

О.Н. Ковалева, О.А. Кочубей

Харьковский национальный медицинский университет

Онкостатин М в системе провоспалительных цитокинов

Плейотропные цитокины семейства интерлейкина-6 (онкостатин М и интерлейкин-6) играют ключевую роль в целом ряде физиологических и патофизиологических процессов, в том числе воспаления, кроветворения, тканевой реконструкции, развития и роста клеток. Онкостатин М — протеин с молекулярной массой 28 кД, состоящий из 227 аминокислот, продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и является членом семейства провоспалительного цитокина — интерлейкина-6. Онкостатин М реализует биологическое воздействие с помощью специфической внутриклеточной структуры — гетеродимерного рецептора гликопротеина (gp)130. Цитокин образует комплекс лиганд — рецептор gp130/LIFR на поверхности клеточных мембран и оказывает митотическое и пролиферативное действие, что является особенностью его биологического эффекта. В статье рассмотрены разнообразные биологические эффекты онкостатина М. Особое внимание уделено механизмам регулирующего воздействия онкостатина М и его взаимодействия с различными структурами организма.

Ключевые слова: цитокин, онкостатин М, интерлейкин-6, воспаление, гликопротеин 130.

Введение

Воспалительная реакция как неспецифическая защита организма сформировалась на ранних этапах эволюции живых организмов и продолжает развиваться и менять характер. Неизменными остаются две характеристики: с одной стороны, это процесс, повышающий шансы организма в борьбе за выживание, с другой — локальное повреждение с угрозой поражения всего органа или организма. Реакцию воспаления *in vivo* регулирует система первичных и вторичных медиаторов. К первичным медиаторам относят цитокины (Harlock E.C. 4th, 2001).

Цитокины представляют группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Система цитокинов в настоящее время включает более 100 полипептидных веществ (Ковалева О.Н. и др., 2006). К цитокинам относят интерфероны, колонийстимулирующие факторы, интерлейкины (ИЛ), хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группу фактора некроза опухоли и др. Эти вещества имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считают следующие: плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети (Neta R. et al., 1990). Таким образом, цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую совместно с нервной и эндокринной регуляторными системами, и связанную, прежде всего, с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей (Симбирцев А.С., 2002).

Цитокины можно рассматривать с позиции наиболее универсальной системы регуляции, поскольку они способны про-

являть биологическую активность как дистанционно, вследствие секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте, будучи биологически активными в виде мембранной формы. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в воспалительной реакции, в том числе гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, в последствии — и на Т- и В-лимфоциты. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в двух направлениях.

История изучения цитокинов началась в середине XX в. Именно тогда были описаны первые эффекты кахектина — фактора, присутствующего в плазме крови и способствующего развитию кахексии или уменьшению массы тела. В тот период изучение цитокинов осуществляли по принципу выявления какого-либо одного биологического эффекта, служившего отправной точкой для названия соответствующего медиатора.

Следующий этап изучения цитокинов относят к 60–70 годам XX в. — он связан с технологиями очищения природных молекул и формированием всесторонней характеристики их биологического действия. К этому периоду относят открытие Т-клеточного ростового фактора, известного как ИЛ-2, и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность В-, Т-лимфоцитов и других типов лейкоцитов. В 1979 г. для их обозначения и систематизации предложен термин «интерлейкины», или медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако вскоре выяснили, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал предложенный ранее термин «цитокины».

Революционный поворот в изучении цитокинов произошел в начале 1980-х годов после клонирования генов интерферона крыс и человека и получения рекомбинантных молекул, полностью повторяющих биологические свойства природных цитокинов. Вслед за этим удалось клонировать гены и других медиаторов из этого семейства. 1990-е годы ознаменовались открытием строения рецепторов цитокинов и формированием понятия «цитокиновой сети», а также открытием новых цитокинов путем генетического анализа.

Роль цитокинов в организме

Синтез цитокинов осуществляется в ответ на стимуляцию спустя короткий промежуток времени. Следует отметить, что продукция большинства цитокинов происходит не постоянно, поскольку они быстро синтезируются и секретируются под воздействием антигенных и других стимулов в малых количествах. Только при интенсивном и длительном воспалительном процессе в крови происходит накопление провоспалительных цитокинов, которые могут оказывать воздействие на клетки дистальных органов (Agabiti-Rosei E., Muiasan M., 2001).

Синтез цитокинов прекращается вследствие целого ряда различных механизмов ауторегуляции, в том числе повышенной нестабильности РНК, существования отрицательных обратных связей, опосредованных простагландинами, глюкокортикоидами, другими факторами. В плазме крови цитокины могут присутствовать в очень низких количествах (ггкг/мл). Одни и те же цитокины могут продуцироваться различными типами клеток организма в различных органах (Симбирцев А.С., 2002).

Плейотропные цитокины семейства ИЛ-6 (онкостатин М и ИЛ-6) играют ключевую роль в ряде физиологических и пато-

физиологических процессов, в том числе в воспалительных процессах, кроветворении, тканевой реконструкции, развитии и росте клеток (Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., 2003). Данная группа цитокинов преимущественно синтезируются макрофагами и, по последним данным, вовлечена в патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний (Fischer P., Hilfiker-Kleiner D., 2007).

Многие исследователи склонны рассматривать цитокины семейства ИЛ-6 в качестве представителей группы цитокинов, реализующих свое биологическое воздействие с помощью специфической внутриклеточной структуры — гетеродимерного рецептора гликопротеина (gp)130, который в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкоза (leukaemia inhibitory factor — LIF) способен активировать внутриклеточный сигнальный механизм, направленный на стимуляцию Янус-киназы (Janus kinase — JAK) I и II типа, а также тирозинкиназы (Stejskal D., Ruzicka V., 2008). В эту группу обычно включают кардиотрофин (cardiotrophin — CT)-2, известный также как нейропоэтин, кардиотрофинподобный цитокин (cardiotrophin-like-cytokine — CLC), ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин M, LIF, а также цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor — CNTF) (Sims N.A., Walsh N.C., 2010). Все указанные цитокины образуют комплекс лиганд — рецептор gp130/LIFR на поверхности клеточных мембран и оказывают митотическое и пролиферативное воздействие, что и является особенностью их биологического эффекта. Различие состоит лишь в том, что ИЛ-6 и ИЛ-11 вначале связываются со своими собственными несигнальными лигандами — специфическими рецепторами ИЛ-6R и ИЛ-11R соответственно, и лишь после этого осуществляется рекрутирование гомодимера gp130 и активация JAK. Остальные представители данной группы цитокинов непосредственно активируют специфический гетеродимерный комплекс лиганд — рецептор, состоящий из субъединиц LIFR и молекулы gp130. Кроме того, ряд цитокинов, таких как онкостатин M, имеют два рецептора: gp130/LIFR и онкостатин MR (Silver J.S., Hunter C.A., 2010; White U.A., Stephens J.M., 2010).

Специфические функции онкостатина M

Онкостатин M представляет собой протеин с молекулярной массой 28 кД, состоящий из 227 аминокислот, и является членом семейства провоспалительного цитокина ИЛ-6. Некоторые исследователи предполагают, что онкостатин M может участвовать в процессе ремоделирования сердца (Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., 2003).

Предполагают, что реализация кардиопротекторного эффекта тесно связана с привлечением системы вторичных сигнальных мессенджеров, ассоциирующихся со специфическими внутриклеточными энзимами и регуляторными молекулами, такими как JAK, фосфоинозитид-3-киназа,

тирозинкиназа, митогенактивирующая протеинкиназа (mitogen activated protein kinase — MAPK), MEK (протеинкиназа, фосфорилирующая и активирующая MAP-киназу) и др. (Karmazyn M., Purdham D.M., 2008). Результатом описанного каскада являются метаболические изменения в виде активации синтеза протеинов, снижение продукции свободных жирных кислот, а также повышение гликолиза и роли шунтирующих механизмов в образовании аденозинтрифосфата (АТФ), повышающие выживаемость клеток в период ишемии/реперфузии (Sack M.N., Yellon D.M., 2003).

Активация кардиомиоцитов с помощью gp130 индуцируется под воздействием механического растяжения, гипоксии и гипертрофических сигналов. Результаты научных работ показывают, что активация gp130 сигнальных путей вызывает гипертрофию кардиомиоцитов человека *in vitro*. Об эффектах прямого воздействия цитокинов семейства ИЛ-6 сообщали и ранее — при исследовании процессов роста кардиомиоцитов, а также при развитии гипертрофии кардиомиоцитов. Также достоверно известно, что в перикарде человека продуцируется ИЛ-6. Отметим, что в последнее время продемонстрировано повышение ИЛ-6 и gp130, матричной РНК и белков в миокарде пациентов с поздними стадиями сердечной недостаточности в сравнении с контрольной группой.

Кроме того, продемонстрировано, что ангиотензин II-индуцированная гипертрофия кардиомиоцитов у новорожденных крыс может быть опосредована цитокинами семейства ИЛ-6, которые продуцируются фибробластами.

Данные последних исследований продемонстрировали, что продукция ангиотензина II индуцируется ИЛ-6 и онкостатином M. Данные свидетельствуют, что ангиотензин II, способствуя синтезу коллагена, может быть посредником в частично аутокринно/паракринной стимуляции тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor — TGF- β_1). TGF- β_1 оказывает существенное воздействие на производство внеклеточной матрицы, в частности коллагена и фибронектина. Основываясь на данных выводах, можно предположить, что секреция ангиотензина II, индуцированная ИЛ-6 и онкостатином M, способствует развитию гипертрофии сердца по паракаринному механизму (Sano M. et al., 2000).

Существуют данные, что онкостатин M влияет на ангиогенез сосудов. Процесс ангиогенеза очень важен для сердечной адаптации, реконструкции и регенерации (Osugi T. et al., 2002). Недавно продемонстрировано, что фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) — один из ключевых факторов ангиогенеза, активирующих данный процесс в кардиомиоцитах путем стимуляции gp130. Результаты исследования эффектов онкостатина M и других gp130 лигандов на VEGF в гладкомышечных клетках сосудов в организме человека позволяют предположить, что онкостатин M коррелирует с VEGF, а также стимулирует продукцию VEGF

в гладкомышечных клетках коронарных артерий и аорты человека. Показано, что онкостатин M может способствовать атеросклеротическому поражению и дестабилизации эндотелия сосудов. Указанные эффекты подтверждают участие онкостатина M в аутогенезе атеросклероза. В частности, получены данные, допускающие предположение, что онкостатин M секретруется макрофагами в атеросклеротических бляшках и, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза (Nagata T. et al., 2003).

Многие ученые пришли к выводу, что в гладкомышечных клетках сосудов онкостатин M стимулирует экспрессию ИЛ-6, циклооксигеназы-2, матрицы металлопротеиназы (ММП)-9 и ММП-2, ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor — PAI)-1 и щелочной фосфатазы, а также индуцирует рост этих клеток (Demyanets S. et al., 2007). Онкостатин M активирует воздействие ММП-9 *in vitro* в гладкомышечных клетках крыс путем активации MEK-ERK пути (mitogen-activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase). Онкостатин M играет важную роль в деградации внеклеточной матрицы и базальной мембраны гладкомышечных клеток путем производства ММП-9 и может способствовать развитию сосудистого ремоделирования.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что онкостатин M стимулирует секрецию стромального производного фактора (Stromal derived factor-1 SDF-1) в кардиомиоцитах человека *in vitro* и *in vivo* в кардиомиоцитах крыс. Предполагают, что онкостатин M с помощью продукции SDF-1 может играть ключевую роль в регенерации и ремоделировании тканей сердца (Hohensinner P.J. et al., 2009).

Стромальный производный фактор (stromal cell-derived factor — SDF)-1 выявляют непосредственно в таких органах, как сердце, печень, селезенка и почки. SDF-1 играет ключевую роль в мобилизации и обмене гемопоэтических стволовых клеток и в поддержке кроветворной цепи стволовых клеток в костном мозгу. Повышение SDF-1 выявляли в условиях гипоксии, что свидетельствует о способности SDF-1 привлекать стволовые клетки к местам повреждения тканей. Получены данные, подтверждающие связь между gp130/gp130 системы лиганда SDF-1 в тканях сердца, что, в свою очередь, свидетельствует о том, что цитокины семейства ИЛ-6 (онкостатин M и ИЛ-6), воздействуя на SDF-1, могут участвовать в процессах модуляции и регенерации сердца.

Известны и некоторые другие функции онкостатина M, получены данные, демонстрирующие, что онкостатин M способствует увеличению количества тромбоцитов (Wallace P.M. et al., 1995) и тем самым является фактором созревания мегакариоцитов без стимуляции роста других клеток крови.

Выводы

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что биологические эффекты

онкостатина М достатньо різноманітні і проявляються участю в багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах. Більш глибоке розуміння функцій і взаємодій даного цитокіна може сприяти розвитку нових терапевтичних стратегій.

Список использованной литературы

Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. (2006) Цитокіни: загальнобіологічні та кардіальні ефекти. СГД ФЛ, Харків, 226 с.

Симбирцев А.С. (2002) Цитокіни — нова система регуляції захисних реакцій організму. Цитокіни і запалення, 1: 7–9.

Agabiti-Rosei E., Muiesan M. (2001) Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. Blood Pressure, 10(5–6): 288–298.

Demyanets S., Kaun C., Rychli K. et al. (2007) The inflammatory cytokine oncostatin M induces PAI-1 in human vascular smooth muscle cells in vitro via PI 3-kinase and ERK1/2-dependent pathways. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 293(3): H1962–H1968.

Fischer P., Hilfiker-Kleiner D. (2007) Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. Basic Res. Cardiol., 102(4): 279–297.

Harlock E.C. 4th (2001) Interferons: potential roles in affect. Med. Hypotheses, 56(5): 558–566.

Hohensinner P.J., Kaun C., Rychli K. et al. (2009) The inflammatory mediator oncostatin M induces stromal derived factor-1 in human adult cardiac cells. FASEB J., 23(3): 774–782.

Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A. (2008) Signaling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. Cardiovasc. Res., 79(2): 279–286.

Nagata T., Kai H., Shibata R. et al. (2003) Oncostatin M an interleukin-6 family cytokine, up-regulates matrix metalloproteinase-9 through the mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cultured smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23(4): 588–593.

Neta R., Oppenheim J., Durum S., Cohen S. (1990) The cytokine concept: historical perspectives and current status of the cloned cytokines. Lymphokines and the Immune Response — Boca Raton. CRC Press INC, Fl., p. 29–42.

Ostugi T., Oshima Y., Fujio Y. et al. (2002) Cardiac-specific activation of signal transducer and activator of transcription 3 promotes vascular formation in the heart. J. Biol. Chem., 277: 6676–6681.

Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. (2003) Oncostatin M: foe or friend? Arthritis Rheum., 48(12): 3301–3303.

Sack M.N., Yellon D.M. (2003) Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. J. Am. Coll. Cardiol., 41(8): 1404–1407.

Sano M., Fukuda K., Kodama H. et al. (2000) Interleukin-6 family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes. J. Biol. Chem., 275(38): 29717–29723.

Silver J.S., Hunter C.A. (2010) Gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. J. Leukoc. Biol., 88(6): 1145–1156.

Sims N.A., Walsh N.C. (2010) GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease. BMB Rep., 43(8): 513–523.

Stejskal D., Ruzicka V. (2008) Cardiotrophin-1 review. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub., 152(1): 9–19.

Wallace P.M., MacMaster J.F., Rillema J.R. et al. (1995) Thrombocytopoietic properties of oncostatin. Blood, 86(4): 1310–1315.

White U.A., Stephens J.M. (2010) Neuropoietin activates STAT3 independent of LIFR activation in adipocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., 395(1): 48–50.

Онкоостатин М у системі прозапальних цитокінів

О.М. Ковальова, О.А. Кочубей

Резюме. Плейотропні цитокіни сімейства інтерлейкіну-6 (онкоостатин М та інтерлейкіну-6) відіграють ключову роль у ряді фізіологічних і патофізіологічних процесів, у тому числі запаленні, кровотворенні, тканинній реконструкції, розвитку і росту клітин. Онкоостатин М — протеїн із молекулярною масою 28 кД, що складається з 227 амінокислот, продукується Т-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, є членом сімейства прозапального цитокіну — інтерлейкіну-6. Онкоостатин М реалізує свій біологічний вплив за допомогою специфічної внутрішньоклітинної структури — гетеродимерного рецептора глікопротеїну (gp)130. Цитокін утворює комплекс ліганд — рецептор gp130/LIFR на поверхні клітинних мембран і надає мітотичну і проліферативну дію, що є особливістю його біологічного ефекту. У статті розглянуто різноманітні біологічні

ефекти онкоостатину М. Особлива увага приділена механізмам регулюючого впливу онкоостатину М і його взаємодії з різними структурами організму.

Ключові слова: цитокін, онкоостатин М, інтерлейкіну-6, запалення, глікопротеїн 130.

Oncostatin M in the proinflammatory cytokines system

O.N. Kovalyova, O.A. Kochubei

Summary. The proinflammatory cytokines interleukin-6 family such as oncostatin M and interleukin-6 play a pivotal role in a number of physiological and pathophysiological processes, including hematopoiesis, tissue reconstruction, development and cell growth. Oncostatin M — is a 28-kd glycoprotein and a polyfunctional cytokine produced mainly by activated T-cells, monocytes, and macrophages. Oncostatin M belongs to the interleukin-6 family that controls differentiated cell function and proliferation. Oncostatin M is known to signal through the transmembrane protein — specific receptor that heterodimerizes with glycoprotein 130 and stimulate pathways. Cytokine forms a complex ligand-receptor gp130/LIFR on membrane cell and provides mitotic and proliferative effects. A variety of biological effects of oncostatin M are considered in the review. Mechanisms of influence of oncostatin M and its interaction with the different structures of the organism are represented.

Key words: cytokin, oncostatin M, interleukin-6, inflammation, glycoprotein 130.

Адрес для переписки:

Кочубей Оксана Анатольевна
61022, Харків, просп. Леніна, 4
Харківський національний
медичинський університет,
кафедра пропедевтики внутрішньої
медицини № 1, основ біоетики
і біобезопасности
E-mail: oksanakochubei@mail.ru

Получено 24.03.2014

Реферативна інформація

От сахарного диабета может защитить вакцинация от вирусного гепатита В

На 74-м Научном собрании Американской диабетической ассоциации доктор Хорнг-Йи Оу (Hornng-Yih Ou) из Национального медицинского центра «Город надежды», Дуарти, Калифорния, представил неожиданные результаты, полученные в рамках анализа данных «NHANES» — программы исследований, направленных на оценку здоровья и питания жителей США. Согласно новым данным, вакцинация от вирусного гепатита В снижает риск развития сахарного диабета (СД) вдвое.

Анализ включал 7142 индивида без СД. Успешно вакцинировали от вирусного гепатита В 1412 участников, при этом анализ крови показал позитивный результат на антитела к поверхностному антигену и негативный — к ядерному антигену вируса.

На протяжении периода наблюдения СД выявили у 16 (1,13%) индивидов, прошедших, и у 325 (5,67%) — не прошед-

ших вакцинацию. Предварительные расчеты показали, что вакцинация снижает риск развития СД на 81%. После стандартизации по возрасту, полу, индексу массы тела, курение, физической активности и расе относительный риск развития СД после вакцинации составил 0,48 (95% доверительный интервал 0,28–0,82) с достоверным межгрупповым различием.

Печень играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, потому профилактика вирусного гепатита В может влиять на риск развития СД. Однако эта гипотеза требует проверки в дальнейших наблюдательных исследованиях.

Huang J., Ou H.-Y., Lin J. et al. (2014) Hepatitis B Vaccination Reduces the Risk of Diabetes by 50%. American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions, 14 June, Abstract 1488-P.

Nainggolan L. (2014) Could Hepatitis B Vaccination Prevent Diabetes? Medscape, 15 June (<http://www.medscape.com/viewarticle/826772>).

Виталий Безшейко