

Двойная радиальная иммунодиффузия по Оухтерлони с использованием МКА к иммуноглобулинам человека.

а — человеческий парапротени IgG; б — человеческий парапротени IgG λ; 1 — моноспецифическая антисыворотка к λ-легким цепям иммуноглобулинов человека; 2 — моноспецифическая антисыворотка к κ-легким цепям иммуноглобулинов человека; 3 — смесь МКА 2F11 и 2H11; 4 — смесь МКА 2F11 и 3H2; 5 — смесь МКА 2H11 и 3H2.

МКА В2 способны преципитировать антиген — IgM, что можно объяснить 10-кратным повторением каждой из антигенных детерминант в пентамере IgM и его (Fc)5μ-фрагментах.

Остальные МКА приобретают способность к иммунопреципитации только в парных смесях. МКА 2H11 и МКА 2F11 специфичны к λ-цепям иммуноглобулинов. Представляет интерес то, что МКА 2H11 реагируют только с цельной молекулой IgG и не взаимодействуют по данным ИФА с палиновыми Fab- и Fc-фрагментами IgG. Это позволяет сделать вывод, что антигенная детерминанта, распознаваемая МКА 2H11, расположена в шарнирной области IgG. Так как МКА 3H2 специфичны по отношению к κ-легким цепям иммуноглобулинов, то смеси антител 2H11+3H2 и 2F11+3H2 можно использовать для определения типа легкой цепи IgG методом двойной радиальной иммунодиффузии по Оухтерлони. В опыте, представленном на рисунке, в качестве антигенов использовали 2 человеческих моноклональных IgG (парапротеина), один из которых содержит λ-цепи, а другой — κ-цепи. При этом образование иммунопреципитатов смесями МКА 2F11+2H11 и 2H11+3H2 (или 2F11+3H2) свидетельствует о том, что исследуемым антигеном является IgG, содержащий λ-цепи. Если же преципитат образуется только с МКА 2F11+2H11 и не формируется с 2H11+3H2 (или 2F11+3H2), то это позволяет сделать вывод, что парапротени IgG содержат λ-цепи. Результаты, представленные на рисунке, свидетельствуют также о том, что полосы преципитации при иммунной реакции с МКА отличаются большей четкостью по сравнению с аналогичной реакцией, обусловленной поликлональными антителами (моноспецифическими антисыворотками к легким цепям иммуноглобулинов человека).

Выводы

1. Подтверждена возможность применения мышинных МКА и их смесей в реакциях иммунопреципитации.
2. Получена панель МКА к IgG и IgM человека, которую можно использовать в различных вариантах методов иммунопреципитации, например для диагностики парапротеинемий.
3. Предложена методика определения типа легкой цепи IgG в реакции двойной радиальной иммунодиффузии по Оухтерлони с помощью парных смесей МКА.

Исследования проводились в рамках бюджетной темы, финансируемой ГКНТ Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н. Е., Чернохвостова Е. В. Иммуноглобулинопатии. — М., 1985.
2. Ефетов К. А., Князева О. А., Тэттин С. Ю. // Украинский биохимический съезд, 6-й: Тезисы докладов. — Киев, 1992. — Ч. 3. — С. 99.
3. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1987.
4. Фридлянская И. И. // Методы культивирования клеток. — Л., 1988. — С. 194—205.

Поступила 30.12.92

К. А. Ефетов, О. А. Князева. — APPLICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO HUMAN IMMUNOGLOBULINS IN IMMUNOPRECIPITATION REACTIONS

The authors have obtained monoclonal antibodies to human immunoglobulins (IgM, IgG, κ-light chains) which could be used in immunoprecipitation tests.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.153.96-097:577.175.722]-085.246.2

И. С. Халилова, Т. З. Джохаридзе, Е. Б. Гельфгат, С. А. Джавадов

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИММУНОСОРБЕНТА ДЛЯ УДАЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Лаборатория молекулярной кардиологии НИИ кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджанской Республики

Экстракорпоральная иммуносорбция, т. е. прямое извлечение иммуноактивных компонентов из крови или плазмы при различных заболеваниях, является одним из наиболее перспективных методов лечения [3, 4, 5]. Непрерывно расширяется круг заболеваний, при которых применяется экстракорпоральная иммуносорбция [4, 5]. Существуют различные иммуносорбенты для удаления иммуноактивных компонентов при различных заболеваниях [3, 9]. Многие исследователи показали, что лечение больных сахарным диабетом (СД) с помощью экзогенного инсулина приводит к образованию в крови циркулирующих антител (АТ) к инсулину [2, 7, 15]. АТ к инсулину играют важную роль в нарушении иммунитета и служат фактором риска по диабетической ангиопатии [10, 13]. Выяснено также, что развитие инсулинорезистентности у больных СД связано с продукцией АТ к лечебным препаратам инсулина, создающей порочный круг в инсулинотерапии [2]. Весьма перспективной представляется экстракорпоральная специфическая иммуносорбция с использованием иммобилизованного на матрице антигена (инсулина) для удаления АТ к инсулину из плазмы больных СД [6, 8].

Задачей настоящего исследования являлась разработка экспериментальной модели иммуносорбента на основе CNBг-сефарозы и активированной целлюлозы с иммобилизованным инсулином для удаления АТ к инсулину.

Методика исследования. Для изготовления иммуносорбента с целью иммуносорбции АТ к инсулину в качестве матрицы был выбран коммерческий препарат CNBг-активированной сефарозы фирмы «Pharmacia». Иммобилизацию инсулина на CNBг-сефарозе проводили по методике, предложенной фирмой, в 0,1 М NaHCO₃, содержащем 0,5 М NaCl, pH 9,6. Не занятые инсулином группы на матрице блокировали 0,1 М трис-HCl-буфером pH 8,0 в течение 2 ч. Неспецифически связанные белки отмывали трехкратной сменой буферов с различными значениями pH (0,1 М NaHCO₃ pH 9,6 и 0,2 М глицин-HCl pH 3,0). Для изучения способности иммуносорбента на основе CNBг-активированной сефарозы с иммобилизованным инсулином связывать АТ к инсулину из сыворотки использовали кроликов-самцов породы шиншлла массой 2,0—2,5 кг. Для получения антисыворотки к инсулину кроликов иммунизировали конъюгатом инсулина с пероксидазой хрена (КГ инс-ПХ), приготовленным по ранее описанному методу [11] с некоторыми модификациями. Полученную гипериммунную сы-

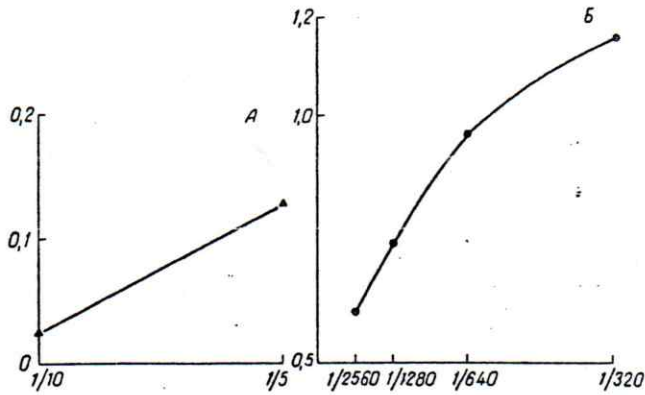


Рис. 1. Результаты иммуноферментного анализа по определению титра АТ к инсулину в сыворотке неиммунизированных (А) и иммунизированных (Б) кроликов.

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — разведение сыворотки, по оси ординат — ОП при длине волны 492 нм.

воротку кроликов пропускали через подготовленную колонку в режиме рециклинга в течение 3 ч со скоростью 100 мл/ч. Несвязавшиеся белки отмывали 0,01 М фосфатным буфером pH 7,2 до полного исчезновения поглощения при 280 нм в смывающих фракциях. Элюцию проводили 0,2 М глицин-HCl-буфером pH 3,0. Для приготовления КГ инс-ПХ использовали коммерческий препарат пероксидазы из корня хрена (Peroxidase from horseradish) фирмы «Serva» с удельной активностью 1230 МЕ/мг. При синтезе КГ инс-ПХ молярное соотношение реагентов составляло 6:1, а соотношение по массе — 1:1. Иммунизацию кроликов проводили 3 раза через каждые 30 дней. Для этого по 150 мкг АГ (инсулин) в составе КГ инс-ПХ общим объемом 1 мл вводили одновременно внутривенно (в краевую вену уха) и подкожно (в область паховых, подмышечных, подколенных и шейных лимфатических узлов и вдоль позвоночного столба в 4—5 мест). При подкожной иммунизации КГ инс-ПХ вводили вместе с 1 мл полного адъюванта Фрейнда фирмы «Sigma».

Кровь из краевой вены уха кролика брали на 7-й день после последней инъекции. Качество получаемой гипериммунной сыворотки определяли титрованием на полистироловых планшетах фирмы «Titertek» с иммобилизованным инсулином по методу иммуноферментного анализа [14]. Чистоту препаратов АТ к инсулину, полученных из сыворотки иммунизированных кроликов, после иммуносорбции исследовали методом иммуноэлектрофореза [1] в 1% агарозе с антисывороткой против белков кролика, а также методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДС-Na). Количество белка в КГ инс-ПХ, а также в полученных препаратах АТ определяли методом Лоури и спектрофотометрически при длине волны 280 нм. Часть выделенных моноспецифических АТ с известным количеством белка использовали для калибровки с целью количественного определения АТ к инсулину по методу иммуноферментного анализа [14] в сыворотке здоровых кроликов, а также в антисыворотке кроликов до и после пропускания через иммуносорбент. Результаты иммуноферментного анализа определяли спектрофотометрически на приборе «Miniskap» при длине волны 492 нм.

В качестве матрицы для приготовления иммуносорбента с целью удаления АТ к инсулину из плазмы инсулинорезистентных больных СД мы использовали CNBr-сефарозу, как было описано нами выше, и диальдегидцеллюлозу (ДАЦ), полученную путем окисления обычной необработанной хлопковой ваты перйодатом натрия. При иммобилизации инсулина на хлопковой вате ее предварительно активировали методом окисления целлюлозы, обработанным в нашей лаборатории. Для этого хлопковую вату тщательно промывали в мыльном растворе, несколько раз в проточной воде, 3 раза в дистиллированной воде и высушивали на воздухе. Отмытую и высушенную вату обрабатывали 0,015 М метаперйодатом натрия в темной посуде при постоянном перемешивании в течение 12 ч. В результате такой обработки получали ДАЦ, содержащую 1 альдегидную группу на 100 глюкозных единиц (1% окисления). Окисленную целлюлозу тщательно отмывали несколько раз большими объемами воды.

Иммобилизацию инсулина также проводили в 0,1 М NaHCO₃, содержащем 0,5 М NaCl pH 9,6, в темной закрытой

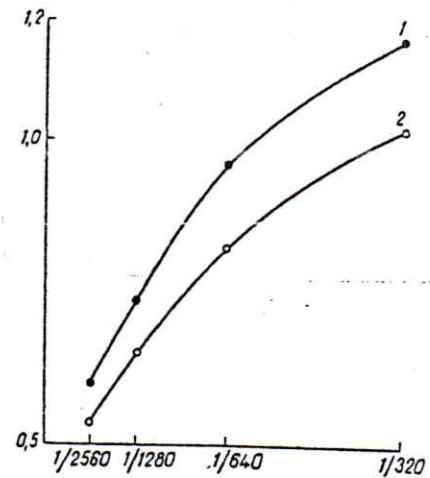


Рис. 2. Титры АТ к инсулину в сыворотке иммунизированных кроликов до нанесения на колонку (1) и после пропускания через колонку в элюате (2).

посуде при постоянном перемешивании при комнатной температуре в течение 12 ч. Обе матрицы отмывали несколько раз этим же буфером от несвязавшихся молекул инсулина. Не занятые инсулином группы на матрицах блокировали 0,1 М трис-HCl-буфером pH 8,0 в течение 2 ч.

Неспецифически связанные белки отмывали трехкратной сменой буферов с различными pH (0,1 М NaHCO₃ pH 9,6 и 0,2 М глицин-HCl pH 3,0). Для иммобилизации на матрице белка были использованы препараты, содержащие инсулин из расчета 30 мг на 1 мл геля для CNBr-сефарозы и 30 мг на 1 г для ДАЦ. Для изучения способности иммуносорбентов на основе указанных матриц связывать АТ к инсулину сыворотку больных СД пропускали через подготовленную колонку в режиме рециркуляции в течение 3 ч со скоростью 100 мл/ч. Несвязавшиеся белки отмывали 0,01 М фосфатным буфером pH 7,2 до полного исчезновения поглощения при 280 нм в смывающих фракциях. Элюцию проводили 0,2 М глицин-HCl-буфером pH 3,0.

Анализ фракций, полученных в результате элюции антител с иммуносорбентов, проводили путем определения содержания АТ к инсулину методом иммуноферментного анализа [14]. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали спектрофотометрически на приборе «Miniskap» при длине вол-

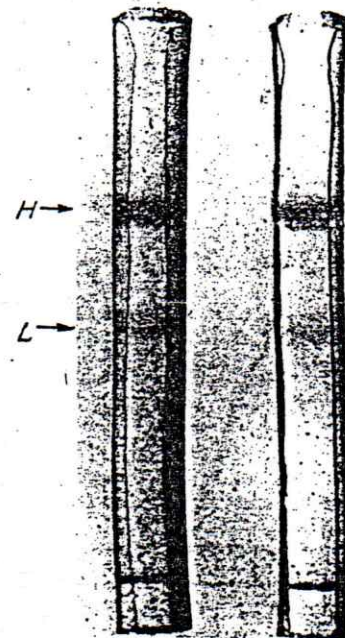


Рис. 3. Разделение иммуноглобулинов (поликлональных АТ к инсулину) на легкие и тяжелые цепи методом электрофореза в ПААГ с ДС-Na после элюции с сорбента.

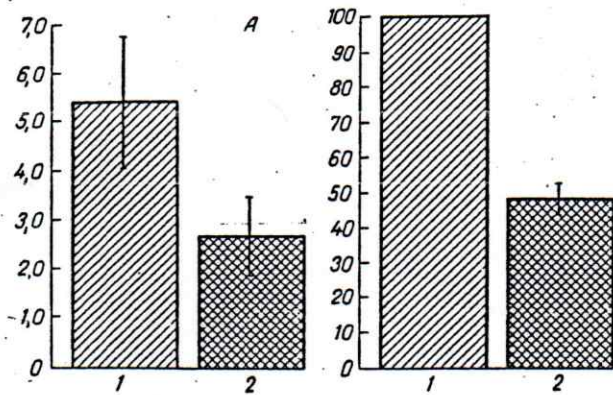


Рис. 4. Емкость (АТ-связывающая способность) иммуносорбента для удаления АТ к инсулину до (1) и после (2) сорбции в абсолютных значениях (А) и в процентах (Б).

По осям ординат — соответствующие показатели.

ны 490 нм. Количество белка в препаратах определяли методом Лоури и путем регистрации поглощения при длине волны 280 нм на спектрофотометре СФ-46. Полученные препараты АТ исследовали методом иммунодиффузии по Оухтерлони [12], а также методом электрофореза в ПААГ в присутствии ДС-На.

Результаты исследований. Результаты иммуноферментного анализа по определению АТ к инсулину в полученной антисыворотке после иммунизации кроликов КГ инс-ПХ представлены на рис. 1. Как видно из графика, при иммунизации кроликов получена высокоспецифичная гипериммунная сыворотка, реагирующая с инсулином, иммобилизованным на полистироловых плашках. В качестве контроля брали сыворотку кроликов до иммунизации. Для контрольной сыворотки использовали разбавления 1:5 и 1:10 (см. рис. 1, а). Для иммунной сыворотки использовали разбавления от 1:20 с двукратным увеличением до 1:2560. Оптическую плотность (ОП) препаратов, полученных в результате разбавления, измеряли на приборе «Miniskan» при 492 нм. ОП контрольной сыворотки при разбавлении 1:5 составляет 0,125 (см. рис. 1, а), а ОП антисыворотки при разбавлении 1:2560 составляет 0,600 (см. рис. 1, б). Это свидетельствует о высокой специфичности полученной антисыворотки к инсулину после иммунизации кроликов с КГ инс-ПХ.

Был отработан иммуносорбент на основе СNBг-активированной сефарозы с иммобилизованным инсулином. Для иммобилизации на матрице использовали инсулин из расчета 30 мг/мл геля. Для проверки АТ-связывающей способности колонки гипериммунную сыворотку кроликов пропускали через инсулинимобилизованный иммуносорбент. На рис. 2 показаны результаты иммуноферментного анализа при исследовании антисыворотки до нанесения на колонку и после пропускания через нее (в элюате). Если ОП антисыворотки до пропускания через колонку при разбавлении 1:2560 составляет 0,600, то ОП элюата с колонки при этом же разбавлении равна

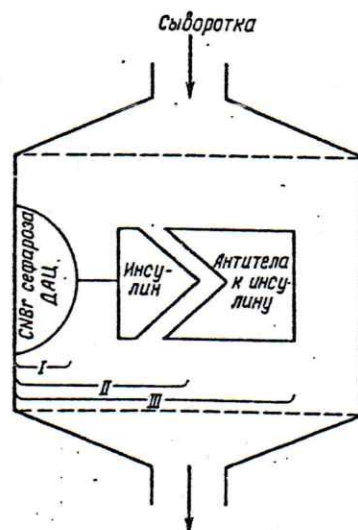


Рис. 5. Этапы приготовления иммуносорбента для удаления АТ к инсулину.

I — выбор и приготовление матрицы; II — иммобилизация инсулина; III — связывание АТ из сыворотки при прохождении через иммуносорбент.

0,540. Это свидетельствует о высокой сорбционной возможности иммуносорбента для удаления АТ к инсулину на основе СNBг-активированной сефарозы с иммобилизованным инсулином. Исследование элюатов при помощи иммуноэлектрофореза с антисывороткой против белков кролика выявило только иммуноглобулины. Фракции, элюированные с колонки, при иммунодиффузии давали только одну линию, идентичную иммуноглобулинам, с антисывороткой против белков кролика. О том, что выделенный белок представляет собой смесь иммуноглобулинов, свидетельствует также их разделение на легкие и тяжелые цепи в электрофорезе в ПААГ с ДС-На (рис. 3). Таким образом, связанные на колонке белки являются иммуноглобулинами, аффинно взаимодействующими с инсулином, а именно моноспецифичными поликлональными АТ к инсулину.

Для количественной оценки способности иммуносорбента связывать АТ к инсулину мы обработали метод иммуноферментного анализа. В качестве белка для построения калибровочной кривой использовали препарат АТ с известным содержанием белка, определенным методом Лоури и спектрофотометрически при длине волны 280 нм. При дальнейшей разработке нашей модели для удаления АТ к инсулину из крови иммунизированных кроликов с помощью иммуносорбента во всех пробах определяли количество АТ к инсулину. Обнаружено, что АТ к инсулину в сыворотке неиммунизированных кроликов содержатся в незначительных количествах. После иммунизации кроликов КГ инс-ПХ содержание АТ к инсулину составляло 0,2 мг/л. Данные, полученные в результате исследования (3 животных), приведены на рис. 4. Видно, что при нанесении на колонку антисыворотки, содержащей в среднем

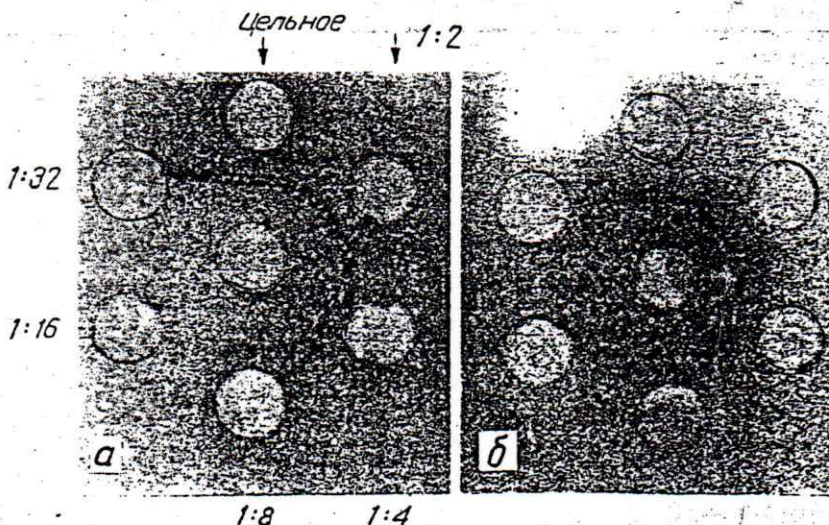


Рис. 6. Определение специфичности элюата колонки после иммуносорбции к иммуноглобулинам человека с помощью иммунодиффузии по Оухтерлони.

А — элюат с СNBг-сефарозы; Б — элюат с ДАЦ. В центральных линиях — антисыворотка против белков человека, в периферических — разведение от 1:2—1:32 элюатов.

Основные характеристики экспериментальной модели иммуносорбента для удаления АТ к инсулину на основе CNBr-сефарозы и ДАЦ ($M \pm m$)

Матрица	CNBr-сефароза	ДАЦ
Исходный инсулин, нанесенный на колонку, мг	30,0	30,0
Иммобилизованный инсулин, мг/мл геля сефарозы, мг/г ДАЦ	$10,3 \pm 1,5$	$13,5 \pm 2,3$
Общее количество нанесенных АТ, мг	$4,1 \pm 2,3$	$6,5 \pm 1,5$
Количество связанных с инсулином АТ, мг	$3,0 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,8$

$5,3 \pm 1,4$ мг АТ к инсулину; связалось $2,6 \pm 0,8$ мг АТ к инсулину ($p < 0,05$), что составляет $47,8 \pm 2,8$ % общего количества нанесенных АТ. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности связывания АТ на иммуносорбенте с иммобилизованным инсулином.

Мы также обработали 2 иммуносорбента на основе CNBr-активированной сефарозы и ДАЦ с иммобилизованным инсулином для удаления АТ к инсулину из плазмы инсулинорезистентных больных СД. Этапы приготовления иммуносорбентов изображены на рис. 5. Результаты (3 животных в каждом случае) приведены в таблице, из которой видно, что способность окисленной целлюлозы связывать инсулин выше, чем сефарозы. Количество инсулина, иммобилизованного на CNBr-сефарозе, составляло $10,3 \pm 1,5$ мг/мл геля, а на активированной целлюлозе оно было равно $13,5 \pm 2,3$ мг/г целлюлозы. Вероятно, это можно объяснить большей доступностью для молекул инсулина активных групп целлюлозы из-за линейной структуры ее молекул. В обоих случаях связывание лиганда происходило благодаря образованию ковалентной связи между активными группами матриц с α -аминогруппами на N-концах А- и В-цепей или ϵ -аминогруппой остатка лизина в молекуле инсулина.

Для удаления АТ к инсулину сыворотку инсулинорезистентных больных СД пропускали через иммуносорбенты. В случае CNBr-сефарозы количество нанесенных на колонку АТ к инсулину составляло $4,1 \pm 2,3$ мг. При этом АТ, связавшихся с инсулином, было $3,0 \pm 1,4$ мг, что составляет $76,6 \pm 9,6$ % общего количества. На ДАЦ было нанесено $6,5 \pm 1,5$ мг АТ. При этом связалось $3,6 \pm 0,8$ мг АТ к инсулину, что составляет $57,4 \pm 12,3$ % АТ в исходном препарате. Исследование элюатов при помощи иммунодиффузии по Оухтерлони с антисывороткой к белкам человека (рис. 6), а также их разделение на легкие и тяжелые цепи при помощи электрофореза в ПААГ с ДС-На показали, что в элюатах выявляются только иммуноглобулины (см. рис. 6). Исходя из этого, можно считать, что связанные на обеих колонках белки являются иммуноглобулинами, а именно АТ к инсулину.

Таким образом, CNBr-активированную сефарозу и ДАЦ с иммобилизованным инсулином можно использовать в качестве иммуносорбента для экстракорпорального удаления АТ к инсулину из крови инсулинорезистентных больных СД. Несмотря на то что емкость иммуносорбента на основе CNBr-активированной сефарозы гораздо больше, чем ДАЦ, этот коммерческий препарат мало доступен для широкого использования. По сравнению с CNBr-сефарозой ДАЦ является менее устойчивой матрицей и разрушается при неоднократном использовании (данные не представлены). Хотя окисленную целлюлозу можно использовать только 1 раз, это практически неограниченно доступный природный нетоксичный и дешевый материал. Мы считаем возможным использование ДАЦ в качестве иммуносорбента для удаления АТ к инсулину из крови больных СД, получавших инсулин. Однако применение такого иммуносорбента в практической медицине требует доклинического и клинического испытания с учетом роли различных протеаз, объема и методов стерилизации колонки и других вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля; Пер. с нем.— М., 1987.— С. 89—96.
2. Космач П. И., Гордиенко В. М. // Пробл. эндокринологии.— 1974.— № 4.— С. 104—111.
3. Лопухин Ю. М. и др. // Иммунология.— 1985.— № 2.— С. 9—13.
4. Покровский С. Н., Адамова И. Ю., Бабий А. Ч. // Кардиология.— 1986.— № 10.— С. 49—54.

5. Чучалин А. Г., Лебедев Ю. С., Раудла Л. А. // Вестн. АМН СССР.— 1990.— № 3.— С. 44—48.
6. Charlton B. et al. // *Artific. Organs.*— 1983.— Vol. 7(A).— P. 71.
7. Cuatrecasas P. // *Biochem. biophys. Res. Commun.*— 1969.— Vol. 35, N 4.— P. 531—537.
8. Cuatrecasas P., Parikh I. // *Biochemistry.*— 1972.— Vol. 11.— P. 2291.
9. Gill D. M. // *Microbiol. Rev.*— 1982.— Vol. 46.— P. 86—94.
10. Humar D. // *Immunol. Clin. and Exp. Diabetes.*— New York, 1984.— P. 385—399.
11. Nakane P. K., Kawaoi A. J. // *J. Histochem. Cytochem.*— 1974.— Vol. 22.— P. 1084—1091.
12. Ouchterlony O., Nilsson L. // *Handbook of Experimental Immunology* / Ed. D. M. Weir.— 1978.— Vol. 1.— P. 19.1—19.44.
13. Vaughan M., Verella G., Lopes-Verella M. F. // *Clin. Immunol. Immunopath.*— 1989.— Vol. 52, N 3.— P. 414—420.
14. Wilkin T., Nicholson S., Casey C. // *Immunol. Meth.*— 1985.— Vol. 76, N 1.— P. 185—194.
15. Wilkin T. et al. // *Lancet.*— 1985.— Vol. 1.— P. 480—482.

Поступила 13.07.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-021.3-053.2-078.33

Е. В. Трофименко, Н. А. Волынская, С. В. Брыкова, Н. Б. Лебедев, М. И. Мартынова, В. Ф. Пилюттик, Е. Н. Злобина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К ГЛУТАМАТ-ДЕКАБРОКСИЛАЗЕ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ПОМОЩЬЮ МОДИФИКАЦИИ НЕПРЯМОЙ РЕАКЦИИ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

Институт иммунологии Минздрава России, Институт диабета ЭНЦ РАМН

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), или диабет I типа,— одно из наиболее тяжелых и частых заболеваний, проявляющихся комплексом гормонально-метаболических, органических и системных патологических изменений, обусловленных абсолютным дефицитом инсулина. В основе патогенеза ИЗСД лежат аутоиммунные процессы, характеризующиеся агрессивней, которая направлена на инсулинпродуцирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, и проявляющиеся развитием аутоиммунного воспаления островков и деструкцией β -клеток. Результаты изучения иммунопатогенеза ИЗСД свидетельствуют о том, что данный процесс развивается постепенно в течение длительного времени. Изменение показателей углеводного обмена из-за дефицита инсулина выявляется, когда более 80 % инсулинпродуцирующих β -клеток островков поджелудочной железы оказываются необратимо разрушенными. Вместе с тем до настоящего времени клинический диагноз ИЗСД основывается преимущественно на выявлении нарушений показателей углеводного обмена. Таким образом, диагностика осуществляется на той стадии заболевания, когда пациентам можно проводить только заместительную терапию инсулином, не оказывающую радикального воздействия на патологический процесс. Отсюда следует, что диагностика аутоиммунного процесса на доклиническом этапе развития ИЗСД имеет решающее значение, поскольку своевременная коррекция начальных сдвигов метаболизма приводит к длительной ремиссии и значительно более отдаленному во времени развитию осложнений заболевания. Кроме того, в случае своевременной диагностики ранней стадии развития ИЗСД возможно применение иммунокорректирующей терапии, направленной на содержание патологического аутоиммунного процесса.

Большое количество данных об иммунопатогенезе ИЗСД позволяет в настоящее время разработать концепцию доклинической иммунодиагностики этого заболевания. Она основана