

ПАС). В крупных биотехнологических центрах, оснащенных соответствующими иммунологическими и иммуногенетическими лабораториями, возможно проведение тестирования на наличие антител к 21-гидроксилазе, 17-гидроксилазе, P450c17, P450scs, ТПО, глутаматдекарбоксилазе и клеткам поджелудочной железы, ткани надпочечников, яичников, поверхностным клеткам желудка. Однако следует помнить, что отсутствие этих антител не исключает наличие патологии [3, 9, 11].

Лечение. Терапией первого выбора ПАС-I является заместительная гормональная терапия и коррекция электролитных нарушений. Для коррекции гипокальциемии при ГПТ применяют препараты кальция и витамина D. Компенсация гипокортицизма осуществляется с помощью подбора адекватных доз препаратов кортикостероидов. Для заместительной терапии гипотиреоза проводится терапия L-тироксин. Для лечения грибковой инфекции используется флюконазол и кетоконазол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенбарт Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. — М., 1999. — С. 946—954.
2. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 24. — С. 1088—1094.
3. Baker J. R. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 278, N 22. — P. 1931—1937.
4. Betterle C., Greggio N. A., Volpato M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1049—1055.
5. Betterle C., Dal Pra Ch., Mantero F., Zanchetta R. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 327—364.
6. Chen Q., Kukreja A., Maclaren N. K. // Endocrinology / Eds L. J. de Groot, J. L. Jameson. — 4-th Ed. — Philadelphia, 2001. — Vol. 1. — P. 587—599.
7. Davidson A., Diamond B. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 5. — P. 340—350.
8. Eisenbarth G., Verge C. // Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — 1998. — P. 1651—1659.
9. Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 20. — P. 2068—2079.
10. Schott M., Scherbaum W. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 10. — P. 1032—1033.
11. Soderbergh A., Myhre A. G., Ekwall O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 557—562.

Поступила 01.12.05

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-07:616.831-018-076.4

С. А. Шестакова¹, Р. П. Степанов², Г. А. Григоренко¹, Н. В. Федорова¹, Ю. Н. Тишкова¹ АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

¹Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Н. Н. Петрищев) и кафедра неврологии (зав. — акад. РАМН А. А. Скоромец) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, ²Отдел морфологии (зав. — член-корр. РАМН В. А. Отеллин) ГУ НИИЭМ РАМН, Санкт-Петербург

У крыс с сахарным диабетом (СД) исследовали состояние ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты (САЗ) и процессов липопероксидации в гомогенатах ткани головного мозга через 30, 60 и 90 сут после введения аллоксана. Обнаружено снижение буферной емкости САЗ: уменьшение активности супероксиддисмутазы (60-е и 90-е сутки СД), глутатионпероксидазы и антирадикальной активности (90-е сутки) и глутатионредуктазы (во все сроки СД). Это сопровождалось прогрессирующим усилением процессов липопероксидации (по уровню малонового диальдегида), достигшим максимальной выраженности на 90-е сутки течения СД. Проведенный одновременно ультраструктурный анализ ткани головного мозга выявил слабо выраженные окислительные повреждения всех клеточных элементов, которые усиливались к 90-м суткам СД. Наиболее выраженные изменения обнаружены в нейроглиальных клетках, особенно в астроцитах, по сравнению с нейронами и эндотелиоцитами микрососудов мозга.

Введение крысам с СД препарата альфа-липовой кислоты эспа-липона оказало выраженное положительное влияние на состояние компонентов САЗ, способствовало исчезновению активных проявлений патологических процессов в нейроглиальных клетках и нейронах и развитию в сохранившихся клетках компенсаторно-восстановительных процессов.

Ключевые слова: сахарный диабет, головной мозг, антиоксиданты, липопероксидация, цитопатология, альфа-липовая кислота.

The state of enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidative defense system (ADS) and lipid peroxidation was studied in the homogenates of the brain of rats with diabetes mellitus (DM) on days 30, 60, and 90 after administration of alloxan. There was a decrease in the buffer capacity of ADS: reductions in the activities of superoxide dismutase (on DM days 60 and 90), glutathione peroxidase and antiradical activity (on day 90) and glutathione reductase (in all periods of DM). This was followed by the progressive enhancement of lipid peroxidation processes, achieving the maximum magnitude on day 90 of DM (as estimated by the level of malonic dialdehyde). Concurrent brain tissue ultrastructural analysis revealed slightly pronounced oxidative lesions of all cell elements, which enhanced by day 90 of DM. The most marked changes were found in the neuroglial cells, in astrocytes in particular, as compared with cerebral microvascular neurons and endotheliocytes.

Administration of the α -lipoic acid agent espa-lipon to rats with DM produced a significant positive effect on the state of the ADS components, promoted the elimination of active manifestations of abnormal processes in the neuroglial cells and neurons and the development of compensatory and reducing processes.

Key words: diabetes mellitus, brain, antioxidants, lipid peroxidation, cytopathology, α -lipoic acid.

Окислительный стресс является одним из ключевых звеньев в патогенезе осложнений сахарного диабета (СД) [1, 9, 17]. В ткани головного мозга крыс с СД 1-го типа выявлено увеличение содержания продуктов липопероксидации (ЛП) и снижение активности некоторых ферментов системы антиоксидантной защиты (САЗ) [2, 13, 16], что предполагает нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса. Однако остаются неясными роль отдельных компонентов САЗ на этапах становления и прогрессирования неврологических осложнений СД, динамика и последовательность их изменений и связь со степенью выраженности и последовательностью развития окислительных повреждений в различных клеточных элементах ткани головного мозга. Решению этих вопросов могло бы способствовать использование корректирующего воздействия на САЗ альфа-липоевой кислотой (АЛК), успешно применяемой в лечении диабетической невропатии [1, 6, 17].

Задачами нашего исследования были: 1) изучение состояния ЛП, ферментативных компонентов САЗ — супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и неферментативного ее звена, определяемого по уровню антирадикальной активности (АРА) в ткани головного мозга крыс в сопоставлении с ультраструктурными изменениями в основных клеточных элементах и микрососудах ткани мозга в динамике течения СД; 2) определение влияния АЛК на состояние компонентов САЗ и структурные изменения в ткани головного мозга крыс с хроническим СД.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 70 нелинейных белых крысах-самцах массой 180–240 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. СД 1-го типа моделировали путем введения 5% раствора аллоксана в дозе 170 мг/кг подкожно. Тяжесть СД оценивали по уровню гликемии натощак с помощью глюкометра ("Глюкотренд", "Рош Диагностика", Швейцария), уровню глюкозурии (тест-полоски, "Lachema", Чехия) и по изменению массы тела животного. В опыт брали крыс с выраженными признаками СД через 30, 60 и 90 сут после введения аллоксана. Группе крыс с СД сроком 60 сут вводили раствор этилендиаминовой соли АЛК эспа-липона ("Эспарма", Германия) в дозе 100 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 1 мес. Группу сравнения составили животные с СД сроком 90 сут, не получавшие эспа-липона. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом, на холоде извлекали кусочки ткани из фронтопариетальных отделов мозга, из которых готовили 10% гомогенат на фосфатном буфере pH 7,8.

В полученных гомогенатах измеряли содержание малонового диальдегида (МДА) по методу [4] и выражали в наномолях МДА на 1 мг липидов. Об-

щие липиды определяли фосфорно-ванилиновым методом (наборы "Bio-latest", "Chemapol", Чехия). Активность ферментов в гомогенатах определяли спектрофотометрически: СОД — как описано в работе [5] и выражали в условных единицах на 1 мг белка; ГП — с использованием ГР по убыли NADPH в ходе реакции разложения перекиси водорода при $\lambda = 340$ нм; ГР — по убыли NADPH в реакции восстановления окисленного глутатиона [8] и выражали в микромолях NADPH за 1 мин на 1 мг белка. Белок определяли по методу Лоури. АРА в гомогенатах определяли методом [11].

Для электронно-микроскопического анализа кусочки ткани фиксировали в смеси Карновского и ультратонкие срезы просматривали с помощью электронного микроскопа JEM-100B. Статистическую обработку результатов осуществляли на компьютере IBC PC с использованием пакета прикладных программ Windows XP.

Результаты и их обсуждение

На 30-е сутки развития СД содержание МДА в гомогенатах мозга крыс было на 27% выше, чем у контрольных животных (в контроле — $0,89 \pm 0,050$; $p = 0,008$). В дальнейшем отмечался прогрессирующий рост уровня МДА, достигавший максимума на 90-е сутки СД, когда он в 1,9 раза превысил уровень МДА в контрольной группе ($p = 0,001$; рис. 1).

Активность СОД в гомогенатах мозга на 30-е сутки развития СД повысилась незначительно. Однако уже на 60-е сутки она снизилась по сравнению с таковой в контроле ($11,6 \pm 0,67$, в контроле — $12,1 \pm 0,81$; $p = 0,008$), а на 90-е сутки была в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,001$; см. рис. 1). Активность ГП в ранние сроки СД не отличалась от контрольных значений. Снижение

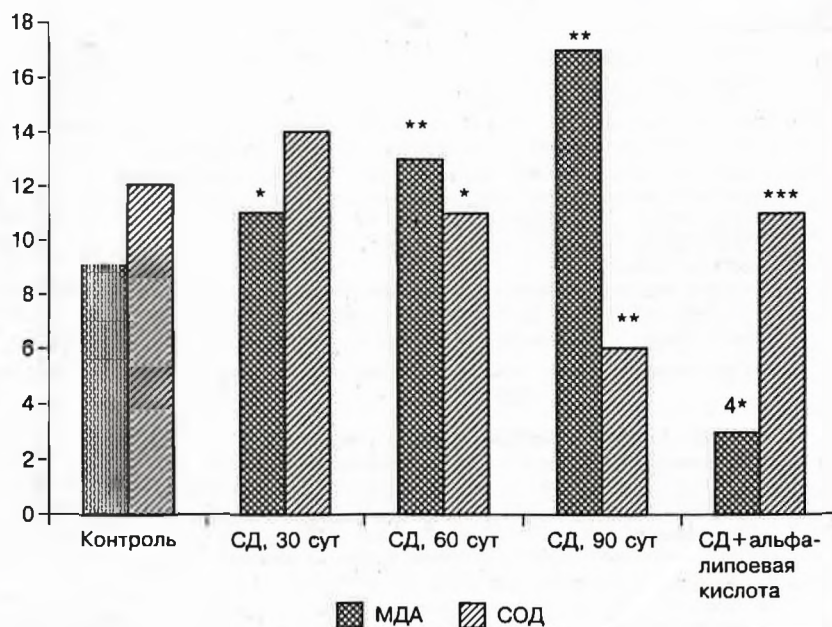


Рис. 1. Уровень МДА (в нмоль на 1 мг липидов · 10⁻¹) и активность СОД в динамике течения СД.

Одна звездочка — $p < 0,01$, две — $p < 0,001$ по сравнению с контролем; три — $p < 0,01$, четыре — $p < 0,001$ по сравнению с группой животных с СД на 90-е сутки.

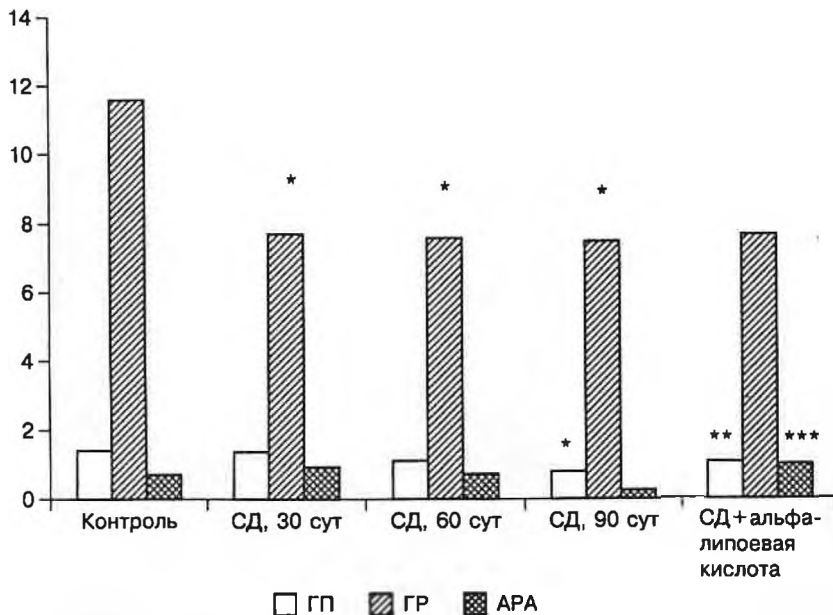


Рис. 2. Активность ГП, ГР и АРА в гомогенатах мозга крыс в динамике течения СД.

Одна звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; две — $p < 0,05$; три — $p < 0,01$ по сравнению с группами животных с СД на 90-е сутки.

активности ГП отмечено только на 90-е сутки заболевания ($0,83 \pm 0,07$, в контроле — $1,41 \pm 0,18$; $p = 0,035$; рис. 2). Активность ГР в ткани мозга была на 34% ниже, чем в контроле, уже на 30-е сутки СД (в контроле — $11,6 \pm 1,13$; $p = 0,031$), и это снижение сохранялось во все последующие сроки СД (см. рис. 2).

Состояние неферментативного звена (САЗ), определяемое по уровню общей АРА, в ткани мозга крыс на 30-е сутки СД характеризовалось некоторым повышением. На 60-е сутки СД величина АРА не отличалась от контрольных значений, а на 90-е сутки она снизилась в 2,6 раза по сравнению с контролем (в контроле — $0,74 \pm 0,22$; $p = 0,005$; см. рис. 2).

Введение крысам с СД сроком 60 сут эспа-липона оказало положительное воздействие на состояние САЗ в ткани мозга: активность СОД повысилась в 1,8 раза ($p = 0,006$), ГП — на 32% ($p = 0,024$), АРА — в 3,6 раза ($p = 0,008$) по сравнению с показателями у крыс, не получавших эспа-липона (см. рис. 1 и 2). Одновременно уровень МДА снизился в 2,7 раза по сравнению с контролем ($p = 0,001$; см. рис. 1).

Прогрессирующие по мере развития СД нарушения в САЗ коррелировали с параллельно нарастающими в ткани мозга структурными изменениями. Самые ранние и наиболее распространенные нарушения обнаружены в астроцитах в виде гипергидратации клеток и их отростков (рис. 3, б, в). Они затрагивали небольшую часть клеток и были выражены в разной степени — от преимущественно умеренного снижения оптической плотности цитоплазматического матрикса до отека набухания астроцитов с дисперсией, дегенерацией и элиминацией части цитоструктур (в том числе митохондрий), появлением в цитоплазме вакуолей, глыбчатых включений и миелиновых фигур. Гибнущие ас-

троциты встречались редко и в основном в более отдаленные сроки СД, подавляющая же часть клеток была не изменена. Астроциты и их отростки с признаками отека встречались в основном в периваскулярной зоне небольшой части капилляров в виде отдельных измененных локусов или сплошных циркулярных муфт. Их появление не коррелировало со структурными изменениями капилляров и эндотелия. В более удаленных от капилляров зонах ткани подобные изменения встречались реже и были выражены в меньшей степени.

Эндотелий микрососудов мозга не имел заметных повреждений, хотя изредка и преимущественно в отдаленные сроки СД встречались клетки с признаками отека или апоптоза. В этих условиях в их цитоплазме появлялись вакуоли, полиморфные глыбчатые включения или поврежденные митохондрии. У крыс с СД в отличие от контрольных животных в ткани неокортекса местами обнаруживались признаки перераспределения кровотока: отдельные капилляры со спавшимся, расширенным или редуцированным просветом и новообразованные капилляры малого диаметра.

Изменения олигодендроцитов были менее выраженными и связанными с небольшим увеличением оптической плотности цитоплазматического матрикса, редко — с выраженной конденсацией цитоплазмы, деструкцией митохондрий, вакуольным превращением канальцев эндоплазматического ретикулума, элементов комплекса Гольджи, перинуклеарной цистерны, с общей пикнотизацией клетки и ее ядра. В прилегающих зонах ткани при этом обнаруживались локусы дегенерации миелиновых оболочек аксонов (рис. 4, з).

Реже встречались и поврежденные нейроны с дегенерацией отдельных митохондрий, отеком набуханием цитоплазмы, появлением крупных вакуолей и липидных глобул. На поздних этапах течения СД появлялись редкие гибнущие нейроны (рис. 4, а, б, в). В значительной части нейронов, не имевших проявлений патологии, накапливалось повышенное количество гранул липофусцина (рис. 5, б).

Положительный эффект введения крысам с СД эспа-липона подтверждался нормализацией морфологической картины нервной ткани (рис. 3, г и рис. 5, в): существенно уменьшалась частота появления капилляров со спавшимся просветом, исчезали патологические изменения в нейронах и глиальных структурах, интенсифицировались компенсаторно-восстановительные процессы, заметные по увеличению в клетках содержания свободных рибосом, митохондрий и канальцев эндоплазматического ретикулума. Гибнущие клетки не обнаруживались, но в ткани длительно сохранялись пустоты, заполненные остатками клеточного детрита и по конфигурации соответствовавшие расположению погибших клеток и их отростков.

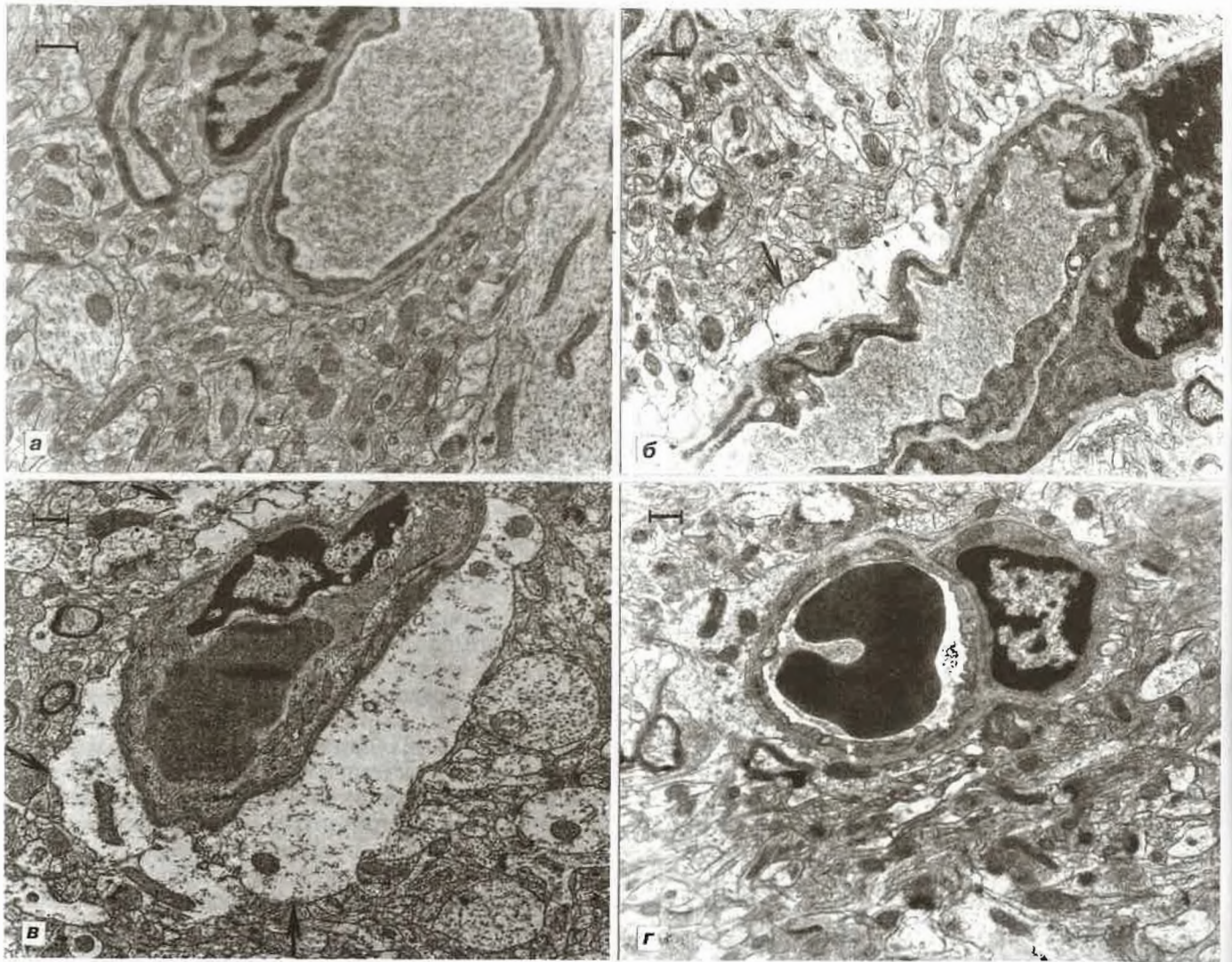


Рис. 3. Периваскулярные участки ткани неокортекса у контрольных крыс (а) и у животных с СД на 30-е сутки (б), 60-е сутки (в) и после введения эспа-липона (г).

Стрелки — отек астроцитов. Длина риски соответствует масштабу увеличения и равна 2 мкм

Данные о повышении образования МДА в ткани мозга крыс с СД, подтвержденные в работах [2, 13, 16], указывают на интенсификацию процессов ЛП, которая, судя по динамике изменений МДА, начинается рано и достигает в течение 3 мес двукратного увеличения по сравнению с контролем. Повышенная генерация активных форм кислорода (АФК), обеспечившая усиление процессов ЛП, облегчается тем, что индуцированные гипергликемией процессы гликирования белков, сопряженные с автоокислением, и связывание конечных продуктов гликирования (КПГ) с рецепторами [17] происходят в клетках нервной ткани с их особенностями химического состава, метаболизма и функционирования [3].

Существенным условием усиления процессов ЛП в ткани мозга являются изменения в САЗ. Как показало наше исследование, нарастание процессов ЛП сочетается со снижением буферной емкости САЗ, наиболее выраженным в поздние сроки течения СД за счет ферментативных и неферментативных ее компонентов. При этом доля их уча-

стия оказывается неравноценной, а последовательность вовлечения в формирование недостаточности САЗ — неодинаковой.

Активность СОД, которая является ключевым ферментом САЗ на раннем этапе образования свободных радикалов [3], после незначительного подъема, по-видимому, адаптивного характера в течение 3 мес снижается почти в 2 раза. Это снижение, вероятно, обусловлено инактивацией фермента из-за его гликирования и фрагментации [7] и ускоренным функциональным изнашиванием при избыточной генерации супероксидного радикала. В отличие от СОД уменьшение активности ГП происходит только на 90-е сутки СД, и, следовательно, его вклад в снижение возможностей САЗ существен на более поздних этапах СД. Поскольку в ткани мозга ГП содержится во всех клеточных органеллах, где осуществляет антиперекисную защиту, а действие каталазы ограничено ее локализацией в редких пероксисомах, снижение активности ГП должно вносить особенно большой вклад в развитие недостаточности САЗ. Уменьшение ее актив-

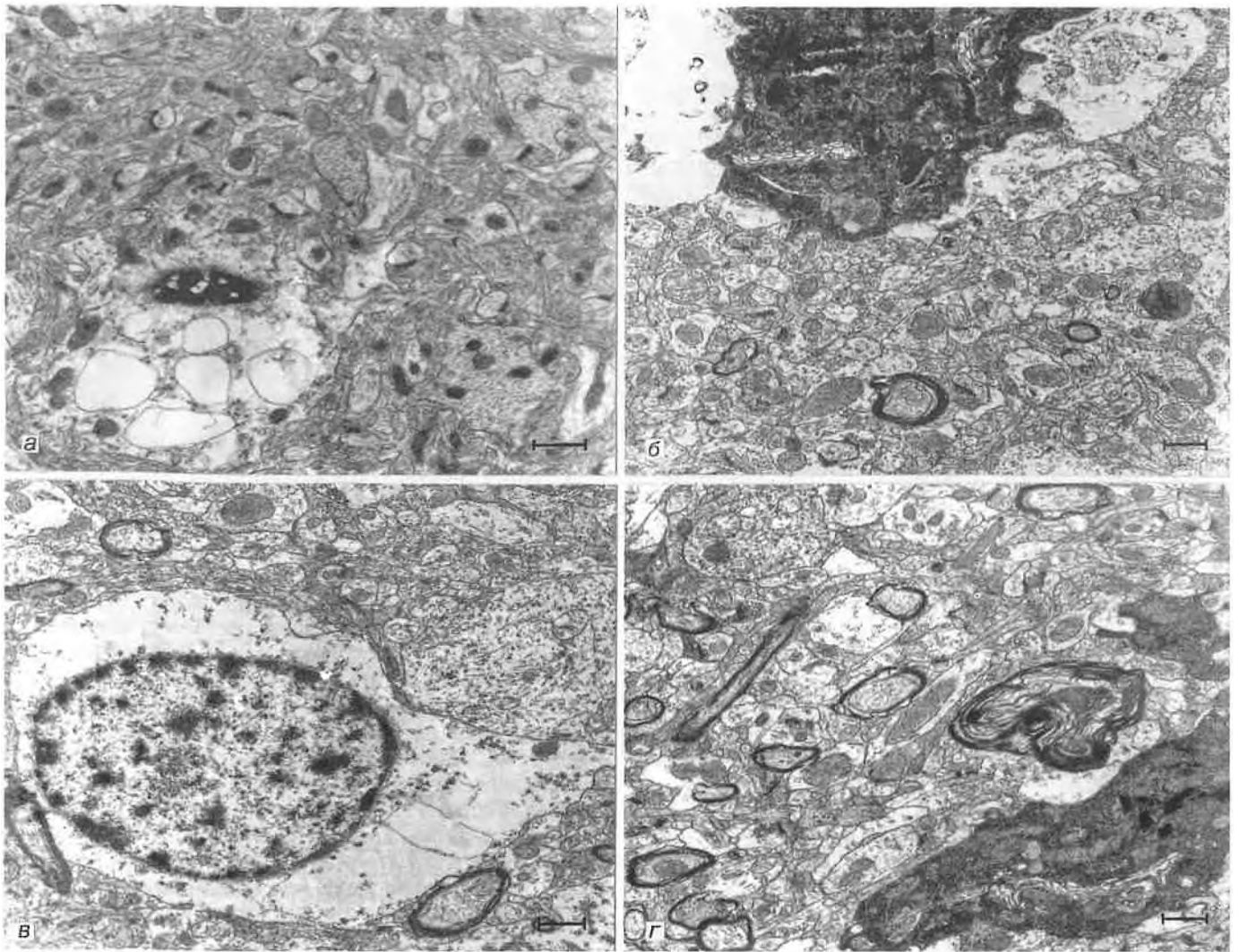


Рис. 4. Изменения в ткани неокортекса у крыс на 60-е сутки развития СД.

Вакуолярная дегенерация клеток (а), гибнущие нейроны (б, в), дегенерация миелиновой оболочки аксонов (г). Длина риски соответствует масштабу увеличения и равна 5 мкм.

ности, вероятно, обусловлено окислительной модификацией фермента в условиях некомпенсированного окислительного стресса. Кроме того, она может лимитироваться нарастающим дефицитом глутатиона, на что указывает согласованная динамика изменений активности ГП и ГР. Уже на 30-е сутки СД активность ГР снижалась, опережая изменения ГП, что свидетельствует о торможении регенерации глутатиона. Снижение активности ГР, положительно коррелирующее с уменьшением содержания восстановленного глутатиона в ткани мозга, обнаружено у крыс со стрептозоциновым диабетом [16]. Регенерация глутатиона лимитируется и дефицитом NADPH из-за усиления его расхода при активизации полиолового пути метаболизма глюкозы при СД [17]. В уменьшение буферной емкости САЗ в поздние сроки СД еще более весомый вклад вносит падение АРА.

Таким образом, в развитие патологических процессов ткани головного мозга при СД согласованно вовлекаются разные компоненты САЗ. При этом они последовательно подвергаются деградации и истощению, что приводит к прогрессированию дефицита резервных возможностей САЗ и привносит

в динамику формирования ее недостаточности эффект взаимоусиливающего влияния, а не просто суммации. Соответственно в ткани мозга наблюдаются прогрессирующие проявления окислительного стресса с рядом структурных нарушений.

Морфологические признаки цитопатологии в неокортексе заметны уже на ранних этапах развития СД, но более серьезные деструктивные нарушения появляются относительно поздно (через 60–90 сут). Изменения возникают во всех клеточных элементах ткани мозга, но неравномерно в разных локусах, в неодинаковой степени и в разной последовательности, что требует объяснения.

При СД астроциты находятся в более неблагоприятных условиях, чем нейроны. Хотя они более устойчивы к окислительному стрессу, которому противостоят за счет высокого содержания глутатиона [10], рост генерации АФК в них приводит к быстро формирующемуся дефициту компонентов САЗ. Ситуация осложняется развитием в астроцитах дефицита энергии, обусловленного нарушением инсулинзависимого транспорта глюкозы, в отличие от нейронов, транспорт глюкозы в которых не зависит от инсулина [14]. Кроме того, окисли-

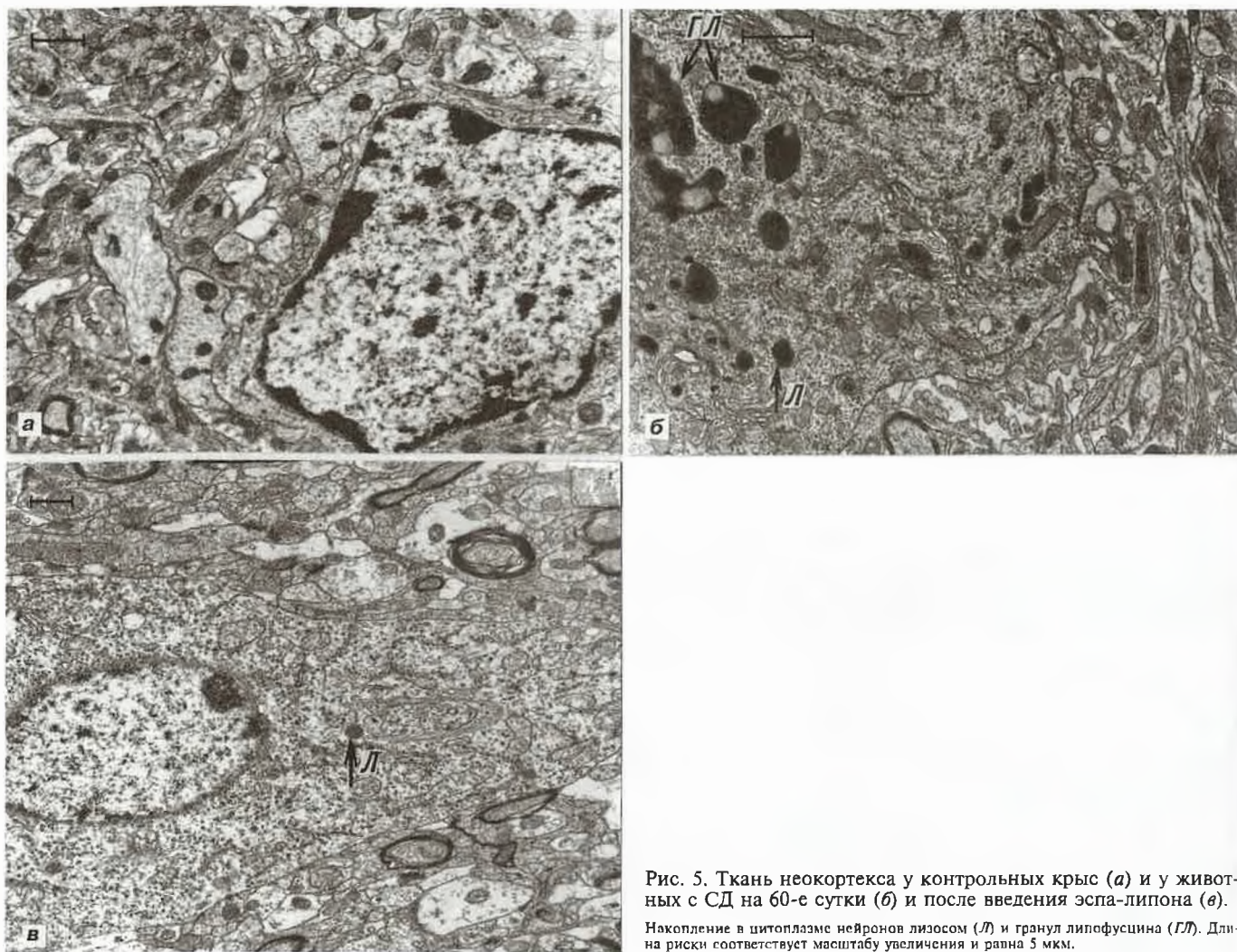


Рис. 5. Ткань неокортекса у контрольных крыс (а) и у животных с СД на 60-е сутки (б) и после введения эспа-липона (в).

Накопление в цитоплазме нейронов лизосом (Л) и гранул липофуцина (ГЛ). Длина риски соответствует масштабу увеличения и равна 5 мкм.

тельная модификация Na/K-АТФазы наряду с энергодифицитом вызывает ионный дисбаланс и гипергидратацию клеток. При этом часть астроцитов остается неповрежденной, несмотря на общее снижение буферной емкости САЗ. Энергодифицит лимитирует их биосинтетическую активность — образование ферментов САЗ, трофогенов и внутриклеточную репарацию структурных дефектов, вызванных гипероксидацией. Все это ведет к снижению резистентности астроцитов и ухудшению их нейропротективной функции, в том числе к ограничению доставки глутатиона.

В нейронах и олигодендроцитах реализация процессов цитопатологии запаздывает, вероятно, до критического уровня усиления окислительного стресса. Достижение этого уровня в отдельных клетках, видимо, устойчиво изменяет их окислительно-восстановительный потенциал, что активизирует факторы транскрипции (FT κВ) и запускает механизмы апоптоза. Появление его признаков в нейронах и олигодендроцитах учащается именно в отдаленные сроки СД, когда уменьшается эффективность САЗ ткани, особенно за счет снижения уровня низкомолекулярных компонентов. Одновременно наблюдаются признаки некроза клеток. Однако гибель клеток отмечается редко. Более распространены изменения, связанные с частичным

повреждением клеточных структур, в том числе цитомембран, и с накоплением в цитоплазме миелиновых фигур и липофуциновых гранул. Содержание последних в нейронах значительно превышает таковое у одновозрастных контрольных крыс, на что указывали авторы работ [12, 18, 19] при анализе изменений в различных отделах нервной системы при СД.

Необходимо отметить, что структурные изменения клеток одного типа варьируют в различных участках ткани. Так, измененные астроциты локализуются преимущественно около капилляров, что, по-видимому, обусловлено воздействием дополнительных факторов — ишемии (гипоксии) и реперфузии, возникающих в отдельных участках микроциркуляторного русла и усиливающих и ускоряющих развитие окислительного стресса. Это подтверждается наличием капилляров, диаметр просвета которых подвержен резким изменениям, вероятно, вследствие различного функционального состояния приводящего сосудистого звена регионального кровообращения. Механизмы дисфункции приводящих сосудов связывают с образованием в структурах их стенок КПГ, способствующих усилению генерации АФК и процессов ЛП [15], что приводит к нарушению продукции эндотелиальных факторов, регулирующих тонус сосудов и гемостаз [17].

Полученные результаты показывают, что изменения в клетках глии и нейронах не совпадают топографически с появлением признаков повреждения в эндотелии капилляров — событием редким и слабовыраженным. Возможно, это связано с лучшим по сравнению с астроцитами состоянием его энергообеспечения, вследствие инсулинонезависимого механизма транспорта глюкозы. Несмотря на подобный механизм транспорта глюкозы в нейронах, повреждения в них выражены значительно больше, что может быть обусловлено лишением их поддержки поврежденных при оксидативном стрессе астроцитов.

Относительно позднее появление серьезных структурных поражений клеток ткани мозга при СД, очевидно, обеспечивается длительной сохранностью эффективных механизмов компенсации и репарации возникающих внутриклеточных дефектов. Наиболее заметны эти проявления в отдаленные сроки СД, когда структурные повреждения наиболее значительны и проявляются увеличением численного содержания в неповрежденных клетках аутофагосом, рибосом, элементов эндоплазматической сети, митохондрий и укрупнением последних. Подобные преобразования особенно усиливаются при длительном введении крысам с СД эспа-липона наряду с полной ликвидацией активных деструктивных изменений в ткани мозга. Следует отметить также эффект эспа-липона, связанный с предотвращением нарушений кровотока в микроциркуляторном русле мозга. Эти результаты коррелируют с положительным влиянием эспа-липона на состояние САЗ (повысилась, хотя и не достигла контрольного уровня, активность СОД, ГП и АРА) и на процессы ЛП и свидетельствуют о корригирующем его действии на окислительный стресс в ткани мозга.

Выводы

1. У крыс с СД в динамике его течения (30—90 сут) отмечено прогрессирующее снижение буферной емкости САЗ за счет ферментативных и неферментативных ее компонентов, что сопровождается усиливающейся интенсификацией процессов ЛП. Наиболее ранние изменения антиоксидантной системы связаны со снижением активности ГР. Максимальное уменьшение буферной емкости САЗ в более поздние сроки заболевания обусловлено снижением активности также СОД и ГП, а также неферментативных компонентов.

2. Отмечены патологические изменения некоторых клеточных элементов ткани мозга у крыс с СД,

диабетом, обусловленные окислительным стрессом. Однако они распределены неравномерно, возникают несинхронно и выражены в разной степени в нейронах и в клетках нейроглии.

3. Деструктивные изменения, обнаруженные в сосудах эндотелиоцитах, и изменения в элементах окружающей нервной ткани несинхронны. Это позволяет предполагать, что повреждения нейронов не связаны с деструктивными изменениями в капиллярном эндотелии, а в существенной степени зависят от изменений в астроцитах.

4. Введение крысам с СД эспа-липона улучшает состояние САЗ в ткани мозга, что сопровождается исчезновением активных проявлений патологических процессов в клетках нейроглии и нейронах и усилением компенсаторно-восстановительных процессов в сохранившихся клетках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М. // Журн. неврол. психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57—64.
2. Баранцевич Е. Р., Скоромец А. А., Мельникова Е. В., Шляхто Е. В. // Материалы Международного симпозиума "Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии и неврологии". — СПб., 1998. — С. 25—29.
3. Болдырев А. А. // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 21—34.
4. Гаверилова В. Б., Гаверилова А. Р., Мажуль Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118—122.
5. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Н. В. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88—91.
6. Строчков И. А., Манухина Е. Б., Бахтина Л. Ю. и др. // Бюл. эксп. биол. — 2000. — Т. 130, № 10. — С. 437—441.
7. Adachi T., Ohta H., Hirano K. et al. // Biochem. J. — 1991. — Vol. 279. — P. 263—267.
8. Beutler E. Red Cell Metabolism. — New York; London, 1975.
9. Cameron N. E., Eaton S. E. M., Cotter M. A., Tesfaye S. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1973—1988.
10. Drukarch B., Schepens E., Yongeneelen C. A. M. // Brain Res. — 1997. — Vol. 770. — P. 123—130.
11. Glavind J. // Acta Chem. Scand. — 1963. — Vol. 17, N 13. — P. 1635—1640.
12. Jackson J. J., Nisenbaum L. K., Leander J. D. // Soc. Neurosci. — 1997. — Vol. 23, pt I. — P. 326.
13. Kumar J. S., Menon V. P. // Metabolism. — 1993. — Vol. 65, N 11. — P. 1435—1439.
14. Masters B. A., Ihmer J., Judkins J. H. et al. // Brain Res. — 1987. — Vol. 417. — P. 247—256.
15. Mooradian A. D., Smith T. L. // Neurosci. Lett. — 1992. — Vol. 145. — P. 145—148.
16. Mukherjee B., Mukherjee J. R., Chatterjee M. // Immunol. Cell Biol. — 1994. — Vol. 72, N 2. — P. 109—114.
17. Rosen P., Nawroth P. P. et al. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2001. — Vol. 17. — P. 189—212.
18. Sasuki J. L., Low K. A. // Acta Neuropathol. (Berl.). — 1997. — Bd 93. — S. 118—127.
19. Sugaya J., Sugimoto H., Mogi N. et al. // Soc. Neurosci. — 1997. — Vol. 23, pt I. — P. 325.

Поступила 21.06.05