

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.753:615.37

Л.А. Дмитриева<sup>1</sup>, Е.Ю. Коршунова<sup>1,2</sup>, В.Ф. Лебедев<sup>1,2</sup>

### РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОГЕННЫХ И ОСТЕОРЕЗОРБТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

<sup>1</sup> Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

*Костная ткань сохраняет высокую метаболическую активность в течение всей жизни. Гомеостаз костной ткани обеспечивается тонким балансом между ее образованием остеобластами и резорбцией остеокластами. Существуют комплексные регуляторные взаимодействия между клетками костного дифферона и системой интерферонов, особенности продукции которых опосредуют нарушения остеоформирующего и резорбтивного компонентов обмена при различных патологических состояниях. В обзоре представлены литературные данные о роли интерферонов в регуляции остеогенных и остеорезорбтивных процессов, что открывает перспективу целенаправленного применения препаратов интерферонов с целью восстановления иммунологического дисбаланса и гомеостаза костной ткани.*

**Ключевые слова:** интерфероны, костная ткань, регуляция

### ROLE OF INTERFERONS IN REGULATION OF OSTEOGENIC AND OSTEORESORPTIVE PROCESSES

L.A. Dmitrieva<sup>1</sup>, E.Yu. Korshunova<sup>1,2</sup>, V.F. Lebedev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*Bone tissue preserves high metabolic activity during all time of its life. Homeostasis of bone tissue is provided by fine balance between its formation by osteoblasts and its resorption by osteoclasts. There are complex regulatory interrelations between cells of bone differon and system of interferons, the peculiarities of production of which mediate disturbances of osteoforming and resorptive components of osteo metabolism at various pathological conditions. The review presents literature data on the role of interferons in regulation of osteogenous and osteoresorptive processes which opens up the prospective of aimed application of interferons preparations with the purpose of restoration of immunologic imbalance and bone tissue homeostasis.*

**Key words:** interferons, bone tissue, regulation

Костная ткань сохраняет высокую метаболическую активность в течение всей жизни, что обеспечивает процессы активной перестройки и обновления костных структур, а также структурную адаптацию кости к меняющимся условиям функционирования. Исследования в области остеологии за последнее 10-летие показали, что существуют комплексные регуляторные взаимодействия между клетками костного дифферона и цитокиновой системой [3, 9, 10]. Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, важное место отводится интерферонам (IFN), особенности продукции которых опосредуют нарушения остеоформирующего и резорбтивного компонентов обмена при различных патологических состояниях.

К настоящему времени известно около 20 IFN, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющим три типа ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Они относятся к классу индуцибельных белков и представляют собой гликопротеиды с молекулярной

массой 20–30 Кд. Тип 1 составляют IFN- $\alpha$ , секретиция которых осуществляется макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, и IFN- $\beta$ , продуцентами которого являются фибробласты. Тип 2 включает IFN- $\gamma$ , или иммунный, который синтезируется сенсibilizированными лимфоцитами при их активации неспецифическими митогенами.

IFN — это единая система регуляции функций клеток и межклеточных взаимодействий полипептидными молекулами. В процессе воспаления, иммунного ответа, патологических состояниях интерфероны выполняют роль короткодистантных медиаторов межклеточного взаимодействия [1]. Независимо от того, секретируются IFN, или только экспрессируются, они связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях, а их эффекты проявляются опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров. В этом IFN подобны гормонам, оказывая действие на клетку-продуцент, соседние с ней клетки, а также отдаленные от нее клетки. Такие сложные

межклеточные взаимодействия позволяют рассматривать систему IFN как «микроэндокринную систему», в связи с этим IFN отводится важная роль медиаторов, обеспечивающих связь между нейроэндокринной и иммунной системами.

Контрольно-регуляторные функции IFN многообразны и направлены на сохранение гомеостаза. Интерфероны I типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) и II типа (IFN- $\gamma$ ), широко известные своей противовирусной и иммуномодулирующей активностью, регулируют синтез цитокинов и хемокинов, трансляцию мРНК, постоянство ДНК и белков, деление, дифференцировку и апоптоз различных типов клеток, нейроэндокринные функции [15]. Посредством реализации этих свойств достигается высокая эффективность и универсальность IFN. Исследования последних лет открывают новые свойства системы IFN, напрямую или косвенно связанные с функционированием иммунной системы. В частности, достаточно интенсивно изучается роль интерферонов в регуляции остеогенных процессов и патологической деструкции костной ткани.

IFN- $\gamma$ , продуцируемый активированными Th1 и NK-клетками, охарактеризован как сильный активатор макрофагов, в частности мощный индуктор продукции оксида азота (NO). Продукцию IFN- $\gamma$  индуцирует IL-18, действуя на костный метаболизм синергично с IL-12 [25, 34]. Уровень IL-18 локально увеличивается при воспалительных процессах, в частности при ревматоидном артрите [35]. IL-18 продуцируется разными клетками, в том числе и остеобластами, ингибируя образование остеокластов посредством различных механизмов: стимулирует продукцию остеопротегерина а также локальное образование IFN- $\gamma$  в костной ткани [16, 21].

Результаты изучения непосредственного действия IFN- $\gamma$  на костный метаболизм неоднозначны. В исследованиях *in vitro* IFN- $\gamma$  подавлял дифференцировку прекурсоров остеокластов, ингибируя сигнал от рецепторного активатора нуклеарного фактора  $\kappa$ B (RANK) [29, 32]. IFN- $\gamma$  также ослаблял способность 1,25-dihydroxy- D3, паратгормона и IL-1 стимулировать образование остеокластов в культурах клеток костного мозга [19]. Однако по данным некоторых исследователей IFN- $\gamma$ , напротив, стимулировал резорбтивные процессы опосредованно через усиление образования цитокин-лиганда RANKL и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) T-лимфоцитами [5, 30]. Выявлена способность интерферонов индуцировать дифференцировку моноцитов в остеокласты, а IFN- $\gamma$  усиливать образование остеокластов за счет подавления продукции трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и, напротив, усиления синтеза IL-17 [30, 33].

Описан подавляющий эффект IFN- $\gamma$  на пролиферацию остеобластов, а также различное действие на дифференцировку остеобластических прекурсоров [6, 22, 36]. IFN- $\gamma$  индуцировал накопление оксида азота в культуральной среде остеобластических клеток, что приводило к значительному подавлению пролиферативной активности остеобластов, способности их к синтезу РНК, остеокальцина,

эффект отменялся ингибиторами INOS (индукцибельная NO-синтаза) и дексаметазоном [11]. Авторы сделали заключение, что локально синтезируемый NO играет большую роль в метаболизме костной ткани, а также что INOS, синтез белка и активность ферментов остеобластов контролируются цитокинами, в частности интерферонами.

Противоречивые результаты получены также при исследовании влияния IFN- $\gamma$  *in vivo*. Отсутствие рецептора к IFN- $\gamma$  усиливало костную деструкцию у мышей с коллаген-индуцированным артритом [13, 14]. В то же время внутриперитонеальное введение IFN- $\gamma$  в течение 8 дней индуцировало у крыс остеопению. У больных с недостаточностью остеокластогенеза и остеопетрозом введение IFN- $\gamma$  стимулировало резорбтивные процессы. Гиперпродукция IFN- $\gamma$  у трансгенных мышей приводила к нарушению физиологических процессов формирования хрящевой и костной ткани, что проявлялось хондродисплазией, остеоартритами, редукцией кортикальной костной массы и увеличением частоты спонтанных переломов [23]. Была выявлена связь Th1 иммунного ответа с усилением костной резорбции [4]. IFN- $\gamma$  подавлял способность остеобластов синтезировать коллаген, воздействуя на транскрипционном уровне, блокируя экспрессию гена коллагена, в связи чем IFN- $\gamma$  может выступать в качестве эндогенного медиатора, завершающего накопление коллагена в зоне повреждения [26]. Под влиянием внесенного в культуру клеток IFN- $\gamma$  остеобласты индуцировались к продукции цитокинов, в частности IL-4, IL-12, IL-15, IL-18, интенсивность экспрессии которых редуцировалась фибробластическим фактором роста (FGF) и трансформирующим фактором роста- $\beta$  [27].

Таким образом, в приведенных исследованиях IFN- $\gamma$  проявлял как антиостеокластогенную, так и проокластогенную активность, что очевидно зависело от микроокружения, а также ансамбля цитокинов, действующих синергично или антагонистически по отношению к клеткам костной ткани.

Исследуя внутриклеточные механизмы действия IFN- $\gamma$  в культуре клеток группа исследователей выявила, что он способствовал быстрой деградации адаптерного белка TRAF6, воспринимающего сигнал от RANK, что приводило к выраженному подавлению RANKL- индуцированной активации остеокластогенеза. По всей вероятности активированные T-клетки поддерживают гомеостаз костной ткани, осуществляя контрбаланс действию RANKL посредством IFN- $\gamma$  [31]. В более поздних исследованиях было установлено, что индуцированное IFN-повышение синтеза RANKL влекло за собой экспрессию IFN- $\beta$  в предшественниках остеокластов, что в свою очередь подавляло их дифференцировку в зрелые остеокласты опосредованно через снижение c-Fos [30]. Авторы выдвинули интересную концепцию функционирования интерфероновой сети в регуляции костного метаболизма, полагая, что смена типа интерферона является механизмом обратной регуляции, ограничивающей избыточный

остеокластогенез. IFN- $\gamma$  может непосредственно индуцировать образование IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  [17]. С другой стороны, IFN  $\alpha/\beta$  могут дозозависимо модулировать синтез IL -12 и IFN- $\gamma$ . При низкой продукции IFN  $\alpha/\beta$  индуцируются T $\gamma$ 1 и синтез IFN- $\gamma$  усиливается, высокие концентрации IFN  $\alpha/\beta$  ингибируют образование IL-12 и интенсивность клеточного иммунного ответа снижается. Таким образом, возможно, что разнонаправленный эффект IFN- $\gamma$  на костный дифферон зависит от интенсивности индуцируемой им продукции IFN- $\beta$ . IFN- $\alpha$ , характеризующийся высокой антипролиферативной активностью, подавлял также и пролиферацию предшественников остеогенных клеток, в равной степени прекурсоров остеобластов и остеокластов [24].

Установлено, что IFN- $\beta$  — индуцибельный белок p204 повышал чувствительность остеобластов к действию костного морфогенетического белка-2 (BMP-2), действуя как кофактор Cbfa1 — эссенциального транскрипционного фактора, таким образом усиливая дифференцировку остеобластов. С другой стороны, p204 препятствовал связыванию с Cbfa1 ингибиторов дифференцировки, противодействуя их подавляющему эффекту на остеобласты [18, 20]

Получены данные, подтверждающие, что, IFN- $\beta$  вовлекается в регуляцию сигнала RANKL и способствует физиологическому поддержанию костной массы [12].

Gruber H.E. с соавт. (2008) показали, что 1,25(OH) $_2$ -D $_3$  и его активные метаболиты в культурах клеток снижали продукцию некоторых цитокинов, в частности IFN- $\gamma$  [7]. Sakai S. с соавт. (2009) представили данные о том, что антирезорбтивное действие 1,25(OH) $_2$ -D $_3$  было опосредовано дозозависимым усилением продукции IFN- $\beta$ , который ингибировал экспрессию транскрипционного фактора NFATc1 в прекурсорах остеокластов и как следствие подавлял образование зрелых остеокластов [28]. Антирезорбтивный эффект 1,25(OH) $_2$ -D $_3$  отменялся введением антител к IFN- $\beta$ .

Интересные данные были получены группой исследователей, которые показали, что бактериальные патогенассоциированные паттерны могли усиливать или ослаблять остеокластогенез в зависимости от экспериментальных условий, и в частности выявили, что флагеллин индуцировал синтез IFN- $\beta$  макрофагами, это способствовало подавлению экспрессии транскрипционного фактора c-Fos в костномозговых прекурсорах остеокластов и их RANKL-стимулированной дифференцировке в зрелые клетки, антиостеокластогенный эффект отменялся антителами к IFN- $\beta$  [8]. Способность к экспрессии генов IFN- $\beta$  при стимуляции липополисахаридом (ЛПС), флагеллином или RANKL зависела от активности STAT1 (латентный цитоплазматический транскрипционный фактор). Дефицит STAT1 или действие ингибитора цитоплазматической тирозинкиназы JAK2 препятствовали продукции IFN- $\beta$  и отменяли антиостеокластогенное действие флагеллина. При отсутствии продукции IFN- $\beta$  в культурах клеток флагеллин индуцировал диффе-

ренцировку остеокластов. Авторы заключают, что при стимуляции бактериальными патогенами IFN- $\beta$  выступает как регулятор остеокластогенеза, что позволяет объяснить разнонаправленное действие его на костный метаболизм при исследовании в различных экспериментальных моделях.

Механизм антиостеокластогенного действия IFN- $\beta$  изучался Abraham A.K. с соавт. (2009), которые подтвердили, что RANK-RANKL взаимодействие вызывает экспрессию IFN- $\beta$  в прекурсорах остеокластов, что опосредованно через классический путь JAK/STAT приводит к подавлению экспрессии c-Fos, и как следствие снижению пролиферации остеокластических предшественников и их дифференцировки в зрелые остеокласты [2]. Приведенные исследования позволяют заключить, что система интерферонов участвует в физиологическом поддержании гомеостаза костной ткани в базальных условиях, а также в модуляции костного метаболизма при патологических состояниях.

Таким образом, резюмируя изложенный материал, можно утверждать, что существуют комплексные регуляторные взаимодействия между клетками костного дифферона и системой интерферонов. Особенности продукции интерферонов при активации различных звеньев иммунной системы могут опосредовать нарушения остеоформирующего и резорбтивного компонентов обмена при различных патологических состояниях, вовлекающих иммунные механизмы. Поэтому, целенаправленное применение препаратов интерферонов может быть оправданным с целью восстановления иммунологического дисбаланса и гомеостаза костной ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 549 с.
2. Abraham A.K., Ramanathan M., Weinstock-Guttman B., Mager D.E. Mechanisms of interferon-beta effects on bone homeostasis // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 77, N 12. — P. 1757–1762.
3. Borovecki F., Pecina-Slaus N., Vukicevic S. Biological mechanisms of bone and cartilage remodeling — genomic perspective // *International Orthopaedics (SICOT)*. — 2007. — Vol. 31 — P. 799–805.
4. Fukada S.Y., Silva T.A., Garlet G.P., Rosa A.L. et al. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases // *Oral Microbiol. Immunol.* — 2009. — Vol. 24 (1). — P. 25–31.
5. Gao Y., Grassi F., Ryan M.R., Terauchi M. et al. IFN- $\gamma$  stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 122–132.
6. Gowen M., MacDonald B.R., Russell G.G. Actions of recombinant human  $\gamma$ -interferon and tumor necrosis factor  $\alpha$  on the proliferation and osteoblastic characteristics of human trabecular bone cells in vitro // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 1500–1507.
7. Gruber H.E., Hoelscher G., Ingram J.A., Chow Y. et al. 1,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  inhibits proliferation and

- decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro // *J. Spine (Phila Pa 1976)*. — 2008. — Vol. 33 (7). — P. 755–765.
8. Ha H., Lee J.H., Kim H.N., Kwak H.B. et al. Stimulation by TLR5 modulates osteoclast differentiation through STAT1/IFN-beta // *Immunol.* — 2008. — Vol. 180 (3). — P. 1382–1389.
9. Horowitz M.C., Lorenzo J.A. B Lymphocytes and the skeleton // *Ann NY Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1117. — P. 82–93.
10. Horowitz M.C., Lorenzo J.A. Immunologic regulation of bone development // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2007. — Vol. 602. — P. 47–56.
11. Hukkanen M., Hughes F.J., Buttery L.D., Gross S.S. et al. Cytokine-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by mouse, rat, and human osteoblast-like cells and its functional role in osteoblast metabolic activity // *Endocrinology.* — 1995. — Vol. 136 (12). — P. 5445–5453.
12. Iba K., Takada J., Yamashita T. Prospects of treatment using interferon for bone diseases // *Nippon Rinsho.* — 2006. — Vol. 64 (7). — P. 1275–1280.
13. Jr Key L.L., Ries W.L., Rodriguiz R.M., Hatcher H.C. Recombinant human interferon  $\gamma$  therapy for osteopetrosis // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — P. 119–124.
14. Jr Key L.L., Rodriguiz R.M., Willi S.M., Wrigth N.M. et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon  $\gamma$  // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1594–1599.
15. Kalvakolanu D.V., Borden E.C. Interferons: cellular and molecular biology of their actions // In: Bertion, JR., editor. *Encyclopedia Cancer.* — 2002. — Vol. 2. — P. 511–521.
16. Kawase Y., Hoshino T., Yokota K. Bone malformations in interleukin-18 transgenic mice // *J. Bone Miner Res.* — 2003. — Vol. 18. — P. 975–983.
17. Li H., Gade P., Xiao W., Kalvakolanu D.V. The Interferon Signaling Network and Transcription Factor C/EBP- $\beta$  // *Cell Mol. Immunol.* — 2007. — Vol. 4 (6). — P. 407–418.
18. Liu C.J., Chang E., Yu J., Carlson C.S. et al. The interferon-inducible p204 protein acts as a transcriptional coactivator of Cbfa1 and enhances osteoblast differentiation // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280 (4). — P. 2788–2796.
19. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 403–440.
20. Luan Y., Yu X.P., Yang N., Frenkel S. et al. P204 protein overcomes the inhibition of core binding factor alpha-1-mediated osteogenic differentiation by Id helix-loop-helix proteins // *Mol. Biol. Cell.* — 2008. — Vol. 19 (5). — P. 2113–2126.
21. Makiishi-Shimobayashi C., Tsujimura T., Iwasaki T., Yamada N. et al. Interleukin-18 up-regulates osteoprotegerin expression in stromal/osteoblastic cells // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2001. — Vol. 281. — P. 361–366.
22. Nanes M.S., McKoy W.M., Marx S.J. Inhibitory effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  on deoxyribonucleic acid and collagen synthesis by rat osteosarcoma cells (ROS 17/2.8) // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 124. — P. 339–345.
23. Nii A., Reynolds D.A., Young H.A., Ward J.M. Osteochondrodysplasia occurring in transgenic mice expressing interferon-g // *Vet. Pathol.* — 1997. — Vol. 34. — P. 431–441.
24. Oreffo R.O.C., Romberg S., Viridi A.S., Joyner C.J. et al. Effects of interferon alpha on human osteoprogenitor cell growth and differentiation in vitro // *J. Cell. Biochem.* — 1999. — Vol. 74. — P. 372–385.
25. Orozco A., Gemmel E., Bickel M., Seymour G.J. Interleukin 18 and periodontal disease // *J. Dent. Res.* — 2007. — Vol. 86. — P. 586–593.
26. Rifas L. T-cell cytokine induction of BMP-2 regulates human mesenchymal stromal cell differentiation and mineralization // *Cell Biochem.* — 2006. — Vol. 98 (4). — P. 706–714.
27. Ruiz C., Pérez E., García-Martínez O., Diaz-Rodrigues L. et al. Expression of cytokines IL-4, IL-12, IL-15, IL-18, and IFN $\gamma$  and modulation by different growth factors in cultured human osteoblast-like cells // *J. Bone Miner Metab.* — 2007. — Vol. 25 (5). — P. 286–292.
28. Sakai S., Takaishi H., Matsuzaki K. et al. 1-Alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 inhibits osteoclastogenesis through IFN-beta-dependent NFATc1 suppression // *J. Bone Miner Metab.* — 2009. — Vol. 27 (6). — P. 643–652.
29. Takahashi N., Mundy G.R., Roodman G.D. Recombinant human interferon- $\gamma$  inhibits formation of human osteoclast-like cells // *J. Immunol.* — 1986. — Vol. 137. — P. 3544–3549.
30. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology // *Mol. Med.* — 2005. — Vol. 83 (3). — P. 170–179.
31. Takayanagi H., Kim S., Matsuo K., Suzuki H. et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta // *Nature.* — 2002. — Vol. 416. — P. 744–749.
32. Takayanagi H., Ogasawara K., Hida S., Chiba T. et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$  // *Nature.* — 2000. — Vol. 408. — P. 600–605.
33. Takayanagi H., Sato K., Takaoka A., Taniguchi T. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism // *Immunol. Rev.* — 2005. — Vol. 208. — P. 181–193.
34. Yamada N., Niwa S., Tsujimura T., Iwasaki T. et al. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity // *Bone.* — 2002. — Vol. 30. — P. 901–908.
35. Yamamura M., Kawashima M., Taniai M., Yamauchi H. et al. Interferon- $\gamma$ -inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 275–285.
36. Yoshihara R., Shiozawa S., Imai Y., Fujita T. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma inhibit proliferation and alkaline phosphatase activity of human osteoblastic Sa-OS-2 cell line // *Lymphokine Res.* — 1990. — Vol. 9. — P. 59–66.

**Сведения об авторах**

**Дмитриева Людмила Аркадьевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-51; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

**Коршунова Елена Юрьевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН

**Лебедев Виктор Федорович** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН