

элиминации в качестве патогенетического звена инфекционно-воспалительных заболеваний может открыть новые представления о механизмах возникновения как пародонтита, так и периимплантита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140: 821—32.
2. Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nature Rev. Immunology*. 2011; 11: 213—20.
3. Гариб Ф.Ю. Взаимодействие патогенов с врожденным иммунитетом. М.: Издательство Московского университета; 2013.
4. Holzinger D. et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome. *J. Leukoc. Biol.* 2012.
5. Wara-Aswapati N. et al. Induction of Toll-like Receptor Expression by *Porphyromonas Gingivalis*. *J. Periodontal*. 2012; 24.
6. Davanian H. et al. Signaling pathways involved in the regulation of TNF α -induced toll-like receptor 2 expression in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2012; 57 (3): 406—16.
7. Russel J.A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 355: 1699—713.
8. Medzhitov R.M. et al. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 388: 394—7.
9. Фрейдлин И.С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (Ревизия классических догм). *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (3): 199—206.
10. Кетлинский С.А. Th-17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8 (2): 3—15.
11. Кологривова И.В. и др. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 4: 93—9.
12. Huang H. et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. *Cell Death Differentiation*. 2009; 16: 1332—43.
13. McGeachy M.J. et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T-cells and restrain T(H)-17 mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 1390—7.
14. Mucida D. et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007; 317: 256—60.
15. Moutsopoulos N.M. et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J. Autoimmun.* 2012; 39 (4): 294—303.

REFERENCES

1. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140: 821—32.
2. Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nature Rev. Immunology*. 2011; 11: 213—20.
3. Garib Yu.F. Interactions of pathogens with congenital immunity. M.: Publishing house of Moscow University; 2013.
4. Holzinger D. et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome. *J. Leukoc. Biol.* 2012.
5. Wara-Aswapati N. et al. Induction of Toll-like Receptor Expression by *Porphyromonas Gingivalis*. *J. Periodontal*. 2012; 24.
6. Davanian H. et al. Signaling pathways involved in the regulation of TNF α -induced toll-like receptor 2 expression in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2012; 57 (3): 406—16.
7. Russel J.A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 355: 1699—713.
8. Medzhitov R.M. et al. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 388: 394—7.
9. Freydlin I.S. Relationship congenital and acquired immunity infections (Revision classic dogmas). *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1 (3): 199—206.
10. Ketlinskiy S.A. Th17 — a new line of differentiation of T-helpers: a review of data. *Cytokines and inflammation*. 2009; 8 (2): 3—15.
11. Kolodrivova I.V. et al. Molecular aspects of functioning of T-helper cells 17th type. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 4: 93—9.
12. Huang H. et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. *Cell Death Differentiation*. 2009; 16: 1332—43.
13. McGeachy M.J. et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T-cells and restrain T(H)-17 mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 1390—7.
14. Mucida D. et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007; 317: 256—60.
15. Moutsopoulos N.M. et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J. Autoimmun.* 2012; 39 (4): 294—303.

Поступила 11.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.716.8-089.844-003.9-092:612.017.1

В.В. Лабис, Э.А. Базилян, И.Г. Козлов

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Кафедра пропедевтической стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, Россия

Иммунологию, как и имплантологию, можно отнести к стремительно развивающимся научным направлениям, что является предпосылкой к их дальнейшему совместному развитию. Роль дендритных клеток (cDCs) в развитии и регуляции иммунного ответа организма на повреждение костной ткани, а именно BMDCs (дендритных клеток костного мозга), только начинает изучаться как в нашей стране, так и за рубежом. Становится актуальным новый взгляд на межклеточные взаимодействия, происходящие в коллагеново-эластиновой костной матрице. Продолжается поиск молекулярно-биологических маркеров, принимающих участие в репаративном остеогенезе, и уделяется внимание новым аспектам в механизмах регенерации, которые несут регуляторный характер при проведении реконструктивных операций в челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: дендритные клетки костной ткани (BMDCs), репаративный остеогенез, плазмоцитодендритные клетки (pDCs), TLRs, цитокины

V.V. Labis, E.A. Bazikyan, I.G. Kozlov

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF REPARATIVE PROCESSES

Immunology as implantology, can be attributed to the rapidly growing fields, which is a prerequisite to their further joint development. The role of dendritic cells (cDCs) in the development and regulation of the immune response to the injury of bone tissue, namely BMDCs (dendritic cells in the bone marrow) is just beginning to be studied both in this country and abroad. Becomes relevant new perspective on cell-cell interactions that occur in the collagen-elastin matrix of bone. The search

continues for molecular biological markers involved in reparative osteogenesis, and focuses on new aspects of the mechanisms of regeneration, which are of a regulatory nature during reconstructive surgery in the maxillofacial region.

Key words: *dendritic cells of the bone tissue (BMDCs), reparative osteogenesis plasmacytoid dendritic cells (pDCs), TLRs, cytokines*

Иммунологию, как и имплантологию, можно отнести к стремительно развивающимся научным направлениям, что является предпосылкой к их дальнейшему совместному развитию. Необходимо отметить, что за последние годы Нобелевскими лауреатами стали ученые, посвятившие себя изучению как нормальной физиологии, так и иммунологии, такие как Брюс Бетлер (2011), Ральф Стайнман (2011), Жюль Хоффман (2011); Джон Гердон (2012), Синъя Яманака (2012).

Новые данные, полученные этими учеными, позволяют совершенно с другого ракурса посмотреть на регуляцию репаративных процессов, происходящих в костной ткани, и посвятить дальнейшие поиски в таком относительно молодом научном знании, как иммунология.

Достоверно известно, что эстрогены играют фундаментальную роль в развитии скелета и костного гомеостаза [1—3]. При этом нельзя не вспомнить тот факт, что инволюция тимуса начинается намного раньше возрастных гормональных изменений, а значит с течением времени качество иммунного ответа будет другим, что подтверждается работами М.А. Мого-Гарсиа [4]. Продолжаются исследования, направленные на изучение генов, регулирующих метаболизм костной ткани. Так, среди новых кандидатов выделяют гены, связанные с Wnt-сигнализацией (AXIN1, LRP5, CTNNB1, DKK1, FOXC2, HOXC6, LRP4, MEF2C и др.); с развитием костной ткани: оссификации (CLCN7, CSF1, MEF2C, RUNX2, SOX4, SOX9 и др.); дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток (FAM3C, MEF2C, SOX4, SOX9, RUNX2, SP7 и др.); остеокластической дифференцировкой (JAG1, RUNX2); TGF-сигнализацией (FOXL1, SPTBN1, TGFBR3) [5].

Открытие дендритных клеток (cDCs) (Ральф Стайнман, 2011), позволяет по-новому интерпретировать механизм регуляции тканевой репарации и, в частности, репаративного остеогенеза. Любое оперативное вмешательство в челюстно-лицевой области ведет к активации иммунной системы. На сегодняшний день в иммунологии активно изучаются BMDC (дендритные клетки костной ткани) с точки зрения их непосредственного участия в процессе остеогенеза. Известно, что миграция дендритных клеток в нелимфоидную ткань связана с одним из ключевых ростовых факторов, таким как GM-CSF. Такая миграция возможна при возникновении воспаления с последующей активацией врожденного и адаптивного иммунитета в месте внедрения антигенных детерминант или нарушения целостности тканей организма. С помощью специфических веществ, называемых лигандами, происходит опосредованное взаимодействие антигенных структур с клетками иммунной системы при помощи TLRs (Toll-подобных рецепторов), NLRs (NOD-подобных рецепторов) и RIG (RLH-подобных рецепторов). Взаимодействие лигандов с данными рецепторами в зависимости от их

специфичности приводит к синтезу цитокинов. Так, например TLRs, взаимодействуя с определенными лигандами на поверхности cDCs-клеток, вызывают затем продукцию IL-12 и IL-23 — двух цитокинов, принимающих участие в дифференцировке наивных Т-клеток в эффекторные. После того как cDCs идентифицировали патогены в тканях с помощью рецепторного аппарата, происходит активация главного комплекса гистосовместимости и ко-стимуляторных молекул. Сигналы с TLRs также поступают на дендритные клетки, что приводит к их миграции в Т-клеточную зону вторичных иммунных органов. Там же происходит презентация процессированных антигенов наивным Т-клеткам [6]. Межклеточные взаимодействия в костной коллагеново-эластиновой матрице могут, по нашему мнению, приводить к развитию адаптивного иммунного ответа, являющегося в данном случае основным регуляторным звеном, направляющим клеточную дифференцировку в тканях.

Что же позволяет cDC дифференцироваться в костной ткани до BMDC и чем они отличаются? И является ли переключение в синтезе транскрипционных факторов единственным способом переключения клеточных субпопуляций в условиях костной репарации? Что же такое остеокласты и остеобласты? Какие клетки являются их истинными предшественниками на сегодняшний день? На все эти вопросы еще предстоит ответить в будущем.

Существует гипотеза, что моноциты имеют потенциал к дифференцировке или в макрофаги, или в дендритные клетки, или в остеокласты. Микроокружение, в частности цитокины, участвует в дифференцировке моноцитов. Рецепторы сигнального пути NF- κ B (RANK) лиганды, TNF α , или IL-8, могут рассматриваться в качестве индукторов остеокластогенеза, а другие, такие как IL-10 или TGF- β ингибируют остеокласты или индуцируют их переключение на формирование дендритных клеток. Предположительно, BMP7 ингибирует дифференцировку CD14⁺-моноцитов в остеокласты. В присутствии BMP7 транскрипционный фактор c-Fos и NFATc1 через регуляцию и транслокацию в ядре в ответ на RANKL или IL-8 не определяется. Параллельно MafB-транскрипционный фактор, экспрессированный моноцитами и необходимый для дифференцировки в макрофаги, но ингибирующий остеокластогенез, был сохранен. Так как наличие одновременно NFATc1 и даун-регуляции MafB критичны для остеокластогенеза, мы пришли к выводу, что BMP7/OP-1 ингибирует остеокластическую генерацию с помощью взаимодействия с сигнальными путями [7].

Таким образом, идет формирование научных взглядов на происхождение остеокластов, их участие в иммунных реакциях и способность к переключению в другие типы клеток в зависимости от условий микроокружения.

Наше внимание привлекла так называемая малая субклеточная популяция, такая как pDCs (плазмоцитоподобные дендритные клетки). Сегодня ее рассматривают в качестве со-предшественника дендритным клеткам, что может быть интересным с позиции использования PRF (бедной тромбоцитами плазмы) в костной пластике.

pDCs (plasma cell like — любящие плазму клетки) играют роль как лимфоцитов, так и классических дендритных клеток, участвуя в антигенной презентации и вырабатывая INF- α и β . Можно предположить, что тем самым они выступают в качестве дирижера в развитии врожденного и адаптивного иммунитета, принимая участие как в Т-клеточном иммунном ответе, противовирусной защите, так и в патогенезе аутоиммунных заболеваний, являясь со-предшественниками дендритных клеток. Было выдвинуто предположение о способности перехода pDCs в cDCs в условиях воспаления в тканях благодаря такому свойству как пластичность [8]. pDCs начинают свое развитие в костном мозге, находясь в периферической крови в незначительном количестве. Основная их масса обнаруживается в месте воспалительного процесса или реактивных лимфатических узлах, подверженных воспалению [9]. Необходимо отметить, что наличие высокодифференцированных pDCs ассоциируют с увеличением синтеза транскрипционного фактора Runx2 [10]. Упомянутые выше клетки напрямую активируют CD4⁺-Т-клетки в лимфатических узлах, вызывая Th1-тип адаптивного иммунного ответа, а также участвуют в индукции и "кросс-токе", запуске CD8⁺-Т-клеточного иммунного ответа. Это говорит об их непосредственном участии в противовирусном инфекционном иммунитете. Также нельзя не упомянуть исследование с их участием, в котором было показано, что pDCs вызывают толерантность в полости рта с помощью Т-клеточного клонального подавления (A. Goubier, 2008). pDCs клетки ассоциируют с хроническим воспалением (A. Meier, 2009), что важно подчеркнуть в связи с использованием аутокостных трансплантатов в практике реконструктивной хирургической стоматологии.

Продолжается поиск биологических маркеров репаративного остеогенеза для использования их в качестве основных биологических компонентов при разработке новых лекарственных форм. В работах Н. Ochiai [11] продемонстрирована возможность использования IGF-1 (insulin-like growth factor-1) инсулиноподобного фактора роста с целью репарации костной ткани в очагах хронического воспалительного процесса.

Группой ученых из Германии было продемонстрировано, что положительный исход операций по пересадке почек связан с увеличением CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺INF γ ⁺CD178⁺, т. е. выработкой индуцированных Treg (iTreg)-лимфоцитов, необходимых для подавления провоспалительного ответа на аллотрансплантат с помощью апоптоза клеток, ответственных за реакцию отторжения [12].

Опираясь на иммунологические знания, полученные за последние годы, можно предположить, что результат реконструктивных операций, направленных на восстановление костного объема челюстей, регулируется

с помощью взаимодействия клеток иммунной системы [13—19]. Использование как синтетических материалов на основе гидроксиапатита, коллагена, СаР-керамики, так и собственной аутологичной костной ткани напрямую зависит от регулирующей функции иммунного ответа, направленного на восстановление целостности организма. Рост числа Treg-лимфоцитов, являющихся истинными иммуносупрессорами, могут рассматриваться в качестве персонализированных критериев успешности в оценке результата лечения при проведении операций по направленной тканевой регенерации. Данным аспектам мы и собираемся посвятить наши дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canpolat S. et al. Effects of raloxifene and estradiol on bone turnover parameters in intact and ovariectomized rats. *J. Physiol Biochem.* 2010; 66: 23—8.
2. Ferretti M. et al. Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats. Role in recovering osteoporosis. *J. Anat.* 2010; 217: 48—56.
3. Kim T.H. et al. The effects of luteolin on osteoclast differentiation, function in vitro and ovariectomy — induced bone loss. *J. Nutr. Biochem.* 2011; 22: 8—15.
4. Moro-Garcia M.A. et al. Molecular mechanisms involved in the aging of the T-cell immune response. *Curr. Genom.* 2012; 13 (8): 589—602.
5. Hsu Y.H., Kiel D.P. Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: what we have learned and where we are headed. *J. Clin. Endocrinol.* 2012; 97 (10) E: 1958—77.
6. Malissen B., Ewbank J.J. Tailoring the response of dendritic cells to pathogens. *Nature Immunol.* 2005; 6 (8): 749—50.
7. Maurer T. et al. Inhibition of osteoclast generation: A novel function of the bone morphogenetic protein 7 / Osteogenic Protein 1. *Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation.* V. 2012, Article ID 171209, 9 pages. Doi: 10.1155/2012/171209.
8. Reizis B. et al. Plasmacytoid dendritic cells: Recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 163—83.
9. Grouard G. et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL-3) and CD40-ligand. *J. Exp. Med.* 185: 1101—11.
10. Crozat K. et al. Comparative genomics as a tool to reveal functional equivalences between human and mouse dendritic cell subsets. *Immunol. Rev.* 234: 177—98.
11. Ochiai H. et al. Inhibition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) expression by prolonged transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) administration suppresses osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (27): 22 654—61.
12. Daniel V. et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺INF γ ⁺CD178⁺ human induced Treg (iTreg) contribute to suppression of alloresponses by apoptosis of responder cells. *Hum. Immunology.* 2013; 74 (2): 151—62.
13. Базилян Э.А., Лабис В.В. Прошлое и будущее в понимании механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Медицина катастроф.* 2012; 2: 57—61.
14. Базилян Э.А., Лабис В.В. Иммунореактивность и остеоинтеграция дентальных имплантатов. *Медицина катастроф.* 2012; 3: 29—32.
15. Базилян Э.А., Лабис В.В. Иммунологические аспекты механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Медицина катастроф.* 2013; 2: 59—63.
16. Лабис В.В. Новый взгляд на биоинертность дентальных имплантатов. *Медицинская иммунология.* 2011; 13 (4-5): 484—5.
17. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Роль PAMPs, DAMPs и RAMPs в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Медицинский академический журнал.* 2012; прил.: 391—2.
18. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Новые представления об иммунологических аспектах остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Инфекции и иммунитет. Материалы международной конференции "Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций".* 2013; 3 (2): 146—7.
19. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Междисциплинарный подход в изучении остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Стоматологическая азбука.* 2013; 12—4.

REFERENCES

1. *Canpolat S.* et al. Effects of raloxifene and estradiol on bone turnover parameters in intact and ovariectomized rats. *J. Physiol Biochem.* 2010; 66: 23—8.
2. *Ferretti M.* et al. Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats. Role in recovering osteoporosis. *J. Anat.* 2010; 217: 48—56.
3. *Kim T.H.* et al. The effects of luteolin on osteoclast differentiation, function in vitro and ovariectomy — induced bone loss. *J. Nutr. Biochem.* 2011; 22: 8—15.
4. *Moro-García M.A.* et al. Molecular mechanisms involved in the aging of the T-cell immune response. *Curr. Genom.* 2012; 13 (8): 589—602.
5. *Hsu Y.H., Kiel D.P.* Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: what we have learned and where we are headed. *J. Clin. Endocrinol.* 2012; 97 (10) E: 1958—77.
6. *Malissen B., Ewbank J.J.* Tailoring the response of dendritic cells to pathogens. *Nature Immunol.* 2005; 6 (8): 749—50.
7. *Maurer T.* et al. Inhibition of osteoclast generation: A novel function of the bone morphogenetic protein 7 / Osteogenic Protein 1. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*. V. 2012, Article ID 171209, 9 pages. Doi: 10.1155/2012/171209.
8. *Reizis B.* et al. Plasmacytoid dendritic cells: Recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 163—83.
9. *Grouard G.* et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL-3) and CD40-ligand. *J. Exp. Med.* 185: 1101—11.
10. *Crozat K.* et al. Comparative genomics as a tool to reveal functional equivalences between human and mouse dendritic cell subsets. *Immunol. Rev.* 234: 177—98.
11. *Ochiai H.* et al. Inhibition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) expression by prolonged transforming growth factor-β1 (TGF-β1) administration suppresses osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (27): 22 654—61.
12. *Daniel V.* et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺INFγ⁺CD178⁺ human induced Treg (iTreg) contribute to suppression of alloresponses by apoptosis of responder cells. *Hum. Immunology.* 2013; 74 (2): 151—62.
13. *Bazikyan E.A., Labis V.V.* Past and the future in understanding the mechanism of osseointegration dental implants. *Meditina katastrof.* 2012; 2: 57—61.
14. *Bazikyan E.A., Labis V.V.* Immunoreactivity and dental implant osseointegration. *Meditina katastrof.* 2012; 3: 29—32.
15. *Bazikyan E.A., Labis V.V.* Immunological aspects of the mechanism of osseointegration dental implants. *Meditina katastrof.* 2013; 2: 59—63.
16. *Labis V.V.* New look at bioinertness dental implant. *Meditinskaya immunologiya.* 2011; 13 (4—5): 484—5.
17. *Labis V.V., Bazikyan E.A., Kozlov I.G.* Role PAMPS, DAMPS and RAMPS in the mechanism of osseointegration dental implants. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2012; Application: 391—2.
18. *Labis V.V., Bazikyan E.A., Kozlov I.G.* New views of the immunological aspects of osseointegration dental implants. *Infection and immunity. Materials of the international conference "Molecular epidemiology of infections"*. 2013; 3 (2): 146—7.
19. *Labis V.V., Bazikyan E.A., Kozlov I.G.* Interdisciplinary approach to the study of dental implant osseointegration. *Stomatologicheskaya azbuka.* 2013; 12—4.

Поступила 11.06.13