

Несмотря на постоянные усилия исследователей, механизмы, контролирующие многоядерность остеокластов, остаются в значительной степени неясными (Kodama, Kaito, 2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что остеокласт представляет собой высокоспециализированную клетку, сложная организация и полифункциональность которого находятся в центре регуляции костного гомеостаза. Современные исследования демонстрируют, что остеокластогенез представляет собой многоэтапный процесс, регулируемый не только каноническими цитокинами (M-CSF, RANKL), но и широким спектром костимулирующих сигналов (ITAM, TREM2), транскрипционных факторов (NFATc1, NF- κ B) и эпигенетических механизмов.

Ключевым достижением последних лет стало углубленное понимание ультраструктурных основ резорбции, в котором скоординированная работа ионных каналов, протонных насосов, систем везикулярного транспорта и цитоскелета обеспечивает создание и поддержание уникальной микросреды резорбтивной лакуны. Отдельного внимания заслуживает процесс полиплоидизации,

который, как выяснилось, регулируется не только классическими фузогенами (DC-STAMP, OC-STAMP), но и альтернативными механизмами, такими как неполный цитокинез.

Наиболее динамично развивающейся областью является изучение межклеточной коммуникации в костной ткани, в ходе которого установлено, что остеокласты — не пассивные исполнители, а активные участники регуляторных процессов. Они оказывают многообразное влияние на остеобласты через секрецию как стимулирующих (S1P, CTNRC1), так и ингибирующих (Sema4D, miR-214) факторов, формируя сложные петли обратной связи. Прямые контактные взаимодействия, опосредованные системами Ephrin/Eph, FAS/FASL и Sema3A, обеспечивают точную пространственно-временную координацию активности клеток в рамках базовой мультиклеточной единицы.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением роли остеокластов в метаболических процессах, их взаимодействия с иммунными клетками, а также с поиском новых мишеней для фармакологического воздействия. Понимание тонких механизмов регуляции остеокластогенеза и функции открывает путь к разработке более эффективных и безопасных методов лечения широкого спектра заболеваний костной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобков Д. Е., Лукачева А. В., Горб А. И., Полянская Г. Г. 2024. Роль малых ГТФаз семейства Rho в регуляции нормальных и патологических процессов. Цитология. Т. 66. № 1. С. 5. (Bobkov D. E., Lukacheva A. V., Gorb A. I., Polyanskaya G. G. 2024. The role of small Rho GTPases in the regulation of normal and pathological processes. Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya). V. 66. P. 5.) <https://doi.org/10.31857/S0041377124010012>
2. Бувев, Д. О., Емелин А. М., Деев Р. В. 2018. Fusion-феномен в нормальном гистогенезе и при патологии: часть 1. Гены и Клетки. Т. 13. № 2. С. 13 (Buev D. O., Emelin A. M., Deev R. V. 2018. Fusion phenomenon in normal histogenesis and pathology: part 1. Genes & Cells. V. 13. P. 13.) <https://doi.org/10.23868/201808014>
3. Гололобов В. Г., Дедух Н. В., Деев Р. В. 2011. Скелетные ткани и органы. В кн. Руководство по гистологии. СПб: СпецЛит. Т. 1. С. 238. (Gololobov V. G., Dedukh N. V., Deev R. V. 2011. Skeletal tissues and organs. In: Histology Guide. Saint Petersburg: SpetsLit. V. 1. P. 238.)
4. Гололобов В. Г., Дулаев А. К., Деев Р. В. 2006. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани. СПб.: ВМА. (Gololobov V. G., Dulaev A. K., Deev R. V. 2006. Morphofunctional organization, reactivity and regeneration of bone tissue. Saint Petersburg: VMA. 190 p.)
5. Юрова К. А., Хазиахматова О. Г., Малащенко В. В. 2020. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. Цитология. Т. 52. № 5. С. 305. (Yurova K. A., Khaziakhmatova O. G., Malashchenko V. V. 2020. Cellular and molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A brief review. Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya). V. 62. P. 305.) <https://doi.org/10.31857/S0041377120050090>
6. Baron R., Kneissel M. 2013. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat. Med. V. 19(2). P. 179. <https://doi.org/10.1038/nm.3074>
7. Boyce B. F. 2013. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. J. Dent. Res. V. 92(10). P. 860. <https://doi.org/10.1177/0022034513500306>

8. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. 2003. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. V. 423. P. 337.
<https://doi.org/10.1038/nature01658>
9. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. 2017. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect. Tissue Res.* V. 59(2). P. 99.
<https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
10. Colonna M., Wang Y. 2016. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 17(4). P. 201.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.7>
11. Gomez Perdiguero E., Klapproth K., Schulz C. et al. 2015. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*. V. 518. P. 547.
<https://doi.org/10.1038/nature13989>
12. Henriksen K., Karsdal M.A., Martin T.J. 2014. Osteoclast-derived coupling factors in bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* V. 94. P. 88.
<https://doi.org/10.1007/s00223-013-9741-7>
13. Humphrey M.B., Daws M.R., Spusta S.C., Niemi E.C., Torchia J.A., Lanier L.L., Seaman W.E., Nakamura M.C. 2006. TREM2, a DAP12-associated receptor, regulates osteoclast differentiation and function. *J. Bone Miner. Res.* V. 21(2). P. 237.
<https://doi.org/10.1359/JBMR.051016>
14. Humphrey M.B., Nakamura M.C. 2016. A comprehensive review of immunoreceptor regulation of osteoclasts. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* V. 51(1). P. 48.
<https://doi.org/10.1007/s12016-015-8521-8>
15. Huynh N., VonMoss L., Smith D., Rahman I., Felemban M.F., Grimm J., Wang R., Moqbel S.A.S., Kuehl S., Kline A., Rody W.J., McHugh K.P., Holliday L.S. 2016. Characterization of Regulatory Extracellular Vesicles from Osteoclasts. *J. Dent. Res.* V. 95(6). P. 673.
<https://doi.org/10.1177/0022034516633189>
16. Ignatius A., Schoengraf P., Kreja L., Liedert A., Recknagel S., Kandert S., Brenner R.E., Schneider M., Lambris J.D., Huber-Lang M. 2011. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 β . *J. Cell. Biochem.* V. 112. P. 2594.
<https://doi.org/10.1002/jcb.23186>
17. Ishii K.A., Fumoto T., Iwai K., Takeshita S., Ito M., Shimohata N., Aburatani H., Taketani S., Lelliott C.J., Vidal-Puig A., Ikeda K. 2009. Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat. Med.* V. 15. P. 259.
<https://doi.org/10.1038/nm.1910>
18. Ishii M., Egen J.G., Klauschen F., Meier-Schellersheim M., Saeki Y., Vacher J., Proia R.L., Germain R.N. 2009. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature*. V. 458. P. 524.
<https://doi.org/10.1038/nature07713>
19. Jacome-Galarza C.E., Percin G.I., Muller J.T., Mass E., Lazarov T., Eitler J., Rauner M., Yadav V.K., Crozet L., Bohm M., Loyher P.-L., Karsenty G., Waskow C., Geissmann F. 2019. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature*. V. 568. P. 541.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1105-7>
20. Katsimbri P. 2017. The biology of normal bone remodelling. *Eur. J. Cancer Care*. V. 26. e12740.
<https://doi.org/10.1111/ecc.12740>
21. Kim J.-M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.-H. 2020. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. V. 9. 2073.
<https://doi.org/10.3390/cells9092073>
22. Kodama J., Kaito T. 2020. Osteoclast Multinucleation: Review of Current Literature. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. 5685.
<https://doi.org/10.3390/ijms21165685>
23. Koga T., Inui M., Inoue K., Kim S., Suematsu A., Kobayashi E., Iwata T., Ohnishi H., Matozaki T., Kodama T., Taniguchi T., Takayanagi H., Takai T. 2004. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature*. V. 428. P. 758.
<https://doi.org/10.1038/nature02444>
24. Lacey D.L., Timms E., Tan H.-L., Kelley M.J., Dunstan C.R., Burgess T., Elliott R., Colombero A., Elliott G., Scully S., Hsu H., Sullivan J., Hawkins N., Davy E., Capparelli C., Eli A., Qian Y.-X., Kaufman S., Sarosi I., Shalhoub V.,

- Senaldi G., Guo J., Delaney J., Boyle W.J.* 1998. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. V. 93. P. 165.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81569-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81569-X)
25. *Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.L.* 2000. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.* V. 106. P. 1481.
<https://doi.org/10.1172/JCI11176>
 26. *Lehenkari P., Hentunen T.A., Metsikkö K., Väänänen H.K.* 1998. Carbonic anhydrase II plays a major role in osteoclast differentiation and bone resorption by effecting the steady state intracellular pH and Ca^{2+} . *Exp. Cell Res.* V. 242. P. 241.
<https://doi.org/10.1006/excr.1998.4071>
 27. *McDonald M.M., Khoo W.H., Ng P.Y., Xiao Y., Zamerli J., Thatcher P., Kyaw W., Pathmanandavel K., Grootveld A.K., Moran I., Butt D., Nguyen A., Corr A., Warren S., Biro M. et al.* 2021. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell*. V. 184. P. 1330—1347. e13.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.002>
 28. *Minkin C.* 1982. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif. Tissue Int.* V. 34. P. 285.
<https://doi.org/10.1007/BF02411252>
 29. *Mócsai A., Humphrey M.B., Van Ziffle J.A.G., Hu Y., Burghardt A., Spusta S.C., Majumdar S., Lanier L.L., Lowell C.A., Nakamura M.C.* 2004. The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor γ -chain (FcR γ) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* V. 101. P. 6158.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0401602101>
 30. *Montalvo V., Quigley L., Vistica B.P., Boelte K.C., Nugent L.F., Takai T., McVicar D.W., Gery I.* 2013. Environmental factors determine DAP12 deficiency to either enhance or suppress immunopathogenic processes. *Immunology*. V. 140. P. 475.
<https://doi.org/10.1111/imm.12158>
 31. *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.* 2011. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat. Med.* V. 17. P. 1231.
<https://doi.org/10.1038/nm.2452>
 32. *Negishi-Koga T., Shinohara M., Komatsu N., Bito H., Kodama T., Friedel R.H., Takayanagi H.* 2011. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat. Med.* V. 17. P. 1473.
<https://doi.org/10.1038/nm.2489>
 33. *Negishi-Koga T., Takayanagi H.* 2009. Ca^{2+} -NFATc1 signaling is an essential axis of osteoclast differentiation. *Immunol. Rev.* V. 231. P. 241.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00821.x>
 34. *Nobes C.D., Hall A.* 1995. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. *Cell*. V. 81. P. 53.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90370-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90370-4)
 35. *Novack D.V., Teitelbaum S.L.* 2008. The Osteoclast: Friend or Foe? *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* V. 3. P. 457.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151431>
 36. *Parfitt A.M.* 1982. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* V. 4. P. 1.
[https://doi.org/10.1016/0221-8747\(82\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0221-8747(82)90002-9)
 37. *Potter M.* 2020. MicroRNAs are critical regulators of senescence and aging in mesenchymal stem cells. *Bone*. V. 141. 115583.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115679>
 38. *Ryu J., Kim H.J., Chang E.-J., Huang H., Banno Y., Kim H.-H.* 2006. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. *EMBO J.* V. 25. P. 5840—5851.
<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601430>
 39. *Saltel F., Chabadel A., Bonnelye E., Jurdic P.* 2008. Actin cytoskeletal organisation in osteoclasts: a model to decipher transmigration and matrix degradation. *Eur. J. Cell Biol.* V. 87. P. 459.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2008.01.001>
 40. *Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.-S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., De Rose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.-L. et al.* 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. V. 90. P. 309.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3)

41. *Sims N.A., Martin T.J.* 2020. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* V. 9. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
42. *Šromová V., Sobola D., Kaspar P.A.* 2023. Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells.* V. 12. P. 2576.
<https://doi.org/10.3390/cells12212576>
43. *Takayanagi H., Kim S., Koga T., Nishina H., Isshiki M., Yoshida H., Saiura A., Isobe M., Yokochi T., Inoue J., Wagner E.F., Mak T.W., Kodama T., Taniguchi T.* 2002. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev. Cell.* V. 3. P. 889.
[https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00369-6](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00369-6)
44. *Teitelbaum S.L.* 2007. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am. J. Pathol.* V. 170. P. 427.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060834>
45. *Tonna S., Sims N.A.* 2014. Talking among ourselves: paracrine control of bone formation within the osteoblast lineage. *Calcif. Tissue Int.* V. 94. P. 35.
<https://doi.org/10.1007/s00223-013-9738-2>
46. *Udagawa N., Koide M., Nakamura M., Nakamichi Y., Yamashita T., Uehara S., Kobayashi Y., Furuya Y., Yasuda H., Fukuda C., Tsuda E.* 2021 Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J. Bone Miner Metab.* 2021. Vol. 39(1). P. 19.
<https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
47. *Ulland T.K., Colonna M.* 2018. TREM2 — a key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* V. 14. P. 667.
<https://doi.org/10.1038/s41582-018-0072-1>
48. *Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P., Teitelbaum S.L.* 2005. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.* V. 115. P. 282.
<https://doi.org/10.1172/JCI23394>
49. *Weiss D.J., O'Brien C.A.* 2022. Osteoclasts, master sculptors of bone. *J. Bone Miner. Res.* V. 37. P. 849.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-040919>
50. *Weivoda M.M., Ruan M., Pederson L., Hachfeld C., Davey R.A., Zajac J.D., Westendorf J.J., Khosla S., Oursler M.J.* 2016. Osteoclast TGF- β Receptor Signaling Induces Wnt1 Secretion and Couples Bone Resorption to Bone Formation. *J. Bone Miner. Res.* V. 31. P. 76.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.2586>
51. *Wu X., Chim S.M., Kuek V., Lim B.S., Chow S.T., Zhao J., Yang S., Rosen V., Tickner J., Xu J.* 2013. HtrA1 is upregulated during RANKL-induced osteoclastogenesis, and negatively regulates osteoblast differentiation and BMP2-induced Smad1/5/8, ERK and p38 phosphorylation. *FEBS Lett.* V. 587. P. 3020.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.022>
52. *Yagi M., Miyamoto T., Sawatani Y., Iwamoto K., Hosogane N., Fujita N., Morita K., Ninomiya K., Suzuki T., Miyamoto K., Oike Y., Takeya M., Toyama Y., Suda T.* 2005. DC-STAMP is essential for cell–cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. *J. Exp. Med.* V. 202. P. 345.
<https://doi.org/10.1084/jem.20050645>
53. *Yao Z., Getting S.J., Locke I.C.* 2022. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* V. 11. 132.
<https://doi.org/10.3390/cells11010132>
54. *Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Mochizuki S., Yano K., Fujise N., Sato Y., Goto M., Yamaguchi K., Kuriyama M., Kanno T., Murakami A., Tsuda E., Morinaga T., Higashio K.* 1998a. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* V. 95. P. 3597.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>
55. *Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., Kinosaki M., Mochizuki S., Tomoyasu A., Yano K., Goto M., Murakami A., Tsuda E., Morinaga T., Higashio K., Udagawa N., Takahashi N. et al.* 1998b. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* V. 139. P. 1329.
<https://doi.org/10.1210/endo.139.3.5837>
56. *Zainal Ariffin S.H., Megat Abdul Wahab R., Abdul Razak M., Yazid M.D., Shahidan M.A., Miskon A., Zainol Abidin I.Z.* 2024. Evaluation of in vitro osteoblast and osteoclast differentiation from stem cell: a systematic review of morphological assays and staining techniques. *Peer J.* V. 12. e177790.
<https://doi.org/10.7717/peerj.17790>