zhang L, Chen X. Autophagy in bone remodeling: A regulator of oxidative stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:898634. doi: 10.3389/fendo.2022.898634
50. Plotkin LI. Apoptotic osteocytes and the control of targeted bone resorption. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:121–126. doi: 10.1007/s11914-014-0194-3
51. Daponte V, Henke K, Drissi H. Current perspectives on the multiple roles of osteoclasts: Mechanisms of osteoclast-osteoblast communication and potential clinical implications. *Elife.* 2024;13:e95083. doi: 10.7554/eLife.95083

52. Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res.* 2013;92(10):860–867. doi: 10.1177/0022034513500306
53. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *Bonekey Rep.* 2013;2:449. doi: 10.1038/bonekey.2013.183
54. Borggaard XG, Nielsen MH, Delaisse JM, Andreasen CM, Andersen TL. Spatial organization of osteoclastic coupling factors and their receptors at human bone remodeling sites. *Front Mol Biosci.* 2022;9:896841. doi: 10.3389/fmolb.2022.896841
55. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal.* 2017;(1):36–41. (In Russ.) doi: 10.17238/PmJ1609–1175.2017.1.37–41
56. Sautchuk JrR, Eliseev RA. Cell energy metabolism and bone formation. *Bone Rep.* 2022;16:101594. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101594
57. Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. *Genesis.* 2022;60(8–9):e23490. doi: 10.1002/dvg.23490
58. Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells.* 2021;11(1):132. doi: 10.3390/cells11010132
59. Wang X, Yamauchi K, Mitsunaga T. A review on osteoclast diseases and osteoclastogenesis inhibitors recently developed from natural resources. *Fitoterapia.* 2020;142:104482. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104482
60. Marques-Carvalho A, Kim HN, Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology. *Bone Rep.* 2023;19:101664. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101664

ОБ АВТОРАХ

***Плехова Наталья Геннадьевна**, д-р биол. наук, доц., зав., Междисциплинарный научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
ORCID: 0000-0002-8701-7213;
eLibrary SPIN: 2685-9578;
e-mail: pl_nat@hotmail.com

Криволуцкая Полина Андреевна, асп., Междисциплинарный научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
ORCID: 0009-0002-5900-3938;
e-mail: vpo12345@mail.ru

Черненко Иван Николаевич, мл. науч. сотр., Междисциплинарный научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
ORCID: 0000-0001-5261-810X;
eLibrary SPIN: 7872-1554;
e-mail: chernencrj2010@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Natalya G. Plekhova**, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head, Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;
ORCID: 0000-0002-8701-7213;
eLibrary SPIN: 2685-9578;
e-mail: pl_nat@hotmail.com

Polina A. Krivolutsкая, Graduate Student, Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;
ORCID: 0009-0002-5900-3938;
e-mail: vpo12345@mail.ru

Ivan N. Chernenko, Junior Researcher, Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;
ORCID: 0000-0001-5261-810X;
eLibrary SPIN: 7872-1554;
e-mail: chernencrj2010@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author