

Апоптоз клеток моноцитарно-фагоцитарной системы и механизмы его регуляции

Cell Apoptosis of Monocyte-Phagocyte System and Mechanisms for Its Regulation

Установлено, что в поддержании клеточного и тканевого гомеостаза значительное место принадлежит апоптозу. Данные о чувствительности клеток моноцитарно-фагоцитарной системы к индукции апоптоза противоречивы, поэтому необходимо рассмотреть, каким образом и в какой степени в них реализуется механизм программы апоптоза и какие факторы оказывают влияние на процессы апоптоза в клетках данной системы. В настоящее время актуален поиск путей и способов, с помощью которых можно управлять процессами апоптоза, а также корректировать баланс содержания про- и антиапоптотических молекул. Наиболее перспективными препаратами, обладающими такой способностью, являются продукты эмбриофетоплацентарного комплекса, поскольку они “гармонизируют” механизмы межклеточных взаимодействий в структурах нейроиммуноэндокринного блока, отвечающих за поддержание “бодигомеостаза” в организме реципиента.

Ключевые слова: апоптоз, гомеостаз, моноцитарно-фагоцитарная система, продукты эмбриофетоплацентарного комплекса, нейроиммуноэндокринный блок.

Встановлено, що у підтримці клітинного і тканинного гомеостазу значне місце належить апоптозу. Дані про чутливість клітин моноцитарно-фагоцитарної системи до індукції апоптозу суперечливі, тому важливо розглянути, яким чином і в якій мірі в них реалізується механізм програми апоптозу та які фактори впливають на ці процеси в клітинах даної системи. На теперішній час є актуальним пошук шляхів і способів, за допомогою яких можна керувати процесами апоптозу, а також корегувати баланс вмісту про- та антиапоптотичних молекул. Найбільш перспективними препаратами, які мають таку здатність, є продукти ембріофетоплацентарного комплексу, оскільки вони “гармонізують” механізми міжклітинних взаємодій у структурах нейроиммуноендокринного блока, що відповідають за підтримку бодігомеостазу в організмі реципієнта.

Ключові слова: апоптоз, гомеостаз, моноцитарно-фагоцитарна система, продукти ембріофетоплацентарного комплексу, нейроиммуноендокринний блок.

Apoptosis was established to play a significant role in maintaining cell and tissue homeostasis. Data on cell sensitivity of monocyte-phagocyte system to apoptosis induction are contradictory, therefore of interest is to reveal the way of realising in them the mechanism of apoptotic program and factors affecting apoptotic process in cells of this system. Nowadays there has been actual the search for new ways using which we could control apoptotic processes, as well as correct the balance of pro- and anti-apoptotic molecule content. The most perspective products with such an ability are those of embryofetoplacental complex since they harmonise the mechanisms of interactions between cells in structures of neuroimmunoendocrine block, responsible for maintaining bodyhomeostasis in a recipient's organism.

Key-words: apoptosis, homeostasis, monocyte-phagocyte system, products of embryofetoplacental complex, neuroimmunoendocrine block.

Сбалансированное взаимоотношение качественно-количественных характеристик систем нейроиммуноэндокринного блока (НИЭБ) является основой регуляторно-адаптационных механизмов, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, т.е. “бодигомеостаз” [4]. Через призму концептуального понимания нейроиммуноэндокринных взаимодействий – основополагающего фактора обеспечения “бодигомеостаза” – развитие большинства системных патологий организма рассматривается как логическое следствие нарушения функционального состояния и взаимодействия в системах НИЭБ. Разбалансировка в

Balanced relationship between qualitative and quantitative characteristics of neuroimmunoendocrine block (NIEB) systems is the base for regulatory-adaptive mechanisms, providing the uniformity of internal environment of organism, i.e. “bodyhomeostasis” [4]. Development of many system pathologies of an organism is considered as a logical consequence of disorder in functional state and interaction in NIEB systems through a conceptual understanding of neuroimmunoendocrine relationship: the primarily factor of “bodyhomeostasis” providing. Misbalancing in these systems results in a decrease in organism's resistance threshold under the effect of unfavourable

Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины, г. Харьков

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию:
ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38
(057) 373-57-91, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта:
cryopato@rambler.ru

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.: +380 57 373 5791, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryopato@rambler.ru

этих системах приводит к снижению порога устойчивости организма при действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [7], что еще в большей степени способствует проявлению их агрессивности по отношению к конкретному организму.

Закономерным исходом воспалительного процесса является восстановление структуры и функции тех тканей, в которых развивается этот процесс. Если иммунная система (ИС) ослаблена действием неблагоприятных факторов, то в различных звеньях системы защиты организма образуется дефект. Патогенный раздражитель своевременно не элиминируется, что приводит к “поломке” механизмов воспалительной реакции [3].

Несостоятельность систем НИЭБ определяется множеством причин, в том числе искажением в каждой из них сбалансированного состояния апоптоза клеток. Триггерным фактором “дисгармонии” апоптоза в клеточном субстрате и, следовательно, причиной рекрутации воспалительного процесса может быть искажение цитокинового профиля организма. Данное обстоятельство обуславливает необходимость поиска способов коррекции такого состояния. Не вызывает сомнения тот факт, что развитие иммуновоспалительных реакций, реализуемых как в условиях “физиологического коридора” [7], так и при “извращенных” их формах, не является “заслугой” только иммунокомпетентной сферы. Следовательно, положительные результаты могут быть достигнуты в том случае, если аппликация того или иного метода терапии способствует проявлению ее эффективности в отношении каждой системы НИЭБ. Поэтому необходим поиск препаратов, способствующих коррекции всех систем “бодигомеостаза”, т.е. надсистемной регуляции [3, 6, 7].

Для коррекции генерального цитокинового профиля и, как следствие, нормализации течения воспалительного процесса перспективным может быть использование биологически активных полифункциональных модуляторов, которыми являются продукты эмбриофетоплацентарного комплекса (ПЭФПК) [4-7]. Анализ биологической активности установил их выраженную терапевтическую эффективность при различных патологиях, в том числе и при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) [3-6]. Механизм действия ПЭФПК полностью не изучен, но установлено, что он, прежде всего, заключается в способности продуцировать широчайший спектр сбалансированных по концентрации биологически активных субстанций. Реализуя свое действие в конкретных условиях и обладая способностью продуцировать из них те,

factors of internal and external environments [7], that mostly contributes to manifestation of their aggression towards a specific organism.

Regular outcome of inflammatory process is a recovery of structure and functions of those tissues, where this process develops. If immune system (IS) is weakened by the effects of unfavorable factors, a defect is formed in different links of protective system of an organism. Pathogenic stimulus is not timely eliminated, that results in a “failure” of inflammatory response mechanisms [3].

NIEB system failure is determined by many reasons, including distortion in a balanced state of cell apoptosis in each of them. Triggering factor of apoptosis “disharmony” in a cell substrate and consequently the reason of recruiting an inflammatory process may be a cytokine profile distortion of organism. This fact stipulates the need in searching for the ways for correcting such a state. The fact that the development of immune-inflammatory responses, realised either under “physiological passage” [7] or their “misdirected” forms is not the “merit” of only immune competent sphere, is beyond a doubt. Consequently, the positive results may be obtained only if the application of any therapeutic method contributes to manifesting its efficiency towards each NIEB system. Therefore the search for preparations, contributing to correction in all “bodyhomeostasis” systems, i.e. oversystem regulation, is necessary [3, 6, 7].

Usage of biologically active polyfunctional modulators, that are the products of embryo-fetoplacental complex (PEFPC) may be perspective for correcting general cytokine profile and as a result the normalisation of inflammatory process course [4-7]. Analysis of biological activity revealed their manifested therapeutic efficiency under different pathologies, including autoimmune diseases (AIDs) [3-6]. PEFPC effect mechanism has not been completely studied but it was established as mostly consisting in the ability to produce a wide spectrum of biologically active substances, balanced by concentration. By realising its effect under certain conditions with the ability to produce those of them, actually being necessary for an organism, PEFPC “adapt” to these conditions, i.e. respond to “organism request” [4, 7]. They are really capable to “harmonise” the mechanism of interactions between cells in NIEB structures, responsible for maintaining homeostatic constancy in a recipient’s organism, compromised by pathological process, i.e. PEFPC are able to enter into the NIEB system structures, to regulate them and correct the homeostasis state of a whole organism, thereby minimising a pathology manifestation [4, 5, 7].

которые в данный момент необходимы организму, ПЭФПК “адаптируются” к этим условиям, т.е. отвечают “на запрос организма” [4,7]. Фактически они способны “гармонизировать” механизмы межклеточных взаимодействий в структурах НИЭБ, отвечающих за поддержание гомеостатического постоянства в скомпрометированном патологическим процессом организме реципиента, т.е. ПЭФПК способны внедряться в структуры систем НИЭБ, осуществлять их регуляцию и корректировать состояние гомеостаза организма в целом, что минимизирует проявление патологии [4, 5, 7].

При исследовании процессов апоптоза выявлено, что некоторые эмбриональные продукты могут напрямую индуцировать апоптоз, но этот механизм полностью не изучен. Установлено, что апоптотической активностью обладают α -фетопротеин и плацентарный белок PP-11. Предполагается, что эти белки могут воздействовать на экспрессию генов, инициирующих апоптоз, или запускать апоптоз путем ингибции экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 [6, 30]. Логика развития апоптоза обоснована, она не зависит от вектора его индукции. Известно, что одно из главных условий сохранения беременности – активация супрессорного звена иммунитета, которая обуславливает инактивацию функции эффекторных иммунокомпетентных клеток (ИКК) материнского организма в отношении чужеродных антигенов отцовской линии [7]. В связи с этим очевидно, что продуцируемый уже с самых ранних сроков гестации α -фетопротеин выступает в роли фактора запуска альтернативного каскада апоптоза через включение эффекторных ИКК в этот процесс.

Первоначально назначение генетической программы апоптотической гибели сводилось к регуляции численности популяции клеток с акцентом на элиминацию дефектных, представляющих опасность для организма в целом. Однако дальнейшее “продвижение” этой программы послужило толчком для эволюции эукариот, что обеспечило появление высших организмов со сложными следами морфогенеза при упорядоченной гибели большого количества клеток на разных стадиях онтогенеза [16, 19].

Под апоптозом понимают регулируемую, генетически детерминируемую активную форму гибели клеток с характерными морфологическими и биохимическими признаками, которая развивается в ответ на действие определенных эндогенных или экзогенных сигналов и проявляется в глубоком нарушении энергетики клетки, дегградации ДНК и последующей потере части генетического материала [8, 19, 21].

While studying apoptotic processes some embryonic products were revealed to directly induce apoptosis, but its mechanism has been poorly studied yet. α -fetoprotein and placental protein PP-11 were established to have an apoptotic activity. These proteins are believed to be capable of affecting the expression of genes, either initiating or trigger apoptosis via inhibiting the expression of bcl-2 anti-apoptotic protein [6, 30]. The logic of apoptotic progress is proved, it does not depend on its induction vector. One of the main conditions for pregnancy maintaining is known to be the activation of suppressor immune link, stipulating the function inactivation of effector immune-competent cells (ICCs) of a mother's organism towards alien anti-gens of a father's line [7]. Due to this, α -fetoprotein, produced in earliest gestation terms is evident to act as the factor of triggering alternative cascade of apoptosis via including effector ICCs into this process.

Primarily the administration of genetic program of apoptotic death was reduced to regulating cell population amount with emphasising the elimination of defect ones, being dangerous for a whole organism. However further “promotion” of this program gave an impact to eukaryote evolution, provided appearance of superior organisms with complicated morphogenetic traces under regulated death of great number of cells at different ontogenesis stages [16, 19].

Apoptosis means a regulated, genetically determined active form of cell death with typical morphological and biochemical signs, developing in response to the effect of certain either endogenous or exogenous signals and manifesting in a deep disorder of cell energetics, DNA degradation and following loss of a part of genetic material [8, 19, 21].

Apoptosis triggering is known to realise either by specific (cytokines, hormones) or non-specific (radiation, hyperthermia, oxidative stress, bacterial toxins) signals. Apoptosis is an inherent attribute of physiological development of whole organism and its systems, among which one of the leading places belongs to IS [16, 19].

One of the IS main functions is the maintaining of genetic constancy of an organism through the mechanism of its specific and non-specific protection with participation of different IS substrates, with effector and immune-regulatory activities.

As it was previously reported, apoptosis is practically possible in all nucleated cells of an organism, but in different organ-tissue structures it has its unique features. Thus, regulation of cell amount via apoptosis is mostly manifested in rapidly proliferating populations (hemopoietic cells, sexual cells, thymus cells) [16]. In addition, within the limits of certain

Известно, что запуск апоптоза осуществляется как специфическими (цитокины, гормоны), так и неспецифическими (радиация, гипертермия, окислительный стресс, бактериальные токсины) сигналами. Апоптоз является неотъемлемым атрибутом физиологического развития организма в целом и его систем, среди которых ведущее место принадлежит ИС [16, 19].

Одна из основных функций ИС – поддержание генетического постоянства организма через механизмы его специфической и неспецифической защиты с участием различных субстратов ИС, обладающих эффекторной и иммунорегуляторной активностью.

Ранее отмечалось, потенциально апоптоз возможен практически во всех ядерных клетках организма, однако в разных органо-тканевых структурах он имеет свои особенности. Так, регулирование численности клеток путем апоптоза наиболее выражено в быстропролиферирующих популяциях (гемопозитические клетки, половые клетки, клетки тимуса) [16]. Более того, в пределах определенной системы апоптотические процессы развиваются по-разному.

Моноцитарно-фагоцитарная система (МФС) является эволюционно наиболее древней системой неспецифической защиты организма, которая координирует, объединяет различные типы клеток-участниц защитных реакций организма и аранжирует их функциональную активность.

К основным представителям МФС относят моноциты и циркулирующие в крови нейтрофильные гранулоциты, свободные и фиксированные макрофаги (МФ), а также дендритные клетки (ДК), при этом последним отводят особое место в этом континуме. Локализация мононуклеарных клеток, имеющих костно-мозговое происхождение, определяет их морфологические и функциональные свойства.

Клетки МФС участвуют в реализации всех звеньев иммунного ответа, регуляции гемопоза, гемостаза и других жизненно важных метаболических процессах [10]. Кроме того, клеткам МФС, как и другим клеточным субстратам ИС, присуще свойство трофоцитов, необходимое для реализации их “неиммунного” потенциала.

При патологических состояниях защитные реакции моноцитов/макрофагов имеют, как правило, системный характер, что проявляется в увеличении их количества в результате усиленной продукции в костном мозге, активации зрелых МФ и множественных биологических эффектах продуцируемых ими цитокинов. Совокупность такого рода эффектов обеспечивает антибактериальную, противовирусную и, отчасти, противопухолевую защиту организма [10].

system the apoptotic processes develops in a different way.

Monocyte-phagocyte system (MPS) is evolutionary the most ancient system of non-specific organism protection, which coordinates and unites different cells-participants of protective responses of organism and arranges their functional activity.

The principal specimens of MPS are monocytes and neutrophil granulocytes, circulating in blood, free and fixed macrophages (MP), as well as dendrite cells (DCs), thereat a special place in this continuum belongs to the latter. Localisation of mononuclear cells of medullar origin determines their morphological and functional properties.

MPS cells participate in realising all links of immune response, regulating hemopoiesis, hemostasis and other vital metabolic processes [10]. In addition, the trophocyte property, necessary for realising their “non-immune” potential is inherent to both MPS cells and other IS cell substrates.

Protective responses of monocytes/macrophages under pathological states are usually of system character, that is manifested in augmentation of their amount as a result of strengthened production in bone marrow, mature MP activation and numerous biological effects of produced by them cytokines. Pool of these effects provides an antibacterial, antiviral and partly anti-tumoral protection for organism [10].

Minimum two directions may be emphasised when studying the apoptosis: following study of existing signal ways, regulating apoptosis; an intensive search for approaches and substances, capable of directed effect on apoptotic processes, by either suppressing or activating it.

Pathophysiological substrate of clinical and morphological symptoms of many infectious, autoaggressive and neoplastic diseases is formed under interaction of MPS activated cells and products of their secretion with adjacent tissues [10].

Limiting destruction area is one of the causes of inflammatory response development, that may result from dysfunction in MPS. Since apoptotic induction of immune cells is the mechanism of stopping disorders in IS, one of the components of strategy of excessive inflammatory response limitation can be the trigger of apoptosis in MPS cells [6, 11].

In the model of pneumoinfections the activation of apoptosis of alveolar macrophages was demonstrated to reduce infectious propagation. Expression of phosphatidyl serine on surface of apoptotic neutrophils is sufficient to minimise the role of immune component under acute inflammation, meanwhile the apoptosis of effector cells can limit the response at chronic inflammation [26, 29].

В изучении проблемы апоптоза можно выделить минимум, два направления: дальнейшее исследование существующих сигнальных путей, регулирующих апоптоз; интенсивный поиск подходов и веществ, способных направленно воздействовать на процессы апоптоза, подавляя или активируя его.

При взаимодействии активированных клеток МФС и продуктов их секреции с прилегающими тканями формируется патофизиологический субстрат клинических и морфологических симптомов многих инфекционных, аутоагрессивных и неопластических заболеваний [10].

Ограничение зоны разрушения является одной из причин развития воспалительной реакции, которая может возникать как следствие дисфункции в МФС. Поскольку индукция апоптоза иммунных клеток – механизм купирования нарушений в ИС, то одной из составляющих стратегии ограничения чрезмерного воспалительного ответа может быть запуск апоптоза в клетках МФС [6, 11].

На модели пневмоинфекций было показано, что активация апоптоза альвеолярных макрофагов уменьшает распространение инфекций. Экспрессия фосфатидилсерина на поверхности апоптотических нейтрофилов достаточна для минимизации роли иммунной компоненты при остром воспалении, тогда как апоптоз эффекторных клеток может ограничить ответ при хроническом воспалении [26, 29].

Данные о чувствительности клеток МФС к индукции апоптоза противоречивы, поэтому представляется интересным рассмотреть, каким образом и в какой степени в клетках МФС реализуется механизм программы апоптоза, и исследовать факторы, оказывающие влияние на процессы апоптоза.

Известно, что жизнь и смерть клеток контролируют мембранные рецепторы и их лиганды, которые активируют процессы пролиферации и апоптоза. В зависимости от типа клетки и внутренних факторов рецепторы могут передавать как сигнал смерти, так и сигнал выживания [6]. Выбор сигнала определяется функциональным состоянием клеток, дозой (нагрузкой) лиганда (цитокина), взаимодействующего с рецептором, а также синергическим и/или антагонистическим вовлечением других рецепторов [15, 21]. Примером может быть суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), которое обладает плейотропным эффектом. В его состав входит, во-первых, подгруппа классических рецепторов апоптотической гибели (Fas/Apo-1/CD95, TNFR1, DR3, TRAIL/DR4-TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL/DR5), для которых характерно наличие гомологичной цитоплазматической последовательности или “домена смерти”, обеспечивающего активацию каскада каспаз; во-вторых,

Data on MPS cell sensitivity to apoptotic induction are contradictory, therefore of interest is to find out the mode of realising the mechanism of apoptosis program in MPS cells and to investigate the factors, affecting apoptotic processes.

Cell life and death are known to be controlled by the membrane receptors and their ligands, activating proliferative and apoptotic processes. Depending on cell type and internal factors, receptors can transmit either death signal or survival one [6]. Signal selection is determined by a cell functional state, dose (load) of ligand (cytokine), interacting with receptor, as well as synergetic and/or antagonistic involvement of other receptors [15, 21]. Superfamily of receptors of tumour necrosis factor (TNF) with pleiotropic effect may serve as an example. It primarily comprises the subgroup of classic receptors of apoptotic death (Fas/Apo-1/CD95, TNFR1, DR3, TRAIL/DR4-TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL/DR5) for whom the presence of homologous cytoplasmic sequence or “death domes”, providing activation of caspase cascade, is typical; secondly that of survival receptors (TNFR2, CD 30, CD 40, RANK (receptor activator of NF-kappa B)), containing TRAF (TNF receptor associated factor) binding sequences but having no death domain in cytoplasm [17, 21, 22].

Apoptosis is known to be induced and realised as a result of exogenous factors effect through the receptors, accomplishing other functions of immune response (IR), contributing to apoptosis development (receptors to glucocorticoids, cytokines etc).

Neutrophil and monocyte apoptosis was established to proceed with participation of Fas/FasL-dependent way, which activation on neutrophil surface, in addition to apoptosis induction reduces their migration into the inflammation focus, for example during arthritis. Of note is that the mature neutrophils express a great number of CD95 molecules, that stipulates their high death rate under pathological processes. CD95/Fas-receptor when interacting with CD95/L ligand or anti-CD95 MKAT is able to generate pro-apoptotic or anti-apoptotic signals on monocyte surface as well. However an anti-apoptotic cascade is not accompanied with capase-3 activation, but production of IL-10 high level of macrophage origin [15, 20, 26]. This cytokine among the others of anti-inflammatory pattern contributes to a long-term maintenance of immune response of Th2-type and prevents natural death of these cells.

In contrast of monocytes and neutrophils, macrophages as well as dendrite cells are resistant to Fas/FasL-directed apoptosis. This phenomenon is associated to an increased, especially under pathological states intracellular expression of c-FLIP

подгруппа рецепторов выживания (TNFR2, CD 30, CD 40, RANK (receptor activator of NF-kappa B)), содержащая TRAF (TNF receptor associated factor)-связывающие последовательности, но не содержащая домен смерти в цитоплазме [17, 21, 22].

Известно, что апоптоз может быть индуцирован и реализован в результате воздействия экзогенных факторов через рецепторы, выполняющие другие функции иммунного ответа (ИО), которые способствуют развитию апоптоза (рецепторы к глюкокортикоидам, цитокинам и т. д.).

Установлено, что апоптоз нейтрофилов и моноцитов может протекать с участием Fas/FasL-зависимого пути, активация которого на поверхности нейтрофилов, помимо индукции апоптоза, снижает их миграцию в очаг воспаления, например при артрите. Следует отметить, что зрелые нейтрофилы экспрессируют большое количество молекул CD95, что обуславливает их массовую гибель при патологических процессах. CD95/Fas-рецептор при взаимодействии с лигандом CD95/L или анти-CD95 МКАТ способен генерировать проапоптотический или антиапоптотический сигнал также на поверхности моноцитов. Однако антиапоптотический каскад сопровождался не активацией каспазы-3, а продукцией высокого уровня ИЛ-10 макрофагального происхождения [15, 20, 26]. Этот цитокин наряду с другими цитокинами противовоспалительного паттерна способствует длительному поддержанию иммунного ответа Тх2-типа и предотвращает естественную гибель этих клеток.

В отличие от моноцитов и нейтрофилов макрофаги, а также ДК устойчивы к Fas/FasL-опосредованному апоптозу. Данный феномен связывают с повышенной, особенно при патологических состояниях, внутриклеточной экспрессией ингибитора апоптоза c-FLIP (FLICE-ингибирующий белок), который действует как молекула-переключатель, т.е. ориентирует смещение активности Fas-сигнала от клеточной гибели к пролиферации. Этот белок представляет собой гомолог каспазы-8, содержащий два DEDs-домена, которые, в свою очередь, могут взаимодействовать с доменами смерти FADD Fas-рецептора. Эти каспазные домены не функционируют в нем, так как испытывают нехватку в цистеиновой области, необходимой для каталитической активности. Ингибирующий белок (c-FLIP) физиологически ассоциирован с Raf-1 и TRAF1/TRAF2-последовательностями, которые связываются соответственно с ядерными факторами ERK и NF-kB, задействованными в клеточной пролиферации и дифференцировке. Поэтому клетки, экспрессирующие высокий уровень c-FLIP, не только могут быть резистентными к Fas-индуциро-

(FLICE-inhibiting protein) apoptosis inhibitor, which acts as a molecule-switcher, i.e. it orientates a shift of Fas-signal activity from cell death to proliferation. This protein is caspase-8 homologue, containing two DEDs-domains, which, in their turn, can interact with FADD death domains of Fas-receptor. These caspase domains do not function in it, because of a lack in cysteine area, necessary for catalytic activity. Inhibiting protein (c-FLIP) is physiologically associated with Raf-1- and TRAF1/TRAF2-sequences, which are bound with nuclear factor ERK and NF-kB, correspondingly, involved in cell proliferation and differentiation. Therefore the cells, expressing a high level of c-FLIP may be resistant not only to Fas-induced apoptosis, but via Fas-receptor obtain a signal to proliferation as well [1, 14, 17, 20, 25, 33, 35].

Cytokines are the most numerous group of biologically active substances, which effect on apoptotic processes is proved, but such statement as for MPS system is mostly hypothetical, that determines the need of intensive study of this question.

The mentioned above TNF α mediator from TNF family [13] is able to reduce vital cycle of MPS cells via acceleration of apoptotic processes [13], but a distinct mechanism of its effect on cell life duration has remained unclear. TNF α is envisaged as one of the most important mediators in complicated and multi-level cytokine system. It can cause and maintain inflammatory responses by playing a key role in pathogenesis of some inflammatory diseases of auto- and non- autoimmune genesis, including rheumatoid arthritis, sepsis etc. At the same time there are the data about an anti-inflammatory TNF α effect. Its anti-flogogenic effect can be partially explained by the capability to cause apoptosis of neutrophils and other MPS cells under certain conditions. However this mediator should not be considered as an absolute inducer of cell death, since there are the data about its anti-apoptotic effect, associated to the activation of one of the key factors of NF-kB transcription, i.e. with a permanent production of short-term living apoptosis inhibitors [13]. However an apoptogenic effect of TNF α is associated with an activation of caspase cascade. When TNF α binds with its receptor, an intracellular complex of death domain and caspase 8 is formed on cell surface, as a result of activation of which the further triggering of all proteolytic cascade occurs [13, 14].

Inducers of transduction cascades contain a big group of cytokines (interleukines, growth factor and γ interferon) under which effect on cell an endogenous program of their protection against apoptosis via Bcl-2, Bcl-x₁ is triggered.

Intracellular control mechanism of "apoptosis machine", for instance in neutrophils following

ванному апоптозу, но также посредством Fas-рецептора получать сигнал к пролиферации [1, 14, 17, 20, 25, 33, 35].

Цитокины являются наиболее многочисленной группой биологически активных веществ, влияние которых на процессы апоптоза доказано, однако в отношении клеток МФС такое утверждение в большей степени является гипотетическим, что определяет необходимость интенсивного изучения этого вопроса.

Сокращать жизненный цикл клеток МФС путем ускорения процессов апоптоза способен упоминавшийся выше медиатор ФНО α из семейства ФНО [13], однако точный механизм его влияния на продолжительность жизни клеток до конца не выяснен. ФНО α рассматривается как один из важнейших медиаторов в сложной и многоуровневой системе цитокинов. Он может вызывать и поддерживать воспалительные реакции, играя ключевую роль в патогенезе ряда воспалительных заболеваний ауто- и неаутоиммунного генеза, в том числе ревматоидного артрита, сепсиса и т.д. В то же время имеются данные о противовоспалительном действии ФНО α . Его антифлогенный эффект можно отчасти объяснить способностью при определенных условиях вызывать апоптоз нейтрофилов и некоторых других клеток МФС. Однако этот медиатор нельзя рассматривать как безусловный индуктор клеточной гибели, поскольку имеются данные о его антиапоптозном эффекте, который связан с активацией одного из ключевых факторов транскрипции – NF- κ B, т.е. с перманентной продукцией короткоживущих ингибиторов апоптоза [13]. Вместе с тем апоптогенное действие ФНО α ассоциируют с активацией каскада каспаз. При связывании ФНО α со своим рецептором на поверхности клетки формируется внутриклеточный комплекс домена смерти и каспазы 8, в результате активации которого происходит дальнейший запуск всего протеолитического каскада [13, 14].

Индукторы трансдукционных каскадов содержат большую группу цитокинов (интерлейкинов, факторов роста и интерферона γ), при действии которых на клетку запускается эндогенная программа их защиты от апоптоза посредством белков Bcl-2, Bcl- x_1 . Внутриклеточный механизм контроля “апоптозной машины”, например в нейтрофилах, следующий за цитокиновой стимуляцией, вовлекает ассоциированное с апоптозом семейство bcl-2 генов [27], которое включает проапоптотические (Bax- α , Bak, Bad, Bcl-Xs, Bik) и антиапоптотические (Bcl-2, Bcl-X, Mcl-1, A1) белки [1, 36, 37]. Так, изменение баланса между проапоптотическим фактором Bax- α и антиапоптотическим фактором Bcl- x_1 в сторону продуктов генов проапоптотического каскада способствует апоптозу нейтрофилов [37].

cytokine stimulation involves apoptosis-associated generation of bcl-2 genes [27] including pro-apoptotic (Bax- α , Bak, Bad, Bcl-Xs, Bik) and anti-apoptotic (Bcl-2, Bcl-X, Mcl-1, A1) proteins [1, 36, 37]. So, the change in the balance between pro-apoptotic Bax- α factor and anti-apoptotic Bcl- x_1 towards the products of genes of pro-apoptotic cascade contributes to apoptosis of neutrophils [37].

Different effect on cells may be rendered by colony-stimulating factors. From one hand the activation under the effect of SCF (stem cell factor, Steel factor), G-CSF, GM-CSF and IL-3 may result in a rise in cell sensitivity to apoptosis and an increase in CD95 expression and from another hand to a reduction of the level of spontaneous apoptosis of MPhS cells [12, 15, 27]. *In vitro* incubation with IL-1 β , GM-CSF or γ -interferon increases the life span of neutrophils from 1-2 to 3-5 days due to activation of protein p80c-rel, representing a subunit of transcriptional factor NF- κ B [15].

Anti-apoptotic potential of G-CSF has been shown in an example of mitochondrial way of neutrophil apoptosis and related to suppression of mitochondria-dependent activation of caspase-3 [12]. In addition, there was revealed the ability of G-CSF to block the Bax transfer to mitochondria. This protein under natural conditions amplifies the permeability of outer mitochondrial membrane and “leakage” of pro-apoptotic proteins into cytosol. Activation and re-localization of Bax to mitochondria are mediated with other pro-apoptotic homologue Bcl-2-Bid protein, the strengthening of which activity results in its transfer into Bid-form, possessing higher pro-apoptotic activity. Finally Bid-induced Bax activation and Bid/Bax translocation to mitochondria increase their permeability of outer membrane that also contributes to a release of pro-apoptotic factors from mitochondria. In total G-CSF can block above mentioned reactions of this cascade process [12, 21].

In some papers [28, 32] it has been shown that anti-apoptotic effect on MPS cells was rendered by protein A1 (analogue Bcl-2) and its level in blood serum sharply increases during inflammation. It is likely related to the fact that within inflammation development period the realization of apoptosis program is “prohibited” for the cells of this system due to their increased demand. There are the data about revealing in quiescent mature neutrophils of mRNA of protein A1, the amount of which sharply increases during stimulation of G-CSF. Supposition that protein A1 participates in regulation of neutrophil apoptosis does not enable now to conclude certainly due to the absence of the data on A1 expression at protein level.

Cytokines associated to the function of regulatory Th1-cells (γ -interferon, IL-2, TNF- α) and supporting inflammatory reactions, activate realizing it cells,

Различное влияние на клетки могут оказывать колониестимулирующие факторы. С одной стороны, активация под действием SCF-СКФ (фактор стволовых клеток, фактор Стилла), Г-КСФ, ГМ-КСФ и ИЛ-3 может приводит к повышению чувствительности клеток к апоптозу и увеличению экспрессии CD95, а с другой – к снижению уровня спонтанного апоптоза клеток МФС [12,15,27]. Инкубация *in vitro* с ИЛ-1 β , ГМ-КСФ или γ -ИНФ увеличивает продолжительность жизни нейтрофилов с 1-2-х до 3-5-ти дней за счет активации белка p80c-rel, представляющего собой субъединицу транскрипционного фактора NF-kB [15].

Антиапоптотный потенциал Г-КСФ показан на примере митохондриального пути апоптоза нейтрофилов и связан с угнетением митохондриально-зависимой активации каспазы-3 [12]. Кроме того, раскрыта способность Г-КСФ блокировать перемещение Вах к митохондриям. Этот белок в естественных условиях амплифицирует проницаемость наружной митохондриальной мембраны и “утечку” проапоптотных белков в цитозоль. Активация и релокализация Вах к митохондриям опосредованы другим проапоптотным гомологом Bcl-2 – белком Bid, усиление его активности приводит к превращению в tBid-форму, которая обладает большей проапоптотной активностью. В итоге Bid-индуцированная активация Вах и транслокация Bid/Вах к митохондриям повышают проницаемость их внешней мембраны, что также способствует выходу проапоптотных факторов из митохондрий. В общем Г-КСФ может блокировать вышеперечисленные реакции этого каскадного процесса [12, 21].

В некоторых работах [28, 32] было показано, что антиапоптотическое действие на клетки МФС оказывает белок A1 (аналог Bcl-2), а его уровень в сыворотке крови резко возрастает при воспалении. Возможно это связано с тем, что в период развития воспаления клеткам данной системы “запрещено” реализовывать программу апоптоза из-за повышенной их востребованности. Имеются данные об обнаружении в покоящихся зрелых нейтрофилах мРНК белка A1, количество которой резко увеличивается при стимуляции Г-КСФ. Можно предположить, что белок A1 участвует в регуляции апоптоза нейтрофилов, но отсутствие данных об экспрессии A1 на уровне белка не позволяет в настоящее время сделать более определенное заключение. Цитокины, ассоциированные с функцией регуляторных Th1-клеток (γ -ИНФ, ИЛ-2, ФНО α) и поддерживающие воспалительные реакции, активируют реализующие его клетки, которые одновременно снижают спонтанный и индуцированный апоптоз *in vitro*. Цитокины, ассоциированные с функцией Th2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-10)

which simultaneously reduce spontaneous and induced apoptosis *in vitro*. Cytokines associated with the function of Th2-cells (IL-4, IL-10), vice versa manifest pro-apoptotic properties. It is likely that due to produced Tx-1 cytokines of ICCs of inflammatory infiltrate during the development of AIDs “escape” the apoptosis, by contributing to pathological process chronization. However finally the question has not been investigated, why under constant auto-antigen loading as it was mentioned above apoptosis being triggering factor the ICCs do not realize it yet.

Of interest is the fact that anti-apoptotic effects were characteristic for cytokines of inflammatory pattern under physiological concentrations meanwhile their high concentrations (e.g., γ -interferon) caused an opposite reaction [15].

Many studies are devoted to the assessment of the role of cytokines in regulation of monocyte survival. For these cells both “passive”, related to a lack of cytokine (IL-2) and “active” (antigen-induced) apoptosis are characteristic, resulted in restriction of hyperactivation of effector and elimination of functionally inferior cells, not able of surviving an additional induction [2].

Apoptosis program of the majority of mature monocytes starts during their releasing from blood bed in tissue, that is stipulated with the lack of microenvironmental growth factors, which deficit can activate programmed cell death. This corresponds quite well with conceptual notion about the relationship of cells and growth factors, where the latter occupies the main place in blocking a cell suicide. Only those monocytes escape apoptosis which differentiate into resident tissue macrophages [9].

Regulation of apoptosis program in MPS cells is expedient to be considered as the possibility of macrophage transformation into “lodging” for intracellular excitors (microbacteria, salmonella, leishmania, streptococci, legionellas etc.). In some experiments the ability of intracellular parasites was demonstrated to regulate apoptosis processes not only in the cells infected by them, but also in “healthy” ones. So, tuberculosis bacteria (especially with high virulent and pathogenic properties) are noted both apoptosis inhibitors, preventing the development of programmed death in monocytes and macrophages and apoptosis inducers initiating it in neutrophils and lymphocytes, thereby providing “its territory inviolability” [9, 19, 23].

Group B streptococci, phagocyted with MPS cells may trigger independent on activation of caspases apoptosis, since on their surface there is protein- β -hemolysin. Similar to perforines and ionophores streptococci from the pores in membrane, in this case the “inflowing” of calcium ions out of streptococci membrane takes place, which directly stimulate

напротив проявляют проапоптотические свойства. Вероятно, благодаря продуцируемому Тх-1 цитокинам ИКК воспалительного инфильтрата при развитии АИЗ “ускользают” от апоптоза, способствуя хронизации патологического процесса. Однако окончательно не исследован вопрос, почему в условиях постоянной аутоантигенной нагрузки, являющейся, как указывалось выше, триггерным фактором апоптоза, ИКК все же не реализуют его.

Интересен тот факт, что антиапоптотические эффекты были характерны для цитокинов воспалительного паттерна в физиологических концентрациях, тогда как их высокие концентрации (например, g-ИНФ) вызывали обратную реакцию [15].

Многие исследования посвящены оценке роли цитокинов в регуляции выживания моноцитов. Для данных клеток характерен как “пассивный”, связанный с недостатком цитокина (ИЛ-2), так и “активный” (антигениндуцированный) апоптоз, вследствие которого ограничиваются гиперактивация эффекторных и элиминация функционально неполноценных клеток, которые не способны выдерживать дополнительную индукцию [2].

Программа апоптоза у большинства зрелых моноцитов включается при их выходе из кровяного русла в ткани, что обусловлено нехваткой ростовых факторов микроокружения, дефицит которых может активировать запрограммированную клеточную гибель. Это вполне соответствует концептуальному представлению о взаимоотношении клеток и ростовых факторов, последним отводится основная роль в блокаде клеточного суицида. Ускользают от апоптоза только те моноциты, которые дифференцируются в резидентные тканевые макрофаги [9].

Регуляцию программы апоптоза в клетках МФС целесообразно рассматривать как возможность превращения макрофагов в “жилье” для интрацеллюлярных возбудителей (микобактерий, сальмонелл, лейшманий, стрептококков, легионелл и т.д.). В некоторых экспериментах была продемонстрирована способность внутриклеточных паразитов регулировать процессы апоптоза не только в инфицированных ими клетках, но и в “здоровых”. Так, микобактерии туберкулеза (особенно с высокими вирулентными и патогенными свойствами) выделяют как ингибиторы апоптоза, предотвращающие развитие запрограммированной смерти в моноцитах и макрофагах, так и индукторы апоптоза, которые инициируют ее в нейтрофилах и лимфоцитах, обеспечивая таким образом “неприкосновенность своей территории” [9, 18, 23].

Стрептококки группы В, фагоцитированные клетками МФС, могут запускать независимый от активации каспаз апоптоз, поскольку на их поверхности находится белок-β-гемолизин. Подобно

calcium-dependent endonucleases, initiating apoptosis in macrophages [31]. At the same time some bacteria (*E. coli*, *Yersinia*) cause apoptosis of macrophages by means of inactivation NF-kB and MAPKs-signal ways of its triggering, i.e. inhibitors of cell death [15].

In regulation of apoptosis of MPS cell molecules of the main complex of histocompatibility (MCHC) play a basic role. It is known that the system of MCHC not only regulate an immune response at its inductive and productive stages, but also provides “terminal” regulation stage: apoptosis of different types of antigen-presenting cells (APCs), to those MPS cells are referred. In many studied it has been shown that MCHC genes and molecules coded with them are responsible for apoptosis “transduction signal” inside a cell. It has been established that accepted by MCHC molecules signals result in activation of tyrosine kinase, intracellular release of calcium, production of diacyl glycerol, activation of the family of serine/treonine kinase and protein kinase C [34]. This type signals by activating at least three isoforms of protein kinase (α , β II and δ) contribute to a rise in expression of MCHC on cell membranes, that is a direct mechanism of apoptosis inclusion [15].

Depending on maturation extent the APCs manifest different sensitivity to apoptosis. With their maturation differentiating markers either appear or disappear. So, during differentiation the neutrophils lose on their surface the MCHC molecules of the 2nd class and monocytes, MP and DC in contrast at later stages of its development express more. Apoptosis is evidently maximally expressed in cell populations, expressing the highest amount of MCHC molecules, i.e. on DC and MP [24].

It should be noted that different co-stimulating molecules also play an opposite role in induction of apoptosis of mature cells. If monoclonal anti-bodies to MCHC antigens of the 2nd class promote the apoptosis triggering, then monoclonal antibodies to CD 40, referred to superfamily of the receptors accepting TNF- α prevent apoptosis. Transcriptional factor NF-kB as apoptosis inhibitor does not participate in anti-apoptotic effect of a signal being conducted inside a cell with the help of surface molecule CD40 [15]. This fact confirms the existence of multiple alternative ways of the induction and inhibition of apoptosis.

The attention should be paid to the one of key moments of realization of apoptosis mechanisms – intercellular cooperation in the process of immune response, increasing the survival of immune competent cells. Since cooperative interactions of ICCs foresee the realization by them of “immunos”, i.e. protection from any genetic alien structures. It would

перфоринам и ионофорам стрептококки формируют поры в мембране, при этом происходит “наплыв” ионов кальция из мембраны стрептококков, которые напрямую стимулируют кальцийзависимые эндонуклеазы, инициирующие апоптоз в макрофагах [31]. В то же время некоторые бактерии (*E. coli*, *Yersinia*) вызывают апоптоз макрофагов посредством инактивации NF- κ B и MAPKs-сигнальных путей его запуска, т.е. ингибиторов точной смерти [15].

В регуляции апоптоза клеток МФС молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) играют основную роль. Известно, что система ГКГС не только регулирует иммунный ответ на его индуктивном и продуктивном этапах, но и обеспечивает “терминальный” этап регуляции - апоптоз различных типов АПК, к которым относятся клетки МФС. Во многих исследованиях было показано, что гены ГКГС и кодируемые ими молекулы отвечают за “сигнал трансдукции” апоптоза внутри клетки. Установлено, что акцептируемые молекулам ГКГС сигналы приводят к активации тирозинкиназы, внутриклеточному выбросу кальция, продукции диацилглицерола, активации семейства серин/треонинкиназы и протеинкиназы С [34]. Сигналы этого типа, активируя, по крайней мере, три изоформы протеинкиназы С (α , β II и δ), способствуют возрастанию экспрессии молекул ГКГС на клеточных мембранах, что является прямым механизмом включения апоптоза [15].

В зависимости от степени зрелости антигенпредставляющие клетки (АПК) проявляют различную чувствительность к апоптозу. По мере их созревания появляются или исчезают дифференцировочные маркеры. Так, при дифференцировке нейтрофилы утрачивают на своей поверхности молекулы ГКГС 2-го класса, а моноциты, МФ и ДК напротив больше их экспрессируют на более поздних стадиях своего развития. Очевидно, что апоптоз будет максимально выражен в популяциях клеток, которые экспрессируют наибольшее количество молекул ГКГС, т.е. на ДК и МФ [24].

Следует отметить, что разные костимулирующие молекулы также играют оппозитную роль в индукции апоптоза зрелых клеток. Если моноклональные антитела к антигенам ГКГС 2-го класса способствуют запуску апоптоза, то моноклональные антитела к CD 40, относящиеся к суперсемейству рецепторов акцептирующих ФНО α , предотвращают апоптоз. Транскрипционный фактор NF- κ B как ингибитор апоптоза не участвует в антиапоптотическом действии сигнала, проводимого внутрь клетки с помощью поверхностной молекулы CD 40 [15]. Этот факт подтверж-

be logic if these cells at the earliest stages of immune inflammatory process development, i.e. its afferent link enter the state of apoptosis and die. It is regular, that the increase in expression of adhesive VLA-4, ICAM-1, CD44, CD 2 and some other molecules on the surface of MPS may render significant anti-apoptotic effect.

This process is believed to be realized due to involvement of focal adhesion kinase (FAK) being the activator of phosphoinositidin-3-kinase (PI-3-kinase). It is known that FAK is found in cells with an increased expression of β 1-integrines-adhesive molecules, widely represented on leukocytes, especially after stimulation with cytokines, antigens, polyclonal activators [15].

Thus apoptosis as one of the kinds of cell death plays an important role both in keeping homeostatic constancy of an organism and development of a wide spectrum of its pathological states. Development of methodological and methodical approaches of endogenous regulation (in particular, cytokines) or the one with environmental effects (therapeutic means inclusive) of this process is an actual aspect of theoretical and practical studies. Herewith it is important to understand the “orientation” and control of apoptosis development, including in MPS substrates during the use of so-called multi-potent biological regulators where to the PEFPC being in demand in medical practice are referred.

References

1. Bobrova N.O., Vesnina L.E., Kajdashev I.P. et al. Regulation of membrane activity and apoptotic processes of lymphoid cells with tissue peptides / Ed. by I.P. Kajdashev. – Poltava, 2004. – 214 p.
2. Brodyak I.V., Barskaya M.L., Sibirnaya N.A. Apoptosis of immune competent blood cells at I type *Diabetes mellitus* // Lab. Diagnostika. – 2005. – Vol. 32, N2. – P. 22-25.
3. Goltsev A.N. Possible causes for autoimmune pathology development and searching ways for its treatment // Probl. Med. Nauki ta Osvity. – 2000. – N1. – P. 22-37.
4. Goltsev A.N., Lutsenko E.D., Dubrava T.G. et al. Experimental substantiation of possibility to apply products of fetoplacental complex (PFPC) to treat autoimmune diseases // Immunologiya ta alergologiya. – 1999. – N3. – P. 47.
5. Goltsev A.N., Ostankova L.V., Lutsenko E.D. et al. Response of the lymphohemopoietic system of the organism to the injection of the products of the fetoplacental complex // Problems of Cryobiology. – 2000. – N2. – P. 15-30.
6. Goltsev A.N., Grischenko V.I., Rassokha I.V., Ostankov M.V. Possibility of using the embryo fetoplacental complex products to correct apoptotic processes under autoimmune diseases // Problems of Cryobiology. – 2003. – N4. – P. 41-49.
7. Grischenko V.I., Goltsev A.N. Transplantation of the products of embryofetoplacental complex from understanding of mechanism of the effect to increasing the efficiency of application // Problems of Cryobiology. – 2002. – N1. – P. 54-84.
8. Zhukova O.B., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. et al. Modulation of apoptosis of blood lymphocytes as way of survival of Hepatitis C virus // Immunologiya. – 2005. – N2. – P.79-83.

дает существование множества альтернативных путей индукции и ингибиции апоптоза.

Необходимо обратить внимание на один из ключевых моментов реализации механизмов апоптоза – межклеточную кооперацию в процессе иммунного ответа, которая повышает выживаемость иммунокомпетентных клеток. Поскольку кооперативные взаимодействия ИКК предусматривают реализацию ими “immunos”, т.е. защиту от любых генетически чужеродных структур, было бы алогичным, если бы эти клетки на самых ранних стадиях развития иммуновоспалительного процесса, т.е. его афферентного звена, входили в состояние апоптоза и погибали. Закономерно, что повышение экспрессии адгезивных VLA-4, ICAM-1, CD44, CD2 и некоторых других молекул на поверхности клеток МФС может оказывать существенное антиапоптотическое действие. Установлено, что этот процесс реализуется за счет вовлечения киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase-ФАК), являющейся активатором фосфоинозитидин-3-киназы (PI-3-киназы). Известно, что ФАК обнаруживается в клетках с повышенной экспрессией b1-интегринов-адгезивных молекул, широко представленных на лейкоцитах, особенно после стимуляции цитокинами, антигенами, поликлональными активаторами [15].

Таким образом, апоптоз как один из видов клеточной смерти играет важную роль как в поддержании гомеостатического постоянства организма, так и развитии широкого спектра его патологических состояний. Разработка методологических и методических подходов эндогенной регуляции (в частности цитокинами) или регуляции внешними воздействиями (включая терапевтические средства) этого процесса является актуальным аспектом теоретических и практических исследований. Важны понимание “направленности” и контроль развития апоптоза, в том числе и в субстратах МФС, при применении так называемых мультипотентных биорегуляторов, к которым относятся востребованные в настоящее время в медицинской практике ПЭФПК.

Литература

1. Боброва Н.О., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П. та інш. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами/ Під ред. І.П. Кайдашева.– Полтава, 2004.– 214 с.
2. Бродяк И.В., Барская М.Л., Сибирная Н.А. Апоптоз иммунокомпетентных клеток крови при сахарном диабете 1 типа // Лаб. диагностика.– 2005.– Т. 32, № 2.– С. 22-25.
3. Гольцев А.Н. Возможные причины развития аутоиммунной патологии и поиск путей ее лечения // Пробл. мед. науки та освіти.– 2000.– №1.– С. 22-37.
4. Гольцев А.Н., Луценко Е.Д., Дубрава Т.Г. и др. Экспериментальное обоснование возможности применения продуктов фетоплацентарного комплекса (ПФПК) для
9. Il'inska I.F. Apoptosis, apocytosis and their role in immune response (analytic review) // Lab. Dyagnostyka.– 2002.– N3.– P. 66-72
10. Lukina E.A. System of mononuclear phagocytes and biological effects of pro-inflammatory cytokines // Ros. Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii.– 1998.– N5.– P. 7-13.
11. Malyshev I.Yu., Kruglov S.V., Bakhtina L.Yu. et al. Stress-response and apoptosis in pro- and anti-inflammatory phenotype of macrophages // Bull. Eksperim. Biol. Med.– 2004.– Vol. 138, N8.– P. 162-165.
12. Mayansky N.A. Internal way of neutrophil apoptosis and mechanisms of anti-apoptotic effect of granulocytic colony-stimulating factor // Immunologiya.– 2004.– N6.– P. 329-335.
13. Mayansky N.A. Caspase-independent mechanism of neutrophil apoptosis: apoptogenic effect of tumour-necrotic α factor // Immunologiya.– 2002.– N1.– P. 15-17.
14. Paltsev M.A. Molecular medicine and progress of fundamental sciences // Bulletin of Russian Academy of Sciences.– 2002.– Vol. 72, N1.– P. 13-21.
15. Potapnev M.P. Apoptosis of immune system cells and its regulation with cytokines // Immunologiya.– 2002.– N4.– P. 237-243.
16. Robinson M.V., Trudakin V.A. Apoptosis of immune system cells // Uspekhi Sovrem. Biologii.– 1991.– Vol. 111, Issue 2.– P. 246-259.
17. Ryzhov S.V., Novikov V.V. Molecular mechanisms of apoptotic processes // Ros. Bioterapevt. Zhurn.– Vol. 3, N1.– P. 27-33.
18. Sarkisov D.S. Some peculiarities of macro-microorganisms interactions from the point of view of general pathology // Problemy Tuberkuleza.– 2000.– N5.– P. 3-5.
19. Umansky S.R. Apoptosis: molecular and cell mechanisms // Molekularnaya biologiya.– 1996.– Vol. 30, Issue 3.– P. 487-502.
20. Filchenkov A.A., Stepanov Yu.M., Lipkin V.M. et al. Participation of Fas-Fas-ligand system in homeostasis regulation and immune system cells functioning // Allergologiya i Immunologiya.– 2002.– Vol. 3, N1.– P. 24-35.
21. Yarilin A.A. Apoptosis and its place in immune processes // Immunologiya.– 1996.– N6.– P.10-23.
22. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // Science.– 1998.– Vol. 281, N5381.–P. 1305-1308.
23. Behnia M., Robertson K.A., Martin W.J. Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease // Chest.– 2000.– Vol. 117, N6.– P. 1771-1777.
24. Bertho N., Drenou B., Laupeze B. et al. HLA-DR-Mediated apoptosis susceptibility discriminates differentiation stages of dendritic/monocytic APC // J. Immunol.– 2000.– Vol. 1640, N5.– P. 2379-2385.
25. Catrina A. I., Ulfgren A. K., Lindblad S. et al. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium // Ann. Rheum. Dis.– 2002.– Vol. 61, N10.– P. 934-936.
26. Chung C. S., Song G. Y., Lomas J. et al. Inhibition of Fas/Fas ligand signaling improves septic survival: differential effects on macrophage apoptotic and functional capacity // J. Leukoc. Biol.– 2003.– Vol. 74, N3.– P. 51-344.
27. Cox G., Gauldie J., Jordana M. Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.– 1992.– Vol. 7, N5.– P. 507-513.
28. Dibbert B., Weber M., Nikolaizik W.H. et al. Cytokine-mediated Bax deficiency and consequent delayed neutrophil apoptosis: a general mechanism to accumulate effector cells in inflammation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.– 1999.– Vol. 96, N23.– P. 13330-13335.
29. Dockrell D.H. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases // J. Infect.– 2001.– Vol. 42, N4.– P. 227-234.
30. Dudich E., Semenkova L., Dudich I. et al. Alpha-fetoprotein causes apoptosis in tumor cells via a pathway independent of CD95, TNFR1 and TNFR2 through activation of caspase-3-

- лечения аутоиммунных заболеваний // Иммунология та алергологія.– 1999.– №3.– С. 47.
5. Гольцев А.Н., Останкова Л.В., Луценко Е.Д. и др. Ответ лимфогемопозитической системы организма на введение продуктов фетоплацентарного комплекса // Пробл. криобиологии.– 2000.– № 2.– С. 15-30.
 6. Гольцев А.Н., Грищенко В.И., Рассоха И.В., Останков М. В. Возможность использования продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса как корректора апоптотических процессов при аутоиммунных заболеваниях // Пробл. криобиологии.– 2003.– №4.– С.41-49.
 7. Грищенко В.И., Гольцев А.Н. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к эффективности применения // Пробл. криобиологии.– 2002.– №1.– С. 54-84.
 8. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Модуляция апоптоза лимфоцитов крови как способ выживания вируса гепатита С // Иммунология.– 2005.– № 2.– С. 79-83.
 9. Лыньська І.Ф. Апоптоз, апоцитоз та їх роль в імунній відповіді (аналітичний огляд) // Лаб. діагностика.– 2002.– №3.– С. 66-72.
 10. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.– 1998.– № 5.– С. 7-13.
 11. Малышев И.Ю., Круелов С.В., Бахтина Л.Ю. и др. Стресс-ответ и апоптоз в про- и противовоспалительном фенотипе макрофагов // Бюл. эксперим. биологии и медицины.– 2004.– Т. 138, № 8.– С. 162-165.
 12. Маянский Н.А. Внутренний путь апоптоза нейтрофилов и механизмы антиапоптотического эффекта гранулоцитарного колониестимулирующего фактора // Иммунология.– 2004.– № 6.– С. 329-335.
 13. Маянский Н.А. Каспазонезависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптотический эффект туморнекротического фактора α // Иммунология.– 2002. – № 1.– С. 15-17.
 14. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестник Рос. Академии Наук.– 2002.– Т. 72, № 1.– С. 13-21.
 15. Поталнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология.– 2002.– №4.– С. 237-243.
 16. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз клеток иммунной системы // Успехи соврем. биологии.– 1991.– Т. 111.– Вып. 2.– С. 246-259.
 17. Рыжов С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов // Рос. биотерапевт. журнал. – Т. 3, № 1.– С. 27-33.
 18. Саркисов Д.С. Некоторые особенности взаимоотношений макро-микроорганизмов с общепатологических позиций // Пробл. туберкулеза.– 2000.– №5.– С. 3-5.
 19. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология.– 1996.– Вып. 3.– Т. 30.– С. 487-502.
 20. Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М. и др. Участие системы Fas/Fas-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы // Аллергология и иммунология.– 2002.– Т. 3, № 1.– С. 24-35.
 21. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология.– 1996.– № 6.– С. 10-23.
 22. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // Science.– 1998.– Vol. 281, N5381.–P. 1305-1308.
 23. Behnia M., Robertson K.A., Martin W.J. Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease // Chest.– 2000.– Vol. 117, N6.– P. 1771-1777.
 24. Bertho N., Drenou B., Laupeze B. et al. HLA-DR-Mediated apoptosis susceptibility discriminates differentiation stages of dendritic/monocytic APC // J. Immunol.– 2000.– Vol. 1640, N5.– P. 2379-2385.
 25. like proteases // Eur. J. Biochem.– 1999.– Vol. 266, N3.– P. 750-761.
 31. Fettucciari K., Rosati E., Scaringi L. et al. Group B *Streptococcus* induces apoptosis in macrophages // J. Immunol.– 2000.– Vol. 165, N1.– P. 3923-3933.
 32. Orlofsky A., Somogyi R.D., Weiss L.M., Prystowsky M.B. The murine antiapoptotic protein A1 is induced in inflammatory macrophages and constitutively expressed in neutrophils // J. Immunol.– 1999.– Vol. 163, N1.– P. 412-419.
 33. Perlman H., Pagliari L.J., Georganas C. et al. FLICE-inhibitory protein expression during macrophage differentiation confers resistance to fas-mediated apoptosis // J. Exp. Med.– 1999.– Vol. 190, N11.– P. 1679-1688.
 34. Truman J.P., Garban F., Choqueux C. et al. HLA class II signaling mediates cellular activation and programmed cell death // Exp. Hematol.– 1996.– Vol. 24, N12.– P. 1409-1415.
 35. Walczak H., Krammer P.H. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems // Exp. Cell Res.– 2000.– Vol. 256, N1.– P. 58-66.
 36. Weinmann P., Gaehdgens P., Walzog B. Bcl-X1-and Bax-alpha-mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3 // Blood.– 1999.– Vol. 93, N9.– P. 3106-3115.
 37. Weinmann P., Scharffetter-Kochanek K., Forlow S.B. et al. A role for apoptosis in the control of neutrophil homeostasis in the circulation: insights from CD18-deficient mice // Blood.– 2003.– Vol. 101, N2.– P. 739-746.

Accepted in 05.09.06

25. *Catrina A. I., Ulfgren A. K., Lindblad S. et al.* Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium // *Ann. Rheum. Dis.*– 2002.– Vol. 61, N10.– P. 934-936.
26. *Chung C. S., Song G. Y., Lomas J. et al.* Inhibition of Fas/Fas ligand signaling improves septic survival: differential effects on macrophage apoptotic and functional capacity // *J. Leukoc. Biol.*– 2003.– Vol. 74, N3.– P. 51-344.
27. *Cox G., Gaudie J., Jordana M.* Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*– 1992.– Vol. 7, N5.– P. 507-513.
28. *Dibbert B., Weber M., Nikolaizik W.H. et al.* Cytokine-mediated Bax deficiency and consequent delayed neutrophil apoptosis: a general mechanism to accumulate effector cells in inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 1999.– Vol. 96, N23.– P. 13330-13335.
29. *Dockrell D.H.* Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases // *J. Infect.*– 2001.– Vol. 42, N4.– P. 227-234.
30. *Dudich E., Semenikova L., Dudich I. et al.* Alpha-fetoprotein causes apoptosis in tumor cells via a pathway independent of CD95, TNFR1 and TNFR2 through activation of caspase-3-like proteases // *Eur. J. Biochem.*– 1999.– Vol. 266, N3.– P. 750-761.
31. *Fettucciari K., Rosati E., Scaringi L. et al.* Group B *Streptococcus* induces apoptosis in macrophages // *J. Immunol.*– 2000.– Vol. 165, N1.– P. 3923-3933.
32. *Orlowsky A., Somogyi R.D., Weiss L.M., Prystowsky M.B.* The murine antiapoptotic protein A1 is induced in inflammatory macrophages and constitutively expressed in neutrophils // *J. Immunol.*– 1999.– Vol. 163, N1.– P. 412-419.
33. *Perlman H., Pagliari L.J., Georganas C. et al.* FLICE-inhibitory protein expression during macrophage differentiation confers resistance to fas-mediated apoptosis // *J. Exp. Med.*– 1999.– Vol. 190, N11.– P. 1679-1688.
34. *Truman J.P., Garban F., Choqueux C. et al.* HLA class II signaling mediates cellular activation and programmed cell death // *Exp. Hematol.*– 1996.– Vol. 24, N12.– P. 1409-1415.
35. *Walczak H., Krammer P.H.* The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems // *Exp. Cell Res.*– 2000.– Vol. 256, N1.– P. 58-66.
36. *Weinmann P., Gaehtgens P., Walzog B.* Bcl-X1-and Bax-alpha-mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3 // *Blood.*– 1999.– Vol. 93, N9.– P. 3106-3115.
37. *Weinmann P., Scharffetter-Kochanek K., Forlow S.B. et al.* A role for apoptosis in the control of neutrophil homeostasis in the circulation: insights from CD18-deficient mice // *Blood.*– 2003.– Vol. 101, N2.– P. 739-746.

Поступила 05.09.06