

А. Ф. Клубова
Т. И. Гавриленко
А. И. Дейкун
В. Н. Залесский

Институт кардиологии, Киев

Ключевые слова:

*апоптоз, остеопороз,
 иммунокомпетентные клетки.*

АПОПТОЗ И ОСТЕОПОРОЗ

Резюме. *Обоснована причастность апоптоза к разнообразным процессам, происходящим в организме человека, как в норме (формирование органов и тканей в эмбриогенезе, остеогенезе, антигенраспознающее действие лимфоцитов), так и при различных патологических состояниях. Представлены различные взгляды на механизм действия апоптоза и остеопороза.*

Апоптоз — процесс запрограммированной гибели клеток, являющийся следствием действия генетически контролируемого механизма клеточного самоуничтожения, играющего важную роль в регуляции роста клеток, их развития и тканевого ремоделирования (Утешев Д.Б. и соавт., 1998). Он помогает тканям и органам сравнительно быстро и без последующего воспаления (по сравнению с некрозом) бороться с генетически несостоятельными поврежденными клетками, что способствует сохранению клеточных функций (Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н., 1996). Клетки, подвергшиеся апоптозу, распознают по конденсации хроматина, фрагментации молекул ДНК до размеров олигонуклеосом и образованию микропузырьков в ядерной мембране клетки (Лозовой В.П. и соавт., 1990; Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 1996), что приводит к альтерации клетки с образованием апоптотических телец (Певницкий Л.А., 1996; Утешев Д.Б. и соавт., 1998). Отмечено, что как форма клеточного самоуничтожения апоптоз играет существенную роль в реперфузионной зоне миокарда (Райц Л., 1997), характерен для органов и тканей, подверженных влиянию физических (гипоксия, гипертермия, проникающая радиация и др.) факторов (Цурко В.В. и соавт., 1995; Козинец Г.И. и соавт., 1996), и обнаружен при некоторых других патологических состояниях (Симбирцев А.С., 1993; Шишкин Ю.В., Кадагидзе Э.Г., 1994).

Апоптоз является столь же важным и неотъемлемым от формирования и функционирования иммунной системы процессом, как пролиферация и дифференцировка клеток. Он сопровождает ранние этапы развития клеток иммунной системы, когда реализация программы гибели клеток происходит в условиях дефицита ростовых факторов, и является тем механизмом, который обуславливает элиминацию лимфоцитов с дефектной перестройкой генов или неадекватной специфичностью рецепторов. Апоптоз составляет сущность отрицательной селекции потенциально аутоагрессивных лимфоцитов. Хотя зрелые лимфоциты и другие клетки иммунной системы устойчивы к индукции апоптоза, они становятся чувствительными к ней после активации: дисбаланс стимулированных сигналов, включая факторы роста, повторная стимуляция и просто старение активированных клеток приводят к развитию апоптоза. Те же процессы лежат в основе цитолиза клеток-мишеней Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Следовательно, апоптоз используется организмом для освобождения от чужеродных клеток, клеток с

дефектным генетическим аппаратом, аутоагрессивных лимфоцитов и «отработавших» клеток иммунной системы. Являясь общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание неизменной численности, формообразование и выбраковку дефектных клеток, апоптоз выполняет аналогичные функции и в границах иммунной системы, но обогащается при этом специфическим компонентом благодаря тому, что реализуется, как правило, на уровне клонов лимфоцитов (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 1995; Гордон И., 1996; Новиков В.С., Циган В.Н., 1997).

Эти особенности апоптоза, а также большое количество эндогенных и экзогенных факторов, которые способны модифицировать его осуществление вплоть до полной блокады или тотального проявления, обуславливают его значение как одного из основных процессов в развитии патологии человека и животных. По-видимому, в той или иной степени нарушения апоптоза происходят при всех болезнях. Однако в развитии некоторых заболеваний патология апоптоза играет решающую роль. К ним относятся некоторые проявления иммунопатологии: аутоиммунные, лимфопролиферативные, иммунодефицитные заболевания (Лозовой В.П. и соавт., 1990; Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1995).

Сравнительно недавно апоптоз был зарегистрирован в остеокластах у лабораторных животных (Насонов Е.Л., Тилз Г.П., 1996) и наряду с процессом остеокластообразования ему отводят важную роль в патофизиологии остеопороза (Новожилова А.П. и соавт., 1996). Согласно данным Европейской комиссии экспертов (1998), остеопороз рассматривается как «системное заболевание скелета», характеризующееся сниженной костной массой (остеопенией) и нарушением микроархитектоники костной ткани с явлениями повышенной хрупкости и риском возникновения переломов костей (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 1996). Эта особенность течения остеопороза превращает его в сложную проблему для здравоохранения и экономики здоровья многих стран мира (Капитонова М.Ю., Морозова З.Ч., 1997). В США, например, расходы на лечение переломов костей скелета, обусловленных развитием остеопороза и приводящих к инвалидизации и социальной неполноценности, составляют от 7 до 20 млрд долларов, при этом более 60% из них приходится на лечение переломов шейки бедра (Бахов Н.И. и соавт., 1997). Занятость коечного фонда большими с остеопорозом в Европе составляет от 1 до 1,5% и предполагается, что данный показатель может возрасти в 2 раза в течение ближайших 50 лет (Arden E.M. et al., 1994;

Thompson O.B., 1995). Это свидетельствует о необходимости привлечения внимания врачей к особенностям патофизиологии остеопороза в свете новых данных о роли апоптоза в остеогенезе. Клеточные и молекулярные механизмы возникновения и развития остеопороза определяются крайне сложным взаимодействием сети остеоцитов, их предшественников, иммунных, ауто-, пара- и эндокринных факторов, направленных на поддержание целостного функционирования скелета путем воздействия на весь цикл физиологического ремоделирования костной ткани. J.A. Eisman (1995) ведущую роль в определении костной массы отводит аллелям рецептора витамина D. Причиной снижения плотности костной ткани после удаления яичников или яичек, по его мнению, служат различные цитокины, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками (моноциты, макрофаги и лимфоциты), тип интерлейкина (ИЛ) -1, -6, -8, фактора некроза опухоли- α , простагландины E_2 .

Развитию остеопороза способствуют как усиленная резорбция костной ткани, так и нарушение ее синтеза. Костная ткань, вероятно, содержит множество локальных стимуляторов и ингибиторов образования и резорбции кости, которые могут взаимодействовать не только друг с другом, но и с гормонами.

При остеопорозе отмечают корреляцию между концентрацией С-РБ и уровнем ИЛ-6 в синовиальной жидкости и в сыворотке крови. Гиперпродукция ИЛ-6 является маркером воспалительного процесса и одним из медиаторов, участвующих в нарушении ремоделирования костной ткани и стабилизатора иммунитета.

По мнению специалистов (Мохорт Т.В., Корень М.С., 1996), развитие остеопороза определяется следующими факторами:

- кальцийрегулирующие гормоны и витамин D. Паратирин и витамин D действуют синергично, мобилизуя кальций из костной ткани, в то время как тирокальцитонин замедляет костную резорбцию и деминерализацию кости;

- белковые факторы роста, выделенные из плазмы крови, кожи, хряща, костной ткани, тромбоцитов (TGF- α , TGF-I, TGF-II), ИЛ, инсулиноподобные факторы роста, эпидермальный фактор роста. Их роль сводится к моделированию синтеза ДНК в остеобластах;

- местные факторы, продуцируемые костными клетками, — простагландины E, циклические нуклеотиды, фактор активации остеокластов и торможения синтеза коллагена и неколлагеновых протеинов (остеоциклин, остеоэктин, костный малопропротеин, фосфопротеин, протеогликаны, гликопротеины), остеокальцин.

Вышеназванные факторы способствуют упрочению белковой матрицы кости. Белковые и местные факторы оказывают разнонаправленное действие на костную ткань. ИЛ стимулируют резорбцию костной ткани, в то время как другие факторы роста обладают анаболическим действием. Поскольку речь идет о недостаточности половых гормонов, вопросы определения роли ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6 сегодня находятся в центре внимания многих исследователей, в равной степени как и определение роли цитокинов типа ИЛ-6 в процессах нарушения соотношения дифференциации остеобластов и остеокластов (Певницкий Л.А., 1996).

Развитие остеопороза и остеонекроза связывают с применением в высокой дозе ГКС в активный период и системным васкулитом, который лежит в основе ревматоидного артрита (РА), а также повышенной чувствительностью рецепторов к ГКС. Длительный прием ГКС приводит к элиминации Ca^{++} , развивающаяся при этом интрамодулярная липоцитарная гипотрофия обуславливает повышенное внутрикостное давление (внутрикостная гипертензия) и ведет к снижению кровотока в пораженной кости. Важным моментом является определение исходного состояния трабекулярных структур (возникновение и дальнейшее прогрессирование некротических процессов в кости). При сравнительном анализе показателей биохимических и иммунологических исследований отмечено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Известно, что остеобласты и остеокласты происходят из клеток — предшественников костного мозга, и процесс ремоделирования костной ткани контролируется остеогенными факторами роста и цитокинами, которые регулируют как возникновение, так и гибель остеоцитов. При этом продукция остеокластов, необходимых для ремоделирования, и недостаточная поставка остеобластов в участки репарации остеопорозных дефектов ткани являются основными патофизиологическими процессами при остеопении, обусловленной менопаузальными явлениями и возрастом. Остеопороз, вызванный избытком ГКС, также характеризуется дисбалансом между возникновением/гибелью костных клеток, он обусловлен замедлением остеобластогенеза в костном мозге и повышенной частотой возникновения апоптоза остеоцитов (Цурко В.В. и соавт., 1995; Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н., 1996; Певницкий Л.А., 1996; Никонорова М.Ф. и соавт., 1997).

Одним из основных механизмов, обуславливающих изменение активности иммунокомпетентных клеток при остеопорозе, являются нарушения системы медиаторов межклеточных взаимодействий. Была оценена продукция ИЛ-1 и ИЛ-2 — Т-лимфоцитами крови, преактивированных ФГА (фитогемагглютинином): у 75% больных с остеопорозом — гиперпродукция ИЛ-1, более выраженная при культивировании моноцитов в присутствии эндометастина, и сниженная продукция ИЛ-2. Наиболее высокое содержание ИЛ-1 отмечалось при высокой степени ревматологической активности, выраженном фиброзе, длительном течении болезни. Секреция ИЛ-2 слабо коррелирует с выраженностью деструкции в суставах. Влияние ИЛ-1 и ИЛ-2 *in vitro* на пролиферативную активность Т-лимфоцитов и изменение соотношения CD4/CD8-позитивных Т-лимфоцитов различно. Полученные результаты свидетельствуют о глубоких нарушениях в системе исследуемых медиаторов и их значении в развитии и течении остеопороза, его клинических проявлениях, поддержании хронического воспаления, триггерной роли в индукции апоптоза.

Вместе с тем, недостаточно изучен процесс апоптоза в остеобластах. Принято считать, что к моменту завершения функции образования кости остеобласты проходят одну из двух возможных стадий:

либо захватываются матрицей и переходят на стадию зрелых остеоцитов, либо остаются на поверхности формирующейся кости и выполняют функцию выстилающих клеток. В результате проведенного анализа гистореологии человеческой кости (Райхлин Н.Г., Смирнова Е.А., 1996) выяснилось, что 50–70% остеобластов, присутствовавших в начале процесса ремоделирования, в дальнейшем (после подсчета выстилающих клеток и зрелых остеоцитов) не обнаруживаются (Никонова М.Ф. и соавт., 1997). Некоторые авторы (Певницкий Л.А., 1996) предполагают, что пул «недостающих» остеобластов сформировался в результате процесса апоптоза и программируемая гибель клеток затрагивает остеобласты и их предшественников по аналогии с апоптозом при остеокластообразовании. При этом частота выявления апоптоза в сочетании со скоростью развития процесса остеобластогенеза определяет количество остеобластов в мультиклеточной зоне ремоделирования кости (Райц Л., 1997). На этапе ремоделирования апоптоз остеобластов обнаруживается как *in vitro*, так и *in vivo*. *In vitro* цитокины и TGF, являющийся супрессором конечных стадий остеобластогенеза (Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н., 1996), препятствуют апоптозу остеобластов. Это может свидетельствовать о том (Weinstein R.S. et al., 1998), что не только возникновение, но и программируемая гибель остеобластов и остеокластов находятся под контролем факторов, образующихся в микроокружении кости. Предполагается, что предостеобластные и антиапоптотические эффекты обусловлены увеличением выброса ингибитора циклин-зависимой киназы — p21 (Кулаков В.В. и соавт., 1997). Сравнительно недавно получено подтверждение индуцированного ГКС апоптоза остеобластов на клеточной линии SAMP-6 культуры костной ткани человека. Предполагается, что разрушительное влияние ГКС на кость обусловлено замедлением процесса остеобластогенеза и повышения частоты возникновения апоптоза остеобластов (Tokinson A. et al., 1997). В условиях *in vivo* также обнаружена достаточно высокая частота возникновения феномена поддержания необходимого для апоптоза количества остеобластов в процессе остеогенеза. Кроме того, зарегистрировано индуцированное снижение ГКС минеральной плотности костей скелета у мышей, связанное с торможением остеобластогенеза, высокой частотой возникновения апоптоза, а также прогрессирующим сокращением объема сетчатой и трабекулярной структуры кости, по сравнению с плацебо (Ярилин А.Н., 1997). По данным гистоморфологического анализа костей позвоночного столба у мышей выявлены трехкратное увеличение апоптоза остеобластов позвонков и программируемая гибель 28% зрелых остеоцитов в метафазах костей. Хотя в настоящее время функция остеоцитов мало изучена, известно, что они участвуют в выявлении микроповреждений костной ткани и в их восстановлении путем ремоделирования (Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., 1990). Вопросы регуляции апоптоза зрелых остеоцитов также практически не выяснены, особенно в отношении отдельных патогенетических форм остеопороза (Parfitt A.M., 1994; Маянский А.Н. и соавт., 1997). Однако следует помнить о случаях

повышения частоты апоптоза остеоцитов у женщин с гипострогией и о феномене постепенного отмирания остеоцитов с возрастом (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1997; Утешев Д.Б. и соавт., 1998).

Таким образом, скелет взрослого человека подвержен ремоделированию, при котором обновленная костная ткань замещает стареющую отдельными группами функционирующих остеокластов и остеобластов. Генез и частота апоптоза этих клеток имеют решающее значение в поддержании гомеостаза кости. Цитокины и остеогенные факторы роста, продуцируемые в микроокружении кости, оказывают значительное влияние на возникновение и гибель (апоптоз) костных клеток. Возраст изменения гормонального фона, обусловленный недостаточностью половых гормонов, и избыток ГКС воздействуют на скорость процесса ремоделирования костной ткани. Знание и учет роли апоптоза в патогенезе заболеваний костной ткани позволит в будущем более эффективно контролировать процесс остеопороза с помощью медикаментозных и немедикаментозных (в том числе лазерных) воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.** (1995) FAS/Apo-1 антиген-молекула, определяющая апоптоз. Гематология и трансфузиология, 6: 35–38.
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.** (1996) Программированная клеточная смерть (апоптоз): Обзор. Рос. онкол. журн., 1: 58–61.
- Бахов Н.И., Майчук Ю.Ф., Корнеев А.В.** (1997) Концепция апоптоза. Иммунология, 3: 62–64.
- Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г.** (1997) Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. Гематология и трансфузиология, 5: 4–9.
- Гордон И.** (1996) Сигналы для выживания и апоптоза в нормальных и относящихся к опухоли В-лимфоцитах. Эксперим. медицина и биология, 406 с.
- Капитонова М.Ю., Морозова З.Ч.** (1997) Запрограммированная гибель клеток покровного слоя хитиновой оболочки при некоторых воспалительных заболеваниях суставов. Материалы науч. конф.: Влияние антропогенных факторов на структурное состояние органов, тканей и клеток организма человека и животных. Казань, с. 57–58.
- Кетлинский С.А., Калинина Н.М.** (1995) Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология, 3: 30–44.
- Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н.** (1990) Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе. Иммунология, К5: 4–7.
- Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазим Г.М.** (1996) Физиологическая (запрограммированная) гибель клеток при гемопоэзе. Клин. лаб. диагностика, 1: 35–38.
- Кулаков В.В., Коробко А.Г., Пинегин Б.В.** (1997) Влияние некоторых цитокинов на цитостатическую и цитотоксическую функции нейтрофилов периферической крови человека. Иммунология, 3: 48–50.
- Лиля А.М.** (1992) Функциональная активность грануломоноцитопоза и моноцитов периферической крови у больных РА и реактивными артритами и методы их коррекции. В кн.: Сб. научн. тр. Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, СПб. с. 21.
- Лозовой В.П., Михеенко Т.В., Киселев С.В.** (1990) Состояние системы интерлейкина-1 и -2 у больных ревматоидным артритом. Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патофизиологических состояниях. Челябинск, с. 85.
- Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И.** (1997) Апоптоз: начало будущего. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2: 88–94.
- Мохорот Т.В., Корень М.С.** (1997) Остеопороз: методы коррекции. Мед. новости, 4: 11–19.
- Насонов Е.Л., Тилз Г.П.** (1996) Активация клеточного иммунитета при острой ревматической лихорадке: клиническое и патогенетическое значение. Вестн. Рос. АМН, 1: 41–44.

Никонорова М.Ф., Чагаева Е.В., Литвина М.Т. (1997) Апоптоз активированных лимфоцитов и подавление их пролиферативного ответа на митоген при контакте с эпителиальными клетками, происходящими из тимуса человека. *Иммунология*, 3: 9–12.

Никонорова М.Ф., Буланова Е.Г., Чагаева Е.Г., Балабанова Е.Г. (1997) Различная готовность к развитию апоптоза активированных Т-лимфоцитов в норме и при красной волчанке. *Иммунология*, 4: 21–24.

Новиков В.С., Циган В.Н. (1997) Физиологические аспекты апоптоза. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 4: 13–23.

Новожилова А.П., Плужников Н.Н., Новиков В.С., Булавин Д.В., Циган В.Н. (1996) Программированная клеточная гибель. СПб, Наука, с. 276.

Певницкий Л.А. (1996) Программированная гибель клеток и апоптоз: значение для развития и функционирования иммунной системы. *Вестн. Рос. АМН*, 6: 43–50.

Райхлин Н.Г., Смирнова Е.А. (1996) Апоптоз и его роль в механизмах регуляции роста опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью. *Арх. патологии*, 2: 3–8.

Райц Л. (1997) Революция в проблеме атеросклероза. *Международный журнал медицинской практики*, 3: 49–52.

Симбирцев А.С. (1993) Биология интерлейкина-1 человека в норме и при патологии. СПб, Рос. АМН, НИИ эксперим. медицины, с. 58.

Утешев Д.Б., Сергеев А.В., Утешев Б.С. (1998) Апоптоз: фармакологические аспекты. *Эксперим. и клин. фармакология*, 61(4): 57–65.

Цурко В.В., Иванова М.М., Токмачев Ю.К. (1995) Кортикостероидная терапия и асептические некрозы костей у больных ревматоидным артритом. *Терапевт. арх.*, 7: 71–74.

Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н. (1996) Апоптоз: Обзор. *Арх. патологии*, 5: 71–77.

Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. (1997) Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу. *Клин. лаб. диагностика*, 7: 31–35.

Шишкин Ю.В., Кадагидзе Э.Г. (1994) Козэкспрессия антигена CD34 ранних гемопоэтических предшественников и антигена FAS/APO 1(CD95), опосредующего апоптоз. *Эксперим. онкология*, 4–6: 343–347.

Ярилин А.А. (1996) Апоптоз и его место в иммунных процессах. *Иммунология*, 6: 10–23.

Ярилин А.Н. (1997) Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология*, 5: 7–14.

Abastado J.P. (1996) Apoptosis: differential and regulation death of cells. *Research in Immunology*, 147(7): 443–456.

Agarwal M.L., Oleinick N.L. (1992) Laser photodynamic therapy-mediated signal transduction and gene induction in apoptosis mammalian cells. *Photochem & Photobiol.*, 55: 76–77.

Ambrosio L., Trotta R., Vacca A., Santoni A. (1993) Transcriptional regulation of interleucine-2 gene expression by CD69-generated signals. *J. Immunology*, 23: 2993–2997.

Anares de B., Allen L., Mueller, Blum A., Weinstock J. (1997) Fas (cd32) is linked to apoptotic pathways in murine granulocyte precursors and mature eosinophils. *Blood*, 90(3): 1267–1274.

Arden E.M., Burger E.H., Nijweid P.J. (1994) Function of osteocytes in bone. *J. Cell Biochem.*, 55: 287–299.

Bellido T., Jilka R.L., Manolagas S.C. (1998) Gp 130/state 3 activation stimulates the transcription of the cyclin dependent kinase inhibitor p21 WAF1, CIP1 gene in osteoblasts: a prerequisite for the biologic effects of IL-6 type cytokines. *J. Biol. Chem.*, 273: 28890–28897.

Bonewald L. (1996) Transforming growth Factors. *Principles of Biology*. Academic Press, p. 647–659.

Bortner C.D., Oldenburg N.B., Cidlowski A. (1995) The role of DNA fragmentation in apoptosis. *Trends Cell Biol.*, 5: 21–26.

Chinnaiyan A.M., Tawant M. (1995) FADD, a Novel Death Domain-Containing Protein, interacts with the Death Domain of Fas and initiates apoptosis. *Cell*, 81(May 19): 505–512.

Frost H.M. (1994) In vivo osteocyte death. *J. Bone Joint Surg.*, 106(42): 138–143.

Gottlieb R.A., Buzkson K.O., Kloner R.A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J. Clin. Invest.*, 94: 1621–1628.

Hughes D.E., Dai A., Tiffer J.C. (1996) Estrogen promotes apoptosis in murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nature MEDICINE*, 2: 1132–1136.

Jilka R.L., Smith C., Manolagas S.C. (1997) Dexamethasone promotes apoptosis of osteoblast progenitors in murine bone marrow cultures: antagonism by IL-6 type cytokines. *J. Bone Miner. Res.*, 12(Si): 455–456.

Jilka R.L., Weinstein R.S., Bellido T. (1998) Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 793–802.

Lanza L., Scudeletti M., Puppo F. (1996) Prednisone increases apoptosis *in vivo* activated peripheral blood T-lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 103(3): 482–490.

Litton V.D., Moonga B.S., Dumpster D.W. (1996) Osteoclast demise in the rat. *Physiological versus degenerative all death*. *Exp. Physiol.*, 81: 251–260.

Manolagas S.C., Jilka R.L. (1995) Mechanisms of Disease: Bone marrow, cytokines and bone remodeling—Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 332: 305–311.

Matsumoto K., Schleimer R., Salto H. (1995) Induction of apoptosis in Human eosinophils by anti-Fas Antibody treatment *in vivo*. *Blood*, 86(4): 1437–1443.

Moretta A., Poggi A., Pende D., Tripodi G., Orengo A. (1991) CD69-mediated pathway of lymphocyte activation: Anti-Cd69 monoclonal antibodies trigger the cytolytic activity of different lymphoid effector cells with the exception of cytolytic T-lymphocytes expressing T-cells receptor α/β . *J. Exp. Med.*, 174(December): 1393–1398.

Parfitt A.M. (1994) Osteonal and Lemni-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J. Cell. Biochem.*, 55: 237–286.

Sharov R.G., Sabbab H.N., Shimoyama H. (1996) Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure. *Amer. J. Pathol.*, 148: 141–149.

Steller H. (1995) Mechanisms genes of cellular suicide. *Science*, 276: 1445–1449.

Tanaka M., Ito H., Adachi S. (1994) Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen mRNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 75: 426–433.

Thompson O.B. (1995) Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 267: 1456–1462.

Tokenon A., Reeve J., Shaw R. (1997) The death of osteocytes via apoptosis accompanies oestrogen withdrawal in human bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 3128–3135.

Valente M., Calabrese F., Angelini A. (1996) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and apoptosis. *Basic Appl. Myol.*, 6: 311–312.

Veda N., Shah S. (1994) Apoptosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 124: 169–177.

Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M. (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J. Clin. Invest.*, 101: 1942–1950.

АПОПТОЗ ТА ОСТЕОПОРОЗ

**Г.Ф. Клубова, Т.І. Гавриленко,
А.І. Дейкун, В.М. Залеський**

Резюме. Обрунтована причетність апоптозу до різноманітних процесів, що відбуваються в організмі людини як в нормі (формування органів і тканин в ембріогенезі, остеогенезі, антигенрозпізнавальній дії лімфоцитів), так і при різних патологічних станах. Наведені різні погляди на механізм дії апоптозу і остеогенезу.

Ключові слова: апоптоз, остеопороз, імуннокомпетентні клітини.

APOPTOSIS AND OSTEOPOROSIS

**A.F. Klubova, T.I. Gavrilenko,
A.I. Deykun, V.N. Zaleski**

Summary. This article present the literari review about apoptosis. The items discussed: conventional and modern representations about mechanisms pathogenetic value apoptosis and osteoporosis.

Key words: apoptosis, osteoporosis, immunocompetent cells.

Адрес для переписки:

Клубова Анна Федоровна
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН
Украины, отдел некоронарогенных заболеваний
и клинической ревматологии