

# ОСТЕОИММУНОЛОГИЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И КОСТНОЙ ТКАНИ

Ширинский В.С., Ширинский И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В обзоре представлены молекулярные и клеточные механизмы взаимодействия клеток иммунной системы и кости, объединенные понятием «остеоиммунология», при физиологических условиях и некоторых патологических состояниях. Дана краткая характеристика основных клеток костной ткани (остеобласты, остеокласты, остециты), макрофаги костного мозга, остеомаки, описано их влияние на иммунокомпетентные клетки при моделировании и ремоделировании кости. Представлены данные о молекулярных механизмах регуляции клетками кости содержания и активности стволовых кроветворных клеток, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, формирования «эндостальной ниши». Описано ключевое звено гомеостаза костной ткани – лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и разрушение кости, представлены данные об участии этой системы в созревании и активности различных субпопуляций Т-лимфоцитов и В-клеток. Представлены данные о многостороннем влиянии Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток, различных субпопуляции макрофагов, Treg, НК-клеток, нейтрофилов на дифференцировку и функциональную активность остеобластов и остеокластов, способствующему накоплению и поддержанию костной массы. Охарактеризованы механизмы этого влияния, связанные с контактным взаимодействием и/или с помощью продукции различных медиаторов, многообразных внутриклеточных сигнальных молекул. Подробно описаны взаимодействие клеток костной ткани и клеток иммунной системы, молекулярные механизмы этого взаимодействия при воспалении. Приводится краткая характеристика некоторых заболеваний, при которых сочетанные нарушения функции клеток иммунной системы и клеток кости играют решающую роль в развитии болезни (переломы кости, ревматоидный артрит и пародонтоз, постменопаузальный остеопороз, множественная миелома). Показано, что у больных РА и пародонтозом деструктивное воспаление кости, которое завершается потерей массы кости, характеризуется сходными патофизиологическими механизмами с участием иммунокомпетентных клеток и клеток костной ткани. Считается, что для этих заболеваний необходимы новые стратегии лечения, направленные не только на ингибирование провоспалительных цитокинов, но и процессы повышенной резорбции костей. Описано участие активированных Т-клеток, их цитокинов в патогенезе постменопаузального остеопороза, что позволило предложить в 2018 году термин «иммунопороз». Дана характеристика взаимодействия опухолевых клеток больных миеломой с клетками микроокружения костного мозга, которое осуществляется в результате контактного взаимодействия или действия растворимых факторов с остеокластами, стро-

## Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.  
Тел.: 8 (913) 018-61-16.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

## Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalesky str., 6.  
Phone: 7 (913) 018-61-16.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

## Образец цитирования:

В.С. Ширинский, И.В. Ширинский «Остеоиммунология: междисциплинарный подход к изучению взаимодействия клеток иммунной системы и костной ткани» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 911-930.

doi: 10.15789/1563-0625-OAI-1521

© Ширинский В.С., Ширинский И.В., 2022

## For citation:

V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky "Osteoimmunology: an interdisciplinary approach to studying the relationships between immune and bone cells", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 911-930.

doi: 10.15789/1563-0625-OAI-1521

DOI: 10.15789/1563-0625-OAI-1521

мальными клетками и остеобластами. В результате этих взаимодействий происходит развитие остеопороза, потеря костной массы, расширение и прогрессирование миеломы. Заключается, что тесное взаимодействие клеток иммунной системы и костной ткани представляет собой неразрывное целое и это определяет перспективу выявления новых терапевтических мишеней в лечении костных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

*Ключевые слова:* остеоиммунология, остеобласты, остеокласты, остеоциты, лимфоциты, цитокины, дендритные клетки, кость, воспаление, ревматоидный артрит, пародонтит, остеопороз, миелома

## OSTEOIMMUNOLOGY: AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO STUDYING THE RELATIONSHIPS BETWEEN IMMUNE AND BONE CELLS

Shirinsky V.S., Shirinsky I.V.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** In this review, we discuss molecular and cellular mechanisms underlying cross-talk between immune cells and bone cells, both in healthy conditions and in some diseases. We provide short description of the main cell populations of bone tissue, i.e., osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, bone marrow macrophages, OsteoMacs, and their effects on immune cells during bone modeling and remodeling. The data are presented on regulatory molecular pathways of bone marrow cell activity, T and B cells, macrophages, and formation of “endosteal niche” by the bone cells. We describe the key system of bone tissue homeostasis: RANK/RANKL/OPG, which regulates differentiation of osteoclasts and bone destruction. In addition, RANK/RANKL/OPG system modulates maturation and activity of various T and B cell subsets. We present the data on pleiotropic effects of T cells, B cells, dendritic cells, macrophage subpopulations, Tregs, NK cells, neutrophils upon differentiation and function of osteoblasts and osteoclasts. These effects promote accumulation and maintenance of the bone mass. We describe mechanisms of these effects based on direct cell-to-cell contacts and various soluble mediators and intracellular signaling pathways. A brief characteristic of some diseases is provided with concomitant dysfunction of immune cells and bone cells which play a decisive pathogenetic role (fractures, rheumatoid arthritis, periodontitis, postmenopausal osteoporosis, multiple myeloma). It was shown that the destructive bone inflammation, both in RA and periodontitis, leads to loss of bone mass, being featured by similar pathophysiological mechanisms involving immune and bone cell populations. Therapy of these diseases requires newer treatment strategies aimed not only at pro-inflammatory cytokines, but for increased bone resorption. We describe involvement of activated T cells, their cytokines into the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis, thus providing a rationale for the novel term of “immunoporosis”, coined in 2018. The relationships between multiple myeloma cells and bone marrow microenvironment are provided. This cross-talk is based on contact cell-cell interactions, as well as due to effects of soluble mediators upon osteoclasts, stromal cells, and osteoblasts. These effects result in osteolysis, loss of bone mass, and myeloma progression. In conclusion, the relationships between the immune and bone cell populations suggest that they function as an entire regulatory system. This consideration provides a framework for the development of new therapeutic targets for the treatment of bone and immune system disorders.

*Keywords:* osteoimmunology, osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, lymphocytes, cytokines, dendritic cells, bone, inflammation, rheumatoid arthritis, periodontitis, osteoporosis, myeloma

### Введение

В последние годы стало известно, что функция кости, помимо классической роли в движении, защите жизненно важных органов и в регуляции гомеостаза кальция и фосфата, включает в себя несколько «неожиданных» функций. Клетки кости участвуют в регуляции метаболизма глюкозы,

расхода энергии [49, 66, 171], мужской фертильности и когнитивных функций, секреции остеокальцина [164]. Предполагается, что клетки костной ткани могут контролировать функции клеток других тканей и, в свою очередь, находиться под их влиянием.

В начале 70-х гг. прошлого столетия появились первые доказательства наличия тесной свя-

зи между иммунной системой и костной тканью. Horton и соавт. показали, что клетки иммунной системы выделяют медиаторы, которые стимулируют функцию остеокластов и приводят к усилению резорбции кости [63]. В 90-х годах прошлого столетия была установлена роль системы RANKL/RANK/OPG (сигнальные молекулы: receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B-ligand (RANKL) / receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) / soluble decoy receptor osteoprotegerin (OPG)) в регуляции функции остеокластов и в ремоделировании костной ткани [30]. Эти основополагающие данные позволили в 2000 г. американским ученым Arron J.R. и Choi Y. [9] предложить термин «Остеоиммунология», который выделил новую область научных знаний, изучающую закономерности взаимодействия клеток иммунной системы с клетками кости в норме и патологии. Большинство исследований, связанных с изучением связи между клетками кости и иммунной системой, появились не так давно и сосредоточены на оценке влияния клеток иммунной системы, их медиаторов на физиологию остеокластов. Это не случайно, поскольку остеокласты имеют общее происхождение с иммунокомпетентными клетками. И те, и другие происходят из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [161]. Предшественники остеокластов обнаружены в периферической крови, и их количество существенно увеличивается при воспалении, под влиянием повышенного содержания TNF $\alpha$  [162, 169].

Установлено, что перекрестная связь между иммунной системой и костью является двунаправленной, а это означает, что костные клетки также влияют на клетки иммунной системы [124]. Исследования в области остеоиммунологии выявили важную роль факторов иммунитета в патологии костной системы человека и по новому осмыслить патогенез различных заболеваний скелета (ревматоидный артрит, остеопороз, пародонтит и др.) [53, 89, 143]. Стало очевидно, что изучение иммунных реакций в патогенезе костной патологии не менее актуально, чем в патогенезе инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Более того, остеоиммунология с каждым годом пополняется новыми сведениями о механизмах развития заболеваний скелета и открывает перспективы для их профилактики и лечения. В обзоре будут представлены основные этапы становления остеоиммунологии и данные о последних достижениях с целью получения современной информации о молекулярном взаимодействии клеток иммунной системы и костной ткани. Мы полагаем, что эти сведения будут способствовать привлечению внимания исследователей к этой области знаний и разработки новых

методов лечения большой группы заболеваний с поражением костей и иммунной системы.

#### **Биология клеток костной ткани — основные сведения**

До недавнего времени кость рассматривалась как статичная ткань, выполняющая функцию простого «каркаса» для других органов. Напомним, что ткань кости состоит из двух частей: компактной и губчатой. Компактная кость выполняет функцию структурной опоры для устойчивости и движений тела, а также резервуара для кальция и других химических элементов. Компактное вещество формирует корковый слой большинства костей, его первичной структурно-функциональной единицей является остеон [39]. Губчатое вещество — трабекулярная, высокопористая сеть костей, в которой находится красный и белый костный мозг, место кроветворения [39]. Обе области костной ткани зависят от активности трех основных типов клеток: остеокластов (ОК), остеобластов (ОБ) и остеоцитов, причем последние составляют около 95% от общей популяции клеток [91].

Стало известно, что кость чрезвычайно динамична, подвергаясь непрерывным циклам моделирования во время роста организма и ремоделирования в зрелом возрасте, что в итоге гарантирует адекватные механические свойства и правильную форму кости [24]. Моделирование и ремоделирование кости происходит с участием остеокластов, которые резорбируют кость, остеобластов, участвующих в образовании матрикса кости, и остеоцитов, которые являются бывшими остеобластами, располагающимися в костном матриксе и контролирующими физиологию кости. Процесс ремоделирования кости происходит в 4 этапа: 1-й — латентная фаза: клетки выстилки кости активируются остеоцитами, начинается дифференцировка остеокластов и обнажается поверхность кости; 2-й — фаза активации: остеокласты разрушают часть кости, оставшуюся открытой под клетками выстилки кости, формируя лауну. Затем они отделяются от кости и подвергаются апоптозу; 3-й — обратная фаза: макрофагоподобные клетки мигрируют в образовавшуюся в результате резорбции лауну, очищают ее от элементов разрушенного матрикса и секретируют медиаторы, которые способствуют активации остеобластов в лакуне; 4-й — фаза формирования: самая продолжительная фаза ремоделирования кости, продолжающаяся до 6 месяцев. Остеобласты, заполняющие лауну резорбции, начинают нарабатывать органический остеоидный матрикс, который затем минерализуется [24, 125]. В последней фазе остеобласты могут подвергаться апоптозу или встраиваться в костную основу, трансформируясь в остеоциты [25]. Мо-

делирование и ремоделирование костей очень схожи по механизмам и участвующим в них клеткам. Принципиальное отличие состоит в том, что моделирование происходит во время роста организма и заживлении переломов, что обеспечивает накопление костной массы, тогда как ремоделирование происходит у взрослого человека. В последнем случае масса кости не меняется, при этом сохраняются ее механические свойства за счет постоянного обновления костного матрикса. Это довольно упрощенное описание «нормального» моделирования / ремоделирования кости. В последнее время стало известно, что число молекулярных и клеточных факторов, участвующих в наращивании и поддержании костной массы, намного больше, чем было известно ранее. Среди этих факторов основными являются клетки и медиаторы иммунной системы, играющие важную роль в физиологии клеток костной ткани.

#### **Взаимодействие клеток кости и иммунной системы**

##### **Остеобласты**

Основополагающая работа, демонстрирующая тесную связь между костью и кроветворными тканями, появилась в 2003 году [22]. Авторы показали, что у мышей, генетически модифицированных по уровню конститутивно активного рецептора паратгормона (PTH/PTHrP) в остеобластах, увеличивается число гемопоэтических стволовых клеток (HSC). Это было связано с увеличением экспрессии на остеобластах лиганда Jagged1, который в свою очередь реализовал описанный эффект путем активации рецептора Notch1 (трансмембранный рецепторный белок). По мнению авторов исследования, цепь событий выглядит следующим образом [22]: остеокласты уменьшают самонаведение HSC за счет увеличения секреции катепсина К, который разрушает хемокин, синтезируемый стромальными клетками (Stromal cell-derived factor-1 – SDF1), ростовой фактор стволовых клеток (SCF) и остеопонтин (OPN), уменьшая в костной нише количество HSC-сайтов связывания, которые вызывают иммобилизацию HSC. Остеобласты после стимуляции проостеобластогенными факторами, такими как паратиреоидный гормон (PTH), экспрессируют лиганд Jagged1, который связывает рецептор NOTCH1 на HSC и позволяет им приживаться и выживать в эндостальной нише. В-клетки и клетки кости взаимодействуют несколькими способами. Например, остеобласты продуцируют IL-7 и хемокин CXCL12, которые необходимы для выживания и активности В-клеток [22]. Zhang и соавт. обнаружили прямую корреляцию между содержанием субпопуляций остеобластов, называемых N-кадгерин<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup> остеобластами (SNO) и количеством HSC. Более

того, было обнаружено, что длительно живущие HSC связаны с SNO по N-кадгерин/ $\beta$ -катенин-зависимому механизму [174]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что остеобласты играют решающую роль в регуляции HSC, формируя в костном мозге так называемую «эндостальную нишу», помимо хорошо известной сосудистой ниши [177].

Было показано, что остеобласты вносят весомый вклад в выделение и дифференцировку В-лимфоцитов из гемопоэтических стволовых клеток [178]. В частности, у мышей, подвергнутых условной абляции остеобластов, дифференцировка В-лимфоцитов была нарушена из-за отсутствия перехода от Rag2 (recombination activation genes) к Rag2 коммитированным лимфоидным предшественникам. Этот эффект был связан с секрецией остеобластами IL-7 и хемокинового лиганда SDF 1. Предполагается, что эти два цитокина играют важную роль в дифференцировке В-лимфоцитов [43, 103]. Что касается влияния клеток иммунной системы на дифференцировку и функцию ОБ, то мы отсылаем заинтересованного читателя к обзору [124], в котором подробно анализируются данные литературы по этому вопросу. Следует однако указать, что провоспалительные цитокины (IL-6, IL-17, IFN $\gamma$ ) уменьшают дифференцировку и активность ОБ, тогда как IL-11 способствует увеличению активности ОБ [124].

##### **Остеоциты**

Остеоциты (ОЦ) – основные продуценты RANKL в костной ткани и предполагается, что они могут влиять на клетки иммунной системы. Было установлено, что синтезируемый остеоцитами RANKL способствует усиленному остеокластогенезу и потере костной массы, наблюдаемым в условиях дефицита эстрогена. Помимо этого, делеция гена RANKL в остеоцитах предотвращала увеличение образования В-клеток, вызванное уменьшением содержания эстрогенов [50]. В подтверждение взаимосвязи между остеоцитами и клетками иммунной системы Sato и соавт. обнаружили, что *in vivo* удаление остеоцитов приводит к лимфопении, вызванной потерей стромы, поддерживающей лимфоидный росток в тимусе и костном мозге. Восстановление клеток стромы ассоциируется с увеличением популяции остеоцитов [134].

##### **Остеокласты**

Было показано, что остеокласты регулируют формирование и функционирование ниши HSC как прямо, так и опосредованно через остеобласты. Остеокласты могут увеличивать мобилизацию HSC, секретируя катепсин К, который расщепляет SDF1, остеопонтин (OPN) и фактор стволовых клеток (SCF), лишая костную нишу

сайтов связывания HSC. Вследствие этого HSC больше не находятся в состоянии покоя и перераспределяются в кровотоки [80]. Было показано, что у мышей линии *oc/oc* (модель остеосклероза), которые имеют инактивирующую мутацию в Т-клетках и лишены активности остеокластов [139], регистрируется увеличение фракции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Однако, несмотря на большее количество предшественников, МСК меньше дифференцируются в остеобласты, что нарушает опосредованную остеобластами миграцию HSC в костные ниши [97]. Кроме того, у мышей линии *oc/oc* наблюдается измененный В-лимфопоэз, который блокируется на стадии про-В-клеток. Это приводит к уменьшению числа зрелых В-лимфоцитов, снижению активации Т-лимфоцитов и может вызывать формирование В-Т-лимфоцитарного иммунодефицита [13].

Известно, что дифференцировка остеокластов строго зависит от кооперации RANKL/RANK [86, 141]. RANKL, взаимодействуя со своим рецептором RANK, экспрессируемым предшественниками остеокластов, рекрутирует ряд TNFR-ассоциированных факторов (TRAF), которые, в свою очередь, инициируют дифференцировку остеокластов и стимулируют ядерную транслокацию NF-κB, транскрипционный фактор AP1 (activating protein-1) и кальциневрин-зависимый 1 ядерный фактор активированных Т-клеток (NFATc1) [48]. Эти факторы стимулируют транскрипцию нескольких генов, специфичных для остеокластов, таких как тартрат-резистентная кислотная фосфатаза (TRACP), рецептор кальцитонина, катепсин К, OSTeoclast Associated Receptor (OSCAR), интегрин альфа Vβ3, матриксная металлопротеиназа (MMP) 9, специфический трансмембранный белок (DC-STAMP), который участвует в слиянии остеокластов [24]. Следует отметить, что RANKL также синтезируется активированными Т-лимфоцитами в виде растворимой формы и экспрессируется в лимфатических узлах и тимусе. Его значение в реакциях иммунитета было установлено в исследованиях на мышах, лишенных RANKL. У животных был выявлен остеопетроз вследствие отсутствия остеокластов, а также иммунологические дефекты, связанные с нарушением развития лимфоцитов и отсутствием полноценного формирования лимфатических узлов [170]. RANK также необходим для развития остеокластов и лимфатических узлов, поскольку у мышей с нокаутом RANK развивался остеопетроз, отсутствовали периферические лимфатические узлы и снижалось содержание В- и Т-лимфоцитов в периферической крови [41]. OPG представляет собой рецептор-«ловушку» для RANKL. Он принадлежит к суперсемейству ре-

цепторов TNF и предотвращает взаимодействие RANKL с его рецептором RANK, что в конечном итоге приводит к ингибированию образования остеокластов [141]. Примечательно, что не только остеобласты, но и В-лимфоциты продуцируют OPG, регулируя остеокластогенез [17].

Тесная взаимосвязь между костью и иммунной системой была показана в работе Takayanagi H. в 2007 году [149]. Авторы выявили, что мыши с дефицитом иммунорецепторного тирозинового мотива активации (ITAM), FcRγ рецептора и ДНК-активирующего белка (DAP) 12 характеризуются остеопетрозом, вызванным уменьшением дифференцировки остеокластов. Они установили, что путь RANKL/RANK требует ITAM-зависимые костимулирующие сигналы для активации дифференцировки остеокластов [78]. Остеокласты также экспрессируют тирозинкиназы семейства Tec, в частности протеинкиназу Брутона (Btk) и Tec, которые играют важную роль в физиологии В-лимфоцитов [46]. Мыши с двойным нокаутом этих киназ характеризуются остеопетрозом с низким содержанием остеокластов, вероятно, из-за подавления индуцированного RANKL фосфорилирования PLCγ (фосфолипаза Cγ) [140].

Регуляция образования остеокластов с помощью регуляторов иммунитета – очень сложный механизм, включающий различные молекулярные пути, число которых постоянно увеличивается. Так, последние работы касаются исследования роли транскрипционного фактора ядерного рецептора NR4A – NR4A1, который принадлежит к семейству орфанных ядерных рецепторов, известных как важные регуляторы миелоидной и лимфоидной дифференцировки и функции [59, 147]. Недавно была установлена контролирующая роль этого ядерного орфанного рецептора в подавлении дифференцировки остеокластов [88], рекрутировании и миграции преостеокластов [136]. Установлено, что миелоид-специфичная, но не остеобласт-специфичная делеция NR4A1 приводит к остеопении из-за увеличения количества остеокластов [136]. Следует отметить, что связанных с иммунитетом факторов, влияющих на образование и биологию остеокластов достаточно велико и их характеристика ограничена объемом настоящего обзора. Эти сведения можно почерпнуть в сообщении [124].

#### **Клетки иммунной системы и физиология кости**

Итак, клетки кости могут влиять на функцию клеток иммунной системы и использовать некоторые медиаторы иммунной системы для своих физиологических функций. В то же время клетки иммунной системы разными способами способствуют нормальному функционированию клеток кости. Кратко охарактеризуем эти механизмы.

### **Т-лимфоциты**

Т-лимфоциты – основные клетки адаптивного иммунитета. Они выполняют важнейшую роль не только в инициации и развитии иммунного ответа, но и в процессах взаимодействия с клетками костной ткани. Связи между Т-лимфоцитами и клетками кости многочисленны: практически все субпопуляции Т-клеток способны влиять на активность клеток костной ткани, в основном остеокласты. Внимание исследователей в последнее время привлекают субпопуляции Th17 и Treg – важнейших регуляторов клеток кости. Предполагается, что Th17-лимфоциты в большей степени, чем субпопуляции других Т-лимфоцитов, способны индуцировать остеокластогенез. Эта возможность обеспечивается благодаря уникальным особенностям этих клеток экспрессировать цитокины IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 и IFN $\gamma$  [1]. Помимо этого, они могут индуцировать экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и RANKL в остеобластах и стромальных клетках [133], продуцировать RANKL и TNF $\alpha$ , одновременно увеличивая экспрессию RANK в предшественниках остеокластов [2]. Эти свойства Th17-лимфоцитов делают их мощными индукторами остеокластогенеза, которые описаны как ведущие факторы патогенеза при ревматоидном артрите (РА) [94] и множественной миеломе (ММ) [116]. Что касается Treg-клеток, их функция антиостеокластогенная и реализуется через механизм, опосредованный растворимыми факторами, а также путем контактного межклеточного взаимодействия [109]. Результаты экспериментов по совместному культивированию мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и Treg показали, что Treg ингибируют дифференцировку остеокластов из МКПК и статистически значимо уменьшают площади резорбции в культурах клеток кости [75]. Подавление дифференцировки остеокластов было цитокин-зависимым, поскольку она блокировалась антителами против TGF- $\beta$  или IL-4, а не в результате прямых межклеточных контактов. В другом исследовании регуляторные CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>Т-клетки выделяли и очищали из селезенки мышей и совместно культивировали с CD11b<sup>+</sup> клетками-предшественниками остеокластов, выделенными из костного мозга [172]. Установлено, что CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>Т-клетки, но не Т-клетки CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>-</sup>, дозозависимо ингибировали содержание макрофагального колониестимулирующего фактора и RANKL-зависимое образование остеокластов. Снижение образования остеокластов не связано с изменением баланса RANKL/остеопротегерина и существенно зависела от прямого межклеточного контакта с CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated

protein 4; CD152) [172]. В двух последних работах показано, что резорбция клеток кости под действием Treg снижается на 80%. Эти данные дают основания считать, что Treg выполняют важную патогенетическую роль при аутоиммунных заболеваниях, связанных с развитием остеолита, таких как РА. Действительно, костный мозг мышей, трансгенных по FoxP3 (FoxP3tg), полностью защищал мышей, трансгенных по TNF человека (hTNFtg), от деструкции кости, индуцированной TNF $\alpha$ , тогда как клетки костного мозга с дефицитом FoxP3 усиливали локальную и системную потерю костной массы [173]. Такой же защитный эффект был выявлен при лечении мышей hTNFtg моноклональными антителами-суперагонистами CD28 (CD28 SA – soluble CD28-superagonist), которые увеличивали количество Treg. В обеих моделях защита костной ткани Treg была связана со снижением числа остеокластов, что приводит к уменьшению резорбции кости. Уменьшение количества остеокластов не было вызвано внутренним дефектом дифференцировки клеток, поскольку предшественники остеокластов из химер hTNFtg/FoxP3tg нормально реагировали на M-CSF и активатор рецептора лиганда NF- $\kappa$ B. Снижение клинических признаков артрита наблюдалось у мышей hTNFtg с трансплантированным костным мозгом FoxP3tg и получавших антитела CD28 SA. Защитный эффект Treg на кость не зависел от подавления воспаления, о чем свидетельствует наблюдаемое увеличение системной плотности костной ткани у мышей дикого типа, получавших CD28 SA [173]. Эта работа свидетельствует о том, что увеличение числа Treg уменьшает клинические проявления экспериментального артрита, подавляет местное и системное разрушение костей. Следовательно, усиление активности Treg-клеток может быть полезным в лечении индуцированной воспалением потери костной массы, наблюдаемой при РА, однако результаты исследований на больных пока отсутствуют.

### **В-лимфоциты**

Развитие В-лимфоцитов зависит от продукции нескольких факторов, включая RANKL, остеопротегерин, IL-7 и CXCL12, которые вырабатываются стромальными клетками костного мозга, в том числе, остеобластами [113]. У мышей с нокаутом RANK наблюдалось снижение количества зрелых B220<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup> и B220<sup>+</sup>IgG<sup>+</sup>В-клеток в лимфатических узлах [41, 82]. Было показано, что не только RANKL, возникающий из клеток костного мозга, имеет значение для развития В-лимфоцитов, но и сами В-клетки продуцируют RANKL, который затем действует как аутокринный фактор [119]. Доказательства того, что В-клетки синтезируют RANKL, позволили пред-

положить, что они могут влиять на остеокласты. Это подтвердилось в исследовании Onal и соавт., в котором установлено, что мышцы, лишённые RANKL в В-лимфоцитах, частично защищены от опосредованной овариэктомией потери костной массы с помощью механизма, ограничивающего увеличение числа остеокластов, что является отличительной чертой этой модели мышей. Условный нокаут RANKL в Т-лимфоцитах не влиял на потерю массы кости, вызванную овариэктомией [119]. Примечательно, что у трансгенных мышей IL-7 обнаружен очаговый остеолит, который ассоциировался с увеличением содержания про-В и пре-В-клеток, в то время как у мышей, лишённых рецептора IL-7, выявлено подавление развития В-лимфоцитов, связанное с увеличением костной массы [104].

В ряде исследований *in vitro* показано, что очищенные В-клетки при обработке RANKL могут дифференцироваться в остеокласты, выполняя функцию предшественников остеокластов [95, 126]. Однако в исследованиях *in vivo* такая возможность не подтвердилась [50], и авторы последней работы делают вывод о том, что В-лимфоциты выполняют функцию клеток посредников, поддерживающих образование остеокластов [50].

#### **Дендритные клетки**

Дендритные клетки (ДК) – антигенпрезентирующие клетки, которые выполняют важнейшую роль в регуляции клеточного иммунитета и контроле аутоиммунитета [145]. Участие ДК в биологии костной ткани ранее считалось опосредованной различными субпопуляциями Т-лимфоцитов [153], которые под действием цитокинов, продуцируемых ДК, взаимодействуют с клетками костной ткани [132, 145]. Однако в последние годы появились данные о прямом действии ДК на функцию кости. Оказалось, что незрелые ДК могут трансдифференцироваться в остеокласты при стимуляции M-CSF и RANKL, выполняя функцию предшественников остеокластов [51, 130]. Tsukasaki M. и соавт. обнаружили транзиторную экспрессию CD11c (маркер ДК) в процессе остеокластогенеза. Причем делеция RANK в CD11c<sup>+</sup> клетках приводила к ингибированию образования остеокластов, что убедительно свидетельствует о способности ДК-предшественников дифференцироваться в остеокласты [156]. Поскольку число ДК внутри и вокруг воспаленной синовиальной оболочки при РА достаточно велико, они могут быть еще одним звеном патогенеза разрушения кости при этом заболевании [130].

#### **Нейтрофилы**

Нейтрофилы также играют важную роль в биологии костей, в потере костной массы, вызванной воспалением [58], хотя работ, посвященных этой проблеме, не много. Известно, что нейтрофилы,

являются первыми клетками, мигрирующими в очаг острого повреждения, включая кости [109]. Они секретируют различные медиаторы воспаления, хемокины которые способны действовать как иммуномодулирующие факторы. Например, за счет секреции CCL2 и CCL20 нейтрофилы способны привлекать в очаг воспаления Th17-клетки [58], которые в свою очередь вызывают потерю костной массы, как обсуждалось выше. Однако избыточное снижение числа нейтрофилов может нанести больший вред костной ткани, поскольку приводит к деструкции кости, вызванной IL-17 [111]. Примечательно, что активированные нейтрофилы экспрессируют RANKL в очаге воспаления, и если воспаление локализуется в синовиальной оболочке больных РА, они могут активно участвовать в остеокластогенезе, что значительно усиливает остеолит [125]. Пока роль нейтрофилов в остеоиммунологии не является очевидной, однако имеющиеся данные позволяют предполагать, что активированные нейтрофилы являются индукторами остеокластогенеза, как прямо, так и опосредованно.

#### **Естественные клетки-киллеры (НК-клетки)**

Предполагается, что НК-клетки, как и другие лимфоциты, участвуют в регуляции гомеостаза костей. Однако немногочисленные данные, посвященные этой проблеме, противоречивы. В ряде работ показано, что они с помощью различных механизмов, в том числе цитолизом остеобластов, способствуют разрушению костей у больных РА [47, 142, 150]. По мнению авторов исследований, это делает НК-клетки потенциальной терапевтической мишенью для лечения разрушения костей при РА. Однако в другом сообщении НК-клетки были описаны как клетки, которые могут способствовать замедлению прогрессии РА [4]. Поскольку НК-клетки по своим характеристикам находятся между врожденным и адаптивным иммунитетом, их роль в реализации воспаления и иммунной регуляции заслуживает более тщательного изучения, что является необходимым условием для возможного использования этих полифункциональных клеток как новой терапевтической мишени.

#### **Остеомаки и макрофаги костного мозга**

Клеточный состав костной ткани и костного мозга включает несколько различных популяций макрофагов: макрофаги костного мозга (макрофаги эритроидных островков), остеокласты и костные макрофаги (остеомаки), резидентные макрофаги периостальной и эндостальной костной ткани [102]. Остеомаки представляют собой отдельную популяцию F4/80-позитивных (F4/80 – специфичный для макрофагов мыши гликопротеин, определяемый с помощью моноклональных антител F4/80) и TRAP (тартрат –

кислая фосфатаза – маркер остеокластов) негативных костных макрофагов, расположенных в непосредственной близости от поверхности кости. Остеомаки часто обнаруживаются рядом с активными костеобразующими остеобластами. Большинство остеобластов на внутренней поверхности кортикальной кости покрыты макрофагами F4/80<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, Mac-3<sup>+</sup>, TRAP<sup>+</sup>. Недавно было показано, что в кости свода черепа мышей 2-дневного возраста определяется небольшое количество CD45<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> остеомаков [31], которые взаимодействуют с остеобластами и мегакариоцитами, обеспечивая функцию микроокружения для гематопозитических предшественников и стволовых клеток [31, 105]. Эти же авторы установили, что высокоочищенные CD45<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> остеомаки из кости свода черепа новорожденных могут дифференцироваться в TRAP-положительные остеокласты, способные резорбировать кость [105]. Примечательно, что в исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена роль остеомаков в дифференцировке остеобластов, опосредованная продукцией костных морфогенетических белков (BMP) [26] и онкостатина М [57]. Было также показано, что экспериментальное уменьшение костных макрофагов у молодых мышей ингибирует дифференцировку остеобластов, но не остеокластов, что приводит к снижению костеобразования, уменьшению роста кости и остеопорозу [27, 32, 159]. Таким образом, остеомаки представляют собой универсальные клетки, способные регулировать костную массу, становиться остеокластами и активно участвовать в реакциях иммунитета.

#### **Взаимодействие клеток иммунной системы и кости при воспалении**

Многие клетки иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки) продуцируют IFN $\gamma$ , который играет важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете, регуляции воспаления [137, 151]. В частности, IFN $\gamma$  в кости влияет как на остеобласты, так и на остеокласты. IFN $\gamma$  увеличивает дифференцировку остеобластов путем активации транскрипционных молекул: фактора транскрипции 2, связанного с Runx2 – Osteoblast-specific transcription factor, Osterix – Sp7 – транскрипционный фактор [56, 100]. У мышей, нокаутированных по рецептору IFN $\gamma$ , выявляется снижение дифференцировки остеобластов [42]. Существует достаточно большое число исследований, обобщенных в обзоре [151] и посвященных ингибирующему эффекту IFN $\gamma$  на дифференцировку остеокластов. Известно, что этот цитокин противодействует влиянию М – CSF на предшественников остеокластов за счет снижения экспрессии его рецептора c-fms, что

в итоге приводит к уменьшению числа RANK-положительных преостеокластов [70]. Кроме того, IFN $\gamma$  способствует деградации TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; TNF receptor-associated factor 6), тем самым ингибируя внутриклеточные сигнальные пути к JNK (c-Jun N-terminal kinase) и NF- $\kappa$ B [7, 167]. В то же время он индуцирует апоптоз остеокластов, активируя опосредованную Fas-FasL передачу сигналов смерти [79]. Имеются данные о проостеокластогенном эффекте IFN $\gamma$  на поздних этапах дифференцировки остеокластов [74, 85].

Помимо IFN $\gamma$ , другие воспалительные цитокины способны модулировать активность остеокластов. Более подробные сведения по этому вопросу можно почерпнуть в обзоре [7], здесь мы ограничимся лишь основополагающими данными. Так, TNF $\alpha$  напрямую усиливает остеокластогенез по механизму, независимому от RANKL [11] и опосредованно, стимулируя экспрессию RANK на преостеокластах [81], увеличивая продукцию RANKL и М-CSF остеобластами и активированными Т-клетками [76, 113].

К семейству IL-6 принадлежат три проостеокластогенных цитокина: IL-6, IL-11 и IL-23. IL-6 стимулирует остеокластогенез по механизму, не зависящему от RANKL, поскольку присутствие «ловушки» OPG не ослабляет этот эффект [84]. Что касается остеобластов, IL-6 снижает их дифференцировку как *in vivo* [38], так и *in vitro*, воздействуя на сигнальные пути MEK2 и Akt2 [71].

IL-11 обладает проостеокластогенным действием [54], его влияние на остеобласты, по видимому, является проостеогенным [101, 146].

IL-23 продуцируется в основном дендритными клетками и макрофагами, способен опосредованно, путем увеличения экспрессии RANK и RANKL-предшественниками остеобластов и остеокластов соответственно усиливать остеокластогенез [29]. Другими факторами, способствующими остеокластогенезу при воспалении, являются простагландины группы E [127], IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8 и IL-34 [7]. Более подробную информацию о влиянии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на клетки костной ткани можно получить в обзорах [7, 175].

Следует особо подчеркнуть, что в физиологических условиях иммунокомпетентные клетки выполняют скромную посредническую функцию в активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости [175]. Однако при патологических состояниях, обусловленных рядом аутоиммунных и воспалительных заболеваний, эндокринными нарушениями, в том числе дефицитом эстрогенов в постменопаузе и т. д., и сопровождающихся активацией иммунной реактивности, как пра-



вило, происходит выраженное увеличение продукции молекул RANKL иммунокомпетентными клетками. Вследствие этого потенцируется остеокластогенез, повышается активность ОК и усиливается резорбция кости. Число исследований, посвященных изучению взаимодействия клеток иммунной системы и костной ткани при различных заболеваниях все увеличивается, и здесь мы рассмотрим лишь некоторые.

#### **Взаимодействие клеток иммунной системы и кости при некоторых заболеваниях**

Вполне обоснованно предполагать, что связь между костью и иммунной системой в физиологических условиях сохраняется и при патологических состояниях. Многие заболевания, поражающие кости, имеют иммунологическое происхождение, в то время как заболевания иммунной системы, такие как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, развиваются с участием клеток костной ткани, их медиаторов и разнообразных сигнальных путей. Мы кратко охарактеризуем эти механизмы на примерах заживления кости при переломах и некоторых заболеваниях.

#### **Заживление переломов кости**

Процесс заживления кости после перелома происходит не только с участием клеток кости, но и с вовлечением клеток иммунной системы, нарушение активности которых может замедлить регенерацию костной ткани [45, 128]. Показано, что в условиях дефицита В- и Т-лимфоцитов наблюдается снижение восстановления кости после перелома, вследствие уменьшения дифференцировки остеобластов и минерализации костей [10, 115].

Самая ранняя фаза заживления костей при переломах характеризуется острым воспалением, с участием таких цитокинов, как IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$ , которые привлекают в участок повреждения кости В- и Т-лимфоциты, выполняющие проостеогенную функцию, синтезируя IL-17F [115]. В отличие от IL-17A, известного своей проостеокластогенной функцией, провоспалительный цитокин IL-17F экспрессируется в процессе заживления костей и способствует увеличению коллагена, остеокальцина и сиалопротеинов в остеобластах [115]. Различные субпопуляции Т-клеток влияют на регенерацию кости не одинаково, поскольку Th1- и Th17-лимфоциты относят к провоспалительным субпопуляциям, а Th2- и Treg-лимфоциты – к противовоспалительным [154]. Эта парадигма в настоящее время обновилась, однако общепризнано, что нарушение функции указанных субпопуляций Т-лимфоцитов, их баланса может приводить к длительной воспалительной реакции и затяжному восстановлению кости после перелома [135].

Об этом свидетельствуют и клинические наблюдения за пациентами с ВИЧ ослабленным иммунитетом, которые часто обращаются к специалистам по поводу задержки заживления переломов [128].

Нейтрофильные гранулоциты, присутствующие на ранней стадии острого воспаления, очищают очаг от остатков поврежденных клеток [155]. Позже в место повреждения привлекаются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые также вовлекают в процесс заживления клетки иммунной системы (макрофаги, НК-клетки и др.) [6, 67]. Макрофаги способствуют дифференцировке МСК преимущественно в остеобласты, путем продукции ряда цитокинов [114, 118]. В позднюю стадию воспаления при переломе МСК выполняют иммуносупрессивную функцию, стимулируя дифференцировку Treg, индуцируя апоптоз провоспалительных лимфоцитов Th1 и Th17 и подавляя миграцию В-лимфоцитов в место повреждения [5, 34, 77, 93].

В последние годы все большее внимания уделяется роли макрофагов в ремоделировании кости при ее повреждении. [40]. Макрофаги рекрутируются в место дефекта кости МСК и фибробласты, секретировав ключевые цитокины и хемокины, ускоряющие процесс регенерации кости вокруг костного дефекта. Напомним, что классически и альтернативно активированные макрофаги представляют собой две основных субпопуляции известные как M1 и M2, которые маркируются CD86 и CD206/CD163 соответственно [55, 99, 110]. Стимулируемые ЛПС и IFN $\gamma$ , макрофаги M1 секретируют провоспалительные цитокины, такие как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), усиливая воспаление в месте повреждения. M2-субпопуляция макрофагов синтезирует IL-4 и IL-13, участвующие в лимитировании воспаления, стимулировании ангиогенеза, ремоделировании тканей путем секреции ряда противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и YM-1, а также медиаторов восстановления тканей: трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), BMP-2, тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF-BB) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [176]. Открыты и другие субпопуляции макрофагов [28, 99, 112], однако концепция классической дихотомии M1/M2 по-прежнему признана и лежит в основе последних работ [163, 166]. Другая стратегия изучения репарации костей, опосредованной участием моноцитов/макрофагов, заключается в оценке роли определенных субпопуляций макрофагов. Так, Gao и соавт. в 2019 году показали, что TRAP макрофаги секретируют PDGF-BB который усиливает рекрутирование клеток, происходящих

из надкостницы, экспрессию периостина, способствуя периостальному остеогенезу [52]. Кроме того, Vi L. и соавт. идентифицировали белки, продуцируемые молодыми и старыми макрофагами, среди которых белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (Lrp1), синтезируется молодыми макрофагами и играет позитивную роль в координации заживления переломов кости [160].

#### Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) считается Т-хелпер 1 (Th1) зависимым воспалительным заболеванием, с генетической предрасположенностью, который характеризуется рецидивирующими синовитами, стойким воспалением и выработкой антител против ряда эндогенных белков, в частности ревматодных факторов [138]. Рассмотрим некоторые механизмы остеолизиса при РА, обусловленные влиянием Th17-лимфоцитов изменением оси RANKL-RANK-OPG.

Японские исследователи в 2012 году показали тесную связь между воспалением у больных РА и нарушением регуляции остеокластов [133]. Несмотря на высокие уровни ингибитора остеокластогенеза  $IFN\gamma$ , активация различных субпопуляций Т-клеток, которая характерна для больных РА приводит к увеличению активности остеокластов. В первую очередь это происходит из-за действия активированных Th17-лимфоцитов, поскольку они продуцируют несколько провоспалительных цитокинов, в том числе IL-17. Важно отметить, что в экспериментальной модели РА у мышей удаление IL-17 уменьшало деструкцию кости [90]. В свою очередь IL-17 стимулирует экспрессию большего количества проостеокластогенных цитокинов, включая IL-6, IL-8 и  $TNF\alpha$ , причем в отсутствие RANKL [65, 68]. Примечательно, что в синовиальной оболочке пациентов с РА IL-17 индуцирует выработку IL-32, который, по механизму обратной связи, стимулирует синтез IL-17 [107]. Эти данные свидетельствуют о том, что IL-17 при РА обладает плеiotропным действием, поскольку участвует не только в развитии хронического воспаления, но и в деструкции костей, характерной для РА [133]. Кроме того, продукция IL-6 увеличивает экспрессию RANKL в синовиальных клетках, что приводит к еще большему увеличению остеокластического разрушения кости [61].

Было выявлено, что в синовиальной жидкости пациентов с РА, по сравнению с пациентами с остеоартритом (ОА) [83], уровень растворимого RANKL выше, чем OPG, что указывает на важную роль первого в повышенной резорбции кости. Это подтверждается исследованием, в котором изучалось соотношение RANKL: OPG и маркеров деградации костей и хряща (концевой коллаген 1 (CTX-1)), которые позволяют прогно-

зировать рентгенологическое прогрессирование повреждения кости при РА [157].

В синовиальной ткани пациентов с активным РА клетки, экспрессирующие RANKL, преимущественно локализованы в участках остеокластической эрозии кости, на границе паннуса и костной ткани [122]. Напротив, OPG у больных РА обнаруживается в областях синовиальной оболочки на некотором расстоянии от мест эрозии кости [122]. Показано, что OPG в синовиальной ткани у больных ОА и здоровых людей связан с эндотелиальными клетками и макрофагами, но эта связь отсутствует у пациентов с активным РА [62]. Важно отметить, что фибробластоподобные синовиоциты и инфильтрирующие синовию мононуклеарные клетки больных РА экспрессировали RANKL [83]. Помимо этого, культуры активированных синовиоцитов из ревматоидной синовиальной оболочки экспрессируют RANKL, в культурах регистрируется снижение уровня OPG, и эти изменения способствуют поддержанию остеокластогенеза *in vitro* [149]. Клетки, экспрессирующие RANKL, выявляются в участках инфильтрации лимфоцитами синовиальной оболочки и RANKL-положительные клетки определяются среди различных субпопуляций  $CD3^+$  и  $CD4^+$  лимфоцитов [35, 62, 83]. Показано, что активированные Т-лимфоциты пациентов с РА экспрессируют RANKL и способны индуцировать образование остеокластов *in vitro* [83]. Эти же авторы сообщают о более высоком содержании растворимого RANKL по сравнению с OPG, что указывает на то, что Т-лимфоциты являются источником растворимого RANKL при РА [83].

#### Пародонтит и его связь с РА

Другим заболеванием, при котором нарушение регуляции клеток иммунной системы вызывает потерю костной массы, является воспаление пародонта. Показано, что у больных пародонтитом активированные В- и Т-лимфоциты стимулируют резорбцию кости, одновременно продуцируя RANKL и повышая активность остеокластов [19, 72, 73]. В 2009 году Rifas L., Weitzmann M. описали новый, секретируемый Т-клетками цитокин, названный секретируемым остеокластогенным фактором активированных Т-клеток (SOFAT – secreted osteoclastogenic factor of activated T cells), который способствует остеокластогенезу независимо от RANKL [129]. Было установлено, что повышенная экспрессия мРНК SOFAT выявляется в образцах ткани пародонта больных, страдающих пародонтозом, а инъекции SOFAT способствовали образованию остеокластов у мышей с экспериментальным пародонтозом [69].

Изменение соотношения RANKL и OPG является информативным показателем потери костной массы, связанной с заболеваниями пародонта [36, 72]. Содержание RANKL значительно выше в десневой щелевой жидкости па-

циентов с пародонитом, чему здоровых людей, различий в уровне OPG не обнаружено [72]. У больных пародонитом большинство В- и Т-лимфоцитов, инфильтрирующих ткани десен, экспрессируют RANKL [36, 72], подобно лимфоцитам синовиальной ткани больных РА. Показано, что выделенные из тканей десен пациентов пародонитом Т- и В-лимфоциты, индуцировали *in vitro* дифференцировку остеокластов RANKL-зависимым путем [72]. Результаты цитируемых работ свидетельствуют о том, что активированные Т- и В-лимфоциты являются источником RANKL и индуктором резорбции костной ткани при пародонтозе. Уместно отметить, что у больных РА и пародонитом деструктивное воспаление кости, которое завершается потерей массы кости, характеризуется сходными патофизиологическими механизмами. Предполагается, что цитруллинирование белков *P. gingivalis* и последующее образование аутоантигенов, инициирующих развитие аутоиммунитета при РА – это тот механизм, который связывает эти два заболевания [60]. Иммуный ответ при РА и пародонтите может развиваться к цитруллинированной енолазе как специфическому антигену, а также перекрестно к доминантному эпитопу цитруллинированной альфа-енолазы человека и консервативному участку цитруллинированной енолазы *P. gingivalis* [92]. Не случайно выявлены прямые взаимосвязи между степенью и тяжестью хронического пародонтиа и прогрессией РА [60, 92]. Считается, что у больных РА за время болезни высока вероятность частых эпизодов пародонтиа и его хронического течения. Это предположение подтверждается результатами исследований на мышцах с комбинированной моделью артрита и пародонтиа [23]. Было установлено более тяжелое течение артрита в группе животных с пародонитом. Оба заболевания характеризуются дисбалансом содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, высоким уровнем резорбции костной ткани. Это позволило Cantley и соавт. предположить, что оба заболевания связаны общей дисфункцией механизмов воспаления [23]. Автор считает, что для этих заболеваний необходимы новые стратегии лечения, направленные не только на ингибирование провоспалительных цитокинов, но и механизмы повышенной резорбции костей [23]. По мнению некоторых исследователей, в программах профилактики обострений РА должны быть учтены методы скрининга, выявляющего состояние пародонтиа [12].

#### **Постменопаузальный остеопороз**

Дефицит эстрогена – основная причина остеопороза у женщин в постменопаузе. Еще в 1991 году Pacifici и соавт. выявили, что постменопаузальный остеопороз (ПО) ассоциируется с уве-

личением выработки различными клетками воспалительных цитокинов [120] и результаты этой работы позволили считать постменопаузальный остеопороз воспалительным заболеванием. Защитный эффект эстрогенов на кости хорошо изучен и обусловлен прямым действием гормонов как на остеокласты, так и на остеобласты. В первом случае эстрогены увеличивают апоптоз клеток [64, 123] и снижают RANKL-зависимое образование остеокластов [144]. Действие эстрогенов на остеобласты, напротив, приводит к анаболическому эффекту, за счет увеличения числа клеток и продукции ими коллагена I [96]. Эстрогены влияют на костный метаболизм и опосредовано, стимулируя иммунокомпетентные клетки. Было установлено, что эстрогены подавляют продукцию RANKL не только в остеобластах, но и в Т- и В-лимфоцитах [44], а дефицит эстрогенов увеличивает высвобождение проостеокластогенных цитокинов (TNF $\alpha$  и RANKL) за счет активации Т-лимфоцитов [3, 18, 37, 165]. Таким образом, активированные Т-клетки, их цитокины являются еще одним звеном патогенеза постменопаузального остеопороза, что позволило Srivastava и соавт. предложить в 2018 году термин «иммунопороз» [143].

#### **Нарушение взаимодействия клеток иммунной системы и кости при множественной миеломе**

Множественная миелома (ММ) является гематологическим злокачественным новообразованием, которое до сегодняшнего времени остается неизлечимым [158]. В основе патогенеза болезни лежит клональная экспансия аномальных плазматических клеток в костном мозге. Клоны опухолевых клеток находятся в реципрокных отношениях с микроокружением клеток костного мозга, путем контактного взаимодействия или посредством растворимых факторов с остеокластами, стромальными клетками и остеобластами [152]. В результате этих взаимодействий происходит развитие остеолита, потеря костной массы, расширение и прогрессирование ММ [121, 152]. ММ характеризуется продукцией моноклональных иммуноглобулинов или их легких цепей, что приводит к почечной недостаточности, анемии, иммуносупрессии и остеолитическому заболеванию костей, которое встречается у большинства пациентов [121]. Остеолиз выявляется у 70% больных при первоначальном диагнозе ММ, сохраняется при отсутствии активности болезни и является основной причиной неблагоприятных исходов [98]. Несмотря на некоторые успехи в лечении ММ у 80-90% больных в течение болезни сохраняются боли в костях, спонтанные переломы, гиперкальциемия и компрессия спинного мозга [98]. Развитие литических поражений кости связано с изменением динамического баланса между резорбцией и образовани-

ем кости, обусловленным повышенным образованием и активностью остеокластов, снижением функции остеобластов [131, 168]. В микроокружении костного мозга при ММ происходит увеличение содержания проостеокластогенных факторов, продуцируемых различными типами клеток: стромальные клетки, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов и др., которые способствуют усилению образования ОК, привлекая их различные предшественники, включая дендритные клетки и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты [14, 21]. Активированные ОК также могут увеличивать миграцию миеломных клеток [87], что приводит к расширению зоны поражения кости и прогрессированию ММ. Кроме того, ОК поддерживают иммуносупрессивную среду для миеломных клеток [8], а иммунные клетки усиливают дифференцировку ОК [20, 33]. Показано, что остеокластогенез индуцируется CD14-моноцитами, CD8Т-клетками и нейтрофилами у пациентов с ММ путем повышенной продукции белка надсемейства TNF-LIGHT/TNFSF14. LIGHT/TNFSF14 (tumor necrosis factor (ligand) superfamily member14) – растворимый провоспалительный цитокин-лиганд для TNFRSF14 [20]. Установлено, что LIGHT взаимодействует с RANKL, усиливая образование ОК при ММ [20]. Уместно напомнить, что RANKL является наиболее изученным проостеокластогенным цитокином, являясь мишенью для новых методов лечения. Было разработано полностью человеческое антитело к RANKL (деносуаб) для уменьшения резорбции кости, его эффективность и безопасность доказаны [16], препарат зарегистрирован во многих странах, в том числе РФ. Считается, что при ММ анти-RANKL терапия является инновационным подходом по сравнению с используемыми бисфосфонатами [15]. Кроме того, обсуждается возможность разработки новых препаратов для лечения ММ на основе ингибиторов протеасом и иммуномодуляции, способных влиять на клетки кости [15, 98, 106].

Таким образом, перечисленные клинические примеры в очередной раз иллюстрируют перспективность междисциплинарного подхода в изучении патогенеза заболеваний человека, в данном случае связанного с взаимодействием клеток иммунной системы и кости. Перспектива исследований в этом направлении определяется, в первую очередь, с возможностью идентификации новых терапевтических мишеней. Ограниченный объем обзора не позволил проанализировать проблемы остеоиммунологии при других заболеваниях, таких как рак, заболевания нервной системы, сахарный диабет и др. Число исследований, посвященных проблеме интегрального участия клеток иммунной системы и кости в патогенезе хронических заболеваний человека

все более увеличивается, основополагающие сведения можно получить из ряда обзоров [117, 124, 148, 175].

## Заключение

Междисциплинарный подход к изучению фундаментальных проблем жизнедеятельности организма человека в условиях здоровья и болезни всегда отличался глубиной познания и большим набором практических разработок, многие из которых стали надежными методами диагностики и лечения для врачей различных специальностей. Более 20 лет назад получила право на жизнь еще одна междисциплинарная область биологических и медицинских знаний – остеоиммунология. С точки зрения эволюции биологии и медицины это не такой большой срок, однако даже за это время удалось получить новые данные об удивительных механизмах сотрудничества клеток иммунной системы и кости у здоровых и больных людей. Именно интегральный подход к проблеме позволил расширить наши представления о том, как они действуют и взаимодействуют. Изучение роли провоспалительных цитокинов в стимулировании остеокластогенеза и многочисленные точки взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и остеокластами, многообразие сигнальных путей реализации эффектов оказались решающими для понимания биологии клеток разрушающих костную ткань. Оказалось, что механизмы взаимодействия между клетками кости и иммунной системы необычайно сложны, тесно взаимосвязаны и включают множество клеток-посредников и медиаторов. Из-за сложности предмета, исследователям пока трудно получить результаты, которые могли бы привести к широкому клиническому использованию. Тем не менее сегодня в клинической практике некоторых заболеваний уже используется ингибитор RANKL деносуаб [124]. Объединенные усилия ученых разных специальностей в области остеоиммунологии позволили ответить на многие вопросы, однако новых вопросов появилось еще больше. Нет сомнений в том, что тесное взаимодействие клеток иммунной системы и костной ткани выглядит как единое, неразрывное целое. Поэтому заключая, уместно напомнить слова древнегреческого философа Платона: «Но целого как раз и не замечают греческие врачи, и только поэтому от них скрыто столько болезней, они никогда не видят целого. Целому они должны были бы посвящать свои заботы, ибо там, где страдает все целое, не могут быть здоровы части».

## Список литературы/References

1. Adamopoulos I.E., Bowman E.P. Immune regulation of bone loss by Th17 cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2008, Vol. 10, no. 5, 225. doi: 10.1186/ar2502.
2. Adamopoulos I.E., Chao C.C., Geissler R., Laface D., Blumenschein W., Iwakura Y. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis. Res. Ther.*, 2010, Vol. 12, R29. doi: 10.1186/ar2936.
3. Adeel S., Singh K., Vydareny K.H., Kumari M., Shah E., Weitzmann M.N., Tangpricha V. Bone loss in surgically ovariectomized premenopausal women is associated with T Lymphocyte activation and thymic hypertrophy. *J. Investig. Med.*, 2013, Vol. 61, pp. 1178-1185.
4. Ahern D.J., Brennan F.M. The role of Natural Killer cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: major contributors or essential homeostatic modulators? *Immunol. Lett.*, 2011, Vol. 136, pp. 115-121.
5. Akiyama K., Chen C., Wang D., Xu X., Qu C., Yamaza T. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell.*, 2012, Vol. 10, pp. 544-555.
6. Almeida C.R., Caires H.R., Vasconcelos D.P., Barbosa M.A. NAP-2 secreted by human NL cells can stimulate mesenchymal stem/stromal cell recruitment. *Stem Cell Rep.*, 2016, Vol. 6, pp. 466-473.
7. Amarasekara D.S., Yun H., Kim S., Lee N., Kim H., Rho J. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks. *Immune Netw.*, 2018, Vol. 18, e8. doi: 10.4110/in.2018.18.e8.
8. An G., Acharya C., Feng X., Wen K., Zhong M., Zhang L., Munshi N.C., Qiu L., Tai Y.T., Anderson K.C. Osteoclasts promote immune suppressive microenvironment in multiple myeloma: therapeutic implication. *Blood*, 2016, Vol. 128, pp. 1590-1603.
9. Arron J.R., Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*, 2000, Vol. 408, pp. 535-536.
10. Askalonov A.A. Changes in some indices of cellular immunity in patients with uncomplicated and complicated healing of bone fractures. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 1981, Vol. 25, pp. 307-310.
11. Azuma Y., Kaji K., Katogi R., Takeshita S., Kudo A. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J. Biol. Chem.*, 2000, Vol. 275, pp. 4858-4864.
12. Bartold P.M., Marshall R.I., Haynes D.R. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J. Periodontol.*, 2005, Vol. 76, no. 11, pp. 2066-2074.
13. Blin-Wakkach C., Wakkach A., Sexton P.M., Rochet N., Carle G.F. Hematological defects in the oc/oc mouse, a model of infantile malignant osteopetrosis. *Leukemia*, 2004, Vol. 18, pp. 1505-1511.
14. Bolzoni M., Ronchetti D., Storti P., Donofrio G., Marchica V., Costa F., Agnelli L., Toscani D., Vescovini R., Todoerti K., Bonomini S., Sammarelli G., Vecchi A., Guasco D., Accardi F., Palma B.D., Gamberi B., Ferrari C., Neri A., Aversa F., Giuliani N. *IL21R* expressing CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes expand in multiple myeloma patients leading to increased osteoclasts. *Haematologica*, 2017, Vol. 102, no. 4, pp. 773-784.
15. Bolzoni M., Storti P., Bonomini S., Todoerti K., Guasco D., Toscani D., Agnelli L., Neri A., Rizzoli V., Giuliani N. Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. *Exp. Hematol.*, 2014, Vol. 41, pp. 387-397.
16. Bolzoni M., Toscani D., Storti P., Marchica V., Costa F., Giuliani N. Possible targets to treat myeloma-related osteoclastogenesis. *Exp. Rev. Hematol.*, 2018, Vol. 11, pp. 325-326.
17. Boyce B.F., Yao Z., Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 2009, Vol. 19, pp. 171-180.
18. Breuil Y., Ticchioni M., Testa J., Roux C.H., Ferrari P., Breittmayer J.P., Albert-Sabonnadière C., Durant J., de Perreti F., Bernard A., Euller-Ziegler L., Carle G.F. Immune changes in post-menopausal osteoporosis: the immunos study. *Osteoporos Int.*, 2010, Vol. 21, pp. 805-814.
19. Brunetti G., Colucci S., Pignataro P., Coricciati M., Mori G., Cirulli N. T cells support osteoclastogenesis in an *in vitro* model derived from human periodontitis patients. *J. Periodontol.*, 2005, Vol. 76, pp. 1675-1680.
20. Brunetti G., Rizzi R., Oranger A., Gigante I., Mori G., Taurino G., Mongelli T., Colaianni G., di Benedetto A., Tamma R., Ingravallo G., Napoli A., Faienza M.F., Mestice A., Curci P., Specchia G., Colucci S., Grano M. LIGHT/TNFSF14 increases osteoclastogenesis and decreases osteoblastogenesis in multiple myeloma-bone disease. *Oncotarget*, 2014, Vol. 5, no. 24, pp. 12950-12967.
21. Calvani N., Cafforio P., Silvestris F., Dammacco F. Functional osteoclast-like transformation of cultured human myeloma cell lines. *Br. J. Haematol.*, 2005, Vol. 130, pp. 926-938.
22. Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W., Weber J.M., Olson D.P., Knight M.C., Martin R.P., Schipani E., Divieti P., Bringhurst F.R., Milner L.A., Kronenberg H.M., Scadden D.T. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature*, 2003, Vol. 425, pp. 841-846.
23. Cantley M.D., Haynes D.R., Marino V., Bartold P.M. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J. Clin. Periodontol.*, 2011, Vol. 38, no. 6, pp. 532-541.
24. Cappariello A., Maurizi A., Veeriah V., Teti A. The great beauty of osteoclast. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, Vol. 561, pp. 13-21.
25. Capulli M., Paone R., Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, Vol. 561, pp. 3-12.

26. Champagne C.M., Takebe J., Offenbacher S., Cooper L.F. Macrophage cell lines produce osteoinductive signals that include bone morphogenetic protein-2. *Bone*, 2002, Vol. 30, pp. 26-31.
27. Chang M.K., Raggatt I.J., Alexander K.A., Kuliwaba J.S., Fazzalari N.L., Schroder K., Maylin E.R., Ripoll V.M., Hume D.A., Pettit A.R. Osteal tissue macrophages are intercalated throughout human and mouse bone lining tissues and regulate osteoblast function *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, pp. 1232-1244.
28. Chávez-Galán L., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169<sup>+</sup> and TCR<sup>+</sup> macrophages. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
29. Chen L., Wei X.Q., Evans B., Jiang W., Aeschlimann D. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activator of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 38, pp. 2845-2854.
30. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.*, 2018, Vol. 59, no. 2, pp. 99-107.
31. Chitteti B.R., Cheng Y.H., Poteat B., Rodriguez-Rodriguez S., Goebel W.S., Carlesso N., Kacena M.A., Srouf E.F. Impact of interactions of cellular components of the bone marrow microenvironment on hematopoietic stem and progenitor cell function. *Blood*, 2010, Vol. 115, pp. 3239-3248.
32. Cho S.W., Soki F.N., Koh A.J., Eber M.R., Entezami P., Park S., van Rooijen N., McCauley L.K. Osteal macrophages support physiologic skeletal remodeling and anabolic actions of parathyroid hormone in bone. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, pp. 1545-1550.
33. Ciucci T., Ibáñez L., Boucoiran A., Birgy-Barelli E., Pène J., Abou-Ezzi G., Arab N., Rouleau M., Hébuterne X., Yssel H., Blin-Wakkach C., Wakkach A. Bone marrow Th17 TNF $\alpha$  cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut*, 2015, Vol. 64, pp. 1072-1081.
34. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E., Giunti D., Cappiello V., Cazzanti F., Risso M., Gualandi F., Mancardi G.L., Pistoia V., Uccelli A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, Vol. 107, pp. 367-372.
35. Crotti T.N., Smith M.D., Weedon H. Receptor activator NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, Vol. 61, no. 12, pp. 1047-1054.
36. Crotti T., Smith M.D., Hirsch R., Receptor activator NF  $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J. Periodontal Res.*, 2015, Vol. 38, no. 4, pp. 380-383.
37. D'Amelio P., Grimaldi A., di Bella S., Brianza S.Z.M., Cristofaro M.A., Tamone C. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone*, 2008, Vol. 43, pp. 92-100.
38. de Benedetti F., Rucci N., del Fattore A., Peruzzi B., Paro R., Longo M. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, pp. 3551-3363.
39. Deller T. Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch. 5<sup>th</sup> ed München: Elsevier, 2018.
40. Dohle E., Bischoff I., Böse T., Marsano A., Banfi A., Unger R., Kirkpatrick C.J. Macrophage-mediated angiogenic activation of outgrowth endothelial cells in co-culture with primary osteoblasts. *Eur. Cell. Mater.*, 2014, Vol. 27, pp. 149-165.
41. Dougall W.C., Glaccum M., Charrier K., Rohrbach K., Brasel K., de Smedt T. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev.*, 1999, Vol. 13, pp. 2412-2424.
42. Duque G., Huang D.C., Dion N., Macoritto M., Rivas D., Li W., Li W., Yang X.F., Li J., Lian J., Marino F.T., Barralet J., Lascau V., Deschênes C., Ste-Marie L.G., Kremer R. Interferon-gamma plays a role in bone formation *in vivo* and rescues osteoporosis in ovariectomized mice. *J. Bone Miner. Res.*, 2011, Vol. 26, pp. 1472-1483.
43. Egawa T., Kawabata K., Kawamoto H., Amada K., Okamoto R., Fujii N., Fujii N., Kishimoto T., Katsura Y., Nagasawa T. The earliest stages of B cell development require chemokine stromal cell-derived factor/pre-B cell growth-stimulating factor. *Immunity*, 2001, Vol. 15, pp. 323-334.
44. Eghbali-Fatourehchi G., Khosla S., Sanyal A., Boyle W.J., Lacey D.L., Riggs B.L. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 111, pp. 1221-1230.
45. El-Jawhari J.J., Jones E., Giannoudis P.V. The role of immune cells in bone healing; what we know, do not know and future perspectives. *Injury*, 2016, Vol. 47, pp. 2399-2406.
46. Ellmeier W., Jung S., Sunshine M.J., Hatam F., Xu Y., Baltimore D., Mano H., Littman D.R. Severe B cell deficiency in mice lacking the tec kinase family members Tec and Btk. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, pp. 1611-1624.
47. Feng S., Madsen S.H., Viller N.N., Neutzsky-Wulff A.V., Geisler C., Karlsson L. Interleukin-15-activated natural killer cells kill autologous osteoclasts via LFA-1, DNAM-1 and TRAIL, and inhibit osteoclast-mediated bone erosion *in vitro*. *Immunology*, 2015, Vol. 145, pp. 367-379.
48. Feng X., Teitelbaum S.L. Osteoclasts: new insights. *Bone Res.*, 2013, Vol. 1, pp. 1-26.
49. Fernandez-Real J.M., Izquierdo M., Ortega F., Gorostiaga E., Gomez-Ambrosi J., Moreno-Navarrete J.S., Frühbeck G., Martínez C., Idoate F., Salvador J., Forga L., Ricart W., Ibáñez J. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, Vol. 94, pp. 237-245.

50. Fujiwara Y., Piemontese M., Liu Y., Thostenson J.D., Xiong J., O'Brien C.A. RANKL (Receptor Activator of NF $\kappa$ B Ligand) produced by osteocytes is required for the increase in B cells and bone loss caused by estrogen deficiency in mice. *J. Biol. Chem.*, 2016, Vol. 291, pp. 24838-24850.
51. Gallois A., Lachuer J., Yvert G., Wierinckx A., Brunet F., Rabourdin-Combe C., Delprat C., Jurdic P., Mazzorana M. Genome-wide expression analyses establish dendritic cells as a new osteoclast precursor able to generate bone-resorbing cells more efficiently than monocytes. *J. Bone Miner. Res.*, 2010, Vol. 25, pp. 661-672.
52. Gao B., Deng R., Chai Y., Chen H., Hu B., Wang X., Zhu S., Cao Y., Ni S., Wan M., Yang L., Luo Z., Cao X. Macrophage-lineage TRAP<sup>+</sup> cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration. *J. Clin. Invest.*, 2019, Vol. 129, pp. 2578-2594.
53. Ginaldi L., de Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem.*, 2016, Vol. 23, no. 33, pp. 3754-3774.
54. Girasole G., Passeri G., Jilka R.L., Manolagas S.C. Interleukin 11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J. Clin. Invest.*, 1994, Vol. 93, pp. 1516-1524.
55. Goerdts S., Orfanos C.E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity*, 1999, Vol. 10, pp. 137-142.
56. Gowen M., MacDonald B.R., Russel R.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, pp. 1500-1507.
57. Guihard P., Boutet M.A., Brounais B., David E., Brion R., Delecrist J. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling. *Stem Cells*, 2012, Vol. 30, pp. 762-772.
58. Hajishengallis G., Moutsopoulos N.M., Hajishengallis E., Chavakis T. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. *Semin. Immunol.*, 2016, Vol. 28, pp. 146-158.
59. Hanna R.N., Carlin L.M., Hubbelin H.G., Nackiewicz D., Green A.M., Punt J.A. The transcription factor NR4A1 (Nur77) controls bone marrow differentiation and the survival of Ly6C-monocytes. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, pp. 778-785.
60. Harvey G.P., Fitzsimmons T.R., Dhamarpatni A.A.S.S.K., Marchant C., Haynes D.R., Bartold P.M. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J. Periodontol Res.*, 2013, Vol. 48, no. 2, pp. 252-261.
61. Hashizume M., Hayakawa N., Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, Vol. 47, pp. 1635-1640.
62. Haynes D.R., Barg E., Crotti T.N., Holding C., Weedon H., Atkins G.J., Zannettino A., Ahern M.J., Coleman M., Roberts-Thomson P.J., Kraan M., Tak P.P., Smith M.D. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology*, 2003, Vol. 42, no. 1, pp. 123-134.
63. Horton J.E., Raisz L.G., Simmons H.A., Oppenheim J.J., Mergenhagen S.E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*, 1972, Vol. 177, pp. 793-795.
64. Hughes D.E., Dai A., Tiffée J.C., Li H.H., Mundy G.R., Boyce B.F. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat. Med.*, 1996, Vol. 2, pp. 1132-1136.
65. Hwang S.Y., Kim J.Y., Kim K.W., Park M.K., Moon Y., Kim W.U. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res. Ther.*, 2004, Vol. 6, pp. 120-128.
66. Hwang Y.C., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-age male subjects. *Diabetes Met. Res. Rev.*, 2009, Vol. 25, pp. 768-772.
67. Ito H. Chemokines in mesenchymal stem cell therapy for bone repair: a novel concept of recruiting mesenchymal stem cells and possible cell sources. *Mod. Rheumatol.*, 2011, Vol. 21, pp. 113-121.
68. Ivanovic D.V., di Battista J.A., Martel-Pelletier J., Jolicoeur P.C., He Y., Zhang M. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, pp. 3513-3521.
69. Jarry C.R., Durante P.M., Freitas F.F., de Macedo C.G., Clemente-Napimoga J.T., Saba-Chujfi E. Secreted osteoclastogenic factor of activated T cells (SOFAT), a novel osteoclast activator, in chronic periodontitis. *Hum. Immunol.*, 2013, Vol. 74, pp. 861-866.
70. Ji J.D., Park-Min K.H., Shen Z., Fajardo R.J., Goldring S.R., McHugh K.P., Ivashkiv L.B. Inhibition of RANK expression and osteoclastogenesis by TLRs and IFN-gamma in human osteoclast precursors. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, pp. 7223-7233.
71. Kaneshiro S., Ebina K., Shi K., Higuchi C., Hirao M., Okamoto M. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways *in vitro*. *J. Bone Miner. Metab.*, 2014, Vol. 32, pp. 378-392.
72. Kawai T., Matsuyama T., Hosokawa Y. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am. J. Pathol.*, 2006, Vol. 169, pp. 987-998.

73. Kawai T., Eisen-Lev R., Seki M., Eastcott W., Wilson M.E., Taubman M.A. Requirement of B7 costimulation for Th1-mediated inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 4, pp. 2102-2109.
74. Kim J.W., Lee M.S., Lee C.H., Kim H.Y., Chae S.U., Kwak H.B. Effect of interferon-gamma on the fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts. *BMB Rep.*, 2012, Vol. 45, pp. 281-286.
75. Kim Y.G., Lee C.K., Nah S.S., Mun S.H., Yoo B., Moon H.B. Human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells inhibit the differentiation of osteoclasts from peripheral blood mononuclear cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, Vol. 357, pp. 1046-1052.
76. Kitaura H., Zhou P., Kim H.J., Novack D.V., Ross F.P., Teitelbaum S.L. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, pp. 3418-3427.
77. Klyushnenkova E., Mosca J.D., McIntosh K.R. Human mesenchymal stem cells suppress allogeneic T cell response *in vitro*: implications for allogeneic transplantation. *Blood*, 1998, Vol. 92, 642a. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
78. 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. Costimulatory signals mediated by ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature*, 2004, Vol. 428, pp. 758-763.
79. Kohara H., Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Morita Y., Eguchi T. IFN-gamma directly inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo* and induces apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interactions. *Immunol. Lett.*, 2011, Vol. 137, pp. 53-61.
80. Kollet O., Dar A., Shvitiel S., Kalinkovich A., Lapid K., Sztainberg Y. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, pp. 657-664.
81. Komine M., Kukita A., Kukita T., Ogata Y., Hotokebuchi T., Kohashi O. Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone*, 2001, Vol. 28, pp. 474-483.
82. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I., Tan H.L., Timms E., Capparelli C., Morony S., Oliveira-dos-Santos A.J., van G., Itie A., Khoo W., Wakeham A., Dunstan C.R., Lacey D.L., Mak T.W., Boyle W.J. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 1999, Vol. 397, pp. 315-323.
83. Kotake S., Udagawa N., Hakoda M., Yano K., Tsuda E., Takahashi K., Furuya T., Ishiyama S., Kim K.J., Saito S., Nishikawa T., Takahashi N., Togari A., Tomatsu T., Suda T., Kamatani N. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.*, 2001, Vol. 44, no. 5, pp. 1003-1012.
84. Kudo O., Sabokbar A., Pocock A., Itonaga I., Fujikawa Y., Athanasou N.A. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*, 2003, Vol. 32, pp. 1-7.
85. Kwak H.B., Ha H., Kim H.N., Lee J.H., Kim H.S., Lee S. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 58, pp. 1332-1342.
86. 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. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, Vol. 93, pp. 165-176.
87. Lawson M.A., McDonald M.M., Kovacic N., Hua Khoo W., Terry R.L., Down J. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 8983. doi: 10.1038/ncomms9983.
88. Li X., Wei W., Huynh H., Zuo H., Wang X., Wang Y. Nur77 prevents excessive osteoclastogenesis by inducing ubiquitin ligase Cbl-b to mediate NFATc1. *Elife*, 2014, Vol. 4, e072. doi: 10.1155/2014/263625.
89. Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' offers new perspectives for the treatment of pathological bone loss. *Curr. Pharm. Des.*, 2017, Vol. 23, no. 41, pp. 6272-6278.
90. Lubberts E., Koenders M.I., van der Berg W.B. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, Vol. 7, pp. 29-37.
91. Lüllmann-Rauch R., Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 4<sup>th</sup> ed Stuttgart: Thieme, 2012.
92. Lundberg K., Wegner N., Yucel-Lindberg T., Venables P.J. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no. 12, pp. 727-730.
93. Luz-Crawford P., Kurte M., Bravo-Alegría J., Contreras R., Nova-Lamperti E., Tejedor G., Noël D., Jørgensen C., Figueroa F., Djouad F., Carrión F. Mesenchymal stem cells regenerate a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res. Ther.*, 2013, Vol. 4, 65. doi: 10.1186/scrt216.
94. Maddur M.S., Miossec P., Kaveri S.V., Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am. J. Pathol.*, 2012, Vol. 181, pp. 8-18.
95. Manabe N., Kawaguchi H., Chikuda H., Miyaura C., Inada M., Nagai R. Connection between B lymphocyte and osteoclast differentiation pathways. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, pp. 2625-2631.
96. Manolagas S.C., O'Brien C.A., Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2013, Vol. 9, pp. 699-712.



97. Mansour A., Abou-Ezzi G., Sitnicka E., Jacobsen S.E., Wakkach A., Blin-Wakkach C. Osteoclasts promote the formation of hematopoietic stem cell niches in the bone marrow. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, pp. 537-549.
98. Mansour A., Wakkach A., Blin-Wakkach C. Emerging roles of osteoclasts in the modulation of bone microenvironment and immune suppression in multiple myeloma. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 954. doi: 10.3389/fimmu.2017.00954.
99. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 677-686.
100. Maruhashi T., Kaifu T., Yabe R., Seno A., Chung S.H., Fujikado N., Iwakura Y. DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN-gamma production in T cells. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, pp. 5681-5691.
101. Matsumoto T., Kuriwaka-Kido R., Kondo I., Kido S. Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling. *Endocr J.*, 2012, Vol. 59, pp. 91-101.
102. Michalski M.N., McCauley L.K. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther.*, 2017, Vol. 174, pp. 43-54.
103. Miller J.P., Izon D., DeMuth W., Gerstein R., Bhandoola A., Allman D. The earliest step in B lineage differentiation from common lymphoid progenitors is critically dependent upon interleukin 7. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, pp. 705-711.
104. Miyaura C., Onoe Y., Inada M., Maki K., Ikuta K., Ito M., Suda T. Increased B-lymphopoiesis by interleukin 7 induces bone loss in mice with intact ovarian functions: similarity to estrogen deficiency. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, pp. 9360-9065.
105. Mohamad S.F., Xu L., Ghosh J., Childress P.J., Abeysekera I., Himes E.R. Osteomacs interact with megakaryocytes and osteoblasts to regulate murine hematopoietic stem cell function. *Blood Adv.*, 2017, Vol. 1, pp. 2520-2528.
106. Mohty M., Malard F., Mohty B., Savani B., Moreau P., Terpos E. The effects of bortezomib on bone disease in patients with multiple myeloma. *Cancer*, 2014, Vol. 120, pp. 618-623.
107. Moon Y.M., Yoon B.Y., Her Y.M., Oh H.J., Lee J.S., Kim K.W. IL-32 and IL-17 interact and have the potential to aggravate osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, R246. doi: 10.1186/ar4089.
108. Mori G., D'Amelio P., Faccio R., Brunetti G. The Interplay between the bone and the immune system. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 720504. doi: 10.1155/2013/720504.
109. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.
110. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, pp. 958-969.
111. Moutsopoulos N.M., Konkel J., Sarmadi M., Eskan M.A., Wild T., Dutzan N. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, 229ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3007696.
112. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, Vol. 41, pp. 14-20.
113. Nagasawa T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, Vol. 6, pp. 107-116.
114. Nakase T., Yoshikawa H. Potential roles of bone morphogenetic proteins (BMPs) in skeletal repair and regeneration. *J. Bone Miner. Metab.*, 2006, Vol. 24, pp. 425-433.
115. Nam D., Mau E., Wang Y., Wright D., Silkstone D., Whetstone H., Whyne C., Alman B. T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during early phase of fracture repair. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, e40044. doi: 10.1371/journal.pone.0040044.
116. Noonan K., Marchionni L., Anderson J., Pardoll D., Roodman G.D., Borrello I. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. 3554-3563.
117. Okamoto K., Nakashima T., Shinohara M., Negishi-Koga T., Komatsu N., Terashima A., Sawa S., Nitta T., Takayanagi H. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol. Rev.*, 2017, Vol. 97, pp. 1295-1349.
118. Omar O.M., Granéli C., Ekström K., Karlsson C., Johansson A., Lausmaa J. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials*, 2011, Vol. 32, pp. 8190-8204.
119. Onal M., Xiong J., Chen X., Thosten J.D., Almeida J.D., Manolagas S.C., O'Brien C.A. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) protein expression by B lymphocytes contributes to ovariectomy-induced bone loss. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, pp. 29851-29860.
120. Pacifici R., Brown C., Puscheck E., Friedrich E., Slatopolsky E., Maggio D. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, Vol. 88, pp. 5134-5138.
121. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 364, pp. 1046-1060.
122. Pettit A.R., Walsh N.C., Manning C., Goldring S.R., Gravalles E.M. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006, Vol. 45, no. 9, pp. 1068-1076.
123. Piva R., Penolazzi L., Lambertini E., Giordano S., Gambari R. Induction of apoptosis of human primary osteoclasts treated with a transcription factor decoy mimicking a promoter region of estrogen receptor alpha. *Apoptosis*, 2005, Vol. 10, pp. 1079-1094.

124. Ponzetti M., Rucci N. Updates on osteoimmunology: what's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front. Endocrinol.*, 2019, Vol. 10, 236. doi: 10.3389/fendo.2019.00236.
125. Poubelle P.E., Chakravarti A., Fernandes M.J., Doiron K., Marceau A.A. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res. Ther.*, 2007, Vol. 9, no. 2, R25. doi: 10.1186/ar2137.
126. Pugliese L.S., Gonçalves T.O., Popi A.F., Mariano M., Pesquero J.B., Lopes J.D. B-1 lymphocytes differentiate into functional osteoclast-like cells. *Immunobiology*, 2012, Vol. 217, pp. 336-344.
127. Raisz L.G. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, Vol. 7, pp. 419-421.
128. Richardson J., Hill A.M., Johnston C.J., McGregor A., Norrish A.R., Eastwood D., Lavy C.B. Fracture healing in HIV-positive populations. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, Vol. 90, pp. 988-994.
129. Rifas L., Weitzmann M.N. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheumatol.*, 2009, Vol. 60, pp. 3324-3335.
130. Rivollier A., Mazzorana M., Tebib J., Piperno M., Aitsiselmi T., Rabourdin-Combe C., Jurdic P., Servet-Delprat C. Immature dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment. *Blood.*, 2004, Vol. 104, pp. 4029-4037.
131. Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 2009, Vol. 23, pp. 435-441.
132. Santiago-Schwarz F., Anand P., Liu S., Carsons S.E. Dendritic cells (DCs) in rheumatoid arthritis (RA): progenitor cells and soluble factors contained in RA synovial fluid yield a subset of myeloid DCs that preferentially activate Th1 inflammatory-type responses. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, pp. 1758-1768.
133. Sato K., Suematsu A., Okamoto K., Yamaguchi A., Morishita Y., Kadono Y., Tanaka S., Kodama T., Akira S., Iwakura Y., Cua D.J., Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, pp. 2673-2682.
134. Sato M., Asada N., Kawano Y., Wakahashi K., Minagawa K., Kawano H. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab.*, 2013, Vol. 18, pp. 749-758.
135. Schlundt C., Reinke S., Geissler S., Bucher C. H., Giannini C., Märdian S. Individual Effector/Regulator T cell ratios impact bone regeneration. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1954. doi: 10.3389/fimmu.2019.01954.
136. Scholtyssek C., Ipseiz N., Böhm C., Krishnacoumar B., Stenzel M., Czerwinski T., Palumbo-Zerr K., Rothe T., Weidner D., Klej A., Stoll C., Distler J., Tuckermann J., Herrmann M., Fabry B., Goldmann W.H., Schett G., Krönke G. NR4A1 regulates motility of osteoclast precursors and serves as target for the modulation of systemic bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*, 2018, Vol. 33, pp. 2035-2047.
137. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 75, pp. 163-189.
138. Scott D.L., Wolfe F., Hizinga T.W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010, Vol. 376, pp. 1094-108.
139. Seifert M.F., Marks S.C. Jr. Morphological evidence of reduced bone resorption in the osteosclerotic (oc) mouse. *Am. J. Anat.*, 1985, Vol. 172, pp. 141-153.
140. Shinohara M., Koga T., Okamoto K., Sakaguchi S., Arai K., Yasuda H., Takai T., Kodama T., Morio T., Geha R.S., Kitamura D., Kurosaki T., Ellmeier W., Takayanagi H., Takayanagi H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell*, 2008, Vol. 132, pp. 794-806.
141. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Luthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., DeRose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.L., Trail G., Sullivan J., Davy E., Bucay N., Renshaw-Gegg L., Hughes T.M., Hill D., Pattison W., Campbell P., Sander S., Van G., Tarpley J., Derby P., Lee R., Boyle W.J. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997, Vol. 89, pp. 309-319.
142. Söderström K., Stein E., Colmenero P., Purath U., Müller-Ladner U., de Matos C.T., Tarner I.H., Robinson W.H., Engleman E.G. Natural killer cells trigger osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2010, Vol. 107, pp. 13028-13033.
143. Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: immunology of osteoporosis-role of T cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 657. doi: 10.3389/fimmu.2018.00657.
144. Srivastava S., Toraldo G., Weitzmann M.N., Cenci S., Ross F.P., Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) induced JNK activation. *J. Biol. Chem.*, 2001, Vol. 276, pp. 8836-8840.
145. Steinman R.M., Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature*, 2007, Vol. 449, pp. 419-426.
146. Suga K., Saitoh M., Fukushima S., Takahashi K., Nara H., Yasuda S., Miyata K. Interleukin-11 induces osteoblast differentiation and acts synergistically with bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2001, Vol. 21, pp. 695-707.
147. Tacke R., Hilgendorf I., Garner H., Waterborg C., Park K., Nowyhed H. The transcription factor NR4A1 is essential for the development of a novel macrophage subset in the thymus. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 10055. doi: 10.1038/srep10055.
148. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, pp. 292-304. doi: 10.1038/nri2062.

149. Takayanagi H., Iizuka H., Juji T. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 2, pp. 259-269.
150. Takeda H., Kikuchi T., Soboku K., Okabe I., Mizutani H., Mitani A., Ishihara Y., Noguchi T. Effect of IL-15 and natural killer cells on osteoclasts and osteoblasts in a mouse coculture. *Inflammation*, 2014, Vol. 37, pp. 657-669.
151. Tang M., Tian L., Luo G., Yu X. Interferon-gamma-mediated osteoimmunology. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, pp. 9-13.
152. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M., Dimopoulos M.A. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J.*, 2018, Vol. 8, 7. doi: 10.1038/s41408-017-0037-4.
153. Thomas R., MacDonald K.P., Pettit A.R., Cavanagh L.L., Padmanabha J., Zehntner S. Dendritic cells and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Leukoc. Biol.*, 1999, Vol. 66, pp. 286-292.
154. Tian B., Wang N., Jiang Q., Tian L., Hu L., Zhang Z. The immunogenic reaction and bone defect repair function of ε-poly-L-lysine (EPL)-coated nanoscale PCL/HA scaffold in rabbit calvarial bone defect. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2021, Vol. 7, no. 32 (6), 63. doi: 10.1007/s10856-021-06533-7.
155. Timlin M., Toomey D., Condron C., Power C., Street J., Murray P., Bouchier-Hayes D. Fracture hematoma is a potent proinflammatory mediator of neutrophil function. *J. Trauma*, 2005, Vol. 58, pp. 1223-1229.
156. Tsukasaki M., Huynh N.C.-N., Okamoto K., Muro R., Muro R., Terashima A., Kurikawa Y., Komatsu N., Pluemsakunthai W., Nitta T., Abe T., Kiyonari H., Okamoto T., Sakai M., Matsukawa T., Matsumoto M., Kobayashi Y., Penninger J.M., Takayanagi H. Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution. *Nat. Metab.*, 2020, Vol. 2, pp. 1382-1390.
157. van Tuyl L.H.D., Voskuyl A.E., Boers M. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69, no. 9, pp. 1623-1628.
158. Varga C., Maglio M., Ghobrial I.M., Richardson P.G. Current use of monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2018, Vol. 181, pp. 447-459.
159. Vi L., Baht G.S., Whetstone H., Mg A., Wei Q., Poon R. Macrophages promote osteoblastic differentiation *in-vivo*: implications in fracture repair and bone homeostasis. *J. Bone Miner. Res.*, 2015, Vol. 30, pp. 1090-1102.
160. Vi L., Baht G.S., Soderblom E.J., Whetstone H., Wei Q., Furman B. Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, 5191. doi: 10.1038/s41467-018-07666-0
161. Walker D.G. Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. *Science*, 1975, Vol. 190, pp. 784-785.
162. Walker D.G., Schwarz E.M., O'Keefe R.J., Ma L., Looney R.J., Ritchlin C.T. Systemic tumor necrosis factor alpha mediates an increase in peripheral CD11bhigh osteoclast precursors in tumor necrosis factor alpha-transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 2004, Vol. 50, pp. 265-276.
163. Wang C.W., Yu S.H., Fretwurst T., Larsson L., Sugai J.V., Oh J. Maresin 1 promotes wound healing and socket bone regeneration for alveolar ridge preservation. *J. Dent. Res.*, 2020, Vol. 99, pp. 930-937.
164. Wei J., Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Curr. Osteopor. Rep.*, 2013, Vol. 13, pp. 80-85.
165. Weitzmann M.N. T-cells and B-cells in osteoporosis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2014, Vol. 21, pp. 461-467.
166. Wu X., Chen H., Wang Y., Gu Y. Akt2 affects periodontal inflammation via altering the M1/M2 ratio. *J. Dent. Res.*, 2020, Vol. 99, pp. 577-587.
167. Xiong Q., Zhang I., Ge W., Tang P. The roles of interferons in osteoclasts and osteoclastogenesis. *Joint Bone Spine*, 2016, Vol. 83, pp. 276-281.
168. Yaccoby S. Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Br. J. Haematol.*, 2010, Vol. 149, pp. 311-321.
169. Yao Z., Li P., Zhang Q., Schwarz E.M., Keng P., Arbini A., Boyce B.F., Xing L. Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression. *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, pp. 11846-11855.
170. 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., Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, pp. 3597-3602.
171. Yeap B.B., Chubb S.A., Flicker L., McCul K.A., Ebeling P.R., Beilby J.P., Norman P.E. Reduced serum total osteocalcin is associate with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, Vol. 163, pp. 265-272.
172. Zaiss M.M., Axmann R., Zwerina J., Polzer K., Gückel E., Skapenko A., Schulze-Koops H., Horwood N., Cope A., Schett G. Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, pp. 4104-4412.
173. Zaiss M.M., Frey B., Hess A., Zwerina J., Luther J., Nimmerjahn F., Engelke K., Kollias G., Hünig T., Schett G., David J.P. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, pp. 7238-7246.

174. Zhang J., Niu C., Ye L., Huang H., He X., Tong W.G., Ross J., Haug J., Johnson T., Feng J.Q., Harris S., Wiedemann L.M., Mishina Y., Li L. Identification of the hematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature*, 2003, Vol. 425, pp. 836-841.

175. Zhou A., Wu B., Yu H., Tang Y., Liu J., Jia Y., Yang X., Xiang L. Current understanding of osteoimmunology in certain osteoimmune diseases. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, Vol. 9, 698068. doi: 10.3389/fcell.2021.698068.

176. Zhou A., Yu H., Liu J., Zheng J., Jia Y., Wu B. Role of Hippo-YAP signaling in osseointegration by regulating osteogenesis, angiogenesis, and osteoimmunology. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, Vol. 8, 780. doi: 10.3389/fcell.2020.00780.

177. Zhu J., Emerson S.G. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. *Bioessays*, 2004, Vol. 26, pp. 595-599.

178. Zhu J., Garrett R., Jung Y., Kim N., Wang J., Joe G.J., Hexner E., Choi Y., Taichman R.S., Emerson S.G. Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. *Blood*, 2007, Vol. 109, pp. 3706-3712.

---

**Авторы:**

**Ширинский В.С.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский И.В.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-ревматолог, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Shirinsky V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky I.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Rheumatologist, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 15.03.2022  
Принята к печати 22.03.2022

Received 15.03.2022  
Accepted 22.03.2022