

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].

Показатель	Некроз	Апоптоз
Начальные проявления	Лизис цитоплазматических структур	Активация эндонуклеаз
Механизмы регуляции	Токсины, физические факторы	Генетические, нейроэндокринные, трофические стимулы
Обратимость процесса	Не блокируется	Может блокироваться актиномицином D, блокаторами Са-каналов
Наличие воспалительного процесса	Есть	Может отсутствовать
Изменения в ядре	Пикноз ядра, диффузная деградация ДНК	Четкая очерченность конденсированного хроматина, межнуклеосомальные "правильные" разрывы ДНК до фрагментов 50—300 kbb
Изменения цитоплазматических мембран и цитоплазмы	Быстрая деградация мембранных фосфолипидов, синтез амфипатических липидов, повреждение цитоскелета, разрушение лизосом и лизис органелл	Долго сохраняется целостность мембран, синтез специфических белков, иногда происходит синтез белков теплового шока, фрагментация цитоплазмы

Однако в дальнейшем были установлены принципиальные различия в механизмах, опосредующих эти процессы.

Базовым моментом некроза является повреждение цитоплазматической мембраны. В основе же апоптоза лежит активация эндонуклеаз, приводящая к фрагментации генетического материала [3]. Наиболее типичные различия биохимических и морфологических характеристик апоптоза и некроза суммированы в таблице [3, 20, 49].

К настоящему времени у большинства исследователей сложилось представление о взаимосвязи этих форм клеточной гибели и возможности дополнения ими друг друга [9]. На основании накопленных данных можно полагать, что апоптоз — это естественный, генетически преддетерминированный и закономерный результат реализации рецепторопосредованных механизмов самоуничтожения клетки. Некроз же — результат реализации дезинтеграционных клеточных процессов, возникающий под влиянием экстремальных факторов. При некрозе не успевают (либо не могут) включиться не только адаптивные механизмы, которые смогли бы обеспечить репарацию элементов клетки, но и часть механизмов, которые в других условиях привели бы клетку к гибели путем апоптоза. По-видимому, основным морфологическим отличием апоптоза от некроза можно считать сохранение на начальных этапах структурной целостности биологических мембран [9].

Для того, чтобы клетка прошла путь от запуска специфической генетической программы и фрагментации ДНК до образования и утилизации апоптотных тел, необходима активация каскада генов, в число которых входят и некоторые онкогены (с-fos, с-myc и др.) [2]. Установлено, что существуют различные механизмы активации апоптоза, контролируемые разными группами генов. Так, ген p53 способствует фиксации клеток в G1/S-контрольной точке клеточного цикла и инициирует их вступление на путь апоптоза в случае повреждения ДНК ионизирующей радиацией [37]. По мнению ряда авторов, этот ген также является определяющим в отношении химио- и радиочувствительности лимфоидных клеток [68]. В то же время на примере клеток опухоли прямой кишки человека показано существование альтернативного — p53-независимого радиоиндуцированного апоптоза [18].

При анализе роли апоптоза в генезе ИЗСД особое значение может иметь идентификация потенциальных регуляторов этого процесса, действующих на уровне БК. Кратко суммируя накопленную

в литературе информацию, действующие при апоптозе факторы можно разделить на 2 группы [4, 63].

1. Вещества и воздействия, которые в большинстве случаев активизируют программу запуска апоптоза:

— фактор некроза опухолей α , fas-лиганд, трансформирующий фактор роста β , интерлейкины (ИЛ) 1 и 10, глюкокортикоиды, интерфероны, глутамин, дофамин, оксиданты, свободные радикалы, анти-метаболиты;

— устранение ростовых факторов, нарушение контакта клетки с матриксом, радиационное воздействие;

— большинство вирусов;

— цитотоксические лимфоциты.

2. Другую группу представляют вещества и воздействия, которые преимущественно ингибируют запуск апоптоза:

— ростовые факторы (инсулиноподобные, фибробластов и др.), соединения цинка и меди, андрогены и эстрогены, ИЛ-3 и ИЛ-4, протеин p35, ингибиторы протеаз, индукторы опухолевого роста, ингибиторы кальпаина.

Проявление апоптоза в организме можно условно отнести к 3 основным категориям. Цель "физиологического" апоптоза — поддержание нормального функционального состояния и обновление всех тканей и органов, например элиминация клеток промежуточных органных закладок в процессе эмбрионального развития высших позвоночных [11], а также обновление клеток в интактных тканях взрослых особей [48]. При этом поддержание адекватного объема клеточной массы осуществляется за счет циклической продукции факторов роста, стимулирующих митоз, и "факторов смерти", индуцирующих элиминацию клеток. Это чрезвычайно важно для поддержания гомеостаза иммунной системы. Именно посредством апоптоза элиминируются аутоиммунные и утратившие значение гетероиммунные клоны лимфоцитов [10, 30]. Примером "нефизиологического" апоптоза может служить гибель клеток в процессе патологической атрофии при гиперплазии [31, 66]. Сюда также относят так называемый "альтруистический суицид" клеток, подвергшихся неблагоприятным экзогенным воздействиям (воздействие радиации, вирусов и др.) [9]. Так, установлено, что апоптоз играет очень важную роль в элиминации опухолевых клеток и усиливается в последних под воздействием некоторых противоопухолевых препаратов [61]. Промежуточное положение между двумя выше перечисленными проявлениями программируемой клеточной гибели

ли занимает апоптоз, индуцированный сублетальными дозами агентов, которые в более высоких концентрациях и (или) экспозициях могут вызывать некроз клеток [29].

На основе приведенных выше данных можно предположить, что наибольшее значение в развитии ИЗСД может иметь нарушение регуляции процессов апоптоза, связанных с сохранением аутореактивных клонов лимфоцитов, тропных к БК и способных "ускользнуть" от апоптоза, а также с действием панкреатотропных вирусов и диabetогенов в сублетальных дозах.

Из гуморальных факторов, принимающих участие в регуляции численности клеточных популяций в органах и тканях, важное место принадлежит гормонам и цитокинам. При удалении эндокринных желез часто возникает массовая гибель клеток ткани-мишени путем апоптоза (классический пример — гибель простатического эпителия после кастрации) [14]. С другой стороны, апоптоз может стимулироваться избытком гормонов. Это особенно характерно для глюкокортикоидов (ГК), которые в дозах, не намного превышающих физиологические при длительной экспозиции, могут индуцировать апоптоз нервных клеток и тимоцитов [62]. Летальное действие ГК сопровождается увеличением содержания внутриклеточного кальция в культуре тимоцитов, при этом добавление кальций-буферных агентов или устранение внеклеточного кальция ингибирует ГК-зависимую клеточную гибель. Олигонуклеосомная фрагментация ДНК является одним из первых биохимических изменений, происходящих под действием ГК, она появляется за несколько часов до снижения функциональной активности (например, секреции гормонов) клетки. Предполагают, что процесс фрагментации опосредуется Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимыми эндонуклеазами [62]. Кроме того, под действием ГК снижается продукция ИЛ-2, а искусственная нормализация его уровня блокирует ГК-обусловленный апоптоз иммунокомпетентных клеток [22].

Важную роль в процессе апоптоза играют цитокины — секреторные белки, выполняющие функцию медиаторов межклеточных сигналов и основных регуляторов активности иммунной системы. В отличие от гормонов цитокины оказывают влияние на клеточную активность на пара- и аутокринном уровне. Как правило, цитокины продуцируются клетками в ответ на повреждающее воздействие химических и физических факторов, вирусов, метаболические нарушения. При этом могут стимулироваться пролиферация, хемоаттракция, дифференцировка или апоптоз [40]. В разных клеточных популяциях одни и те же цитокины могут давать противоположный эффект. Так, ИЛ-1 индуцирует апоптоз в хондроцитах [16] и БК [41]. По отношению к таким клеткам, как гепатоциты, фолликулярные эпителиоциты, этот цитокин выступает как фактор выживания (блокатор апоптоза) [48]. Более того, один и тот же цитокин может в разных ситуациях противоположным образом воздействовать на одну и ту же клеточную систему. Так, ИЛ-2 выступает в роли так называемого двойственного регулятора, контролируя как выживаемость, так и программируемую гибель натуральных киллеров [13]. В отношении других иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, гибридных Т-клеток) ИЛ-

2 в основном выступает биологическим стимулятором [17].

В ряде исследований было показано, что апоптоз может играть важную роль в развитии аутоиммунной патологии. Нарушение Fas-опосредованного Т-клеточного апоптоза в тимусе приводит к сохранению аутореактивных клонов лимфоцитов, которые в нормальных условиях должны элиминироваться [45]. Это является несомненной предпосылкой для развития аутоиммунных патологических процессов. При этом действие факторов, вызывающих апоптоз, приводит к тому, что даже низкий уровень антигенов на фоне сенсibilизированной иммунной системы вызывает массовую гибель антигенпрезентирующих клеток и как следствие манифестирование клинических проявлений аутоиммунного заболевания [10].

Вполне вероятно, что подобное явление имеет место при развитии ИЗСД подтипа А, однако данные, полученные на разных экспериментальных моделях, в настоящее время нельзя трактовать однозначно [38].

Известно, что апоптоз играет важную роль в генезе эндокринных аутоиммунных заболеваний. Так, при аутоиммунном тиреоидите отмечается резкое изменение уровня экспрессии Fas (APO-1) на поверхности лимфоцитов [7].

Основой ИЗСД подтипа Б являются деструктивные изменения в БК поджелудочной железы в результате нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам БК. При этом развивается макрофагальная инфильтрация островковой ткани, сопровождающаяся дальнейшим процессингом антигенов БК и развитием иммунного ответа с вовлечением Т- и В-лимфоцитов и образованием специфических антител и медиаторов иммунного ответа, в том числе цитокинов, непосредственно вызывающих повреждение БК [32]. Учитывая изложенные факты, можно с известной степенью уверенности утверждать, что апоптоз — один из основных путей деструкции БК [34]. Однако уже сейчас имеются данные о том, что индукция и регуляция апоптоза в животных моделях ИЗСД могут существенно отличаться от моделей, использующих человеческие БК [38]. Так, согласно данным некоторых авторов, никотинамид, эффективно протектирующий крысиные БК от апоптоза [52], может защищать человеческие БК от некроза, вызываемого свободными радикалами, но не от цитокин-индуцированного апоптоза [38].

Непосредственное "контактное" воздействие иммунокомпетентных клеток на клетки-мишени (в том числе БК), приводящее к разрушению последних, носит название клеточной цитотоксичности. Имеется 2 основных пути реализации клеточной цитотоксичности — перфорин- и Fas-зависимый механизмы. Недавно было высказано, что в ряде случаев подобная деструкция сопровождается развитием апоптоза [55]. Специфической особенностью развития апоптоза в этом случае является не типичное для этого процесса первичное повреждение мембраны клеток-мишеней с проникновением в них белков-гранзимов. Полагают, что именно последние включают механизм программированной клеточной гибели [65]. Если CD8^+ клетки реализуют свою цитотоксичность, задействуя оба механизма, то нормальные киллеры используют исключитель-

но перфоринзависимый путь, при этом CD4⁺ клетки активируют Fas-зависимые механизмы и для них имеет место рестрикция по 2-му классу HLA [57].

Учитывая, что возникновение процесса апоптоза было обусловлено ходом эволюции многоклеточных организмов, представляется вполне закономерным, что в реализации его механизма задействованы гены, участвующие в регуляции развития и смерти БК как на этапе эмбрионального развития и смертельной железы, так и во взрослом организме. К настоящему времени установлено противоположное действие на жизнедеятельность БК двух транскрипционных факторов — PDX-1 и C/EBP- β . Если PDX-1 известен как фактор нормального развития и дифференцировки эмбрионального панкреатического эпителия, то C/EBP участвует в ингибировании транскрипции гена инсулина и в реакции клеточного стресса и апоптоза БК-популяции. Установлено, что хроническая гипергликемия (у частично панкреатэктомизированных животных) подавляет экспрессию PDX-1 и увеличивает продукцию C/EBP-фактора, что приводит к подавлению репарационного потенциала и стимулирует апоптоз БК [25].

Роль иммунных факторов в индукции апоптоза БК наиболее хорошо изучена на примере действия на них ИЛ-1 [52]. В этом случае в передаче сигнала задействована протеинкиназа, ассоциированная с первым типом ИЛ-1-рецептора. Она в свою очередь активирует 2 важнейших внутриклеточных мессенджера — сфингомиелиназу и низкомолекулярный G-протеин. Это ведет к активации митоген-активированных протеинкиназ (МАП), в свою очередь активирующих ядерные транскрипционные факторы AP1 и ATF2, которые участвуют в контроле апоптоза.

Кроме того, активация с помощью МАП других ядерных факторов, таких как NFkB, приводит к активации ферментов синтеза оксида азота-II, непосредственно вовлеченного в процессы нарушения митохондриального окисления глюкозы и АТФ-синтеза, истощения NAD⁺ и повреждения ДНК. Важнейшими вторичными мессенджерами в данном процессе выступают ERK-МАП и церамид. Первый запускает традиционный путь активации апоптоза с участием c-fos-гена, второй принимает участие в c-jun-зависимой активации транскрипционного фактора AP1.

По данным исследований *in vitro* показано, что чувствительность БК человека определено ниже чувствительности БК животных [64], что необходимо учитывать при аппроксимации данных с модельных систем на организм человека. В экспериментальных исследованиях установлено, что многие диабетогенные агенты в определенных условиях могут запускать программированную клеточную гибель БК.

Так, стрептозотцин индуцирует апоптоз в островковых БК в дозах, вызывающих аутоиммунный диабет у мышей (40 мг/кг, пятикратно, через день). При этом отмечаются 2 пика резкого увеличения числа апоптозных БК. Первый соответствует достижению максимального уровня гликемии на 5-е сутки, второй — максимуму лимфоцитарной инфильтрации на 11-е сутки после воздействия [53]. Доказано, что начало апоптоза как при применении стрептозотцина, так и в случае спонтанного диабета у NOD/LT-мышей сопровождается пред-

шествующей лимфоцитарной инфильтрацией островков [54]. Сочетание веществ, участвующих в развитии ИЗСД, таких как ИЛ-1 и фактор некроза опухолей α , существенно увеличивало индукцию апоптоза в БК [27, 28].

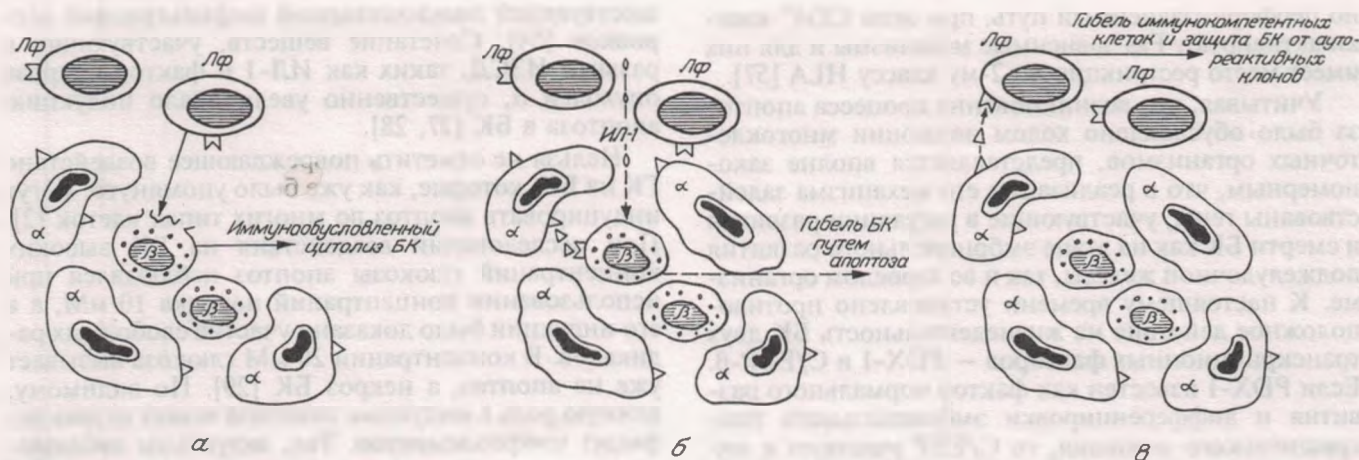
Нельзя не отметить повреждающее воздействие ГК на БК, которые, как уже было упомянуто, могут индуцировать апоптоз во многих типах клеток [2]. При исследовании воздействия на БК высоких концентраций глюкозы апоптоз наблюдался при использовании концентраций порядка 10 мМ, а в его индукции было доказано участие свободных радикалов. В концентрации 20 мМ глюкоза вызывает уже не апоптоз, а некроз БК [29]. По-видимому, важную роль в индукции апоптоза может играть дефицит микроэлементов. Так, актуальны наблюдения, свидетельствующие о развитии апоптоза БК при дефиците в организме меди [43]. Для нормального функционирования БК также необходимы соединения Zn²⁺, антиапоптогенный эффект которых уже доказан для нейтрофилов [58].

Установлена апоптогенная активность полипептида амилина, откладывающегося в островках некоторых больных сахарным диабетом [50].

Несмотря на то что экзогенные факторы играют важную роль в запуске апоптоза, сам процесс находится под постоянным генетическим контролем [61]. Так, в экспериментах с нагрузкой ИЛ установлен антиапоптогенный эффект bcl-2-гена [39], в то время как ген bax способствует в тех же условиях развитию апоптоза [44]. Полагают, что ген bax является основным p53-регуляторным геном и что его активация (например, радиационным воздействием) не только сопряжена с экспрессией p53, но и делает клетки "профессионально" апоптозными [61].

По-видимому, апоптоз при ИЗСД может иметь бивалентную природу. Так, если в отношении самих БК развитие апоптоза сопряжено с прогрессированием заболевания, то в отношении иммунореактивных к БК клонов лимфоцитов апоптоз желателен и может замедлить развитие деструкции БК. Однако зачастую цитотоксичный клон лимфоцитов приобретает устойчивость к апоптозу, что подтверждается исследованиями с использованием дексаметазона [59] и циклофосфида [24]. При использовании с целью замедления темпов апоптоза этих особенностей прогрессирования ИЗСД представляется актуальной разработка принципиально новых терапевтических подходов, основанных на нормализации процессов апоптоза в иммунной системе.

Установлено, что α -клетки островков Лангерганса в большинстве случаев несут на своей поверхности Fas-лиганд, что делает островковую ткань у NOD-мышей своеобразной привилегированной зоной, подобной в этом отношении яичникам и роговице [21]. Установлено, что для случаев, в которых гистологически определяется выраженное окружение БК островка α -клетками (так называемое "полное α -клеточное окружение"), характерны значительно меньшие проявления инсулита, чем для случаев, когда α -клеточное окружение "неполное", и наблюдаются деструкция и уменьшение количества БК [60]. α -Клетки препятствуют проникновению и действию в островках Fas-иммунокомпетентных клеток, вызывая их элиминацию за счет презентации лиганда для формирования комплекса



Участие микроокружения БК в процессе апоптоза.

β — БК; α — α-клетки; Лф — лимфоциты, "треугольник" — Fas-лиганд; "флажок" — Fas-рецептор.

а — неполное α-клеточное окружение; б — экспрессия Fas-рецептора на БК при действии ИЛ-1; в — полное α-клеточное окружение.

Fas/APO-1-антиген—лиганд с последующим запуском апоптоза. С другой стороны, экспрессия на БК Fas-антигена может играть роль промотора ИЗСД. Это в ряде случаев связано с тем, что некоторые гуморальные факторы, такие как ИЛ-1, стимулируют экспрессию CD95 (Fas-антиген) на БК [21] (см. рисунок). По-видимому, взаимодействие Fas/APO-1-антиген—лиганд является не единственной эффекторной системой, участвующей в деструкции БК. Клеточная гибель может быть также опосредована перфорином или механизмами, опосредованными фактором некроза опухолей α [15]. Как было показано на моделях с мышами, 2 последних механизма чаще проявляют себя в случае мутации генов *lpr* и *gld*, приводящих к снижению экспрессии как Fas-антигена, так и Fas-лиганда [23].

Роль иммунной системы в апоптозозависимой гибели БК у мышей подтверждена в ходе недавно проведенной серии экспериментов [46]. Установлено, что у NOD-мышей, генетически предрасположенных к ИЗСД, лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺ при блокировании влияния на них ИЛ-2 проявляют повышенную устойчивость к апоптозу. При этом CD4⁺-клетки (хелперы) оказались более устойчивыми к апоптозу, чем CD8⁺-популяция лимфоцитов, включающая супрессорные клетки, что нарушает нормальный баланс хелперы/супрессоры и тем самым способствует поддержанию иммунной агрессии. Аутоиммунные Т-лимфоциты NOD-мышей экспрессируют в 1,5—2 раза более высокие уровни Bcl-x, что также способствует их защите от апоптоза и является предпосылкой к постоянной персистенции иммуноагрессивных клонов.

Косвенной поддержкой версии о значительной роли Fas-опосредованного апоптоза в БК являются данные о повышении эффективности трансплантации БК с помощью экспрессирующих Fas-лиганд (что было достигнуто генно-инженерными методами) миобластов [26]. Это улучшало выживаемость БК в организме реципиента в первые дни, прошедшие с момента трансплантации, однако не предупреждало гибели БК в более поздние сроки [47]. В некоторых случаях БК сами экспрессируют Fas-лиганд на своей поверхности, что закономерно уменьшает вероятность развития ИЗСД [21, 33].

Кроме прямого участия в повреждении БК и развитии ИЗСД, апоптоз играет определенную роль в развитии осложнений сахарного диабета. Программируемая клеточная гибель сопровождается острыми, и хроническими патологическими процессами, развивающимися при ИЗСД в почках. Сахарный диабет и особенно недостаточный контроль гликемией нарушают метаболизм в клетках эпителия почечных канальцев, тем самым способствуя их апоптозу [56]. Аналогичное явление наблюдается в клетках сосудов и нервов сетчатки глаза [35]. Иные явления имеют место в развитии раневого процесса при сахарном диабете. В этой ситуации метаболические изменения вызывают несвоевременное наступление апоптоза, нарушая соотношение фаз раневого воспалительного процесса и в конечном итоге препятствуя заживлению [19]. Во всех трех приведенных примерах антиапоптогенный эффект давали экзогенно вводимые ростовые факторы (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста нервов и др.), которые стабилизируют пролиферативно-метаболические взаимоотношения в клетке [56, 67]. В настоящий момент ведутся интенсивные исследования влияния ростовых факторов непосредственно на выживаемость популяции БК. При этом установлено, что апоптозпротекторная активность таких ростовых факторов, как IGF и TGF, при влиянии цитокинов не связана с Fas-опосредованным путем программируемой клеточной гибели [36].

Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод о том, что апоптоз является важнейшим процессом, регулирующим стабильность тканевого гомеостаза организма в целом и в генезе ИЗСД в частности. От того, насколько результативны будут исследования по предупреждению и блокаде апоптоза в популяции БК, во многом зависит эффективность профилактики и лечения ИЗСД. В то же время следует учитывать, что апоптоз является механизмом, тесно связанным со многими внутриклеточными процессами, особенно такими, как пролиферация и дифференцировка. Это позволяет предположить необходимость комплексной оценки эффективности использования веществ и воздействий, обладающих антиапоптогенной активностью. Выяснение конкретных механизмов и эффекторных веществ, принимающих участие в развитии

и предупреждении апоптоза при ИЗСД, позволит надеяться на то, что будут найдены новые пути терапии и профилактики данной патологии. Одним из перспективных направлений такого рода исследований может служить изучение динамики экспрессии Fas/APO-1-антигенов и лигандов как в клетках-мишенях, так и в клетках-эффекторах в зависимости от стадии ИЗСД, особенностей его индукции, течения и эффективности проводимой терапии. По-видимому, принципиально важным шагом может послужить разработка методов "нормализации" апоптоза в аутоиммунных клонах лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Бережков Н. В. // Арх. анат. — 1990. — № 12. — С. 68–76.
3. Волянский Ю. Л., Колотова Т. Ю., Васильев Н. В. // Успехи современ. биол. — 1994. — Т. 114. — С. 679–692.
4. Иванюшина В. А. // Молекул. биол. — 1991. — Т. 25, вып. 7. — С. 869–881.
5. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
6. Лушиков Е. Ф., Загребин В. М. // Арх. пат. — 1987. — № 2. — С. 84–89.
7. Мельнов С. Б., Савицкий В. П., Дударенко О. И. // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 14–17.
8. Мохорт Т. В., Горанов В. А., Грищенко К. Н. и др. // Международный обзор. мед. техника. — 1997. — № 3. — С. 8–14.
9. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб., 1996.
10. Робинсон М. В., Труфакин В. А. // Успехи современ. биол. — 1991. — Т. 111, вып. 2. — С. 246.
11. Уманский С. Р. // Молекул. биол. — 1996. — Вып. 3. — С. 486.
12. Хаитов Р. М., Дедов И. И., Брочкова С. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 2. — С. 8–12.
13. Armand M., Delespesse G., Sarfati M. // Immunology. — 1995. — Vol. 85, N 2. — P. 331–337.
14. Atwood C. S., Ikeda M., Vonderhaar B. K. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 27, N 2. — P. 860–867.
15. Benoist C., Mathis D. // Cell. — 1997. — Vol. 4, N 89 (1). — P. 1–3.
16. Blanco F. G., Pechs R. L., Schwarz H., Lotz M. // Amer. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146, N 1. — P. 75–85.
17. Boise L. H., Minn A. J., June C. H. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, N 12. — P. 5491–5495.
18. Bracey T. S., Miller J. C., Preece A. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10, N 12. — P. 2391–2396.
19. Brown D. L., Kao W. W., Greenhalgh D. G. et al. // Surgery. — 1997. — Vol. 121, N 4. — P. 372–380.
20. Buja L. M., Eigenbrodt M. L., Eigenbrodt E. H. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1993. — Vol. 117, N 12. — P. 1208–1214.
21. Chervonsky A. V., Wang Y., Wong F. S. et al. // Cell. — 1997. — Vol. 4, N 89 (1). — P. 17–24.
22. Cohen J. J. // Semin. Immunol. — 1992. — Vol. 4, N 6. — P. 35–43.
23. Cohen P. L., Eisemberg R. A. // Annu. Rev. Immunol. — 1991. — Vol. 9. — P. 243–269.
24. Colucci F., Cilio C. M., Lejon K. et al. // J. Autoimmun. — 1996. — Vol. 9, N 2. — P. 271–276.
25. Corbett J., Serup P., Bonner-Weir S., Neilsen J. H. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. B27–B32.
26. Davalli A. M., Scaglia L., Zangen D. H. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 9. — P. 1161–1167.
27. Delaney C. A., Eizirik D. L. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1996. — Vol. 29, N 5. — P. 569–579.
28. Delaney C. A., Tyrberg B., Bouwens L. et al. // FEBS Lett. — 1996. — Vol. 394, N 3. — P. 300–306.
29. Donini D., Zambito A. M., Perrella G. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 15. — P. 412–417.
30. Duke R. C., Cohen J. J. // Lymphokine. Res. — 1986. — Vol. 5. — P. 289–299.
31. English H. F., Kuprianov N., Isaacs J. T. // Prostate. — 1989. — Vol. 15. — P. 233–250.
32. Foulis A. K. // J. Pathol. — 1987. — Vol. 152. — P. 141.
33. Giordano C., De-Maria R., Stassi G. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 12. — P. 1449–1454.
34. Giordano C., Stassi G., Todaro M. et al. // Ibid. — N 8. — P. 953–959.
35. Hammes H. P., Federoff H. J., Brownlee M. // Mol. Med. — 1995. — Vol. 1, N 5. — P. 527–534.
36. Harrison M., Green I. C. // EASD Annual Meeting, 34-th: Abstracts. — Barcelona, 1998. — P. A602.
37. Haupt Y., Rowan S., Shaulian E. et al. // Genes Dev. — 1995. — Vol. 9, N 17. — P. 2173–2180.
38. Hoorens A., Pipeleers D. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 55–59.
39. Iwahashi H., Hanafusa T. // Ibid. — 1996. — Vol. 39, N 5. — P. 530–536.
40. Ji L., Zhang G., Uematsu S. et al. // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 358, N 4. — P. 211–214.
41. Kaneto H., Fujii J., Seo H. G. et al. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44, N 7. — P. 733–738.
42. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26, N 4. — P. 239–257.
43. Kishimoto S., Iwamoto S., Masutani S. et al. // Exp. Toxicol. Pathol. — 1994. — Vol. 45, N 8. — P. 489–495.
44. Krajewski S., Krajewska M., Shabaik A. et al. // Amer. J. Pathol. — 1994. — Vol. 145, N 6. — P. 1323–1336.
45. Krammer P. N., Behrmann I., Daniel P. et al. // Curr. Opin. Immunol. — 1994. — Vol. 6, N 2. — P. 279–289.
46. Lamhamedi-Cherradi S. E., Luan J. J., Eloy L. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 178–184.
47. Lau H. T., Yu M., Fontana A. et al. // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 109–112.
48. Leist M., Gantner F., Bohlinger I. et al. // Amer. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146, N 5. — P. 1220–1234.
49. Lockshin R. A., Zakeri Z. Programmed Cell death and Apoptosis. Apoptosis: the Molecular Basis of Cell Death. — New York, 1991.
50. Lorenzo A., Razzaboni B., Weir G. C., Yankner B. A. // Nature. — 1994. — Vol. 368, N 6473. — P. 756–760.
51. McDewitt H. O. // J. Immunoendocr. — 1995. — Vol. 15. — P. 55–62.
52. Mandrup-Poulsen T. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1005–1029.
53. O'Brien B. A., Harmon B. V., Cameron D. P. et al. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 178, N 2. — P. 176–181.
54. O'Brien B. A., Harmon B. V., Cameron D. P. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 750–757.
55. Ogasawara J., Suda T., Nagata S. // J. exp. Med. — 1995. — Vol. 181, N 2. — P. 485–491.
56. Ortiz A., Ziyadeh F. N., Neilson E. G. // J. invest. Med. — 1997. — Vol. 45, N 2. — P. 50–56.
57. Ostensad B., Sioud M., Schlichting E. et al. // Scand. J. Immunol. — 1995. — Vol. 41, N 1. — P. 42–48.
58. Payne C. M., Glasser L., Tischler M. E. et al. // Microsc. Res. Tech. — 1994. — Vol. 28, N 4. — P. 327–344.
59. Penha G. C., Leijon K., Persson L., Holmberg D. // Genomics. — 1995. — Vol. 28, N 3. — P. 398–404.
60. Signore A., Annovazzi A., Frocaccini E. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 1476–1479.
61. Symonds H., Krall L., Remington L. et al. // Cell. — 1994. — Vol. 78, N 4. — P. 703–711.
62. Szondy Z. // Biochem. J. — 1994. — Vol. 304. — P. 877–885.
63. Thompson C. B. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1456–1462.
64. Welsh N., Margulis B., Borg L. A. et al. // Mol. Med. — 1995. — Vol. 1, N 7. — P. 806–820.
65. Williams M. S., Henkart P. A. // J. Immunol. — 1994. — Vol. 153, N 9. — P. 4247–4255.
66. Wyllie A. N., Kerr J. F., Currie A. R. // J. Pathol. — 1973. — Vol. 111. — P. 255.
67. Zhang W., Ghetti B., Lee W. H. // Brain Res. — 1997. — Vol. 98, N 2. — P. 164–176.
68. Zhen W., Denault C. M., Loviscek K. et al. // Mutat. Res. — 1995. — Vol. 346, N 2. — P. 85–92.