

**Summary.** CBA and (CBA×C57BL/6)F<sub>1</sub> 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 cyclooxygenase inhibitor, was used in some experiments to elucidate the degree of endogenic prostaglandin relationships with the mechanisms of CG immunomodulating effects. Cyclooxygenase 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 инсулин-зависимым 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, венах) носят специфический для диабета характер, а поражение крупных сосудов рассценивается 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 удале-

нию 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  $\text{Cu}^{2+}$  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  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы, что, вероятно, обеспечивает гомеостаз. В экспериментах на мышах доказано, что кислородные радикалы играют важную роль в повреждении  $\beta$ -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  $\beta$ -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. Окорочков [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].

B. 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  $\alpha$ -токоферола имеется увеличение активности СОД, что, по-видимому, носит защитный характер и отражает адаптационные возможности организма.

При экспериментальной гиперинсулинемии и гипонинсулинемии физико-химическое состояние мембран изменяется однонаправленно в сторону увеличения их жесткости. Это позволяет предположить, что на степень активации процесса ПОЛ влияет не столько уровень инсулина, сколько сам по себе стрессорный фактор [22].

По данным Л. А. Сальниковой и Н. В. Мусатова [30], инсулин в физиологических концентрациях *in vitro* активирует каталазу и не влияет на активность СОД в эритроцитах. Содержание продуктов ПОЛ с конъюгированным типом связи и диенкетеновой конфигурацией не изменяется после инкубации эритроцитов с инсулином в физиологических концентрациях и повышается при высокой концентрации гормона. Проксидантное действие инсулина определяется величиной его концентрации.

В развитии гипонинсулинемии определенную роль играет активация ПОЛ. Развивающаяся при стрессе транзиторная гипергликемия носит компенсаторный характер. Однако при длительных и сильных воздействиях чрезмерная активация ПОЛ, интермедиаты которого вызывают повреждение ДНК  $\beta$ -клеток, приводит к нарушению синтеза проинсулина и может явиться фактором риска развития СД. Предварительное введение животным антиоксиданта предотвращает увеличение содержания продуктов ПОЛ в поджелудочное железе и в значительной степени — снижение уровня инсулина в крови [14].

Накоплению радикалов и перекисей в  $\beta$ -клетках способствует низкая активность ферментов антиперекисной защиты. В активации процессов ПОЛ особую роль может играть дефицит инсулина, что подтверждается наблюдениями о повышении уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови больных СД. Таким образом, активация ПОЛ можно рассматривать как одно из звеньев в патогенезе СД [15, 53, 71].

Продукты поэтапного восстановления кислорода в силу своей реакционной способности являются необходимыми компонентами поддержания гомеостаза. Образовавшиеся при этом перекиси вовлекаются в механизм действия инсулина. Кроме того, сами перекиси оказывают инсулиноподобное действие, стимулируя транспорт глюкозы внутрь клетки и синтез из нее гликогена и липидов. Однако по мере увеличения длительности и тяжести заболевания процессы ПОЛ при СД выходят из-под контроля системы антиоксидантной защиты. Накопление продуктов ПОЛ сопровождается инактивацией мембраносвязанных ферментов, нарушением проницаемости биологических мембран, что приводит к выходу лизосомных ферментов и в конечном итоге к деструктивным изменениям в клетке и ее гибели. Таким образом, повышение уровня МДА, метаболита ПОЛ, является показателем нарушения барьерной функции мембран при СД [4, 60, 69, 70, 78]. Наибольший уровень липидной перекисидации в обеих системах перекисления (МДА в аскорбат- и НАДФ·Н-зависимых системах) обнаруживается у больных в возрасте старше 50 лет с тяжелой формой СД при давности заболевания более 10 лет. Относительно низкая концентрация продуктов ПОЛ отмечается у пациентов более молодого возраста, у лиц, страдающих легкой или среднетяжелой формами заболевания (по старой классификации) в течение сравнительно короткого времени [33]. При СД компенсация обменных процессов не нормализует реакции ПОЛ, но благоприятно влияет на систему противоперекисной защиты [20, 31].

По данным других авторов, высокий уровень диеновых конъюгатов не зависит от тяжести заболевания, степени компенсации углеводного обмена, уровня сывороточных липидов, но коррелировал с выраженностью сосудистой патологии у больных СД [24, 27, 51].

Сосудоповреждающее действие перекисей липидов реализуется многими путями: ПОЛ, изменяя липидный матрикс липопroteinов низкой плотности, нарушает исходное строение и топографию апопротеинов, что может быть причиной изменения их антигенных свойств и ведет к повреждению сосудистой стенки [75]. Усиление процессов ПОЛ приводит к глубоким нарушениям спектра липидов и вязкоэластических свойств мембран эндотелия, увеличению их жесткости, структурной и функциональной дестабилизации. В конечном счете повреждающее воздействие продуктов свободнорадикального окисления липидов на сосуды обусловлено разрушением клеточных мембран эритроцитов [43, 52].

Вторичные продукты ПОЛ — альдегиды и кетоны — образуют с аминокислотами белков прочные белково-липидные комплексы, что на фоне повреждения эндотелия и изменения проницаемости сосудистой стенки приводит к накоплению в ней атерогенных липопротеидов [34, 61].

Антиоксидантная защита не клеточного вещества является менее надежной (не дублированной), чем клеточная, и в большей мере зависящая от поступления экзогенных антиоксидантов.

Особенно уязвимы эластические волокна артериальной стенки, содержащие во внутреннем гидрофобном пространстве легкоокисляемые фосфолипиды и контактирующие с высокими концентрациями кислорода. Это демонстрируется ранним развитием деструкции эластических волокон. Экзо- и эндогенные периоды срыва ингибирования свободнорадикального окисления включают перекисные механизмы атерогенеза. Каждый такой период оставляет «след» в стенке артерий. Фибропластические процессы и накопление коллагена являются следствием индуцируемого продуктами свободнорадикального окисления образования «сшивок» и клеточной реакции на накопление перекисей липидов [6].

Изменение состава и вязкости липидов мембран при развитии ПОЛ и действия антиоксидантов важно в связи с тем, что чувствительность нейрогормональных рецепторов, а также активность ферментов существенно зависят от состояния липидной фазы мембран [73]. Работа таких ферментов, как аденилатциклаза, ДНК-полимераза, К, Na-зависимая АТФаза, кислая фосфатаза, Са, Mg-зависимая АТФаза, холинэстераза, фосфолипаза  $A_2$ , находится в зависимости от количества того или другого липида — эффектора, общей текучести липидов, активности ПОЛ [28, 59, 62]. В результате развивающихся нарушений изменяется проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, а накопление их внутри клеток ведет к повреждению последних. При этом в мембранах формируются кальциевые каналы двух типов: в бислойных участках образуются «пассивные» каналы (так называемые «перекисные кластеры»), а в липопротеидном комплексе  $Ca^{2+}$ -насоса — «активные» каналы, зависящие от функционального состояния  $Ca^{2+}$ -АТФазы [16, 19, 79]. Состояние мембран определяет не только скорость тех или иных ферментных реакций, но и чувствительность клеток к гормональной и нервной регуляции. Эти данные позволяют предположить, что продукты ПОЛ способны в значительной степени изменять функциональное состояние возбудимых тканей, в том числе и гладких мышц сосудистой стенки [1].

Действительно, М. В. Биленко и Т. Д. Чуракова [2], в опытах на сосудах изолированного уха кролика установили, что первичные и вторичные продукты перекисного окисления фосфолипидов оказывают выраженное вазоконстрикторное действие. Авторы высказывают предположение, что действие продуктов ПОЛ на гладкие мышцы сосудистой стенки опосредуется или их влиянием на рецепторный аппарат гладкомышечных клеток, или прямым действием на структуру и барьерные свойства клеточных и субклеточных мембран, ответственных за транспорт кальция, от концентрации которого в саркоплазме зависят процессы сокращения — расслабления мышечного волокна.

В высоких концентрациях продукты ПОЛ оказывают вазоконстрикторное действие, ингибируют способность эндотелия кровеносных капилляров синтезировать простагландин (простагландин  $I_2$ ), в результате чего нарушается равновесие между эндотелиальной выстилкой кровеносных капилляров, плазмой и форменными элементами крови [11, 17]. Перекиси жирных кислот, особенно полученные из арахидоновой кислоты (простагландин, простагландин, тромбоксан и лейкотриены), чрезвычайно важны при многих патологических процессах, в том числе при СД [17, 41, 72], так как активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной активности способствует нарушению сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического звеньев гемостаза и повышению агрегации форменных элементов крови [8, 11, 45, 48, 54].

Накопление продуктов ПОЛ приводит к уменьшению деформируемости и ускоренному старению эритроцитов, увеличению вязкости крови, что в совокупности способствует уменьшению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока на уровне мелких и средних сосудов, нарушению реологических свойств крови, ухудшению микроциркуляции [18, 40, 48, 67, 68, 77].

Возникновение необратимых агрегатов эритроцитов ведет к нарастанию выведения углекислого газа, что способствует разрушению эритроцитов и выбросу в кровоток факторов свертываемости, которые наряду с тромбоцитарным звеном гемостаза усиливают коагуляционную способность крови при СД [23, 26, 38, 57].

Увеличение перекисного гемолиза эритроцитов у больных инсулиннезависимым СД, с одной стороны, нарушает транспортную функцию эритроцитов, вызывает гипоксию тканей и таким образом усиливает повреждение сосудистой стенки, с другой стороны, при гемолизе образуются вазоактивные вещества, способствующие спазму сосудов [25].

Повышенное содержание липидов сыворотки крови, изменение вязкоэластических свойств эритроцитов, уменьшение их проницаемости приводят к изменению диссоциации окси-

гемоглобина, что вместе с отложением гликопротеинов в базальной мембране обуславливает затруднение диффузии кислорода на участке мембрана эритроцита — плазма — стенка капилляра — ткань и развитие тканевой гипоксии [9]; последняя является одним из важнейших механизмов формирования сосудистых поражений [7, 42, 64].

Приведенные доказательства отрицательного влияния повышенной интенсивности ПОЛ на состояние сосудистой системы больных СД определяют необходимость поиска путей усиления антиоксидантной защиты организма.

## ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн С. А., Гуревич М. И., Соловьев А. И. Дефицит кислорода и сосудистый тонус. — Киев, 1984.
- Биленко М. В., Чуракова Т. Д. // Бюл. экспер. биол. — 1982. — Т. 94, № 7. — С. 22—25.
- Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М., 1989.
- Вахрушева Л. Л., Князев Ю. А., Сергеева Н. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 22—25.
- Верболович В. П., Подгорный Ю. К., Подгорная Л. М. // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. — 1989. — № 1. — С. 27—33.
- Воскресенский О. Н. // Кардиология. — 1981. — Т. 21, № 6. — С. 118—123.
- Галенок В. А., Диккер В. Е. // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 12. — С. 87—90.
- Геных С. Н., Шевчук В. С., Пидуфалый В. Р., Карась Г. М. // Врач. дело. — 1989. — № 2. — С. 1—5.
- Диккер В. Е., Галенок В. А. // Тер. арх. — 1986. — Т. 58, № 6. — С. 105—110.
- Долина О. А., Галеев Ф. С., Фархутдинов Р. Р. // Анест. и реаниматол. — 1987. — № 5. — С. 71—75.
- Ефимов А. С., Плещанов Е. В., Гогина И. Ф. // Пробл. эндокринологии. — 1988. — Т. 34, № 2. — С. 13—15.
- Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
- Зелинский Б. А., Власенко М. В. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 37—40.
- Иванов В. В., Луста И. В., Сатрихина Т. Н., Удинцев Н. А. // Там же. — № 2. — С. 77—80.
- Исрафилова Н. М., Юсубова А. А. // Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей / Под ред. Ю. А. Князева. — М., 1988. — С. 25—27.
- Каган В. Е., Савов В. М., Диденко В. В. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1983. — Т. 95, № 4. — С. 46—48.
- Калмыкова В. И., Захарова Е. В., Рахимова Д. З. // Сахарный диабет: (Новое в патогенезе, диагностике, лечении) / Под ред. В. В. Трусова. — Горький, 1987. — С. 56—60.
- Касимова Г. М., Мирталипов Д. Т., Абидов А. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 3. — С. 42—47.
- Красиков С. И., Боев В. М., Синюков А. П., Твердохлеб В. П. // Процессы биоэнергетики и структурно-функциональные свойства биологических мембран в норме и в условиях патологии. — Саратов, 1988. — С. 125—131.
- Литвиненко Л. А. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 3. — С. 6—8.
- Мажуль Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Вып. 2. — С. 41—44.
- Мажуль Л. М., Якубовский С. М., Самбурский С. С., Езуткин Г. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 4. — С. 61—64.
- Максимова О. В., Солун М. Н. // Мед. реф. журн. XX. — 1988. — № 2. — С. 11—12.
- Мамедгасанов Р. М. Ранние стадии диабетических ангиопатий нижних конечностей: (Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
- Мамедгасанов Р. М., Рахмани С. А. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 19—21.
- Мамедгасанов Р. М., Мазовецкий А. Г., Перелыгина А. А. и др. // Там же. — 1991. — Т. 37, № 3. — С. 31—34.
- Мехтиева З. С. Диабетическая нефроангиопатия, диагностические критерии и лечение в современном аспекте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Баку, 1989.
- Нелаева А. А., Кашуба Э. А., Кардаков Ю. И. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 5. — С. 24—28.
- Окорочков А. Н. // Всесоюзный съезд эндокринологов. 3-й: Тезисы докладов. — Ташкент, 1989. — С. 292—293.
- Сальникова Л. А., Мусатова Н. В. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 32—34.
- Сальникова Л. А., Мусатова Н. В., Лопатина Н. И. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 39—41.
- Старосельцева Л. К., Косилова Е. С., Смурова Т. Ф. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 1. — С. 19—22.
- Хачатрян Э. С. // Журн. эксперим. и клин. мед. — 1984. — Т. 24, № 4. — С. 371—378.
- Холодова Е. А., Мохорт Т. В. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 4. — С. 55—59.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М., 1984.
- Шатилина Л. В., Быкова Н. О., Борисенко Л. В. и др. // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 2. — С. 45—49.
- Юсубова А. М., Садых-Заде Х. С., Алекперова Г. А. и др. // Педиатрия. — 1989. — № 5. — С. 111—112.
- Attali J. R., Valensi P. // Diabete et Metab. — 1990. — Vol. 16, N 1. — P. 1—6.
- Brand F. N., Abbott R. D., Kannel W. B. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 4. — P. 504—509.
- Caimi G. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15, N 10. — P. 467—470.
- Clavel J. P., Emerit J., Thuillier A. // Path.-Biol. — 1985. — Vol. 33, N 1. — P. 61—69.
- Ditzel J., Standl E. // Acta med. scand. — 1975. — Vol. 578. — P. 49—58.
- Dobretsov G. E., Borschevskaya T. A., Petrov V. A. et al. // FEBS Lett. — 1977. — Vol. 84, N 1. — P. 125—128.
- Dorman J. S., Laporte R. E., Kuller L. H. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33, N 3. — P. 271—276.
- Ernst E. // Münch. Med. Wschr. — 1982. — Bd 124, N 19. — S. 473.
- Flatt P. R., Shibier O., Joannides C. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 93, N 2—3. — P. 193—202.
- Frenzel H., Refschneider G. // Therapiewoche. — 1983. — Bd. 33, N 6. — S. 2228—2230; 2235—2237.
- Gooble K. M., Lanser K. G. // Biomed. biochim. Acta. — 1983. — Vol. 42, N 11—12. — P. 102—106.
- Häggblöf B., Marklund S. L., Holmgren G. // Acta endocr. (Kbh). — 1983. — Vol. 102. — P. 235—239.
- Harman D. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 7124—7128.
- Hiramatsu K., Arimori S. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 6. — P. 832—837.
- Hubel C. A., Griggs K. C., McLaughlin M. K. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256, N 6, Pt 2. — P. H1539—H1545.
- Jain S. K., McVie R., Duett J. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 12. — P. 1539—1543.
- Janke H. U. Thrombozytenfunktion bei diabetischer Angiopathologie. — Stuttgart; New York, 1983.
- Jenkinson S. J., Lawrence R. A., Tucker W. J. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1984. — Vol. 130, N 2. — P. 302—304.
- Johnston R. B., Rabst M. J., Sasada M. Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase. — New York, 1980. — P. 211—221.
- Jones R. L., Peterson C. M. // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 70, N 2. — P. 339—352.
- Keisari Y., Pick E. // Biochemical Characterization of Lymphokines / Eds A. L. de-Weck et al. — New York, 1980. — P. 113—121.
- Laila Ph., Thomas G., Jayanthi Bai N. et al. // Curr. Sci. — 1977. — Vol. 46, N 19. — P. 664—666.
- Lipkin E. W., Teller D. C., De Haen C. // Biochemistry. — 1983. — Vol. 22. — P. 792—799.
- Loeper J., Goy J., Emerit J. // Bull. Acad. nat. Med. (Paris). — 1984. — Vol. 168, N 1—2. — P. 91—97.
- Lubin B., Chire D. // Pediat. Res. — 1982. — Vol. 16, N 11. — P. 928—932.
- Marklund S. L. // Biochem. J. — 1984. — Vol. 202. — P. 269—272.
- Martins-Silva J., Levy-Craz F., Freitas J. P. et al. // Acta diabetol. lat. — 1984. — Vol. 21, N 2. — P. 133—138.
- Matkovic B., Vagra Sz. J., Szabo L., Witas H. // Horm. Metab. Res. — 1982. — Vol. 14. — P. 77—79.
- Michelson A. M., Puget K., Durosay A. et al. Biochemical and Medical Aspects of Active Oxygen. — Baltimore, 1977.
- McMillan D. E., Utteback N. G., Puma J. L. // Diabetes. — 1978. — Vol. 27, N 9. — P. 895—901.
- McMillan D. E. // Diabetologia. — 1983. — Vol. 24, N 5. — P. 308—310.
- Muchmore D. B., Littes S. A., De Haen C. // Ibid. — 1982. — Vol. 21. — P. 3886—3892.
- Nath N., Chari S. N., Rathi A. B. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33, N 6. — P. 586—589.
- Oberley L. W. // Free Radical Med. — 1988. — Vol. 5, N 2. — P. 113—124.

72. Pieper G. M. // Cardiovasc. Res.— 1988.— Vol. 22, N 12.— P. 916—926.
73. Pfeffer S. R., Swislocki N. Y. // Mech. Ageing Develop.— 1982.— Vol. 18, N 4.— P. 355—367.
74. Pottathil R., Chandrabose K. A., Cuatrecasas P., Lang D. J. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1981.— Vol. 78.— P. 3343—3347.
75. Schuch J., Fairclough G. F., Hashemeyer R. H. // Ibid.— 1978.— Vol. 75, N 7.— P. 3173—3177.
76. Therond B. // Biologiste.— 1988.— Vol. 22.— P. 97/39—102/44.

77. Tilman W., Werten A., Lakomik M. // Klin. Wschr.— 1984.— Bd 62, N 23.— S. 1136—1139.
78. Uzel N., Sivas A., Uysal M. et al. // Horm. metab. Res.— 1987.— Vol. 19.— P. 89—90.
79. Willis R. J. // Fed. Proc.— 1980.— Vol. 39, N 13.— P. 3134—3137.
80. Yaguchi Y., Tomino Y., Watanabe S. et al. // Nephron.— 1990.— Vol. 54, N 4.— P. 68.

Поступила 28.12. 91

## УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» В 1992 г.

### Передовые

- Бабичев В. Н. Состояние и перспективы нейроэндокринных исследований в физиологии репродуктивной системы 6, 6
- Дедов И. И., Анциферов М. Б. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом (Сообщение 1) 1, 4
- Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П. Эндемический зоб. Проблемы и решения 3, 6

### Клиническая эндокринология

- Авершина Е. О., Селятицкая В. Г., Мелиди Н. Н., Шорин Ю. П. Гормональная регуляция экскреции натрия почками при лечении голоданием больных ожирением 2, 22
- Алиева Т. Д., Самойлова О. Н., Зигизмунд В. А., Подпоренко А. Д., Бабаджанова С. Ю., Зиути М. Г. Концентрация ТТГ в крови новорожденных (по данным скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза) 4, 16
- Амирова Н. М., Слесаренко С. С., Аликберова Л. Р. Проблемы хирургического лечения тиреоидной патологии у детей 4, 20
- Анникова И. И., Бакасов С. С. Состояние вегетативной нервной системы у детей, страдающих сахарным диабетом 4, 32
- Атаманова Т. М., Эгарт Ф. М., Добрачева А. Л. О взаимоотношениях между пролактином и системой ренин — альдостерон у больных с различными эндокринными заболеваниями 5, 43
- Афонин А. А., Польщикова Л. А., Рымашевская Э. П. Функция щитовидной железы у детей первого года жизни, рожденных матерями с индуцированной парлоделом беременностью 4, 12
- Ахмедова Ф. Д., Бабаджанова С. Ю. Иммуногенетический анализ у больных инсулинзависимым сахарным диабетом детей в Узбекистане 4, 31
- Бабаджанова С. Ю., Миркамилова М. А., Зиути М. Г., Абдуллаева М. Н. Наблюдение за детьми с преждевременным половым развитием 4, 56
- Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Полякова И. А., Князева А. П. Применение липолитического препарата мевакор в терапии больных сахарным диабетом 6, 34
- Белозорова Н. И., Иванов Э. Н., Крищенко О. П., Гармаш И. П. Иммунологическая характеристика больных сахарным диабетом детей, находящихся в гимназии-интернате 4, 34
- Берковская Т. Н., Бондаренко В. А., Гладкова А. И., Демченко А. Н., Луценко А. Г. Значение андроген-эстрогенных взаимосвязей в механизме нарушений мужского пубертата 4, 53
- Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Дзеранова Л. К., Смирнова Н. Б., Черногоров В. А., Марова Е. И., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Гетерогенность иммунореактивного пролактина при гиперпролактинемии различного генеза 6, 13
- Буря Т. И., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Панкова С. С., Алексеева Р. М., Ряпосова О. Б. Ростстимулирующее действие рекомбинантного препарата гормона роста при различных формах низкорослости у детей 4, 12
- Вахрушева Л. Л., Беспалова В. А., Кирбасова Н. П. Индуцированные завтраком ритмы прогестерона в оценке тяжести течения сахарного диабета у девушек-подростков 4, 36

- Вахрушева Л. Л., Маслов В. А., Пахомов В. И., Князев Ю. А. Применение гипербарической оксигенации при сахарном диабете у подростков 4, 45
- Волкова Т. А., Остраускене Д. В., Риселене Г. К. Диабетическая кома у детей: роль консультаций невропатолога 4, 47
- Воропаева Л. В., Стеблянок Л. В. Состояние твердых тканей зуба и слизистой оболочки полости рта у детей, страдающих тяжелыми формами сахарного диабета 4, 41
- Воропай Т. И., Ведяева Л. В., Трофимова И. В. Годичный опыт применения базисно-болюсного метода введения инсулина 4, 49
- Галенок В. А., Ханыкина И. В. Продукты гликозилирования в ранней диагностике и оценке прогноза нарушений углеводного обмена 1, 20
- Гармаш И. П., Ойфе В. А. Психосоматические аспекты сахарного диабета у детей школьного возраста 4, 48
- Гармаш И. П., Рогачева Г. Н., Крищенко О. П. Наблюдение за детьми, обучающимися в гимназии-интернате 4, 48
- Геллер Л. И., Рыбалка Е. Д., Грязнова М. В. Эхо-структура поджелудочной железы. Сопоставление ее с внешне-секреторной панкреатической активностью у больных сахарным диабетом 3, 18
- Герасимов Г. А., Гутекуст Р. Сопоставление данных пальпации и ультразвукового обследования при определении размеров щитовидной железы 6, 26
- Глухова Т. В., Пулякова Л. И., Болотова Н. В. Отдаленный катамнез детей с эндемическим зобом 4, 23
- Говорухина Е. М., Петухова Л. В., Оганезова М. В. Клинические варианты и симптоматическое лечение климактерического синдрома 3, 25
- Гончаров Н. П., Крылин В. В., Воронцов В. И., Колесникова Г. С. Сравнительная характеристика радиоиммунологического и неинзотопного методов гормонального анализа 5, 26
- Губанов Н. В., Карманов М. Е., Шербачева Л. Н., Лебедев Н. Б. Осложнения сахарного диабета у детей, болеющих более 7 лет 4, 39
- Дедов И. И., Домусчиев И. П., Кураева Т. Л., Колоколова Г. П., Яковлева Д. Б. Вероятность ассоциации между HLA- и DR-антигенами в ядерных семьях больных инсулинзависимым сахарным диабетом 2, 6
- Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвиенко Е. Г., Паршин В. С., Марова Е. И., Гончаров Н. П., Петеркова В. А., Кандор В. И., Семичева Т. В., Буря Т. И., Мищенко Б. П., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Тюльпаков А. Н. Оценка состояния щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами районов России (последствия Чернобыльской аварии) 4, 21
- Дедов И. И., Горелышева В. А., Романовская Г. А., Смирнова О. М., Филиппов И. К., Санфирова В. М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная ферментативная защита у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 6, 32
- Джавад-заде М. Д., Селимханова Х. Х., Кулиев Ф. А. Нарушения легочной гемодинамики у больных с диабетической нефроангиопатией и их антиоксидантная коррекция 2, 20
- Дзеранова Л. К., Макаровская Е. Е., Кирпатовская Л. Е., Смирнова Н. Б., Булатов А. А., Марова Е. И. Вопросы диагностики и лечения микропролактинемии 5, 22
- Дмитриева Е. Н., Мухамедов Т. М., Атабаева Н. М. Состояние детской эндокринологической службы в Республике Узбекистан 4, 59
- Древаль А. В., Попова Ю. П., Немая М. А., Яхно В. П.,