

© Ю. А. ПАНКОВ, 2000

УДК 612.018.2

Ю. А. Панков

НОВЫЕ СИСТЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ СИГНАЛОВ В МЕХАНИЗМАХ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В своей научно-исследовательской деятельности Николай Алексеевич Юдаев большое внимание уделял изучению механизмов биологического действия гормонов. Ему чрезвычайно нравился постулат о том, что гормоны регулируют экспрессию генов. Большой интерес к данной проблеме предопределил выбор темы настоящей лекции на научных чтениях, посвященных его памяти. Предлагаемая публикация посвящена рассмотрению новых данных о внутриклеточной трансдукции сигналов ряда гормонов, таких как гормон роста (ГР), пролактин и других белковых гормонов, проявляющих сходный механизм биологического действия. Хорошо известно, что ГР и пролактин являются гормонами гипофиза, но далеко не все знают, что они могут секретироваться также другими тканями и имеют прямое отношение к регуляции иммунных процессов.

ГР и пролактин

Рецепторы ГР и пролактина были открыты и изучены значительно позже рецепторов большинства других гормонов. В 1987 г. было проведено секвенирование кДНК рецептора ГР кролика [42], а через 2 года была изучена структура гена рецептора ГР человека. Молекула рецептора состоит из 620 аминокислотных остатков (а. о.). Его ген картирован на длинном плече хромосомы 5 [7], имеет протяженность 87 тыс. пар оснований и содержит 10 экзонов. Экзоны 2—7 кодируют экстраклеточный домен, экзон 8 — трансмембранный домен и экзоны 9 и 10 — внутриклеточный домен. После связывания ГР происходит димеризация рецептора, которая предшествует трансдукции гормонального сигнала [19]. Важными компонентами внутриклеточного переноса сигнала ГР являются киназы Януса (Janus kinase — JAK) и белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (signal transducer and activator of transcription — STAT).

Сходный механизм действия проявляет также рецептор пролактина. Он так же, как и рецептор ГР, кодируется у человека одним геном, локализованным на той же хромосоме 5 проксимально к гену рецептора ГР [10]. Эти белки относятся к семейству гематопоэтических рецепторов, которые, кроме ГР и пролактина, являются также проводниками биологического действия цитокинов и некоторых ростовых факторов. Рецепторы этого семейства связывают белки-лиганды, обогащенные α -спиральными структурами (helix bundle peptide — НВР) [33]. Общей характеристикой экстраклеточных доменов большей части таких рецепторов является наличие 4 пар остатков цистеина и последовательности Тгр—

Ser—X—Tgr—Ser, которая необходима для формирования кармана, связывающего лиганд у большинства исследованных рецепторов. Богатый пролинами участок, располагающийся вблизи трансмембранного домена, необходим для проведения сигналов всех исследованных лигандов [24]. В результате альтернативного сплайсинга синтезируется несколько вариантов рецепторов ГР и пролактина, из которых только рецепторы с длинным внутриклеточным доменом являются проводниками гормонального сигнала. Более короткие рецепторы также связывают гормоны, но остаются в растворенном состоянии и неспособны проводить сигналы ГР и пролактина. Множественные формы рецепторов и особенно регуляции экспрессии генов рецепторов в разных тканях более подробно обсуждаются в обзоре Рубцова [1].

Действующие сигналы ГР и пролактина проводятся внутрь клетки с участием цитоплазматической тирозинкиназы (JAK), которая обычно тесно связана с внутриклеточным доменом рецептора. Такой механизм впервые был описан для рецепторов α -и γ -интерферонов [21]. JAK являются трансдукторами сигнала большей части рецепторов интерферонов. Одна из тирозинкиназ, JAK2, активируется рецептором пролактина. Связывание пролактина с рецептором вызывает фосфорилирование JAK2, которая в свою очередь индуцирует фосфорилирование дистального участка внутриклеточного домена рецептора [11]. Активированная JAK2 фосфорилирует также другие белки, в том числе белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). После фосфорилирования эти белки проникают в ядро и активируют экспрессию генов. Известно, что STAT1 и STAT5 активируются пролактином [31].

Включение рецепторов ГР и пролактина в семейство рецепторов гематопоэтических цитокинов, к которым относятся эритропоэтин, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов и макрофагов, и некоторые интерлейкины, подводит теоретическую базу под полученные ранее данные о значительной активности ГР и пролактина как гематопоэтических цитокинов [33].

Поскольку механизм действия с участием JAK-киназ и STAT-белков впервые был описан для интерферонов — регуляторов иммунной системы и, таким образом, по механизму биологического действия ГР, пролактин и интерфероны оказались родственными гормонами, возникал естественный вопрос, не могут ли ГР и пролактин, так же как интерферон, быть регуляторами иммунных процессов.

В настоящей статье представлены конкретные научные данные, которые на 100% подтверждают такую точку зрения. Как оказалось, ГР и пролактин играют важную роль в регуляции иммунитета. Еще в 1930 г. Smith показал, что после удаления передней доли гипофиза почти немедленно начинается регрессия тимуса [60]. На основании современных данных можно сказать, что решающую роль в этом процессе играет дефицит двух гормонов гипофиза: ГР и пролактин. После гипофизэктомии в крови животных снижается количество лейкоцитов [25], а сниженная реакция антител на антиген у гипофизэктомизированных крыс возрастает после введения им пролактина и ГР [8].

В последнее время накапливается все больше данных, которые показывают, что ГР и пролактин секретируются не только гипофизом. В 1991 г. Nagy и Berczi [46] впервые обнаружили, что после удаления гипофиза содержание пролактина в крови не снижается до нуля, и гипофизэктомизированные самки крыс сохраняют примерно 10–20% лактогенной активности в сыворотке по сравнению с неоперированными животными. Через 2 мес лактогенная активность в крови постепенно увеличивается до 50% от контроля. Нейтрализация пролактина с использованием антисыворотки к гормону значительно снижала лактогенную активность в крови гипофизэктомизированных крыс и приводила к ряду иммунологических нарушений, заканчивавшихся смертью животных при явных признаках иммунодефицита. Эти данные показывали, что пролактин необходим для нормального функционирования иммунной системы.

Пролактин достаточно активно синтезируется и секретируется органами иммунной системы. мРНК пролактина определяется в лимфоцитах всеми современными методами, такими как нозерн-блоттинг и обратнотранскриптазная полимеразная цепная реакция, и, следовательно, ген пролактина экспрессируется в лимфоцитах. В отличие от гипофиза транскрипт гена пролактина в иммунных тканях имеет более протяженную 5'-нетранслируемую область по сравнению с транскриптом в гипофизе, но кодирует одинаковую структуру гормона [66].

Ген рецептора пролактина также экспрессируется во многих лимфоидных тканях, причем в тимусе он экспрессируется достаточно эффективно сразу после рождения, а в селезенке его экспрессия постепенно нарастает с возрастом [32]. Следовательно, многие органы иммунной системы являются органами-мишенями пролактина. Пролактин тормозит снижение иммунной функции с возрастом, препятствует иммуносупрессивному действию циклоsporина, стимулирует биосинтез гормонов тимуса [20] и активирует продукцию антител лимфоцитами человека [40].

Ген ГР также экспрессируется в лимфоцитах, в которых обнаруживается мРНК ГР [65], и ГР оказывает регулирующее воздействие на эти клетки, так как антисмысловые олионуклеотиды (анти-мРНК ГР) подавляют пролиферацию лимфоцитов [64]. Эти данные показывают, что для эффективной регуляции иммунных процессов необходим не гипофизарный ГР, а ГР, продуцируемый самими лимфоидными клетками. В соответствии с этим положением исследования с использованием обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции показывают, что ген ГР экспрессируется в селезенке, лимфатических узлах, тимусе и других тканях иммунной системы [67].

Как известно, специфическим для гипофиза фактором транскрипции является Pit-1, который эффективно стимулирует экспрессию генов ГР и пролактина. Белок с аминокислотной последовательностью Pit-1, состоящий из 291 а.о., в большом количестве присутствует в ядрах клеток гипофиза, таких как соматотрофы, лактотрофы и тиреотрофы, и стимулирует их дифференцировку. Все нуклеотидные последовательности, с которыми взаимодействует Pit-1, обогащены А и Т и содержат характерную последовательность TATNCAT, где N — любой нуклеотидный остаток.

В лимфоидных тканях также обнаружено присутствие фактора транскрипции Pit-1, и совпадение локализации Pit-1 с данными определения ГР подтверждает предположение об участии Pit-1 в регуляции биосинтеза ГР не только в гипофизе, но и в селезенке, костном мозге и тимусе [23]. Pit-1 экспрессируется в нейтрофилах человека, но не экспрессируется в эозинофилах [37]. При этом в нейтрофилах в результате альтернативного сплайсинга синтезируется Pit-1b-вариант, который отличается от Pit-1a большей молекулярной массой и содержит дополнительную вставку из 26 а.о. в активирующем домене белка. Он стимулирует экспрессию только гена ГР в лимфоидных тканях, но не влияет на экспрессию в них гена пролактина. В отличие от Pit-1b Pit-1a стимулирует экспрессию как гена ГР, так и гена пролактина в гипофизе.

Ген рецептора ГР, так же как ген рецептора пролактина, экспрессируется в тканях иммунной системы. Он обнаруживается в большом количестве в В-лимфоцитах и моноцитах и в меньшей степени в Т-лимфоцитах [51]. Клонирование и секвенирование рецептора ГР из лимфоцитов показало его идентичность с рецепторами ГР из печени [44]. Способность ГР подавлять инволюцию тимуса была показана на собаках [30, 45]. Продолжительная инфузия ГР гипофизэктомизированным крысам также стимулировала рост лимфоидной ткани [16]. Аналогичные результаты получены на обезьянах при создании у них депо ГР, которое поддерживало высокое содержание гормона в крови в течение длительного периода времени [35]. Вместе с тем у детей с недостаточной секрецией гипофизарного ГР не выявлено серьезных нарушений функционирования иммунной системы [6]. Обнаруженное расхождение с результатами экспериментальных исследований на крысах может объясняться более активной локальной продукцией ГР в иммунной системе человека по сравнению с крысами. Выдвинутое объяснение выглядит обоснованным, если учесть, что у крыс содержание циркулирующего в крови ГР в 10 раз выше, чем у человека, и поэтому местная продукция гормона у крыс может быть менее важной для поддержания нормального функционирования иммунной системы, чем у человека. Другим подтверждением выдвинутой гипотезы может быть наблюдение на детях с синдромом Ларона. У таких детей не функционирует рецептор ГР, и поэтому соматотропин лишен способности проявлять свое действие, в том числе и на иммунную систему. У них иногда наблюдается высокая смертность, возможно, вызванная нарушением иммунитета [56], вследствие неспособности локального ГР оказывать действие на иммунные ткани из-за отсутствия в них рецептора ГР.

Инсулиноподобный ростовой фактор I (ИРФ I)

В 1957 г. была сформулирована гипотеза о том, что проводником биологического действия ГР является циркулирующий в крови "сульфирующий фактор" [57], содержание которого увеличивается под влиянием ГР. Через несколько лет в крови людей была обнаружена инсулиноподобная активность, которая не подавлялась антителами к инсулину (nonsuppressible insulin-like activity) [28]. Позднее проводники биологического действия ГР стали называть соматомединами [22]. Очистка и исследование веществ, определяющих не подавляемую антителами инсулиноподобную активность крови, закончились выделением двух пептидов и установлением их аминокислотных последовательностей [54, 55]. Они проявили высокую гомологию с проинсулином и были названы инсулиноподобными ростовыми факторами I и II. Параллельные исследования некоторых соматомединов показали их полную идентичность с ИРФ I, и было обнаружено, что ИРФ I способен стимулировать рост гипопизектомизированных крыс [58], что подтверждало представление об ИРФ I как о проводнике биологического действия гипопизарного ГР, т. е. о соматомедине. Однако впоследствии были выявлены заметные различия в действиях ГР и ИРФ I [59] и показано существование прямого действия ГР на ткани без участия ИРФ I. Тем не менее ГР стимулирует экспрессию гена ИРФ I в печени и жировой ткани [13]. ГР увеличивает также образование мРНК ИРФ I в тимусе [27], хотя и в меньшей степени, чем в других органах.

Интересно, что не только ГР, но и ИРФ I принимает участие в регуляции иммунных процессов. В физиологических концентрациях ИРФ I оказывает прямое регулирующее воздействие на гемопоэз, в особенности лимфопоэз и функционирование иммунной системы [14]. Лимфоидные ткани способны осуществлять локальную продукцию ИРФ I. Последний в большом количестве секретируется макрофагами и в меньшей степени — периферическими лимфоцитами [4, 48]. Стволовые клетки костного мозга также синтезируют ИРФ I [3], и его синтез и секреция стимулируются ГР [68]. Синтез ИРФ I лимфоидными тканями, в частности макрофагами, активируется также цитокинами, отличающимися от ГР: фактором некроза опухоли α и колониестимулирующими факторами [5, 47].

Ген рецептора ИРФ I экспрессируется в лимфоцитах. Наличие рецептора ИРФ I показано в большинстве моноцитов и В-лимфоцитов, но только у 20% Т-лимфоцитов [62]. Однако имеются определенные расхождения в результатах исследований разных авторов и, по данным других исследователей, большое количество рецептора ИРФ I определяется на моноцитах, природных киллерах, клетках CD4⁺, в меньшей степени — CD8⁺ и относительно мало в В-лимфоцитах [38]. Синтез рецептора ИРФ I в перечисленных тканях и клетках показывает, что они способны воспринимать действие ИРФ I. Трансдукция сигнала с участием рецептора ИРФ I в тимоцитах и Т-лимфоцитах человека происходит так же, как и в других тканях, путем фосфорилирования субстрата I инсулинового рецептора (IRS-1) и его ассоциации с фосфоинозитол-3-киназой [39].

В настоящее время наиболее полно изучено действие ИРФ I на В-лимфоциты, где он стимулирует

дифференцировку и переход про-В- в пре-В-клетки [41] и в синергизме с ИЛ-7 активирует пролиферацию В-клеток [29]. У крыс и мышей масса лимфоидной ткани возрастает при введении ИРФ I [36]. Увеличение лимфоидных органов происходит также у детей, резистентных к действию ГР, после продолжительного введения им ИРФ I [13], а введение животным ИРФ I увеличивает число и функциональную активность лимфоцитов [15].

Интересные результаты получены при исследовании действия ИРФ I на диабетических мышей. Поскольку инсулинзависимый диабет является аутоиммунным заболеванием, то можно было ожидать, что ИРФ I будет усугублять течение заболевания. Однако выяснилось, что ИРФ I проявляет скорее протективное, чем ухудшающее действие на развитие диабета типа 1 у генетически предрасположенных к этому заболеванию мышей линии NOD [9]. Таким образом, 3 известных гормона (пролактин, ГР и ИРФ I) являются эффективными регуляторами иммунной системы.

В свете представленных данных можно с уверенностью сказать, что, если бы пролактин, ГР и ИРФ I были открыты недавно, а не десятки лет назад, они, несомненно, были бы названы цитокинами, ростовыми факторами или интерферонами. Поэтому правильнее было бы сказать, что все известные цитокины, ростовые и другие регуляторные факторы, включая интерфероны, являются гормонами, поскольку никаких различий в молекулярных механизмах биологического действия между этими веществами нет, и все они рассматриваются и изучаются в рамках науки эндокринологии (гормонологии). Хотя в научной литературе они получили разные названия, нет ничего удивительного в том, что специалисты воспринимают и рассматривают их как гормоны, осуществляющие регуляцию жизненных процессов, включая и регуляцию иммунных процессов, эндокринным, паракринным, аутокринным, интракринным и нейрокринным способами.

Необходимо остановиться на некоторых новых данных, полученных недавно при изучении ИРФ I и особенно белков, связывающих ИРФ в сыворотке. От инсулина ИРФ I отличается тем, что он активно связывается по крайней мере десятью различными растворимыми белками, названными белками, связывающими ИРФ I (БСИРФ). Они не проявляют заметной гомологии с рецептором ИРФ и рецептором инсулина [34] и секретируются в кровь многими тканями и клетками [14, 34]. Все БСИРФ в различной степени снижают биологические эффекты ИРФ. Однако для большинства из них показано также потенцирующее действие на активность ИРФ *in vitro* [52]. Поэтому БСИРФ скорее следует рассматривать как модуляторы физиологической функции ИРФ I. Большая часть ИРФ в крови связана с БСИРФ3. Этот комплекс долго сохраняется в циркуляции и создает доступный резерв ИРФ [34]. В противоположность этому концентрация БСИРФ1 в крови меняется очень быстро, и путем связывания ИРФ БСИРФ1 вызывает быструю инактивацию ИРФ [18].

Неожиданные результаты были получены при дальнейшем изучении БСИРФ3 — самого крупномолекулярного и преобладающего БСИРФ в крови. БСИРФ3 сохранял способность подавлять пролиферацию и рост тканей, даже когда он был лишен возможности связываться с ИРФ. Он ингибировал

рост клеточной линии фибробластов, в которых был разрушен рецептор ИРФ I [53]. Таким образом, БСИРФ мог проявлять свое биологическое действие самостоятельно, без участия ИРФ I. Специальными исследованиями показано связывание БСИРФ3 с поверхностными мембранами клеток, которое коррелировало с вызываемым им подавлением роста и пролиферации, и оба эти эффекта ингибировались ИРФ I. Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что для проявления биологического действия БСИРФ3 должен предварительно связываться со специфическим рецептором на поверхности клеток и, следовательно, может рассматриваться как гормон — ингибитор роста и антагонист ИРФ I. Последнее наблюдение может быть уникальным примером сложности механизмов гормональной регуляции, когда 2 гормона с противоположным действием (БСИРФ3 и ИРФ I) циркулируют в крови в виде неактивного комплекса, а их диссоциация может сопровождаться взаимным ингибированием действия друг друга, если только каждый гормон при этом не связывается с рецепторами в разных тканях.

Лептин—гормон адипоцитов

Заслуживает внимания и рассмотрения также новый гормон белой жировой ткани лептин, механизм биологического действия которого сходен с механизмом действия интерферонов, ГР и пролактина. Органами-мишенями лептина являются центральная нервная система и головной мозг. Связываясь с рецептором в гипоталамусе и в других отделах головного мозга, лептин вызывает снижение аппетита, уменьшает потребление пищи, увеличивает физическую активность и стимулирует сгорание жира в организме [49, 69]. Взаимодействие лептина с гомодимером рецептора лептина индуцирует фосфорилирование JAK2, после чего *in vitro* происходит активация фосфорилирования STAT 1, 2 и 5. Однако в отличие от этих наблюдений в опытах *in vivo* через 15 мин после интраперитонеального введения лептина мышам *ob/ob* происходит активация фосфорилирования только STAT3 и только в гипоталамусе, но не в других тканях [63]. Рецептор лептина имеет такую же природу, как и рецепторы других α -спиральных белковых гормонов: пролактина, ГР и интерферона [21, 49]. Полученные данные позволили предположить, что лептин, как и другие перечисленные гормоны, может регулировать функцию иммунной системы. Нарушения иммунитета у мышей *ob/ob* и *db/db*, у которых не экспрессируется ген лептина или ген рецептора лептина, описаны довольно давно [12, 26]. Однако первые экспериментальные данные, указывающие на прямое действие лептина на иммунокомпетентные клетки, были получены только в последнее время [43]. Секретция лептина белой жировой тканью позволяет сегодня сделать заключение о том, что она является эндокринным органом в классическом понимании этого термина. Экстраполируя сформулированное положение на другие органы, можно выдвинуть гипотезу о том, что все органы, ткани и клетки животных и человека, которые ряд ли могут существенно отличаться от подкожной жировой клетчатки, также являются эндокринными. Они способны синтезировать и секретировать специфические для них гормоны, которые еще предстоит

открыть. Накопленные данные позволяют думать, что в настоящее время мы знаем не более 10% всех существующих в природе гормонов. Поэтому для ученых имеется широкое поле деятельности для проведения дальнейших исследований.

С горечью приходится признаться, что из более 100 известных к настоящему времени гормонов ни один из них не был открыт в России или в Советском Союзе. Анализ современного состояния и тенденций развития науки позволяет высказать предположение о том, что и к открытию в будущем 1000 новых гормонов российская наука также вряд ли будет иметь какое-либо отношение. Большинство наших ведомств с готовностью открывают финансирование таких "научных" программ, как борьба с йоддефицитными состояниями, закупка или производство генно-инженерного инсулина человека и др., вероятно, потому, что актуальность и социальная значимость таких проблем ясны и понятны всем министерским чиновникам. При этом забывается, что все эти научные проблемы уже давно решены наукой, и нерешенными остаются лишь организационные вопросы (налаживание производства инсулина, йодирование соли и других пищевых продуктов) и некоторые смежные вопросы, которые целиком находятся в компетенции министерских чиновников. Вместо этого решение их снова перекладывается на науку путем финансирования различных "научных" программ. Когда уж тут заниматься открытием новых гормонов.

Анализ результатов последних исследований гормона белой жировой ткани лептина позволяет сформулировать новый взгляд на проблему ожирения. Длительное время мировая медико-биологическая наука рассматривала жировую ткань лишь как инертное депо, в котором сохраняются запасы биологической энергии, необходимой для поддержания жизни. Такая точка зрения подкреплялась известным фактом, о том, что 1 г жира, состоящего в основном из сложных эфиров глицерина и жирных кислот, содержит значительно больше энергии, чем другие биологические субстраты: углеводы и белки. Поэтому совершенно естественным воспринималось представление о том, что жиры являются наиболее удобными продуктами для накопления энергии в организме. В связи с этим всякие нарушения липидного обмена (и ожирение в том числе) традиционно изучались только в плане выяснения изменений (торможения или активации) биологического действия гормонов на индифферентную жировую ткань.

Сегодня эти представления претерпели коренные изменения. Благодаря новейшим открытиям, сделанным с использованием методов молекулярной биологии и генетической инженерии, показано, что жировая ткань сама является эндокринным органом. Она синтезирует и секретирует в кровь интересный белковый гормон лептин, дальнейшее исследование которого позволило получить совершенно неожиданные результаты. Оказалось, что нарушение биосинтеза и секреции лептина [61, 69], а также утрата лептином способности проявлять биологическое действие [17, 69] (как у животных, так и у человека) вызывают подавление репродуктивной функции, задерживают рост и половое развитие и приводят к бесплодию [50]. По пока не понятным причинам нарушение функции лептина сопровождается также значительным увеличением

секреции инсулина поджелудочной железой. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается инсулинорезистентность, и для поддержания глюкозы в крови на нормальном уровне требуются большие концентрации инсулина, которые достигаются путем увеличения секреции инсулина β -клетками. Эта проблема в настоящее время привлекает внимание ученых, поскольку ее изучение может пролить свет на решение вопроса о патогенезе неинсулинзависимого сахарного диабета, или диабета типа 2, которым сегодня страдает от 80 до 90% больных. Уместно напомнить, что в нашем институте примерно 28 лет назад (за 23 года до открытия лептина) был описан синдром гипермускулярной липодистрофии [2]. Он характеризовался практически полным исчезновением подкожной жировой клетчатки. У пациентов как бы происходило удаление эндокринного органа, секретирующего лептин. У женщин с таким синдромом развивались аменорея, бесплодие, атрофия молочных желез, сахарный диабет, артериальная гипертония и гипертрофия мышечной ткани. Сегодня можно с уверенностью сказать, что многие из этих нарушений могли вызываться дефицитом лептина вследствие исчезновения из организма (по пока не понятным причинам) секретирующих лептин адипоцитов.

Кроме того, лептин дает многие другие биологические эффекты и способен регулировать не менее важные физиологические функции, изучение которых также заслуживает большого внимания [50].

Накопленные данные заставляют сегодня по-новому взглянуть на общую проблему ожирения и совсем иначе рассматривать причины, вызывающие нарушение липидного обмена. В соответствии с развиваемой концепцией ожирение у животных и человека возникает не в результате изменений действия на жировую ткань гормонов, секретируемых эндокринными органами, а в результате нарушений эндокринной функции самой жировой ткани. При уменьшении секреции лептина, а также при утрате им способности проявлять биологическое действие в организме включаются специфические (пока не идентифицированные) регуляторные механизмы, нацеленные на исправление сниженной эндокринной функции жировой ткани. Они вызывают ее компенсаторное разрастание, с тем чтобы увеличить секрецию лептина и повысить его содержание в крови вследствие возросшей потребности организма в гормоне, что и приводит в конечном итоге к развитию ожирения. В связи с этим возникает естественный вопрос о разработке более эффективных и адекватных методов лечения ожирения по сравнению с теми, которые сегодня активно пропагандируются и широко используются с целью уменьшения жировых запасов и поддержания физической формы. Они, как правило, оказываются малоэффективными, поскольку не устраняют причину, вызывающую полноту. У здорового человека небольшое количество жировой ткани в полной мере обеспечивает ее нормальное функционирование как эндокринного органа, которое необходимо для эффективной регуляции роста и развития и для поддержания гармонии в живом организме. Нарушение эндокринной функции приводит к разрастанию жировой ткани и вызывает полноту, так же как нарушение эндокринной функции щитовидной железы вызывает ее гипертрофию и развитие зоба, хотя при нормальном функционировании щи-

товидная железа практически незаметна, так же как "невидима" и жировая ткань в теле здорового человека. При патологии эндокринных функций и щитовидная железа, и подкожная жировая клетчатка начинают разрастаться и экспонируются наружу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубцов П. М. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 1. — С. 19–23.
2. Старкова Н. Т., Кууз А. Л., Голубева И. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1972. — Т. 18, № 1. — С. 3–7.
3. Abboud S. L., Bethel C. R., Aron S. L. // J. clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 470–475.
4. Arkins S., Rebeiz N., Biragyn A. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 2334–2343.
5. Arkins S., Rebeiz N., Brunke-Reese D. L. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 136. — P. 1153–1160.
6. Auernhammer C. J., Strasburger C. J. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 635–645.
7. Barton D. E., Foellmer B. E., Wood W. I. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1989. — Vol. 50. — P. 137–141.
8. Berczi L., Nagy E., Kovach K. et al. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1981. — Vol. 98. — P. 506–513.
9. Bergerot I., Fabien N., Maguer V. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1995. — Vol. 102. — P. 335–340.
10. Boutin J., Edery M., Shiota M. et al. // Mol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 3. — P. 1455–1461.
11. Campbell G. S., Argetsinger L. S., Ihle J. N. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 91. — P. 5232–5236.
12. Chandra R. K. // Amer. J. clin. Nutr. — 1980. — Vol. 33. — P. 13–16.
13. Cijleman M., Russel L., Etherton T. // J. Anim. Sci. — 1994. — Vol. 72. — P. 918–924.
14. Clark P. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 157–179.
15. Clark R., Strasser J., McCabe S. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 540–548.
16. Clark R. G., Mortensen D. L., Carlsson L. et al. // Endocrine. — 1995. — Vol. 3. — P. 717–723.
17. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 398–401.
18. Cox G. N., McDermott M. J., Markel E. et al. // Endocrinology. — 1994. — Vol. 135. — P. 1913–1920.
19. Cunningham B. C., Ultsch M., de Vos A. et al. // Science. — 1991. — Vol. 254. — P. 821–825.
20. Dardenne M., Savino W., Gagnerault M.-C. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125. — P. 3–12.
21. Darnell J. K. Jr., Kerr I. M., Stark G. R. // Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 1415–1421.
22. Daughaday W. H., Hall K., Raben M. S. et al. // Nature. — 1972. — Vol. 235. — P. 107–108.
23. Delhase M., Vergani P., Malur A. et al. // Eur. J. Immunol. — 1993. — Vol. 23. — P. 951–955.
24. Dinevstein H., Lago F., Goujon L. et al. // Mol. Endocrinol. — 1995. — Vol. 9. — P. 1701–1707.
25. Everitt A. V., Cavanagh L. M. // Gerontology. — 1965. — Vol. 11. — P. 198–207.
26. Fernandes G., Handwerker B. S., Yunis E. J. et al. // J. clin. Invest. — 1978. — Vol. 61. — P. 243–250.
27. Florini J. R., Ewton D. Z., Coolican S. A. // Endocr. Rev. — 1996. — Vol. 17. — P. 481–517.
28. Froesch E. R., Muller W. A., Burgi H. // Biochim. biophys. Acta. — 1966. — Vol. 121. — P. 360–374.
29. Gibson L. F., Piktet D., Landreth K. S. // Blood. — 1993. — Vol. 82. — P. 3005–3011.
30. Goff B. L., Roth J. A., Grier R. L. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1987. — Vol. 68. — P. 580–587.
31. Gouilleux F., Moritz D., Humar M. et al. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136. — P. 751–754.
32. Gunes H., Grove D. S., Bour B. et al. // Endocr. Regul. — 1993. — Vol. 27. — P. 111–119.
33. Horseman N. D., Yu-lee L.-Y. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 627–649.
34. Johns J. I., Clemmons O. R. // Ibid. — 1995. — Vol. 16. — P. 3–34.
35. Johnson O. L., Cleland J. L., Lee H. J. et al. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 795–799.
36. Kelley K. W., Atkins S. // The Insulin-Like Growth Factors and Their Regulatory Proteins / Eds R. C. Baxter et al. — Amsterdam, 1994. — P. 315–327.
37. Kooijman P., Berus D., Malur A. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 10. — P. 4481–4484.
38. Kooijman R., Willems M., de Haas C. J. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 131. — P. 2244–2250.

39. Kooijman R., Lauf J. J., Kappers A. C. et al. // J. exp. Med. — 1995. — Vol. 182. — P. 593–597.
40. Lahat N., Miller A., Stiller R. et al. // J. Neuroimmunol. — 1993. — Vol. 47. — P. 35–40.
41. Landgreth K., Narayanan R., Dorshkind K. // Blood. — 1992. — Vol. 80. — P. 1–6.
42. Leung D. W., Spencer S. A., Cachianes G. et al. // Nature. — 1987. — Vol. 330. — P. 537–543.
43. Lord G. M., Matarese G., Howard J.-K. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 394. — P. 897–901.
44. Mercado M., da Vila N., MacLeod J. F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 731–735.
45. Monroe W. E., Roth J. A., Grier R. L. et al. // Thymus. — 1987. — Vol. 9. — P. 173–187.
46. Nagy E., Berczi I. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 128. — P. 2776–2784.
47. Noble P. W., Lake F. R., Henson P. M. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2368–2377.
48. Nyman T., Pekonen F. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1993. — Vol. 128. — P. 168–172.
49. Pankov Yu. A. // Biochemistry (Moscow). — 1996. — Vol. 61. — P. 705–710.
50. Pankov Yu. A. // Ibid. — 1999. — Vol. 64.
51. Rapaport R., Sills I. N., Green L. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2612–2619.
52. Rechler M. M. // Molecular Endocrinology: Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1995. — P. 155–180.
53. Rechler M. M. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 2645–2647.
54. Rinderknecht E., Humbel R. E. // J. biol. Chem. — 1978. — Vol. 253. — P. 2769–2776.
55. Rinderknecht W. H., Humbel R. E. // FEBS Lett. — 1978. — Vol. 89. — P. 283–286.
56. Rosenfeld R. G., Rosenbom A. L., Guevara-Aguere J. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 369–390.
57. Salmon J. W. D., Daughaday W. H. // J. Lab. clin. Med. — 1957. — Vol. 68. — P. 825–836.
58. Schoenle E., Zapf J., Fryklund I. et al. // Nature. — 1982. — Vol. 296. — P. 252–253.
59. Skottner A., Clark R. G., Fryklund I. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 124. — P. 2519–2526.
60. Smith P. // Anat. Rec. — 1930. — Vol. 47. — P. 119–143.
61. Strobel A., Issad T., Camoin L. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 213–215.
62. Stuart C. A., Meehan R. T., Neale L. S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 72. — P. 1117–1122.
63. Vaisse C. et al. // Nature Genet. — 1996. — Vol. 14. — P. 13–16.
64. Weigert D. A., LeBoeuf R. D., Blalock J. E. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 128. — P. 2953–2957.
65. Weigert D. A., Riley J. E., Galin F. S. et al. // Proc. Soc. exp. Biol. Med. — 1991. — Vol. 198. — P. 643–648.
66. Wu H., Devi R., Malarkey W. B. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 349–353.
67. Wu H., Devi R., Malarkey W. B. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1278–1282.
68. Yamada M., Hoto F., Kinoshita Y. et al. // Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol. 40. — P. 110–121.
69. Zang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.

Поступила 17.09.99

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.379-008.64-092:612.014.3

Т. В. Мохорт, С. Б. Мельнов, В. А. Горанов

АПОПТОЗ — РОЛЬ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии, Минск

В последние десятилетия внимание биологов и врачей разных специальностей привлекает явление апоптоза — генетически запрограммированного процесса гибели и утилизации прекоммитированных клеток при участии биохимических реакций, находящихся под контролем целостного организма [6]. Этот процесс запускается в результате взаимодействия регуляторных систем организма и(или) непосредственного контакта с биологически активными веществами, прямо или косвенно влияющими на функциональное состояние клеток [2]. Очевидно, что апоптоз имеет огромное значение для процессов, обеспечивающих физиологическое обновление тканей в организме, и для патологических процессов, в частности аутоиммунных, сопровождающихся гибелью клеток. В настоящее время имеется достаточно оснований утверждать, что инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) возникает как следствие гибели β -клеток (БК) в результате цитотоксического воздействия иммунологических агентов и(или) некоторых химических веществ [1], протекающего с участием апоптоза.

Согласно классификации ВОЗ, под термином ИЗСД подразумевают иммунозависимую деструкцию БК в результате процесса, который может инициироваться вирусами, тропными к БК (вирусин-

дуцированный подтип ИЗСД, или подтип А), или обуславливаться аутоиммунной реакцией классического типа (аутоиммунный ИЗСД, или подтип Б) [5]. Причины варьирования сроков манифестации и прогрессирования ИЗСД по степени выраженности и временным параметрам у отдельных субъектов к настоящему моменту изучены недостаточно.

Так, аутоантитела к БК могут определяться в сыворотке крови в среднем за 5 лет до проявления клинической картины диабета [12]. С другой стороны, присутствие в организме специфических тканевых аутоантител не всегда приводит к клиническим проявлениям соответствующей патологии [51]. Для объяснения этого феномена предложен ряд концепций, в том числе гипотеза, учитывающая влияние нейротрофических факторов [8].

Таким образом, изучение роли апоптоза при формировании и развитии ИЗСД позволит существенно дополнить уже имеющиеся представления о генезе этой патологии и определить новые пути для ее профилактики и лечения.

Как правило, апоптоз тесно связан с классической формой клеточной гибели — некрозом. Между этими двумя формами клеточной гибели существует немало общего — не случайно апоптоз в начале его изучения был назван "сморщенным некрозом" [42].