

КЛЕТЪЧНА И МОЛЕКУЛНА СТРУКТУРА НА КОСТТА. ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ

К. Икономова и А. Тончева

Национална многопрофилна транспортна болница – София

CELL AND MOLECULAR BONE STRUCTURE. LABORATORY MARKERS

K. Ikonomova and A. Toncheva

National Transport Hospital – Sofia

Резюме. Основната единица на костта се състои от остеокласти, остеобласти и остеоцити. Остеобластите произвеждат остеоид, съставен от колагенови и неколагенови матриксни протеини. Върху повърхността на тези клетки се експресират множество рецептори и адхезионни молекули, които са свързани със сигнални пътища, отговорни за активацията, пролиферацията и апоптозата на клетката. Остеобластите синтезират хормони, растежни фактори и цитокини. Остеоцитите представляват 90% от костните клетки на възрастния индивид. Те са крайно диференцирани клетки и притежават множество израстъци, чрез които осъществяват комуникация с останалите костни клетки. Остеокластите произхождат от моноцитните стволови клетки, притежават фагоцитна функция и са отговорни за костната резорбция. Органичният костен матрикс се състои от колаген тип 1 и неколагенови белтъци. Неорганичният матрикс е съставен от минерални соли на калция под форма на хидроксиапатит. Костните клетки участват не само в костното ремоделиране и поддържането на костната маса, но имат роля и в енергийния метаболизъм, имунната регулация и в минералната хомеостаза. Значителният напредък в познанията за клетъчния и молекулния състав на костта предоставя на специалистите редица достъпни лабораторни маркери за костно формиране и резорбция. Успоредно с тях се изследват и редица биохимични и хематологични показатели, хормони и витамини.

Ключови думи: остеобласти, остеокласти, остеоцити, костно ремоделиране, лабораторни маркери

Summary. The main bone unit is made up of osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. The osteoblasts produce osteoid, consisted of collagen and non-collagen matrix proteins. These cells express variety of receptors and adhesion molecules that are coupled with signaling pathways, responsible for cell activation, proliferation and apoptosis. Osteoblasts produce hormones, growth factors and cytokines. Osteocytes represent 90% of all bone cells in adults. They are terminally differentiated cells and possess a lot of dendrites, through which the communications with other bone cells is realized. Osteoclasts descend from the monocyte stem cells, possess phagocyte properties and are responsible for bone resorption. The organic bone matrix consists of collagen type 1 and non-collagen proteins. The non-organic matrix is made up of calcium salts in the form of hydroxiapatite. The bone cells participate not only in bone structure and remodeling processes but also in energy metabolism, mineral homeostasis and immune function. The considerable progress in the knowledge of cell and molecular structure of the bone provides the medical specialists with a number of reliable laboratory markers of bone formation and resorption. Parallel with the examination of bone markers, a variety of biochemical hematological and hormonal tests are performed.

Key words: osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, bone remodeling, laboratory markers

Увод

Костната тъкан има сложна структура и е подложена на непрекъснато ремоделиране. Ремоделиращите процеси протичат в т.нар. основна единица на костта, която се състои от остеокласти, остеобласти и остеоцити. Тези клетки действат координирано в образуването и резорбирането на костта. Клетъчната активация се определя от механични сили, хормони, цитокини и други локални фактори.

Костната тъкан изпълнява и важна метаболитна функция. Тя е склад за минерали – костта е резерв за калций и фосфор. Минерализираният костен матрикс съхранява редица растежни

фактори – инсулиноподобен растежен фактор (IGF), трансформиращ растежен фактор (TGF), костен морфогенен протеин (BMP). Жълтият костен мозък е източник на мастни киселини. Костите осигуряват алкално-киселинния баланс. При големи промени в Ph, чрез приемане или освобождаване на алкални соли, костната тъкан буферира кръвта. Редица продукти на костните клетки регулират ендокринната функция, като подпомагат пролиферацията на бета-клетките на панкреаса и синтеза на адипоцитокени. Установено е, че костните клетки участват не само в костното ремоделиране и в поддържането на костната маса, но имат роля и в енергийния

метаболизъм, в имунната регулация и в минералната хомеостаза [13].

КЛЕТЪЧНА СТРУКТУРА НА КОСТТА

В костната морфология се разграничават две обособени структури – трабекуларна и компактна. Двата типа са изградени от едни и същи клетки и матриксни молекули, но се наблюдават някои структурни и функционални различия. Първата структурна разлика е количествена – 80-90% от обема на компактната кост е калцифициран, докато само 15-20% от трабекуларната кост са калцифицирани. Останалата част е съставена от костен мозък, кръвоносни съдове и съединителна тъкан. Различията в структурата водят до различия във функцията. Компактната кост участва основно в биомеханиката и в защитата на организма, докато трабекулната кост е главно с метаболитни функции. Оформената кост притежава външна повърхност (периост) и вътрешна повърхност (ендост). Тези повърхности са постлани с остеогенни клетки [8].

Остеобластите (ОВ) са мононуклеарна клетъчна линия, която произлиза от остеогенни клетки предшественици. ОВ произвеждат протеинова смес, позната като остеоид. След минерализация остеоидът се превръща в кост. Остеоидът е структура с белтъчен характер и е съставена от колагенови и неколагенови матриксни протеини.

Остеобластите произвеждат **хормони** – простагландини, както и редица **растежни фактори** – инсулиноподобен растежен фактор (IGF), тромбоцитен растежен фактор (PGF), фибробластен растежен фактор (FGF), трансформиращ растежен фактор-бета (TGF-beta), костен морфогенен протеин (BMP) и Wnt протеини. Остеобластната активност се регулира по автокринен и паракринен начин от растежните фактори, както и от редица хормони. Върху остеобластите се експресират рецептори за редица хормони – тиреоидни, паратиреоидни, растежни, инсулин, пролактин. Ядрените рецептори за стероидни хормони включват рецептори за естрогени, андрогени, витамин D3 и ретиноиди. Върху ОВ се експресират рецептори за паракринни и автокринни сигнали – за епидермален растежен фактор (EGF), инсулиноподобен растежен фактор (IGF), тромбоцитен растежен фактор (PGF), фибробластен растежен фактор (FGF), костен морфогенен протеин (BMP), Wnt рецептори (LRP5 and Frizzled), интерлевкини.

Цитокините, секретирани от остеобластите, са главните регулатори на остеокластната дифе-

ренциация – макрофаг-колониостимулиращ фактор (M-CSF), RANKL, OPG. M-CSF подпомага пролиферацията и диференциацията на мезенхимните стволови клетки в остеобласти, докато RANKL подпомага диференциацията и активността на остеокластите [1].

Остеобластите произвеждат алкална фосфатаза – ензим, играещ основна роля в минерализацията на костта.

По време на развитието и узряването на остеобластите се експресират различни гени. Процесите се контролират от редица транскрипционни фактори и цитокини. Абсолютно необходими **транскрипционни фактори за остеобластната диференциация** са Runx2 и Osterix (Osx). Osterix (Osx) е даун регулатор на Runx2. Таргетните гени, регулирани от Runx2, кодират остеокалцин, костен сиалопротеин, остеопонтин и колаген. Функцията на Osterix (Osx) се свързва с насочване на клетките предшественици в посока остеобласти [8].

Wnt сигналният път определя развитието на мезенхимните клетки предшественици в костни, хрущялни и адипоцитни клетки. Активирането му води до потискане на адипоцитната и хондроцитната диференциация, като по този начин се регулира костното формиране и разграждане. Активирането на Wnt сигналният път подпомага костното изграждане чрез контрол на пролиферацията, матurationта и крайната диференциация на остеобластите. ОВ се стимулират към производство на остеопротогерин, като по този начин се увеличава съотношението OPG/RANKL. Това от своя страна води до намаляване на остеокластната диференциация и на костната резорбция [4, 6].

Установена е пряка връзка между **LRP5 – корецептор на Wnt** сигналният път и развитието на костната маса. Загуба на функция на LRP5 води до остеопороза и псевдоглиоза синдром с изключително ниска костна маса, докато повишена функция на LRP5 води до висока костна маса при хора.

Диференцираните остеобласти и остеоцити произвеждат **Wnt инхибитори – склерозин и Dkk1 (dickkopf)**. Тези белтъци упражняват негативна обратна връзка върху остеобластната диференциация и функция. Делеция в гена за склерозин води до остеоосклеротичен фенотип (синдром на Ван-Бучем – Van Buchem syndrome) [7].

Натрупаните данни върху Wnt сигналният път допринасят за уточняване на механизмите, регулиращи остеобластите и тяхната матриксна секреторна активност. Усилено се търсят субс-

танции, които могат да повлияят ключови елементи от Wnt сигналния път. Целта е да се постигне увеличение на костната маса при пациенти с остеопороза.

RANKL (Receptor Aktivator for Nuclear Factor kB ligand) е продукт на остеобластите с особена важност за костния метаболизъм. Той може да е свързан с мембраната или да е в свободна форма. Неговата функция е да активира остеокластите, като се приема, че RANKL е основен фактор за остеокластното формиране, активация и преживяемост [1].

Остеоцитите произвеждат и **остеопротогерин (OPG, OCIF – osteoclastogenesis inhibitory factor)**. Остеопротогеринът инхибира диференцирането на предшествениците на остеокластните клетки и потиска продукцията на остеокласти. OPG се свързва с RANKL, като по този начин инхибира остеокластната стимулация. Системата RANKL (остеобласти) – OPG – RANK (остеокласти) е отговорна за регулацията на костното ремоделиране [2].

Костните покриващи клетки представляват неактивни остеобласти. Те покриват всички костни повърхности и функционират като бариера за определени йони.

Остеоцитите произхождат от остеобластите, които са мигрирали във вътрешността на костта. Заобиколени са от костен матрикс, който самите те произвеждат. Остеоцитите са крайно диференцирани клетки, с много по-слаба активност за формиране на костно вещество, 90% от

костните клетки на здравия възрастен човек. Остеоцитите експресират в ниски нива маркери за остеобласти – остеокалцин, остеопонтин, остеонектин и остеоцитния маркер E11.

Остеоцитите притежават множество израстъци, които са във връзка с остеобластите и остеоцитите. Те се формират по време на образуването на костния матрикс и преди неговата калцификация. Формира се мрежа от тънки каналчета (каналikuли) из целия костен матрикс, насочени главно към повърхността на костта. Така между остеоцитите и матрикса се образува периостеоцитно пространство, запълнено с екстрацелуларна течност. За остеоцита екстрацелуларната течност е основен източник на хранителни вещества, цитокини и хормони. По този начин се осъществява и непрекъснатата комуникация между всички костни клетки. Промяната в броя на израстъците при остеоцитите е свързана с повлияване на тяхната функция и жизнестойност, както и с механичните качества на костта. Протеин E2, познат като подопланин (gp38, podoplanin, RTI40 и T1-alfa), играе роля във формирането на остеоцитните израстъци. Екстрацелуларната течност в каналкуларната мрежа на матрикса отчита компресионните и тензионните сили, приложени върху костта, и по този начин се включва в механорецепцията и в регулацията на костното моделиране. Израстъците на остеоцитите регулират костното ремоделиране чрез локалната концентрация на молекулите – RANKL, остеопротогерин, склерозин [16].

Таблица 1. Функционална активност на остеобластите

Производство на структурни и биологично активни молекули	Адхезионни молекули и рецептори
Колаген тип 1 Остеопротогерин Остеокалцин Остеонектин Остеопонтин Костен сиалопротеин RANKL – прикрепен върху повърхността на клетките и свободен Растежни фактори Инсулиноподобен растежен фактор 1 и 2 (IGF1 и IGF2) Трансформиращ растежен фактор β (TGF- β) Костни морфогенни протеини (BMPs) GM-CSF Простагландини Алкална фосфатаза Възпалителни цитокини – IL-6 Инхибитори на Wnt сигналния път – склерозин и Dkk1(dickkopf) Транскрипционни фактори – Runx2 и Osterix (Osx)	RANKL – прикрепен върху повърхността на клетките и свободен, установяващ се в циркулацията. Естествен лиганд RANK от остеокластите Рецептори за хормони и растежни фактори Рецептори на Wnt сигналния път – LRP5, Frizzled

Остеоцитите могат да претърпят апоптоза и тяхната програмирана клетъчна смърт може да е основен сигнал за индукция на костното ремоделиране. Установено е, че остеоцитите могат да секретират **склерозин**, антагонист на Wnt сигналния път. Склерозинът и неговата секреция се инхибират от лечение с РТН и от механично натоварване. Тези факти подчертават директната връзка между биомеханика, ендокринни хормони, костна формация и остеоцити. Остеоцитите могат да секретират **RANKL** и **остеопротогерин**, като по този начин допринасят за регулацията на костната резорбция. Така остеоцитите се превръщат в основния клетъчен тип, свързващ механичните сили, упражнявани върху костта, с регулацията на костната маса по време на ремоделиращите процеси [2].

Таблица 2. Функционална активност на остеоцитите

Продукция на молекули	Адхезионни молекули и рецептори
Остеокалцин Остеопонтин Остеонектин Остеоцитен маркер E11 Протеин E2 Склерозин – антагонист на Wnt сигналния път RANKL Остеопротогерин	Рецептори за хормони, растежни фактори и цитокини

Остеокластите (ОК) са клетки, отговорни за костната резорбция. Представяват големи многоядрени клетки, разположени на костната повърхност в резорбционни вдлъбнатини (лакуни). Остеокластите произлизат от моноцитните стволови клетки и притежават фагоцитни механизми, подобни на циркулиращите макрофаги. Диференциацията на ОК изисква транскрипционните фактори PU-1, MITF, M-CSF. При узряването си остеокластите започват да експресират RANK рецептора. За да продължат своята диференциация в този период, ОК се нуждаят и от взаимодействие с RANKL. Освен това се нуждаят и от експресия на молекулите TRAF6, NFκB, c-Fos, NFATc1 – всички те са даунрегулатори на RANK сигналния път. Въпреки мононуклеарния си произход, остеокластите експресират и маркери за имуноглобулини (Fc) и за комплемент (C3). Диференцираните остеокласти са богати на неспецифични естерази и лизозим. Важни рецептори, експресирани от ОК, са RANK, калцитонин, интегрини. Противоречиви са данните за експресия на рецептори за РТН, естрогени и витамин D. Последни данни показват, че след

цикъл на резорбция остеокластите претърпяват апоптоза (програмирана клетъчна смърт). Този процес е подпомогнат от естрогените и с този факт се свързва увеличената костна резорбция след овариектомия и в менопауза [15].

През последните години се установи връзка между остеокласти, макрофаги и дендритни клетки – всички те произлизат от еднакви клетки предшественици. Остеокластите се регулират и ползват едни и същи регулаторни механизми с клетките на имунната система. Т-лимфоцитите произвеждат локално RANKL и по този начин активират остеокластогенезата. В-лимфоцитите имат общи клетки предшественици с остеокластите и регулират ранните фази на диференциация на двете клетъчни линии. RANKL и ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) са кооперирани сигнални пътища в процесите на остеокластогенезата. Тези взаимодействия са в основата на ново направление на клетъчната биология – остеоимунология [5, 10, 17].

Остеокластите узряват и мигрират върху обособени костни повърхности. Те се прикрепват към костния матрикс с помощта на интегринави рецептори, които се свързват със специфични аминокиселинни последователности (аргинин-глицин-аспартат) върху матриксните протеини. Остеокластите разграждат костния матрикс чрез ацидификация и протеолиза, при което се активират лизозомните ензими – тартаратрезистентна кисела фосфатаза, катепсин К, матриксни металопротеинази. Установени са генетични нарушения на тези процеси, които най-често са свързани с дефектна костна резорбция и с остеопетроза. Регулацията на костната резорбция се осъществява от хормони, действащи върху клетките предшественици, остеобластите и остеокластите. Установено е, че РТН стимулира остеобластната продукция на M-CSF, OPG, RANKL и IL-6, които след това действат директно върху остеокластите [3].

Таблица 3. Функционална активност на остеокластите

Продукция на молекули	Адхезионни молекули и рецептори
Тартаратрезистентна кисела фосфатаза Катепсин К Металопротеинази – матриксметалопротеиназа 13 (MMP-13) и желатиназа В (MMP-9) Неспецифични естерази Лизозим	RANK Интегринови рецептори Хормонални рецептори – РТН, калцитонин

КОСТЕН МАТРИКС

Костният матрикс е съставен от органична и неорганична част. Костта се формира при втвърдяване на матрикса и включване в него на остеобластите, при което те преминават в остеоцити.

Органичният костен матрикс се състои главно от колаген тип 1 (90%) и неколагенови белтъци (10%). Колаген тип 1 се синтезира интрацелуларно от остеобластите като тропоколаген, след което се отделя от клетката и оформя фибрили. Повечето неколагенови белтъци се синтезират от остеобластите. Една четвърт от неколагеновите белтъци обаче са плазмени протеини, които са абсорбирани от костния матрикс. Главният неколагенов белтък е остеокалцин, който представлява 1% от матрикса и играе роля в свързването на калция и в стабилизирането на хидроксиапатита в матрикса. Остеокал-

цинът участва в костното формиране. Gla протеинът инхибира преждевременната или неправилната минерализация и е негативен регулатор на костното формиране. Противно на gla протенът, бигликанът позитивно регулира костното формиране. Тези факти са установени в експериментални модели на мишки, дефицитни за остеокалцин, gla protein и бигликан.

Неорганичният матрикс е съставен от минерални соли на калция, които са под формата на хидроксиапатит. Матриксът отначало представлява неминерализиран остеоид, произведен от остеобластите. Минерализацията на остеоида включва секретирание от остеобластите на везикули с алкална фосфатаза. Това води до отделяне на фосфатни групи, като тези места стават огнища на калциево и фосфатно отлагане. Везикулите с алкална фосфатаза руптурират и играят роля на центрове за кристализация [2].

Таблица 4. Физиологична роля на матриксните протеини

Матриксен протеин	Физиологична роля
Остеонектин	Свързване на калций, апатит и матриксни протеини Модулира клетъчното прикрепяне
α-2-HS гликопротеин	Хемоатрактант за моноцити Минерализация чрез матриксни везикули
Остеокалцин (костен gla протеин)	Включен в стабилизацията на хидроксиапатит Свързване с калций Хемоатрактант за моноцити Регулатор на костното образуване
Матриксен gla протеин	Инхибира минерализацията на матрикса
Остеопонтин (костен сиалопротеин 1)	Клетъчно прикрепяне Свързване на калция
Костен сиалопротеин 2	Клетъчно прикрепяне Свързване на калция
Алфа-1-проколаген N пропептид	Остатък от колагеновото образуване
Бигликан (протеогликан 1)	Регулатор за нарастване на колагеновата фибрилла Минерализация и костно образуване Свързване с растежни фактори
Декорин (протеогликан 2)	Образуване на колагенови фибрили Свързване с растежни фактори
Тромбоспордин/фибронектин	Клетъчно прикрепяне Свързване с растежни фактори Образуване на хидроксиапатит
Растежни фактори Инсулиноподобен растежен фактор 1 и 2 (IGF1 и IGF2) Трансформиращ растежен фактор β (TGF-β) Костни морфогенни протеини (BMPs)	Диференциация, пролиферация и активност на остеобласти Индукция на костна и хрущялна остеогенеза Възстановяване след фрактури

ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА КОСТТА.**РЕМОДЕЛИРАНЕ**

Костта е динамична структура, която е подложена на постоянно ремоделиране. Този процес позволява самовъзстановяване на костната структура, както и адаптиране към силите, действащи върху костта. През детството има висока скорост на костно ремоделиране, при което костното формиране преобладава над костната резорбция. В ранната младост формирането и резорбцията са в относителен баланс. С напредването на възрастта се наблюдава нетна костна загуба [12].

Биологичният смисъл на костното ремоделиране се свързва с възможността за регулиране на калциевата хомеостаза, възстановяване на микротравмите на костта (от ежедневния стрес) и оформянето на скелета в периода на растеж.

Ремоделиращите процеси в костната тъкан се регулират от остеоцитите, които отчитат механичния стрес и отговарят на биомеханични стимули. Активацията се иницира от покриващите клетки в ендоста. Покриващите клетки се ретрахираат, матриксните металопроотеинази се активират, мигрират остеокласти, които се сливат и се превръщат в многоядрени клетки. Активирани остеокласти резорбират подлежащата кост. Следва преминаване на остеобласти в резорбционната кухина, които я постилат с нов остеоид, който подлежи на минерализация. Процесът на ремоделиране е завършен за 2-3 месеца [16].

Степента на костния търновър зависи от вида кост. Тя е по-висока в местата, където трабекуларните кости преобладават (прешлени) и е най-ниска в компактните кости на таза.

В процеса на резорбция в циркулацията се освобождава складираният в костите калций, при което концентрацията на калций в кръвта се покачва. При формирането на костта циркулиращият калций активно се фиксира в неговата минерална форма, като го елиминира от кръвообръщението. Процесите на освобождаване и фиксиране на калция са в тандем в местата на ремоделиране [9].

Повтарящото се механично натоварване на костта води до нейното удебеляване в местата на максимален стрес (закон на Улф). Изказана е хипотеза, че това е резултат от пиезоелектрич-

ните свойства на костта. Счита се, че при стрес в костта се стига до генериране на слаби електрични потенциали.

Дейността на остеобластите и остеокластите се регулира от много химични фактори, които стимулират или потискат активността на костните ремоделиращи клетки, контролирайки степента на костно образуване и разграждане. Между клетките съществува и паракринна сигнализация, като по този начин контролират активността помежду си [19].

МЕХАНИЗМИ ЗА СТИМУЛИРАНЕ И ИНХИБИРАНЕ НА КОСТНИТЕ КЛЕТКИ

Остеобластите могат да стимулират нарастването на костната маса или чрез увеличена секреция на остеоид, или чрез инхибиране на способността на остеокластите да разградят костната тъкан.

Костното изграждане чрез увеличен синтез на остеоид се стимулира от секрецията на растежен хормон, тиреоидни хормони и полови хормони – естрогени и андрогени. Тези хормони подпомагат синтеза на остеопротогерин. Остеобластите могат да индуцират производството на множество цитокини, които подпомагат реабсорбцията на костта. Това се постига чрез стимулация на остеокластите и диференцирането им от клетките предшественици. Витамин D и паратиреоидният хормон индуцират остеобластите за повишена секреция на RANKL и IL-6, които от своя страна стимулират увеличена реабсорбция на костта от остеокластите. RANKL и IL-6 стимулират остеобластите в секрецията на M-CSF (макрофагеален колониостимулиращ фактор), който подпомага диференцирането на клетките предшественици в остеокласти и намалява секрецията на остеопротогерин [14, 18].

Степента на резорбция от остеокластите се инхибира от калцитонин и остеопротогерин. Калцитонинът се произвежда от парафоликулните клетки на щитовидната жлеза и може да се свързва с рецепторите върху остеокластите, като директно намалява остеокластната активност. Остеопротогеринът се секретира от остеобластите и има способността да се свързва с RANKL, като по този начин се инхибира остеокластната стимулация [11].

Таблица 5. Механизми за стимулиране и инхибиране на костните клетки

Увеличен синтез на остеоид	Растежни хормони, тиреоидни хормони, полови хормони – андрогени и естрогени – чрез OPG
Инхибиране на остеокластите	Калцитонин – свързва се с рецептори на остеокласти и намалява активността им OPG – свързва RANKL, инхибира остеокластната стимулация Склерозин и Dkk1(dickkopf) – инхибитори Wnt сигналния път
Увеличена резорбция на костта	PTH – чрез RANKL и IL-6

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОЗА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА КОСТИТЕ

През последните години се постигна значителен напредък в познанията за клетъчния и молекулния състав на костта. Изясниха се молекулните механизми на костното ремоделиране, метаболитните и ендокринните отнасяния на костната тъкан. Идентифицираха се нови сиг-

нални пътища за пролиферация, матурация, диференциация и активация на костните клетки. Обект на усилен проучвания са цитокини, растежни и транскрипционни фактори, участващи в регулацията на костната обмяна. На табл. 6 са представени общоприетите и достъпни лабораторни маркери за костно формиране и костна резорбция.

Таблица 6. Лабораторни маркери за костна функция

Костно формиране	Костна резорбция
Остеокалцин Костна алкална фосфатаза Проколаген 1 карбокситерминален пропептид Остеопротогерин	<i>Серумни маркери</i> Колаген тип 1 кръстосано свързан N телопептид Колаген тип 1 кръстосано свързан C телопептид Бета-крос лабс (beta-cross Laps) фрагменти от разграждането на колаген тип 1 – кръстосано свързан с-терминален телопептид sRANKL <i>Уринни маркери</i> Уринен хидроксипролин пиридинолин Уринен хидроксипролин дезоксипиридинолин

Легенда:

Бета-крос лапс (beta-cross Laps) – Това са фрагменти от разграждането на колаген тип 1 – с-терминални телопептиди – βСТх. Маркер за костна резорбция, служещ за мониторинг на антирезорбтивната терапия с бифосфонати и на хормонална заместителна терапия.

Osteocalcin – Прилага се за контрол на ефикасността от антирезорбтивната терапия. Синтезира се в остеобластите и след освобождаване се инкорпорира в костния матрикс. При остеопороза, хиперпаратиреоидизъм, болест на Пейджет плазменото му ниво корелира с костния търновър.

P1NP (ProcollagenType 1-amino-terminal propeptide) – Прекурсор на колагена. Индикатор за отлагане на проколаген тип 1, респективно истинско костообразуване. Маркер за костна формация. Основен показател при анаболна терапия. Възприет е следният алгоритъм за изследване в динамика: начало на лечение, след три месеца за оценка на терапевтичния отговор и след 12-24 месеца.

Поради многостранното влияние на редица физиологични и патологични процеси извън костната система на множество хормони, цитокини и витамини, за изясняване на костната обмяна се налагат редица допълнителни изследвания.

Биохимични изследвания

Серумен калций, фосфор, алкална фосфатаза, кисела фосфатаза, 24-часова калциурия, уринно съотношение калций/креатинин, креатинин (изключване на ХБН), глюкоза (изключване на диабет), общ белтък (изключване на миелом).

Хормонални изследвания и витамини

Калцитонин – от парафоликулните клетки на щитовидната жлеза

PTH – паратхормон от околощитовидните жлези

TSH – тиреостимулиращ хормон от хипофизата

Витамин D – 25(OH)D

Андрогени

Естрогени

Витамин D заедно с паратхормона и калцитонина от парафоликулните клетки на щитовидната жлеза регулират обмяната на калций и фосфор в костите.

Хиповитаминоза D води до вторично намаляване на PTH, усилено разграждане на костна тъкан, намаляване на костната плътност, остеопороза, остеомаляция.

Хематологични изследвания

Хемоглобин, хематокрит, левкоцити, СУЕ – изключване на кръвно заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години се отбелязва сериозно развитие на познанията за костната биология. Това подобри нашите възможности за изследване и внедряване на широка гама от лабораторни маркери за диагностиката и прогнозирането на редица заболявания, свързани с костна увреда.

Набелязани са нови молекули, чието изследване би допринесло за по-добрата превенция, диагноза и лечение на редица социалнозначими заболявания – възпалителни и дегенеративни костно-ставни заболявания, остеопороза, захарен диабет.

Библиография

1. Тончева, А., М. Ремичкова, К. Икономова, П. Димитрова и Н. Ивановска. Възпалителен отговор при пациенти с активирана и неактивирана остеоартроза. – Ревматология, 16, 2008, 38-45.
2. Икономова, К., А. Тончева, П. Димитрова, В. Гюрковска и Н. Ивановска. Промени на sRANKL, TLR2 и TNF- β при пациенти с остеоартроза. – Ревматология, 18, 2010, № 1, 37-44.
3. Икономова, К. и А. Тончева. Нови насоки в костната биология. С., 2010, 76.
4. Baron, R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. – Endocrinology, 148, 2007, 2635-2643.
5. Caetano-Lopes, J., H. Canhão et J. E. Fonseca. Osteoimmunology – the hidden immune regulation of bone. – Autoimmun. Rev., 8, 2009, № 3, 250-255.
6. Corr, M. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. – Nat. Clin. Pract. Rheumatol., 4, 2008, 550-556.
7. Diarra, D. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. – Nat. Med., 13, 2007, 156-163.
8. Datta, H. K. et al. The cell biology of bone metabolism. – J. Clin. Pathol., 61, 2008, 577-587.
9. Gallagher, J. C. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. – Maturitas, 60, 2008, 65-69.
10. Gallois, A. et al. Osteoimmunology: an integrated vision of immune and bone systems. – Med. Sci. (Paris), 25, 2009, № 3, 259-265.
11. Hardy, R. et M. S. Cooper. Bone loss in inflammatory disorders. – J. Endocrinol., 201, 2009, 309-320.
12. Lane, N. et W. Yao. Development in the scientific understanding of osteoporosis. – Arthritis Res. Ther., 11, 2009, 228-336.
13. Lorenzo, J., M. Horowitz et Y. Choi. Osteoimmunology: Interactions of the bone and immune system. – Endocrine Rev., 29, 2008, № 4, 400-440.
14. McInnes, I. et G. Schett. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. – Nat. Immunol., 7, 2007, 429-442.
15. Nakashima, T. et H. Takayanagi. Osteoclasts and the immune system. – J. Bone Miner. Metab., 27, 2009, № 5, 519-529.
16. Noble, B. S. The osteocyte lineage. – Arch. Biochem. Biophys., 473, 2008, 106-111.
17. Takayanagi, H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. – Nat Rev Immunol., 7, 2007, № 4, 292-304.
18. Тончева, А., М. Ремичкова, К. Икономова, П. Димитрова и Н. Ивановска. Inflammatory response in patients with active and inactive osteoarthritis. – Rheumatol. Int., 29, 2009, 1197-1203.
19. Wada, T. et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. – Cancer Cell Int., 12, 2009, 9-26.

Постъпил за печат на 12 септември 2012 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Красимира Икономова
Национална многопрофилна транспортна болница
бул. „Мария Луиза“ № 108
1233 София
E-mail: ikonovak@yahoo.com

✉ Address for correspondence:

Assoc. prof. Krassimira Ikonovova, M. D.
National Multiprofile Transport Hospital
108, Maria Louiza Blvd.
Bg – 1233 Sofia
e-mail: ikonovak@yahoo.com