Гончаров Н. П., Кация Г. В., Гончарова Н. Д. и др.— М., 1986.
7. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П., Лебедев В. Н.* // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 3.— С. 344—346.
8. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 2.— С. 62—67.
9. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П.* // Там же.— № 5.— С. 68—72.
10. *Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А., Гогиладзе Э. М.* // Там же.— 1991.— № 3.— С. 45.
11. *Beach P. D.* // Cancer of the Genitourinary Tract / Eds E. Johnson, M. L. Semuels.— New York, 1979.— P. 273.
12. *Cowley T. H., Brownsey B. G., Harper M. E.* et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1976.— Vol. 81.— P. 310—315.
13. *Katsiya G. V.* // Symposium on Biochemical Aspects of Steroid Research, 4-th.— Holzhau / Erzgebirge, 1988.— P. 15.
14. *Lukkarinen O., Hammond G. L., Kontturi M., Vihko R.* // Invest. Urol.— 1980.— Vol. 17.— P. 328.
15. *Nugent C. A., Mayes D. M.* // J. clin. Endocr.— 1966.— Vol. 26.— P. 1116—1122.
16. *Parker L., Lai M., Wolk F.* et al. // Ibid.— 1984.— Vol. 59.— P. 547—550.
17. *Reynoso G., Murphy G. P.* // Cancer (Philad.).— 1972.— Vol. 29.— P. 941—949.
18. *Sciarra F., Sorcini G., Di Silverio F., Gagliardi V.* // Clin. Endocr. (Oxf.).— 1973.— Vol. 2.— P. 101.
19. *Tomori N., Suda T., Nakagami Y.* et al. // J. clin. Endocr.— 1989.— Vol. 68.— P. 87—93.

Поступила 25.02.92

N. D. Goncharova, L. A. Mkhitarova — HORMONAL FUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX IN «MEDICAL CASTRATION» INDUCED BY PROLONGED INFUSION OF LH RELEASING FACTOR AGONISTS

Summary. Time course of the major corticosteroid hormones and the precursors in the biosynthesis chain was studied, as was the type of corticosteroid complex formation with transcortin in the peripheral blood plasma in male papua hamadryas exposed to a 4-16 week infusions of LH releasing factor agonists (busereline, Hoechst A. G., Germany, and surfagon, Cardiology Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences) with the use of osmotic mini-pumps (Alza Corp., Palo Alto, USA). Suppression of the gonadal function resultant from prolonged infusion of LH releasing factor agonists was not associated with essential shifts in the adrenal steroidogenesis and in the specific corticosteroid transport. Such exposure induced a somewhat more marked activation of glucocorticoid and adrenal androgen secretion in response to acute stressor exposure (a single injection of insulin in a dose of 0.2 U/kg b. m.). One should bear in mind this fact when prescribing therapy with LH releasing factor agonists to patients with prostatic carcinoma, for the adrenal androgens are transformed into active androgens in the prostatic tissue.

© С. В. ШИРШЕВ, Н. Н. КЕВОРКОВ, 1993

УДК 612.411.014.2.017.1.06:577.175.327]-08

С. В. Ширшев, Н. Н. Кеворков

ЗАВИСИМОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ОТ ИСХОДНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СПЛЕНОЦИТОВ, РЕАЛИЗУЮЩИХ АДОПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Кафедра иммунологии (зав.— доц. Н. Н. Кеворков) Пермского медицинского института

В настоящее время имеется значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий как о нейроэндокринном контроле функции лимфоидной ткани, так и об обратной связи в этой регуляции через медиаторы иммунокомпетентных клеток. Показано наличие специфических гормональных рецепторов на лимфоидных и макрофагальных клетках [6, 9], равно как и их способность продуцировать белково-пептидные гормоны [8, 10]. Установлено, что интерлейкины (ИЛ) могут регулировать функциональную активность желез внутренней секреции [14, 16]. С этих позиций хорионический гонадотропин (ХГ) представляет значительный интерес, поскольку его синтез ассоциирован не только с беременностью и опухолевым ростом [3], но и с процессами антигензависимой дифференцировки лимфоцитов [10]. Это во многом определяет процессы сосуществования двух генетически чужеродных организмов в период физиологически протекающей беременности и, вероятно, способствует «ускользанию» неопластических клеток от иммунной системы хозяина.

Целью работы было изучение влияния физиологических доз ХГ на способность интактных и активированных клеток селезенки формировать первичный иммунный ответ и участие в этом эндогенных простагландинов (ПГ).

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на мышах-самках линии CBA и гибридах (CBA×C57BL/6)F_1. ХГ («Profasi», Италия) в дозах 10 или 50 МЕ/мл, соответствующих его уровню во II, III и I триместрах беременности [17], вносили в макрокультуру спленоцитов мышей. Клетки селезенки ($2\cdot10^7$) культивировали в 4 мл питательной среды 199 в течение 60 мин при 37 °С, после чего их концентрировали ($2\cdot10^7$/0,5 мл) центрифугированием. Затем клетки совместно с антигеном — эритроциты барана ($2\cdot10^8$) переносили внутривенно сингенным, летально облученным (219,3 мКл/кг) реципиентам. О результате судили по количеству антителообразующих клеток (АОК), формирующихся в селезенках реципиентов на 4—5-е сутки, методом локального гемолиза в геле агарозы по Ерне [11].

В специальных опытах в культуру спленоцитов совместно с ХГ или без него добавляли Т-лимфоцитактивирующие агенты, такие, как конканавалин А (КонА) («Calbiochem») в дозе 5 мкг/мл и рекомбинантный ИЛ-2 человека («Діагностикум») в дозе 37 МЕ/мл, а также ингибитор циклооксигеназы — диклофенак натрия (вольтарен ПЛИВА, Загреб, Югославия, СИБА—ГЕЙГИ) в дозе 0,015 мг/мл [13].

Таблица 1

Влияние ХГ на способность интактных спленоцитов формировать АОК. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2\cdot10^7$ клеток (в скобках абс. число АОК)
1 (n=40)	Контроль	3,237±0,033 (1926,5)
2 (n=8)	ХГ, 10 МЕ/мл	2,893±0,103 (947,5) $p_{2-1}<0,002$
3 (n=12)	ХГ, 50 МЕ/мл	2,949±0,047 (950,0) $p_{3-1}<0,001$; $p_{3-2}>0,05$
4 (n=11)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	2,859±0,079 (865,4) $p_{4-1}<0,001$
5 (n=10)	Вольтарен+ХГ (10 МЕ/мл)	3,232±0,036 (1764,0) $p_{5-1}>0,05$; $p_{5-2}<0,01$; $p_{5-4}<0,01$
6 (n=10)	Вольтарен+ХГ (50 МЕ/мл)	2,684±0,109 (652,0) $p_{6-1}<0,001$; $p_{6-3}<0,05$; $p_{6-4}>0,05$; $p_{6-5}<0,02$

Жизнеспособность клеток при культивировании, оцениваемая с помощью витального красителя, в среднем составляла 95 %.

В контрольных опытах спленоциты доноров культивировались в аналогичных условиях и затем совместно с антигеном переносились облученным реципиентам.

Результаты экспериментов обрабатывали по t-критерию Стьюдента. Во всех расчетах оперировали $\log_{10}$ (lg) числа АОК.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследований установлено, что ХГ в дозах, соответствующих среднему уровню концентрации гормона при физиологически протекающей беременности, статистически значимо угнетает способность лимфоцитов селезенки формировать адоптивный иммунный ответ. По-видимому, гормон нарушает механизмы антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов в предшественники АОК (ПАОК).

Ранее нами было показано [5, 12], что для реализации иммуномодулирующего действия ХГ на процессы клеточной кооперации необходимы эндогенные ПГ, основными продуцентами которых являются макрофаги [1]. Блокирование вольтареном циклооксигеназы, которая превращает арахидоновую кислоту в ПГ, приводит к существенному снижению числа АОК (табл. 1). По-видимому, эндогенные ПГ играют важную роль в процессах антигеннезависимой дифференцировки лимфоцитов в ПАОК. Внесение гормона в культуру клеток селезенки совместно с ингибитором циклооксигеназы выявило для низкой (10 МЕ/мл) и высокой (50 МЕ/мл) доз ХГ разные механизмы реализации, на первый взгляд, одинакового иммунодепрессивного эффекта. Как видно из табл. 1, доза 50 МЕ/мл на фоне ингибитора приобретает еще более выраженную иммуносупрессивную активность, в то время как доза 10 МЕ/мл утрачивает способность угнетать процессы формирования адоптивного иммунного ответа. Можно предположить, что в низкой дозе гормон либо «запускает» альтернативный трансмиттерный путь передачи сигнала при заблокированной циклооксигеназе, либо препятствует действию ингибитора. В высокой дозе ХГ, по-видимому, взаимодействует с более широким спектром клеток-мишеней, у одной из которых ХГ-зависимая супрессия не связана с активностью циклооксигеназы.

Несмотря на то что в используемой концентрации (5 мкг/мл) КонА индуцирует синтез Т-лимфоцитами-хелперами ИЛ-2 [2], внесение его в суспензию спленоцитов не приводит к статистически значимому увеличению числа АОК у реципиентов (табл. 2). Культивирование клеток селезенки в присутствии КонА и ХГ (10 МЕ/мл) также не влияет на дифференцировку клеток в ПАОК, что в данном случае можно расценивать как КонА-зависимую отмену иммуносупрессивного эффекта низкой дозы гормона. В дозе 50 МЕ/мл ХГ статистически значимо угнетает способность иммуноцитов формировать АОК вне зависимости от того, присутствует в культуре лектин или нет.

Внесение в культуру клеток, содержащую КонА или КонА+ХГ (10 и 50 МЕ/мл), дополнительно ингибитора циклооксигеназы приводит к угнетению формирования АОК и, следовательно, нивелирует способность КонА отменять иммуносупрессию низкой дозы гормона. Таким образом, как самостоятельный иммуносупрессивный эффект дозы 10 МЕ/мл, так и нивелирующий его эффект КонА в равной степени связаны с процессами синтеза ПГ спленоцитами. Высокая доза ХГ в отличие от низкой угнетает формирование АОК в присутствии КонА, и этот эффект сохраняется в условиях блокады синтеза эндогенных ПГ. Ранее нами было установлено, что в аналогичной дозе ХГ способен тормозить процессы индукции синтеза ИЛ-2 КонА-активированными спленоцитами [5].

Если КонА активирует Т-лимфоциты, то ИЛ-2, являясь ростовым фактором Т-клеток, отвечает за их дальнейшую пролиферацию и дифференцировку, а также экспансию клона комитированных лимфоцитов-хелперов [4]. Поэтому внесение в культуру интактных иммунокомпетентных клеток экзогенного ИЛ-2 «включает» отличные от лектина механизмы клеточной дифференцировки.

Таблица 2

Влияние ХГ на способность спленоцитов формировать АОК на фоне воздействия КонА. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2\cdot10^7$ клеток (в скобках абс. число АОК)
1 (n=18)	Контроль	3,261±0,062(2177,7)
2 (n=10)	КонА (5 мкг/мл)	3,380±0,101(2946,0) $p_{2-1}>0,05$
3 (n=10)	КонА+ХГ(10 МЕ/мл)	3,205±0,048(1694,0) $p_{3-1}>0,05$; $p_{3-2}>0,05$
4 (n=10)	КонА+ХГ(50 МЕ/мл)	3,077±0,081(1416,0) $p_{4-1}>0,05$; $p_{4-2}<0,05$; $p_{4-3}>0,05$
5 (n=10)	Контроль	3,416±0,076(2948,0)
6 (n=11)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	2,859±0,079(865,4) $p_{6-5}<0,001$
7 (n=10)	Вольтарен+ХГ+КонА	3,078±0,089(1438,0) $p_{7-5}<0,01$; $p_{7-6}>0,05$
8 (n=12)	Вольтарен+КонА+ХГ(10 МЕ/мл)	2,986±0,100(1251,6) $p_{8-5}<0,01$; $p_{8-6}>0,05$; $p_{8-7}>0,05$
9 (n=10)	Вольтарен+КонА+ХГ(50 МЕ/мл)	2,936±0,106(1160,0) $p_{9-5}<0,002$; $p_{9-6}>0,05$; $p_{9-7}>0,05$; $p_{9-8}>0,05$

Таблица 3

Влияние ХГ на способность спленоцитов формировать АОК на фоне воздействия ИЛ-2. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2\cdot10^7$ клеток (в скобках абс. число АОК)
1 (n=40)	Контроль	3,237±0,033(1926,5)
2 (n=9)	ИЛ-2 (37 МЕ/мл)	3,282±0,095(2253,3) $p_{2-1}>0,05$
3 (n=9)	ИЛ-2+ХГ(10 МЕ/мл)	3,299±0,110(2600,0) $p_{3-1}>0,05$; $p_{3-2}>0,05$
4 (n=10)	ИЛ-2+ХГ(50 МЕ/мл)	3,587±0,071(4344,0) $p_{4-1}<0,001$; $p_{4-2}<0,02$; $p_{4-3}<0,01$
5 (n=11)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	2,859±0,079(865,4) $p_{5-1}<0,001$; $p_{5-2}<0,001$
6 (n=9)	Вольтарен + ИЛ-2	3,485±0,064(3335,5) $p_{6-1}<0,001$; $p_{6-2}>0,05$; $p_{6-5}<0,001$
7 (n=7)	Вольтарен + ИЛ-2 + ХГ (10 МЕ/мл)	3,321±0,081(2354,2) $p_{7-1}>0,05$; $p_{7-2}>0,05$; $p_{7-3}>0,05$; $p_{7-5}<0,001$; $p_{7-6}>0,05$
8 (n=9)	Вольтарен + ИЛ-2+ХГ (50 МЕ/мл)	3,606±0,083(4651,1) $p_{8-1}<0,001$; $p_{8-2}<0,05$; $p_{8-4}>0,05$; $p_{8-5}<0,001$; $p_{8-6}>0,05$

Внесение ИЛ-2 в культуру спленоцитов не вызывает существенных изменений в способности клеток формировать первичный иммунный ответ. Культивирование клеток в присутствии ХГ (10 МЕ/мл) с экзогенным ИЛ-2, так же как и в случае с КонА, нивелирует иммунодепрессию, наводимую низкой дозой гормона. В то же время в дозе 50 МЕ/мл ХГ оказывает ярко выраженное костимулирующее действие в отношении ИЛ-2, активируя процессы антигеннезависимой дифференцировки спленоцитов (табл. 3). Данный эффект высокой дозы гормона не зависит от активности циклооксигеназы, несмотря на то что при блокаде этого фермента ИЛ-2 способен статистически значимо стимулировать процессы формирования АОК. Нивелирующее действие ИЛ-2 относительно малой дозы ХГ также не связано с активностью циклооксигеназы (см. табл. 3). Таким образом, воздействие на Т-клетки КонА или ИЛ-2 способно предотвращать депрессивное действие низкой дозы ХГ на процессы формирования ПАОК, однако механизмы этих нивелирующих воздействий различны.

Иммуномодулирующая активность высокой дозы ХГ в условиях влияния Т-активирующих молекул строго зависит от уровня и качества активирующего сигнала. Если сигнал афферентный (КонА), гормон тормозит процессы созревания клеток в ПАОК, если эфферентный (ИЛ-2) — активирует иммунный ответ. Как в первом, так и во втором случае, несмотря на разнонаправленность эффектов ХГ (50 МЕ/мл) в этих условиях, они не зависят от синтеза эндогенных ПГ клетками селезенки.

Полученные результаты дают возможность по-новому интерпретировать ранее известные данные и открывают новый аспект физиологического действия ХГ. Так, синтез гормона антигенактивированными лимфоцитами в условиях смешанной культуры [10] можно интерпретировать как механизм повышения чувствительности клеток к ИЛ-2, что, по-видимому, значительно ускоряет процессы экспансии антигенактивированных хелперов. С этих позиций гормон можно рассматривать как лимфокин или дифференцировочный фактор для клеток, чувствительных к ИЛ-2. Поскольку эффекты ИЛ-2 носят плейотропный характер [4], а недавно установлено трофобластстимулирующее действие ИЛ при беременности [7], можно, учитывая универсальность механизмов взаимодействия гормонов с разными клетками-мишенями, считать ХГ костимулирующим фактором не только для лимфоцитов, но и для клеток трофобласта.

Обсуждая значение ХГ как модулятора иммунных реакций во время беременности, хочется отметить дозовую зависимость иммунорегуляторного действия гормона. Наиболее выраженные и «разнообразные» эффекты ХГ дает в дозе, характерной для 7—10 нед беременности, когда на клетках плода и плаценты начинается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости [15]. Именно в этой дозе гормон угнетает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, еще не вступивших в соприкосновение с антигеном. Те же лимфоциты, которым удалось распознать антиген и перейти к дальнейшей дифференцировке, напротив, стимулируются ХГ, т. е. гормон селекционирует лимфоидные клетки, чувствительные к ИЛ-2. Биологическое значение этого эффекта требует дальнейшего изучения.

Во II—III триместре беременности, когда плацента способна секретировать ряд новых, мощных иммунодепрессивных агентов, низкая концентрация ХГ (10 МЕ/мл), обладая иммуносупрессивной активностью, легко модулирует ее в зависимости от функционального состояния лимфоидных клеток. Это обстоятельство заслуживает особого внимания, поскольку раскрывает новые аспекты в понимании гормональной протекции плода как аллотрансплантата в различные сроки беременности.

Выводы

1. Инкубация ХГ в дозах 10 или 50 МЕ/мл с интактными спленоцитами в 2 раза снижает количество АОК, регистрируемых в адоптивном иммунном ответе. Ингибитор циклооксигеназы нивелирует иммуносупрессивный эффект низкой и усиливает его высокой дозой гормона.

2. КонА- и ИЛ-2-активированные клетки селезенки не восприимчивы к супрессивному действию ХГ (10 МЕ/мл). Данный эффект, опосредованный КонА, но не ИЛ-2, отменяется на фоне блокады синтеза эндогенных ПГ.

3. При одновременном воздействии на спленоциты ИЛ-2 и ХГ (50 МЕ/мл) регистрируется костимулирующее действие гормона на процессы формирования АОК, которое не связано с активностью циклооксигеназы, несмотря на то что иммуностимулирующий эффект самого ИЛ-2 проявляется только при ее блокировании ингибитором.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Громыхина Н. Ю., Козлов В. А.* // Иммунология.— 1982.— № 5.— С. 11—15.
2. Лимфоциты: Методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса.— М., 1990.
3. *Сургова Т. М., Сидоренко М. В., Винницкий В. Б.* // Успехи соврем. биол.— 1989.— Т. 107, № 3.— С. 418—433.
4. *Чередеев А. П., Ковальчук Л. В.* // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология.— М., 1989.— Т. 19.— С. 1—240.
5. *Ширшев С. В., Кеворков Н. Н., Шарый Н. И.* // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 9.— С. 337—340.
6. *Arrenbrecht S.* // Nature.— 1974.— Vol. 252.— P. 255—257.
7. *Bazer F. W., Johnson H. M.* // Progr. Neuro-Endocr. Immunol.— 1989.— Vol. 2, N 2.— P. 50—54.
8. *Blalock J. E.* // J. Immunol.— 1984.— Vol. 132, N 3.— P. 1067—1070.
9. *Hadden J. W., Hadden E. M., Middelcton E.* // Cell. Immunol.— 1970.— Vol. 1.— P. 583—595.
10. *Harbour-McMenamin D., Smith E. M., Blalock J. E.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1986.— Vol. 83, N 18.— P. 6834—6838.
11. *Jerne N. K., Nordin A. A.* // Science.— 1963.— Vol. 140, N 3365.— P. 405—405.
12. *Kevorkov N. N., Shilov Yu. I., Shirshev S. V.* // Brain, Behav. Immun.— 1991.— Vol. 5.— P. 149—161.
13. *Ku E. C., Wasvary J. M., Cash W. D.* // Biochem. Pharmacol.— 1974.— Vol. 23.— P. 641—641.
14. *Schettini G., Florio T., Meucci O.* et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126, N 3.— P. 1435—1441.
15. *Sutton L., Gadd M., Mason D. Y., Redman C. W. C.* // Immunology.— 1986.— Vol. 58, N 1.— P. 23—29.
16. *Uehara A., Gottschall P. E., Dahl R. R., Arimura A.* // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol. 146, N 3.— P. 1286—1290.
17. *Wide L.* // Acta endocr. (Kbh.).— 1962.— Vol. 41, Suppl. 70.— P. 1—100.

Поступила 12.03.92

S. V. Shirshev, N. N. Kevorkov — RELATIONSHIP BETWEEN CHORIONIC GONADOTROPIN IMMUNOMODULATING EFFECTS AND THE INITIAL FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SPLENOCYTES MEDIATING THE ADOPTIVE IMMUNE RESPONSE

Summary. CBA and (CBA×C57BL/6)F_1 male mice were used in experiments. One h incubation of splenocytes with chorionic gonadotropin (CG) in doses 10 or 50 MU/ml statistically significantly reduced the count of antibody-producing cells detectable in the syngeneic transfer system. Addition of conA or recombinant human interleukin 2 to the splenocyte culture did not alter the processes of the formation of antibody-producing cells. Addition of CG simultaneously with conA resulted in discontinuation of the immunosuppression induced by a low hormone dose, whereas 50 MU/ml of CG in the presence of conA had a marked immunodepressant effect. Combination of interleukin 2 with CG lead either to immunosuppression cessation (10 MU/ml) or to more than twofold stimulation of the adoptive immune response (50 MU/ml). Voltaren, a cycloxygenase inhibitor, was used in some experiments to elucidate the degree of endogenic prostaglandin relationships with the mechanisms of CG immunomodulating effects. Cycloxygenase activity was found to be related to the immunosuppressive effect of CG low dose, whereas the costimulating effect of a high dose of the hormone in the presence of interleukin 2 was unrelated to endogenic prostaglandin synthesis.

◆ ОБЗОРЫ

© А. И. ЛЯЙФЕР, М. Н. СОЛУН, 1993

УДК 616.379-008.64-092

А. И. Ляйфер, М. Н. Солун

СИСТЕМА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И РОЛЬ ЕЕ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И АНГИОПАТИЙ

Кафедра эндокринологии (зав.— проф. М. Н. Солун) Саратовского медицинского института

Диабетическая кома является причиной смерти не более 1—2 % больных, в то время как частота летальных исходов от сосудистых нарушений достигает 65—80 %. Распространенность диабетических ангиопатий, по мнению ряда авторов, составляет 90—97 % [35, 37, 39, 47].

Актуальность проблемы диабетических ангиопатий наглядно подтверждается тем, что среди больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в возрасте до 20 лет смертность в 7 раз превышает среднюю смертность среди населения в целом, а после достижения 20-летнего возраста среднегодовой риск смертности в 20 раз превышает таковой по сравнению с общей популяцией [44].

Диабетические ангиопатии — генерализованное поражение кровеносных сосудов; изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах) носят специфический для диабета характер, а поражение крупных сосудов расценивается как ранний и распространенный атеросклероз [12].

В последнее время при изучении многих патологических состояний значительное внимание уделяется структурно-функциональным изменениям клеточных мембран. Выраженность и продолжительность мембраноповреждающих процессов в организме определяют клиническую тяжесть и особенности течения многих заболеваний. Мембранодеструкция как патологическое явление обусловлена в первую очередь вовлечением липидов клеточных мембран в процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к изменению липид-белковых связей, прочности комплекса ферментов и других макромолекул мембран, повреждению нуклеиновых кислот, нарушению клеточного метаболизма [13, 76].

Система ПОЛ — антиоксидант в норме хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Увеличение активности антиоксидантов приводит к торможению свободнорадикальных реакций, а это в свою очередь изменяет свойства липидов: в них появляются более легкоокисляемые фракции, что ускоряет процессы ПОЛ. При этом усиливается расход эндогенных антиоксидантов, и система возвращается к исходному состоянию. Постоянный уровень естественной антиокислительной активности — один из основных показателей нормального гомеостаза [10].

Ферментная антиокислительная система представлена супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, пероксидазой. Эта система «гасит» свободные радикалы с помощью потока протонов, источниками которых служит фонд НАДФ·Н [5, 55, 56, 78].

К основным ферментным факторам защиты внутри клетки относится СОД [63], основная роль которой сводится к удалению супероксид-аниона. Этот металлопротеин встречается в двух основных вариантах: марганецсодержащий фермент, располагающийся в матриксе митохондрий, и медь-цинксодержащий, находящийся в цитоплазме [56]. Количество марганецсодержащей СОД меньше, чем медь-цинксодержащей СОД, а так как Cu^{2+} является более сильным восстановителем, чем другие металлы, то активность медь-цинксодержащей СОД превышает таковую марганецсодержащей СОД в 1,5—2 раза [3]. Медь-цинксодержащая СОД присутствует в относительно высоких концентрациях в β-клетках островков поджелудочной железы, что, вероятно, обеспечивает гомеостаз. В экспериментах на мышах доказано, что кислородные радикалы играют важную роль в повреждении β-клеток при сахарном диабете (СД), вызванном аллоксаном и стрептозотоцином, поэтому развитие диабета предупреждается или тормозится специфическими антиоксидантами. С другой стороны, диабетогенные препараты предположительно могут давать цитотоксический эффект, отчасти ингибируя СОД в β-клетках. Дефицит СОД занимает не последнее место в патогенезе ИЗСД [21, 46, 65, 71]. По современным представлениям, снижение активности СОД менее чем на 50 % от нормального уровня уже создает условия для неконтролируемого увеличения концентрации супероксидных анион-радикалов, что может привести к необратимым изменениям в клетках [36, 66]. R. Pottathil и соавт. [74] показали, что внутриклеточная СОД связана с интерфероновой противовирусной защитой. Кроме того, Т-клетки, образующие лимфокины, возможно, вызывают кислородно-радикальную защиту в клетках-мишенях [58]. D. Harman [50] предполагает, что СОД требуется для активности супрессорных Т-лимфоцитов. А. Н. Окороковым [29] выявлена обратная коррелятивная связь между ПОЛ и количеством Т-лимфоцитов-супрессоров при тяжелой форме ИЗСД. Накопление продуктов ПОЛ в организме способствует формированию аутоиммунных процессов и подавлению ответной реакции организма на Т-зависимые антигены [28, 71, 80].

В. Hägglöf и соавт. [49] в своих исследованиях не получили подтверждения концепции о роли наследственной недостаточности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы в патогенезе ИЗСД у детей.

По данным Л. К. Старосельцевой и соавт. [32], у больных ИЗСД I типа на фоне повышения интенсивности ПОЛ и дефицита α-токоферола имеется увеличение активности СОД, что, по-видимому, носит защитный характер и отражает адаптационные возможности организма.