

© И. Г. АКМАЕВ. 1999

УДК 616.43-092:612.017.1]:616.831

И. Г. Акмаев

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИИ

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

Последние два десятилетия уходящего века ознаменовались рождением и бурным развитием новой области знания — нейроиммуноэндокринологии. Прежде чем говорить о ее проблемах и перспективах развития, рассмотрим предпосылки к формированию этой ветви эндокринологии в нашем центре.

Давно обращали внимание на то, что регуляция одной из периферических эндокринных функций — инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы — не укладывается в общепринятые представления о нейрогуморальном пути регуляции по оси гипоталамус—гипофиз—железа-мишень. Помехой служило то, что в гипофизарном компоненте этой оси отсутствует инсулинотропный гормон. Между тем было показано, что стимуляция вагуса, так же как введение ацетилхолина или его агонистов, приводит к выделению инсулина в кровь, в то время как введение антагонистов ацетилхолина дает противоположный эффект [1]. Принимая во внимание эти данные и богатую холинергическую иннервацию панкреатических островков, было вполне естественным допустить, что гипоталамический контроль инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы (а причастность гипоталамуса к ее регуляции не вызывала сомнений) может осуществляться в обход гипофиза по нервно-проводниковому пути, соединяющему по системе вагуса гипоталамические нейроны с панкреатическими островками. Для доказательства этого необходимо было выяснить, существуют ли нисходящие гипоталамические аксоны, из какого ядра они происходят и образуют ли они синаптические связи со стволовым центром вагуса. В результате многолетних поисковых исследований удалось экспериментально доказать существование нисходящего гипоталамо-вагусного пути. Оказалось, что он происходит от нейронов паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, переключается синаптически на нейроны дорсального ядра вагуса в продолговатом мозге и по вагусу достигает панкреатических островков [8, 9]. Мы назвали этот путь паравентрикуло-вагусным (рис. 1).

Результаты дальнейших исследований оказались довольно интригующими. Как видно из рис. 1, по паравентрикуло-вагусному пути к  $\beta$ -клеткам панкреатических островков приходят стимулирующие влияния. Между тем в одной из популяций нейронов ПВЯ, участвующих в формировании паравентрикуло-вагусного пути, секретируется кортиколиберин, который по портальной системе достигает гипофиза и индуцирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов. Эти гормоны поступают в панкреатические островки по гуморальному пути и оказывают тормозящее влияние на выделение инсулина. Такого рода двой-

ной контроль — явление обычное в регуляции эндокринных функций. Однако обратные связи, вовлеченные в эту регуляцию, не ограничивались нейроэндокринной системой. В их орбиту оказались вовлеченными компоненты иммунной системы. Было показано, что макрофаги, стимулированные малыми дозами (в физиологических пределах) глюкокортикоидов, выделяют интерлейкин-1 (ИЛ-1), который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать секрецию кортиколиберина в нейронах ПВЯ [2]. Системное введение ИЛ-1 давало аналогичный эффект, причем повышение секреции кортиколиберина было простагландин  $E_2$ -зависимым [23, 25, 42, 50]. В условиях стресса, особенно хронического, повышенная секреция АКТГ и глюкокортикоидов подавляет

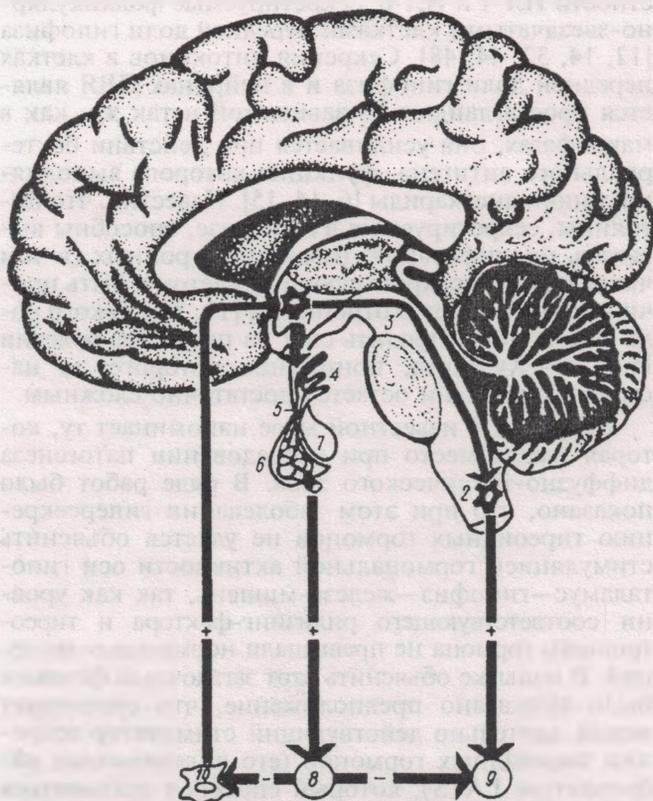


Рис. 1. Схематическое воспроизведение механизмов обратных связей, лежащих в основе взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем в процессе гипоталамической регуляции углеводного гомеостаза.

1 — паравентрикулярное ядро гипоталамуса; 2 — дорсальное ядро вагуса в продолговатом мозге; 3 — паравентрикуло-вагусная система; 4—6 — портальная система сосудов гипофиза; 4 — капиллярные корни портальных вен в стебле гипофиза; 5 — портальные вены гипофиза; 6 — распад портальных вен на вторичную сеть капилляров в передней доле гипофиза; 7 — задняя доля гипофиза; 8 — кора надпочечников, секретирующая глюкокортикоиды; 9 — инсулинсекретирующая  $\beta$ -клетка панкреатических островков; 10 — ИЛ-1-секретирующий макрофаг.

секрецию ИЛ-1 в макрофагах, что устраняет стимулирующее влияние ИЛ-1 в гипоталамусе и в результате приводит к торможению секреции кортиколиберина в нейронах ПВЯ [2, 5, 22, 41, 47]. Таким образом, здесь в чистом виде срабатывают механизмы обратных связей, которые замыкаются между нейропептидами (кортиколиберин), гормонами (АКТГ — глюкокортикоиды) и иммунопептидами, в частности ИЛ-1 [3].

Последующие исследования показали, что нейрорегуляторы в клетках ПВЯ могут прямо взаимодействовать с ИЛ-1 через механизмы обратных связей с предельно укороченной петлей. Оказалось, что нейроны ПВЯ не только обладают рецепторами к ИЛ-1 [10], но и сами способны синтезировать этот иммунопептид [15]. Были показаны реципрокные отношения в активности генов, экспрессирующих кортиколиберин и ИЛ-1 [29, 37, 49] в нейронах ПВЯ. Исходя из этого, можно говорить о существовании в нейронах ПВЯ внутриклеточных механизмов обратной связи, замыкающихся между нейро- и иммунопептидами.

Выше упоминалось, что в условиях стресса тормозится секреция кортиколиберина в нейронах ПВЯ. Между тем это не отражается на активности гипофизарно-надпочечниковой системы: повышенная активность секреции АКТГ и глюкокортикоидов не прекращается. Последнее наводит на мысль о том, что роль стимулятора секреции АКТГ и глюкокортикоидов могут брать на себя цитокины, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6, секретируемые фолликулярно-звездчатыми клетками передней доли гипофиза [12, 14, 32, 44, 48]. Секреция цитокинов в клетках передней доли гипофиза и в нейронах ПВЯ является простагландин  $E_2$ -зависимой и так же, как в макрофагах, она усиливается при действии бактериального антигена, функцию которого выполняет липополисахариды [6, 14, 15]. Известно, что цитокины, секретируемые в гипофизе, способны вызывать пролиферацию различных тропных (в том числе и АКТГ-секретирующих) клеток и быть причиной адренкортикотропином [11, 39]. Такого рода факты могут пролить свет на патогенез болезни Иценко—Кушинга, понимание которого до настоящего времени остается достаточно сложным.

Ситуация в известной мере напоминает ту, которая имела место при исследовании патогенеза диффузно-токсического зоба. В ряде работ было показано, что при этом заболевании гиперсекрецию тиреоидных гормонов не удается объяснить стимуляцией гормональной активности оси гипоталамус—гипофиз—железа-мишень, так как уровни соответствующего рилизинг-фактора и тиреотропного гормона не превышали нормальных значений. В попытке объяснить этот загадочный феномен было высказано предположение, что существует некий длительно действующий стимулятор секреции тиреоидных гормонов (его англоязычная аббревиатура LATS), который способен связываться с гормональными рецепторами секреторных клеток щитовидной железы [7]. Такой стимулятор был идентифицирован. Им оказался иммуноглобулин класса G, растворимая форма которого обнаруживалась в крови в виде тиреостимулирующих антител [33]. Появление последней связывали с различного рода неполадками в иммунной системе.

Для понимания механизмов столь глубокого взаимопроникновения функций нейроэндокрин-

ной и иммунной систем необходимо хотя бы в общих чертах упомянуть об основных закономерностях организации и функционирования иммунной системы.

Субстратом гуморального и клеточного иммунитета являются лимфоциты, происходящие из стволовых клеток костного мозга. В формировании клеточного иммунитета участвуют те из них, которые направляются в тимус и проходят там обучение. Итогом обучения является их специализация на функционально различающиеся типы клеток: Т-хелперы — клетки, которые помогают В-лимфоцитам и Т-лимфоцитам в реализации их потенциалов и в их пролиферации; Т-супрессоры, тормозящие по механизму обратной связи избыточную активность стимулированных лимфоцитов, а также цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры — популяции лимфоцитов, способные уничтожить клетки, зараженные вирусом или бактерией, и опухолевидно перерожденные клетки. Сам процесс обучения, происходящий в критическом периоде развития (конец пре- и начало постнатальной жизни), проявляется в том, что развивающимся Т-лимфоцитам представляются на поверхности презентующих клеток (пришлых макрофагов, эпителиальных клеток тимуса) все существующие в организме антигены белковой или иной природы. Если развивающиеся Т-лимфоциты экспрессируют к ним рецепторы (в результате случайной рекомбинации генов), они будут уничтожены целым клоном (клональная делеция). Гибель этих клеток (достигающая 95%) происходит путем апоптоза, о котором речь пойдет ниже. Подобного рода отбраковка Т-лимфоцитов путем их негативной селекции лежит в основе приобретенного иммунитета. В тимусе происходит также противоположный по своей сути процесс — позитивная селекция Т-лимфоцитов. Этот процесс лежит в основе одного из важнейших аспектов естественного иммунитета. В данном случае развивающимся Т-лимфоцитам дозволено экспрессировать рецепторы, т. е. узнавать определенные антигены собственного организма, но не дозволено давать иммунный ответ. Такие клетки не только сохраняются, но и пролиферируют, образуя целые клоны.

Антигены, распознаваемые Т-лимфоцитами в процессе естественного иммунитета, получили название антигенов гистосовместимости, или трансплантационных антигенов, так как они впервые были обнаружены у человека после гемотрансфузии в виде молекул, ассоциированных с лейкоцитами. Они известны под аббревиатурой HLA (Human Leucocyte-associated Antigen). Эти антигены гликопротеиновой природы располагаются либо на поверхности любой содержащей ядро клетки (HLA первого класса), либо на поверхности клеток иммунной системы — макрофагов, эпителиальных клеток тимуса, В-лимфоцитов и др. (HLA второго класса). Их наборы, присущие данному индивидууму, маркируют его генотип. Функция их заключается в том, что они помогают Т-лимфоцитам узнавать чужеродные антигены. Последние, попав в организм, могут быть распознаны Т-лимфоцитами только в том случае, если они экспрессируются в виде пептида совместно с молекулой HLA, к которой у Т-лимфоцитов формируются специфические рецепторы. Таким образом, "чужое" узнается в контексте "своего".

Гены главного комплекса гистосовместимости (МНС), кодирующие синтез молекул HLA первого (локусы А, В, С) и второго (локус D) классов, располагаются у человека на коротком плече хромосомы 6, при этом локус D представлен тремя основными генами — DP, DR и DQ. Каждый из них экспрессирует молекулы HLA, состоящие из двух полипептидных цепей А и В. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поисках гена специфической подверженности сахарному диабету [13]. В связи с этим было замечено, что фактор риска заболевания сахарным диабетом может быть связан с одним из участков молекулы HLA — участком цепи В, который соответствует локализации 57-й аминокислоты (рис. 2). На рис. 2 видно, что цепи А и В этой молекулы соединяются в виде буквы Х, одна сторона которой образована цепью А, а другая — цепью В. Верхние сегменты цепей образуют глубокую расщелину, которая является ложем для чужеродного пептида. Это же место может оказаться участком, где происходит связывание аутоантигена с рецептором Т-лимфоцита. Если положение, соответствующее 57-й аминокислоте (в углу расщелины), занимает аспарагиновая кислота, которая несет электроотрицательный заряд, то под воздействием последнего положение аутоантигена будет неустойчивым и он не удержится в данной локализации. Если же положение 57-й аминокислоты занимает электронейтральная аминокислота типа серина или валина, то произойдет прочное связывание аутоантигена, ответственного за развитие сахарного диабета. Это увеличит вероятность его узнавания и связывания хелперными Т-лимфоцитами, как показано на рис. 2. В результате возникнет мощный и продолжительный иммунный ответ. Приведенные данные, которые были получены с использованием метода рентгеноструктурного анализа [13], позволяют рассматривать отсутствие аспарагиновой кислоты в 57-м положении в молекуле HLA как фактор риска развития сахарного диабета. При анализе этих данных просматриваются заманчивые перспективы для разработки мер по предотвращению развития сахарного диабета. Если удастся идентифицировать аутоантиген и установить его структуру, можно будет синтезировать агенты избирательного действия, способные элиминировать относительно небольшое число Т-лимфоцитов, обладающих рецепторами к аутоантигену, и не затронуть при этом остальные клетки; другими словами, создать гибридные молекулы, состоящие из аутоантигена и присоединенного к нему токсина, которые могли бы избирательно поражать только аутореактивные Т-лимфоциты. Такое лечение было бы безвредным для организма, поскольку элиминация ограниченного числа Т-лимфоцитов не скажется на общей иммунокомпетентности.

При рассмотрении механизмов приобретенного иммунитета упоминалось о том, что в основе негативной селекции не поддающихся обучению Т-лимфоцитов лежит массовая гибель последних путем апоптоза. В связи с этим механизмы апоптоза были наиболее полно изучены на клетках иммунной системы [21, 28].

Апоптозом называют запрограммированную гибель клеток. Этот феномен был выявлен при исследовании эмбрионального развития. То, что он проявляется и может быть продемонстрирован на протяжении всего периода индивидуального развития,

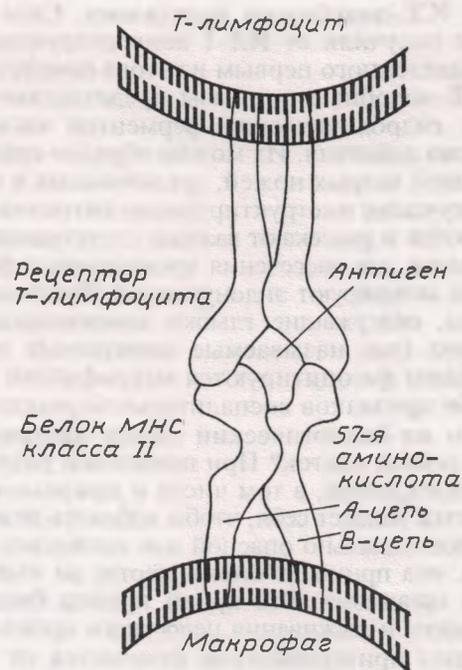


Рис. 2. Взаимодействие Т-лимфоцита с аутоантигеном, связанным на поверхности макрофага с молекулой HLA второго класса (на рисунке обозначенной как антиген МНС). Объяснения в тексте (приведено по [13]).

стало известным лишь в 70-е годы после опубликования работы, авторы которой предложили название данному феномену [30]. На греческом языке слово "апоптоз" означает осенний листопад, когда осыпаются закончившие свой жизненный цикл листья. Суть апоптоза заключается в следующем.

Клетки сложного организма, взаимодействуя с помощью сигнальных молекул (их функцию выполняют молекулы клеточной адгезии, цитокины типа ИЛ-2 или инсулиновые факторы роста), заявляют о своей важности для организма и благополучии. В том случае, когда приходит сигнал, отвергающий эти заявления, или в клетках накапливаются мутации, способные привести их к дезорганизации, клетки генерируют трансдукторные молекулы, которые включают механизмы их гибели [31]. Аналогичную роль выполняет система Fas/FasL [38]. Молекулы Fas (Fas-рецептор) и FasL (Fas-лиганд) имеют значительную гомологию в аминокислотной последовательности с цитокином TNF (фактором некроза опухоли) и семейством его рецепторов. Fas-рецепторы (они известны еще как антигены CD-95) выявляются на поверхности всех покоящихся клеток. Когда покоящийся Т-лимфоцит вступает во взаимодействие с чужеродным антигеном, он активируется (примируется). В активированном Т-лимфоците повышается продукция Fas-рецепторов и начинается продукция Fas-лиганда. Взаимодействие этих белковых молекул становится триггером, включающим команду, которая приговаривает клетку к смерти. Однако до исполнения этой команды Т-лимфоциту дается время, необходимое для завершения его функциональной задачи — уничтожения патогенного агента. Исполнителями "смертного приговора" служат другие белковые молекулы, действие которых происходит строго согласованно [35]. Сначала экспрессируется белок Р-53, который активирует гены, экспрессирующие семейство белокрасщепляющих ферментов, име-

нуемых ICE-подобными протеазами. Свое название они получили от ИЛ-1 конвертирующего энзима, выделенного первым из этого семейства белков. ICE-подобные протеазы представляют собой систему гидролитических ферментов каскадного механизма действия. Их можно образно сравнить с коллекцией острых ножей, заключенных в ножны. При получении инструктирующих сигналов лезвия обнажаются и рассекают важные структурные белки цитоплазмы; для рассечения хроматиновых фибрилл ядра они активируют эндонуклеазы. Фрагменты цитоплазмы, содержащие глыбки конденсированного хроматина (так называемые апоптозные тела), в дальнейшем фагоцитируются макрофагами без каких-либо признаков воспалительной реакции.

В чем же биологический смысл программированной гибели клеток? При появлении различного рода повреждений, в том числе и признаков мутации, клетка убивает себя, чтобы избежать дезорганизации, потенциально опасной для организма. Таким образом, она приносит себя в жертву во имя благополучия организма. Это яркий пример биологической защиты и выживания целостного организма.

Апоптоз принципиально отличается от некротической гибели клетки. Некротическая смерть, при которой клетка становится пассивной жертвой патогенного агента, характеризуется гибелью важнейших клеточных органелл при относительной сохранности ядра. Клетка погибает при явлениях набухания, наступающего в результате нарушения ее жидкостного и ионного баланса. Другая характерная особенность некроза — наличие воспалительной реакции, в процессе которой клетки иммунной системы удаляют некротические остатки. При апоптозе клетка активно убивает себя, для чего ей необходимы энергетические ресурсы. Поэтому сохраняются важнейшие клеточные органеллы, в особенности митохондрии, которые представляют собой фабрику клеточной энергетики. В отличие от некроза клетка не набухает, а сморщивается и выталкивается из своего клеточного ряда. Ее цитоплазма вспенивается быстро появляющимися и исчезающими пузырьками, после чего она расщепляется на отдельные фрагменты. Существенными особенностями, отличающими апоптоз от некроза, являются разрушение генетического аппарата клетки и отсутствие воспалительной реакции.

Ключевое звено процесса апоптоза — система Fas/FasL — в настоящее время привлекает к себе повышенное внимание, в связи с чем уместно остановиться на некоторых его особенностях. В активированных (примированных) Т-лимфоцитах Fas-лиганд способен взаимодействовать с Fas-рецептором не только своей, но и соседней клетки, что вызывает гибель окружающих клеток. Этот эффект, называемый "эффектом свидетеля", может быть причиной обширных повреждений окружающих клеток. Существует мнение о том, что в случае вирусного гепатита значительная часть повреждений клеточной паренхимы печени обусловлена этим эффектом, поскольку число инвазированных вирусом клеток не так велико [24]. Было обнаружено, что способность Fas-лиганда быть смертельно опасным для любых примированных Т-лимфоцитов используется как природный механизм иммунной защиты, или иммунной привилегированности, ряда важных органов, таких как семенник, глаз и мозг. В связи с этим представляется весьма заманчивым использовать этот природный механизм защиты при транс-

плантации панкреатических островков или взвеси  $\beta$ -клеток больным инсулинзависимым сахарным диабетом. Если активировать Т-лимфоциты тканей донора, то иммунные атаки реципиента, направленные к отторжению трансплантата, захлебнутся и станут неэффективными. В пользу этого свидетельствуют первые результаты, полученные с помощью такого подхода: трансплантация панкреатических островков в сочетании с сингенными миобластами, экспрессирующими Fas-лиганд, защищала трансплантат от отторжения. Последний был способен поддерживать нормогликемию в течение значительного времени у мышей с экспериментальным сахарным диабетом [34].

Не меньшее внимание эндокринологов привлекают в настоящее время проблемы, связанные с изучением патогенеза и лечением опухолей эндокринных желез. Накопленный опыт свидетельствует о том, что в развитии опухолей столь же существенная роль принадлежит механизмам апоптоза.

Опухоль развивается в тех случаях, когда клетки накапливают мутации в генах, контролирующих их рост и выживание. Обычно, когда мутация оказывается непоправимой, клетка скорее убивает себя, чем рискует стать дезорганизованной и потенциально опасной для организма. Однако опухолевые клетки пренебрегают намеком на то, что им предписано умереть. Почему это происходит?

Причины могут быть различными. Может нарушаться межклеточный диалог, осуществляемый с помощью ростовых факторов, в результате чего клетка лишается возможности информировать о своем неблагополучии и приводит в действие механизмы своей гибели. Аналогичное может произойти в случае несостоятельности системы Fas/FasL, обусловленной помехами во взаимодействии этих белковых молекул. Каждое из этих нарушений способно подавлять продукцию белка Р-53, который рассматривается как транскрипционный фактор, регулирующий активность гена, ответственного за экспрессию ICE-подобных протеаз. Нарушение продукции белка Р-53 может быть обусловлено также мутацией соответствующего гена, в результате чего либо не экспрессируется белок Р-53, либо экспрессируется его бесполезная форма. Наконец, существенной причиной, устраняющей апоптоз в опухолевых клетках, может быть наличие белка Bcl-2, который называют фактором выживания. Это мембранный белок, локализованный на мембранах митохондрий, ядра и гладкого ретикулула, который по своей природе относится к протоонкогенам [40]. Bcl-2 тормозит продукцию белка Р-53 и тем самым препятствует активации ICE-подобных протеаз. Продукция Bcl-2 в норме свойственна тем клеткам, потеря которых является расточительной для организма и может привести к катастрофическим последствиям. В первую очередь это относится к нейронам мозга и клеткам скелетных мышц, у которых ввиду неспособности к размножению в постэмбриональном периоде наложен запрет на реализацию механизмов апоптоза.

Все это определяет стратегию и перспективы современных исследований в обсуждаемой области. Чтобы преодолеть сопротивление к апоптозу в опухолевых клетках, исследователи пытаются использовать генетические подходы. Предпринимаются попытки заместить в них поврежденный ген, не способный кодировать синтез белка Р-53, нормальным геном. Ведутся поиски способов инактивации белка

Vcl-2. Пытаются провоцировать помехи межклеточному диалогу путем истощения ростовых факторов либо устранять помехи, препятствующие взаимодействию молекул Fas-рецептора и Fas-лиганда.

Было бы уместно коснуться еще одной актуальной и малоизученной проблемы современной нейроиммуноэндокринологии — роли секретируемых в тимусе гормональных и нейрогормональных пептидов. Создается впечатление, что в тимусе воспроизводятся события, с которыми исследователи столкнулись несколько десятилетий тому назад, когда обнаружили в гипоталамусе (а потом и во всем мозге) способность к секреции гормональных пептидов. Результаты этих исследований заложили фундамент к формированию новой для того времени области знания — нейроэндокринологии. Нечто подобное в наши дни происходит с центральным органом иммунной системы тимусом [4]. С одной стороны, он рассматривается как химический сенсор, экспрессирующий рецепторы ко всем известным медиаторам нейроэндокринной системы, а с другой — как нейроэндокринная железа, клетки которой синтезируют большую часть эволюционно древних (консервативных) пептидов [16—18, 27, 43, 45]. К последним относятся нейропептиды, инсулиновые пептиды, тахикинины, гормон роста, пролактин и др.

К попытке объяснить это загадочное явление можно отнести перспективную гипотезу Гинена [27], в которой рассматривается возможность участия некоторых из этих пептидов в обучении развивающихся в тимусе Т-лимфоцитов. Гинен обратил внимание на то, что между молекулами антигенов гистосовместимости (HLA первого класса) и нековалентно ассоциированными с ними молекулами иммуноглобулинов ( $\beta_2$ -микроглобулином) существует гомология, которая распространяется также на молекулы нейрофизизинов, выполняющих в гипоталамусе функцию транспортных белков для окситоцина и вазопрессина. Гомология выявляется по целому ряду признаков: сходству в молекулярной организации и аминокислотной последовательности их фрагментов и даже в том, что в тимусе продуцируется их общий предшественник [19, 20, 26, 27, 36]. Подобного рода гомология, свидетельствующая, по мнению Гинена, об общности их происхождения, навела его на мысль о возможной общности их функций, т. е. о возможности того, что нейрофизизины способны в содружестве с антигенами гистосовместимости участвовать в процессе обучения созревающих в тимусе Т-лимфоцитов. Применительно к окситоцину упомянутый автор показал, что пре-Т-лимфоциты обучаются его узнавать, не давая иммунного ответа, и пролиферировать, используя митогенную активность этого нейропептида. Что касается вазопрессина, то здесь имели место неполадки в процессе обучения пре-Т-лимфоцитов, что создавало предпосылки к развитию их аутореактивности и аутоиммунной агрессии, обращенной против нейронов, синтезирующих вазопрессин. Последнее обычно приводит к заболеванию, известному как несахарный диабет [46].

Следующими на очереди стоят инсулиновые факторы роста. Мотивацией к их исследованию служат соображения различного рода. Прежде всего тот факт, что инсулиновые факторы роста являются существенным звеном в реализации апоптоза, который играет важную роль в процессе обучения развивающихся Т-лимфоцитов. Инсулиновые пеп-

тиды выявляются уже на ранних стадиях развития зародышевых клеток, что свидетельствует об их консерватизме в эволюции, поскольку онтогенез рассматривается как рекапитуляция миллионов лет эволюции. Кроме того, инсулиновые пептиды, синтезируемые в печени, выполняют роль медиаторов, опосредующих действие гормона роста, который сам по себе как консервативный пептид нуждается в такого рода исследованиях. Активность этого гормона снижается с возрастом параллельно с угасанием функций иммунной системы. Со всех этих точек зрения представляется заманчивым исследовать возможное участие инсулиновых пептидов (как и гормона роста) в обучении развивающихся в тимусе Т-лимфоцитов. Ожидаемые результаты могли бы объяснить широкое представительство консервативных пептидов в тимусе. Этот факт до настоящего времени остается довольно загадочным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Морфология. — 1992. — № 3. — С. 5—39.
2. Акмаев И. Г. // Успехи физиол. наук. — 1996. — № 1. — С. 3—20.
3. Акмаев И. Г. // Наука в России. — 1996. — № 6. — С. 26—29.
4. Акмаев И. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 3—9.
5. Громыкина Н. Ю., Крымская Л. Г., Козлов В. А. // Успехи физиол. наук. — 1993. — № 1. — С. 59—79.
6. Abraham E. J., Minton J. E. // Comp. Biochem. Physiol. 1997. — Vol. 116. — P. 203—207.
7. Adams D. D., Purves H. D. // Proc. Univ. Otago med. Sch. — 1956. — Vol. 34. — P. 11—16.
8. Akmayev I. G. // Acta morph. Acad. Sci. hung. — 1983. — Vol. 31. — P. 137—158.
9. Akmayev I. G. // Exp. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 88. — P. 129—141.
10. Akmayev I. G. // Int. J. Thymol. — 1996. — Vol. 4. — Suppl. 1. — P. 30—35.
11. Arzt E., Buric R., Stelzer G. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132. — P. 459—467.
12. Arzt E., Stalla G. K. // Neuroimmunomodulation. — 1996. — Vol. 3. — P. 28—34.
13. Atkinson M. A., Maclaren N. K. // Sci. Amer. — 1990. — Vol. 263. — P. 42—49.
14. Aubry J. M., Turnbull A. V., Pozzoli G. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 1621—1626.
15. Ban E., Haour F., Lenstra R. // Cytokine. — 1992. — Vol. 4. — P. 48—54.
16. Blalock J. E. // J. Immunol. — 1984. — Vol. 132. — P. 1067—1070.
17. Blalock J. E., Bost K. L. // Progr. Allergy. — 1988. — Vol. 43. — P. 1—165.
18. Blalock J. E. // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15. — P. 504—511.
19. Carpa J. D., Cheng K. W., Friesen H. G. et al. // FEBS Lett. — 1974. — Vol. 46. — P. 71—74.
20. Carpa J. D., Walter R. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — Vol. 248. — P. 397—407.
21. Cohen J. J., Duke R. C., Fadok V. A. et al. // Ann. Rev. Immunol. — 1992. — Vol. 10. — P. 267—293.
22. Dantzer R., Kelly K. W. // Life Sci. — 1989. — Vol. 44. — P. 1995—2008.
23. Day H. E., Akil H. // Neuroendocrinology. — 1996. — Vol. 63. — P. 207—218.
24. Duke R. C., Ojcius D. M., Young D.-E. // Sci. Amer. — 1996. — Vol. 275. — P. 48—55.
25. Ericson A., Kovach K. J., Sawchenko P. E. // J. Neurosci. — 1994. — Vol. 14. — P. 897—913.
26. Falk K., Rotzschke O., Stevanovic S. et al. // Nature. — 1991. — Vol. 351. — P. 290—296.
27. Geenen V., Cormann-Goffin N., Vandersmissen E. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 741. — P. 85—99.
28. Galstein P., Ojcius D. M., Young D.-E. // Immunol. Rev. — 1991. — Vol. 121. — P. 29—65.
29. Kakucska I., Qi Y., Clark B. D. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 815—821.
30. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — P. 239—257.

31. Kormsmeier S. J. // Trends in Genet. — 1995. — Vol. 11. — P. 101–105.
32. Kovach K. J., Elenko I. J. // J. Neuroendocr. — 1995. — Vol. 7. — P. 15–23.
33. Kriss J. P., Pleshakov V., Chien J. R. // J. clin. Endocr. — 1964. — Vol. 24. — P. 1005–1028.
34. Lau H. T., Yu M., Fontana A. et al. // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 109–112.
35. Martin S. J., Green D. R. // Cell. — 1995. — Vol. 82. — P. 349–352.
36. Maryanski J. L., Romero P., Van Pel A. et al. // Int. J. Immunol. — 1991. — Vol. 3. — P. 1035–1042.
37. Minami M., Kuraishi Y., Yamaguchi T. et al. // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 123. — P. 254–256.
38. Nagata S., Golstein P. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1449–1456.
39. Pereda M. P., Goldberg V., Chervin A. et al. // Molec. cell. Endocr. — 1996. — Vol. 124. — P. 33–42.
40. Reed J. C. // J. Cell Biol. — 1994. — Vol. 124. — P. 1–6.
41. Rivest S. // Int. J. Develop. Neurosci. — 1995. — Vol. 13. — P. 135–146.
42. Rivier C., Rivest S. // Ciba Found. Symp. — 1993. — Vol. 172. — P. 204–225.
43. Robert F. R., Martens H., Cormann N. // Develop. Immunol. — 1992. — Vol. 2. — P. 131–140.
44. Sarlis N. J., Stephanou A., Knight R. A. et al. // Brit. J. Rheum. — 1993. — Vol. 32. — P. 653–657.
45. Savino W., Dardenne M. // Immunol. Today. — 1995. — Vol. 16. — P. 318–322.
46. Scherbaum W. A., Boiazzo G. F., Czernichow P. et al. // Front. Horm. Res. — 1985. — Vol. 13. — P. 232–238.
47. Shintani F., Nakaki T., Kanba S. et al. // Molec. Neurobiol. — 1995. — Vol. 10. — P. 47–71.
48. Spangelo B. I., Judd A. M., Call G. B. et al. // Neuroimmunomodulation. — 1995. — Vol. 2. — P. 299–312.
49. Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 1223–1228.
50. Watanabe H., Takebe K. // Neuroendocrinology. — 1994. — Vol. 60. — P. 8–15.

Поступила 25.03.99

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 614.2:616.379-008.64:681.581

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, Ю. А. Редькин

### СТЕПЕНЬ НАДЕЖНОСТИ ДАННЫХ, ПОЛУЧАЕМЫХ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — доктор мед. наук А. В. Древаль) МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Основной проблемой при анализе данных регистра являются оценка их достоверности и возможность экстраполяции на популяцию больных изучаемого региона. В нашу задачу входила оценка эффективности диагностических методов, применяемых в районе. При контрольном исследовании распространенности диабетической ретинопатии и нейропатии с помощью референтных тестов выявлена невысокая чувствительность методов диагностики этих осложнений у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) в Мытищинском районе; следовательно, процент диабетической ретинопатии и нейропатии может быть выше, чем по данным регистра ИНСД. Подтверждена необходимость проведения активного выявления ранних стадий осложнений ИНСД путем скрининговых исследований (осмотр глазного дна, определение микроальбуминурии, вибрационной чувствительности) для отражения истинной распространенности осложнений и проведения своевременного лечения, а выявление большого числа больных ИНСД, находящихся в фазе декомпенсации диабета, свидетельствует о необходимости пересмотра профилактических и лечебных мероприятий. Вследствие большой распространенности гипогликемических реакций среди больных ИНСД следует активизировать их профилактику, в частности обучение больных ИНСД методам самоконтроля.

The main problem in analysis of the register of diabetes mellitus is evaluation of the reliability of data and the probability of extrapolating the results to a population of patients in the studied region. Our task was to assess the efficacy of diagnostic methods used in a region. Study of the prevalence of diabetic retinopathy and neuropathy by referent tests revealed poor sensitivity of methods for diagnosis of these complications in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in the Mytishi region; hence, the prevalence of diabetic retinopathy and neuropathy might be higher than recorded in IDDM register.

Analysis confirmed the usefulness of active detection of early stages of complicated IDDM by screening (examination of the fundus oculi, detection of microalbuminuria and vibration sensitivity) for reflecting the true incidence of complications and timely therapy. Detection of numerous patients with IDDM at the phase of diabetes decompensation necessitates revision of preventive and therapeutic measures. High incidence of hypoglycemic reactions among IDDM patients necessitates their more active prevention, specifically, training IDDM patients to practice automonitoring methods.

Регистр сахарного диабета (СД) позволяет анализировать генетическую, клиническую, эпидемиологическую ситуацию, а также оценивать качество лечебно-профилактических мероприятий на основе статистически надежной информации.

Оновными проблемами при анализе данных регистра являются оценка их достоверности и воз-

можность экстраполяции на популяцию больных изучаемого региона. Это определяется эффективностью диагностических исследований, используемых в процессе создания регистра. Преимущество должно быть отдано более надежным, безопасным и доступным способам диагностики. В нашу задачу входила оценка эффективности диагностических