

Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуоинтервенции

Кравец Е.Б., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В.

The role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes, immune intervention issues

Kravets Ye.B., Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кравец Е.Б., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э. и др.

Рассмотрена роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета, включая латентный аутоиммунный диабет взрослых. Обсуждаются терапевтические подходы, направленные на предупреждение снижения секреции эндогенного инсулина. Приведен обзор клинических испытаний иммуносупрессивных средств и модуляторов иммунологической толерантности при аутоиммунном сахарном диабете (типа 1А).

Ключевые слова: аутоиммунный сахарный диабет, сахарный диабет типа 1А, латентный аутоиммунный диабет взрослых, цитокины, иммунологическая толерантность, иммуоинтервенция.

The review devotes to studying the role of cytokines in development of autoimmune diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults included. Therapeutic approaches to prevent the loss of endogenous insulin secretion are discussed. There is review of clinical trials of immunosuppressive agents and modulators of immune tolerance in autoimmune diabetes mellitus.

Key words: autoimmune diabetes mellitus, type 1A diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, cytokines, immune tolerance, immune intervention.

УДК 616.379-008.64-092:578.245:577.27

Введение

В настоящее время в медицине вообще и в эндокринологии в частности имеет место значительный прогресс в понимании патогенеза многих заболеваний, что является следствием разработки и внедрения в практику молекулярно-генетических методов, нанотехнологий, иммунологических и протеомных исследований. Углубление понимания механизмов формирования болезней позволяет объяснить их клиническую гетерогенность и обосновать необходимость дифференцированной терапии.

На протяжении последних десятилетий отмечается повышение распространенности аутоиммунной патологии, в частности сахарного диабета (СД) типа 1 и заболеваний щитовидной железы. Признание аутоиммунной агрессии фактором, приводящим к развитию заболеваний, относится к началу 50-х гг. прошлого столетия. К настоящему времени описано более 70

аутоиммунных заболеваний, распространенность которых в общей популяции составляет 4—5% [1].

Основное число случаев диабета относится к идиопатическому СД, который в соответствии с классификацией ВОЗ подразделяется на типы 1 и 2, имеющие разный патогенез. Тем не менее исследования последних лет показывают, что некоторые механизмы развития СД общие. Это в первую очередь относится к нарушению функции β -клеток. Островковый аппарат поджелудочной железы выступает центральным многофункциональным звеном, получающим информацию и направляющим различные сигналы, необходимые для контроля и распределения энергии в организме, а также для сохранения ее «про запас» для обеспечения в экстренных ситуациях всех тканей и систем организма. Причем многие факторы являются общими для собственно метаболических и иммунологических путей контроля гомеостаза.

Подтверждением общих механизмов патогенеза СД является латентный аутоиммунный СД взрослых (latent autoimmune diabetes in adults — LADA), течение которого напоминает СД типа 2, а иммунологические и биохимические признаки, включая функциональную активность β -клеток, ближе к СД типа 1. В семьях больных, страдающих СД, все чаще идентифицируются случаи СД как типа 1, так и типа 2.

Исследования последних лет показали, что еще одним общим механизмом патогенеза СД является апоптоз. Апоптоз реализуется через каскад внутренних изменений, которые запускаются цистеиновыми протеазами с последующей активацией эндонуклеаз, приводя к фрагментации ДНК, что сочетается с конденсацией ядра и цитоплазмы. Апоптоз осуществляется с участием рецепторов плазматической мембраны или митохондриального цитохрома С.

Подтверждение аутоиммунного механизма развития СД типа 1 и отсутствие явных признаков нарушения иммунологической толерантности при СД типа 2 позволили разграничить эти типы заболевания. Однако до сих пор этиология СД точно не установлена. Иницирующая роль вирусов в патогенезе СД типа 1 считалась наиболее вероятной в течение нескольких десятилетий, хотя и не была подтверждена достоверно [5].

Если дебют СД приходится на период от 18 до 40 лет, могут иметь место различные патогенетические варианты СД, требующие дифференцированной терапевтической тактики [5]. Аутоиммунный диабет может развиваться в любом возрасте. Более того, в начале заболевания истинной потребности в инсулине может и не быть. Исследования аутоантител к островковым клеткам и осознание того, что СД типа 1А — это хроническое аутоиммунное заболевание, позволили разделить его течение на ряд стадий, начиная с генетической предрасположенности и заканчивая практически полной деструкцией β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Известно, что не у всех больных аутоиммунным СД одинаково быстро формируется потребность в инсулине и развиваются поздние осложнения. В настоящее время в качестве ключевых звеньев патогенеза повреждения β -клеток рассматриваются аутоиммунные механизмы, глюкозо- и липотоксичность, а также системный окислительный стресс и цитокиновый дисбаланс [25].

Среди пациентов с СД обозначилась особая группа больных латентным аутоиммунным диабетом

взрослых [21]. Имеющиеся в литературе данные позволяют считать, что медленное повреждение β -клеток при LADA не является случайным, а отражает патогенетические особенности функционирования Т-звена иммунитета, отличные от механизмов развития классического СД типа 1.

Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета

Развитие СД типа 1А — это манифестация унаследованной недостаточности поддержания иммунологической толерантности к собственным β -клеткам в неблагоприятных условиях внешней среды. Цитокины играют принципиальную роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности. Периферические механизмы иммунологической толерантности включают изоляцию аутоантигенов в привилегированных органах, делецию и анергию. Вклад каждого компонента в сохранение иммунологической толерантности к клеткам островкового аппарата поджелудочной железы остается до конца не выясненным.

Модель Th1–Th2

В 1986 г. Mosmann и соавт. предложили модель, разработанную на основе данных экспериментов на мышах. Предположили, что наивные Т-клетки могут дифференцироваться либо в Th1-клетки, либо — в Th2-клетки. Ключевым моментом модели является то, что эти клеточные типы находятся во взаимоотношениях контррегуляции посредством продукции цитокинов. Хотя парадигма Th1-Th2 применяется ко многим аспектам иммунологии, особенно при изучении патогенеза аутоиммунных заболеваний, существуют исключения, не укладывающиеся в эту модель [7, 30].

Интерлейкин-1 (IL-1)

IL-1 β через активацию экспрессии NF- κ B в β -клетках активирует индуцибельную NO-синтазу (iNOS). Продукция NO снижает функцию митохондрий, что приводит к снижению уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и секреции инсулина. Индуцированное фактором некроза опухоли α (tumor necrosis factor α — TNF- α) высвобождение IL-1 β макрофагами вызывает апоптоз и некроз β -клеток [7]. Сигнальные пути воздействия IL-1 β на β -клетки грызунов включают митогенактивируемую протеинкиназу (mitogen-

activated protein kinase — MAPK), NF-κB и супрессор цитокиновой сигнализации-3 (SOCS-3). Однако у человека проявление цитотоксичности IL-1 на β-клетки происходит только при совместном его действии с интерфероном-γ (interferon-γ — IFN-γ) или TNF-α [46]. Сообщается, что блокадой NO-продукции не удается предотвратить гибель β-клеток при их инкубации с IL-1 [46, 53, 54]. Показано, что при инфицировании β-клеток энтеровирусами *in vitro* происходит индукция IL-1β. По некоторым данным, культивирование β-клеток в условиях низких концентраций IL-1β приводит к повышению продукции IL-1Ra, пролиферации и улучшению функции β-клеток.

У пациентов с СД типа 1А и их серопозитивных сибсов отмечали повышение уровня в сыворотке IL-1α, IL-1β и IL-1Ra на фоне сниженной митогениндуцированной продукции IL-1α мононуклеарами периферической крови [27].

Интерферон-γ

Несколько исследований *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют в пользу того, что IFN-γ вовлечен в механизм развития СД типа 1. Этот цитокин усиливает экспрессию антигенов МНС I, МНС II и адгезивных молекул на различных клеточных типах, включая панкреатические β-клетки [12, 50]. Кроме того, показано, что IFN-γ выявляется в повышенных количествах при прогрессировании диабета у модельных грызунов [46, 47]. IFN-γ обладает выраженным цитотоксическим действием на β-клетки, особенно при совместном его применении с IL-1 и TNF-α [11, 53, 54].

Большинство авторов отмечали повышение сывороточных уровней, спонтанной и стимулированной продукции IFN-γ мононуклеарами периферической крови пациентов с СД типа 1А, их родственников первой степени родства [17, 26, 27, 28, 29, 42, 49, 58].

Известно, что микросателлитный полиморфизм по числу повторов СА в первом интроне гена *IFN-γ* ассоциирован с более высоким уровнем продукции этого цитокина *in vitro* [44]. Более того, эта аллель с 12 СА-повторами сцеплена с однонуклеотидным полиморфизмом Т в позиции –874, совпадающим с предполагаемым местом связывания с NF-κB. Это важно для индукции конститутивно высокой продукции IFN-γ [45]. Генотип Т/Т по IFN-γ –874 Т/А однонуклеотидному полиморфизму характеризуется высокой, Т/А —

промежуточной, А/А — низкой продукцией IFN-γ *in vitro*.

Т-лимфоциты периферической крови больных с LADA секретируют большие количества INF-γ, чем аналогичные клетки больных СД типа 2 того же генотипа по полиморфизму Т/А в позиции –874 гена *INF-γ* [59].

Фактор некроза опухолей α

Исследования действия TNF-α на изолированные островки *in vitro* свидетельствуют в пользу того, что он является одним из главных цитокинов, индуцирующих апоптоз β-клеток грызунов [1, 11, 34, 39] и человека [14]. Каждый островок содержит около 2 тыс. клеток, менее 1% из которых макрофаги. Макрофаги, активированные TNF-α, освобождают IL-1β, который через активацию экспрессии NF-κB в β-клетках активирует индуцибельную NO-синтазу. Продукция NO снижает функцию митохондрий, что приводит к снижению уровня АТФ и секреции инсулина. Индуцированный TNF-α каскад вызывает апоптоз и некроз β-клеток [7, 8]. Показано, что в ткани поджелудочной железы человека находится большое количество клеток панкреатических протоков, тесно соединенных с β-клетками и способных секретировать большое количество TNF-α, повреждающего β-клетки и активирующего дендритные клетки [41].

У пациентов с впервые выявленным СД типа 1А и их сибсов, монозиготных близнецов, больных СД типа 1А, у которых впоследствии развился диабет, обнаруживали как повышение уровня циркулирующего TNF-α [3, 4, 27], так и его продукции мононуклеарами [18, 23, 26, 35]. Повышение уровня TNF-α в циркуляции наблюдается еще задолго до манифестации СД типа 1А.

При СД типа 1А и LADA установлены изменения уровня циркулирующих растворимых рецепторов TNF-α RI и RII [32, 57].

Интерлейкин-18

Диабетогенное свойство IL-18 подтверждено в опытах на животных [61].

Сывороточные уровни IL-18 повышены у носителей антител к антигенам клеток островков — родственников первой степени родства, больных СД типа 1А [42], и в дебюте СД типа 1 [22].

Однонуклеотидные полиморфизмы в позициях –607 и –137 промотора гена *IL-18* ассоциированы с СД типа 1А у детей в некоторых европейских популяциях [33]. Однако в отличие от СД типа 1 LADA не ассоциирован с однонуклеотидными полиморфизмами в позиции –607(C/A) и –137(G/C) промотора гена *IL-18* [43].

Интерлейкин-4

Показано, что IL-4 проявляет защитное действие в моделях аутоиммунного диабета у грызунов [13, 34]. Предварительная инкубация островковых клеток человека с IL-4 предотвращает апоптоз, вызываемый смесью IL-1, TNF- α и IFN- γ . Тем не менее перенос Th2-клонов мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом может вызвать инсулит и СД, и в некоторых условиях трансгенная экспрессия IL-4 способствует развитию аутоиммунного СД, наиболее типичного Th1-заболевания.

Данные относительно содержания этого цитокина в периферической крови пациентов с СД типа 1 и их сибсов, базальной и стимулированной фитогемагглютинином (ФГА) продукции мононуклеарами *in vitro* крайне противоречивы. Одни авторы обнаруживали более низкий его уровень [4, 29], другие не находили отличия от контрольной группы [26, 27, 36, 37], третьи отмечали даже его повышение в дебюте СД типа 1 [48, 49].

При обследовании серопозитивных детей по программе Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) выявлен значительный полиморфизм области *INS*-гена, не принадлежащего к HLA-региону, который регулирует продукцию IL-4 и IL-4R.

Интерлейкин-10

Большинство авторов считают IL-10 оказывающим защитное действие в отношении развития СД типа 1А [9, 13]. У больных с впервые выявленным СД типа 1А отмечается значительное снижение его секреции мононуклеарами периферической крови [36, 37, 40, 48, 49], в том числе после введения адреналина [20]. Секреция IL-10 мононуклеарами периферической крови дискордантных близнецов-носителей ICA в ответ на стимуляцию пептидами AA437-460 и AA394-408 белка теплового шока heat shock protein 60 (hsp60) была более сильной, чем у ICA-отрицательных близнецов — пациентов с СД типа 1А [55].

Замена G/A в позиции –1082 промотора гена *IL-10*, ассоциированная с низкой продукцией IL-10, доминирует при СД LADA в отличие от классического СД типа 2 [60].

Иммуноинтервенция при СД типа 1

К моменту диагноза СД типа 1А у большинства пациентов сохраняется значительный уровень остаточной секреции инсулина. Исследование DCCT (1993) свидетельствует, что даже минимальная остаточная секреция С-пептида ассоциирована с лучшим метаболическим контролем [15]. Группа больных с диабетом LADA представляет огромный интерес для исследователей как модель для оценки эффективности терапевтического вмешательства с целью предупреждения снижения уровня эндогенного инсулина. Одним из подходов к достижению толерантности к β -клеткам является иммуноинтервенция [38]. Учитывая стадийность течения аутоиммунного СД, выделяют следующие вмешательства, направленные на предупреждение снижения уровня эндогенного инсулина:

1. Первичная профилактика направлена на предупреждение индукции аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных лиц. Международная сеть исследований СД типа 1 (Type 1 Diabetes TrialNet) в настоящее время проводит пилотное исследование докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid — DHA) у беременных и детей до 5 мес жизни из группы риска по развитию СД типа 1 (The Nutritional Intervention to Prevent Type 1 Diabetes Study — NIP). В исследовании Национального института здоровья США оценивают роль грудного вскармливания, вскармливания глубоко гидролизованной молочной смесью (гидролизат казеина, Nutramigen) по сравнению с традиционными формами искусственного вскармливания (Trial to reduce insulin-dependent diabetes mellitus in the genetically at risk — TRIGR). Родственники пациентов с СД типа 1 первой степени родства участвуют в исследовании орального инсулина (The Oral Insulin for Prevention of Type 1 Diabetes Study).

2. Вторичная профилактика нацелена на замедление или прекращение дальнейшего разрушения β -клеток и сохранение секреции эндогенного инсулина после индукции аутоиммунного процесса, но до клинической манифестации СД.

3. Третичная профилактика проводится после дебюта СД или трансплантации островковых клеток.

Принципиально для вторичной и третичной профилактики инсулиновой недостаточности разработано два подхода. Это иммуносупрессия и наведение иммунологической толерантности.

Иммуносупрессия

Циклоспорин первым показал эффективность в отношении сохранения β -клеток, однако нефротоксичность препятствует его использованию [10, 56].

Негликозилированные человеческие IgG1-антитела против CD3 (Teplizumab) были эффективны у пациентов с СД типа 1 с достаточной резидуальной функцией β -клеток [23, 24, 30]. Хотя включение участников в исследование теплизумаба (Autoimmunity-blocking Antibody for Tolerance in type 1 diabetes — AbATE) в настоящее время завершено, исследование теплизумаба Protégé, проводимое MacroGenics, продолжает набор участников с впервые выявленным СД типа 1 (<http://www.protegediabetes.org/>).

Пациенты с впервые выявленным СД типа 1 привлекаются в испытание (Study of Thymoglobulin to Arrest Type 1 Diabetes — START; <http://www.type1diabetestrial.org/>), в котором исследуется антиtimoноцитарный глобулин — поликлональные кроличьи антитела против Т-клеток, модулирующие их активацию, хоминг и цитотоксичность. В 2007 г. начато исследование рапамидина (Rapamune) и рекомбинантного IL-2 (Proleukin) при впервые выявленном СД типа 1, режим которого способен предупредить экспансию эффекторных Т-клеток, допуская экспансию регуляторных клеток. Проводятся исследования антител к CD20 (The Rituximab Study), комбинации цитостатика микофенолата мофетила (Mycophenolate mofetil, MMF/CellCept) и гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL-2 (Daclizumab, DZB/Zenarax; The MMF/DZB Study).

При впервые выявленном СД типа 1 исследуется блокатор костимуляции Т-клеток химерный белок CTLA-4 Ig, содержащий связывающий участок молекулы CTLA-4 (CD152) и константный участок IgG1 человека и являющийся конкурентным ингибитором CD28 (CTLA-4 Ig (Abatacept) in Recent Onset Diabetes).

Индукция иммунологической толерантности

Иммуносупрессивная терапия повышает риск оппортунистических инфекций и вторичных опухолей. Достижение толерантности означало бы возможность излечения СД типа 1 без побочных эффектов иммуносупрессивной терапии. Несмотря на многообещающие результаты, полученные при оральном применении инсулина, а также никотинамида с целью профилактики у линий грызунов, предрасположенных к СД, клинические испытания у ICA-позитивных родственников пациентов с СД типа 1 не показали эффективности подобного вмешательства [16, 19]. Однако субанализ исследования показал, что заболеваемость уменьшилась в подгруппе высокого риска с высокими уровнями IAA. Назначение рекомбинантного антигена GAD65 (Diamid, 20 мкг) при LADA было эффективным и безопасным в отношении сохранения функции β -клеток и сопровождалось повышением содержания CD25⁺-CD4⁺-клеток [6].

В настоящее время Сообщество иммунологической толерантности (The Immune Tolerance Network — ITN) проводит пилотное исследование вакцинации В-цепью человеческого инсулина в неполном адьювант Фрейнда (IBC-VS01) в дебюте СД типа 1, руководимое Tihamer Orban (Evaluation of a Diabetes Vaccine in Newly Diagnosed Diabetics).

Клинические испытания в настоящее время проходит DiaPep277 — синтетический аналог пептида p277, происходящего из белка теплового шока 60kDa (hsp60). Использование этого препарата вызвало статистически достоверное повышение уровня С-пептида и позволило остановить увеличение потребности в экзогенно вводимом инсулине. У пациентов, получающих препарат, обнаружено повышение уровней в периферической крови IL-10 и IL-13.

Измененный пептидный лиганд NBI-6024, соответствующий участку В-цепи инсулина 9-23, эпитопу, распознаваемому Th1-клетками, вызвал в клиническом исследовании значимое повышение продукции *in vitro* IL-5 (Th2-ответ) в ответ на стимуляцию антигеном. Результаты этого исследования свидетельствуют в пользу того, что лечение NBI-6024 переключает патологический Th1-ответ при впервые выявленном СД типа 1 на защитный Th2-регуляторный фенотип.

Для наведения специфической толерантности возможно объединение аутоантигенов с анти-CD3-антителами.

В настоящее время патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с LADA считается ранняя инсулинотерапия [52]. Не решен вопрос о целесообразности назначения при LADA сенситайзеров к инсулину.

В целом верификация и детализация участия иммунопатологических процессов в прогрессировании деструкции β -клеток поджелудочной железы при СД типа 1 даст возможность разработать новые диагностические и терапевтические подходы в отношении этого грозного заболевания.

Литература

1. Балаболкин М.И. Неотложные проблемы современной эндокринологии // Медицина. 2006. № 3. С. 10—14.
2. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Тронько Н.Д. Иммуитет у детей, больных сахарным диабетом. Киев: Книга плюс, 2002. 111 с.
3. Попова В.В., Мельниченко С.В., Лукашова Р.Г. и др. Содержание различных цитокинов в крови здоровых детей-сибсов, позитивных и негативных по наличию диабет-ассоциированных аутоантител (GADA, IA-2A, IAA) // Врачеб. дело. 2003. Т. 8. С. 26—29.
4. Попова В.В., Мельниченко С.В., Малиновская Т.Н. и др. Содержание цитокинов в крови в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития сахарного диабета у детей // Проблемы эндокринной патологии. 2004. Т. 2. С. 53—59.
5. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 54, № 2. С. 1—7.
6. Agardh C.D., Corrado C.M., Lethagen E. et al. Clinical evidence for safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes // J. of Diabetes and its Complications. 2005. V. 19, № 4. P. 238—246.
7. Allen J.E., Maizels R.M. Th1—Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? // Immunol. Today. 1997. V. 18. P. 387—392.
8. Bloomgarden Z.T. Immunologic Issues in Type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2001. V. 24. P. 2143—2148.
9. Bonato V., Dionisi S., Vendrame F. et al. Oral probiotic administration in the NOD mouse induces systemic and islet IL-10 production and down regulates pancreatic expression of proinflammatory cytokine and chemokines // Diabetologia. 2005. V. 48, Suppl. 1. A 193.
10. Bougneres P.F., Carel J.C., Castano L. et al. Factors associated with early remission of type 1 diabetes in children treated with cyclosporine // N. Engl. J. Med. 1988. V. 318. P. 663—670.
11. Bruun C., Heding P.E., Ronn S.G. et al. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signalling-3 on tumor necrosis factor-alpha induced signalling in pancreatic beta cells // Diabetologia. 2005. V. 48 (Suppl. 1): A181.
12. Campbell I.L., Wong G.H., Schrader J.W. et al. Interferon-gamma enhances the expression of the major histocompatibility class I antigens on mouse pancreatic beta cells // Diabetologia. 1985. V. 34. P. 1205—1210.
13. Chang Y., Piao S.L., Gao S. et al. Regulatory effects of micronutrient complex on the expression of Th1 and Th2 cytokines in diabetic C57BL mice // Wei Sheng Yan Jiu. 2005. V. 34, № 1. P. 64—66.
14. Chen M., Yang Z.D., Zmith K.M. et al. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity // Diabetologia. 2005. V. 48, № 3. P. 486—495.
15. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // The New England Journal of Medicine. 1993. V. 329. P. 977—986.
16. Diabetes Prevention Trial—Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // The New England Journal of Medicine. 2002. V. 346, № 22. P. 1685—1691.
17. Durinovic-Bello I., Riedl M., Rosinger S. et al. Th2 dominance of T helper cell response to preproinsulin in individuals with preclinical type 1 diabetes // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. V. 958. P. 209—213.
18. Erbagci A.B., Tarakcioglu M., Coskun Y. et al. Mediators of inflammation in children with type 1 diabetes mellitus: cytokines in type 1 diabetic children // Clin. Biochem. 2001. V. 34, № 8. P. 645—650.
19. Gale E.A., Bingley P.J., Emmett C.L., Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes // Lancet. 2004. V. 363. P. 925—931.
20. Geissler A., Schneider M.L., Bochow B. et al. Regulation of IL-10 release from peripheral blood cells by epinephrine in disturbed in DM type 1 // Diabetologia. 1999. V. 42, Suppl. 1. A 101.
21. Groop L., Bottazzo G.F., Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patient aged 35—75 years at diagnosis // Diabetes. 1986. V. 35. P. 237—241.
22. Hanifi-Moghaddam P., Schloot N.C., Kappler S. et al. An association of autoantibody status and serum cytokine levels in type 1 diabetes // Diabetes. 2003. V. 52, № 5. P. 1137—1142.
23. Herold K.C., Burton J.B., Francois F. et al. Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3gamma1(Ala-Ala) // J. Clin. Invest. 2003. V. 111, № 3. P. 409—418.
24. Herold K.C., Hagopian W., Auger J.A. et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset 1 diabetes mellitus // The New England Journal of Medicine. 2002. V. 346, № 22. P. 1692—1698.
25. Hohmeier H.E., Tran W., Chen G. et al. Inflammatory mechanisms in diabetes: lessons from the β -cell // Int. J. Obesity. 2003. V. 27. P. 12—16.
26. Hussain M.J., Maher J., Warnock T. et al. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM // Diabetologia. 1998. V. 41, № 3. P. 343—349.
27. Hussain M.J., Peakman M., Gallati H. et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM // Diabetologia. 1996. V. 39, № 1. P. 60—69.
28. Karlsson Faresjo M.G., Ernerudh J., Ludvigsson J. Cytokine

- profile in children during the first 3 months after the diagnosis of type 1 diabetes // *Scand. J. Immunol.* 2004. V. 59, № 5. P. 517—526.
29. *Karlsson Faresjo M.G., Lawesson S.S., Ludvigsson J.* Th1-like dominance high risk first-degree relatives of type I diabetic patients // *Diabetologia.* 2000. V. 43, № 6. P. 742—749.
30. *Kelso A.* Th1 and Th2 subsets: paradigms lost? // *Immunol. Today.* 1995. V. 16. P. 374—379.
31. *Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A.G. et al.* Insulin Needs after CD3-Antibody Therapy in New-Onset Type 1 Diabetes // *The New England Journal of Medicine.* 2005. V. 352, № 25. P. 2598—2608.
32. *Klementova M., Wohl P., Krusinova E. et al.* Circadian variation in urinary excretion of TNF α -soluble receptor 1 and TNF α -soluble receptor 2 in type 1 diabetes mellitus // *Diabetologia.* 2004. V. 47, Suppl. 1. A 461.
33. *Kretowski A., Mironczuk K., Karpinska A. et al.* Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2002. V. 51. P. 3347—3349.
34. *Kukreja A., Maclaren N.K.* Autoimmunity and diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84, № 12. P. 4371—4378.
35. *Kulseng B., Skjak-Braek G., Folling I. et al.* TNF production from peripheral blood mononuclear cells in diabetic patients after stimulation with alginate and lipopolysaccharide // *Scand. J. Immunol.* 1996. V. 43, № 3. P. 335—340
36. *Leech N.J., Elsegood K.A., Narendran P. et al.* Deficit in Th2 cytokine production from peripheral T cell subsets in recent onset type 1 diabetes // *Abstr. Book 4th Immunol. Diabet. Soc. Congr. November 12—15, 1999. Rome.* P. 75.
37. *Leech N.J., Elsegood K.A., Narendran P. et al.* T helper 1 profile of recently activated circulating T cells in type 1 diabetes // *Diabetologia.* 1999. V. 42, Suppl. 1. A 316.
38. *Leslie R.D., Williams R., Pozzilli P. et al.* Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): one end of the rainbow // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91, № 5. P. 1654—1659.
39. *Mandrup-Poulsen T.* Apoptotic signal transduction pathways in diabetes // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 66, № 8. P. 1433—1440.
40. *Marchase R.B., Chen P.Y., Su Z. et al.* Lymphocytes from subjects with type 1 diabetes are deficient in capacitative calcium entry: implications to immune function, cytokine production, and T cell subset representation // *Abstr. Book 4th Immunol. Diabet. Soc. Congr. November 12—15, 1999. Rome.* P. 82.
41. *Movahedi B., Van de Castele M., Caluwe N. et al.* Human pancreatic duct cells can produce tumour necrosis factor- α that damages neighbouring beta cells and activates dendritic cells // *Diabetologia.* 2004. V. 47, № 6. P. 998—1008.
42. *Nicoletti F., Conget I., Di Marco R. et al.* Serum levels of the interferon- γ -inducing cytokine interleukin-18 are increased in individuals at high risk of developing Type I diabetes // *Diabetologia.* 2001. V. 44, № 3. P. 309—311.
43. *Novota P., Kolostova K., Pinterova D. et al.* Interleukin IL-18 gene promoter polymorphisms in adult patients with type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults // *Immunology Letters.* 2005. V. 96, № 2. P. 247—251.
44. *Pravica V., Asderakis A., Perrey C. et al.* In vitro production of IFN- γ correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN- γ gene // *Eur. J. Immunogenet.* 1999. V. 26. P. 1—3.
45. *Pravica V., Perrey C., Stevens A. et al.* A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN- γ gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN- γ gene // *Hum. Immunol.* 2000. V. 61. P. 863—866.
46. *Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W., El-Sheikh A. et al.* Cytokine gene expression in pancreatic islet-infiltrating leukocytes of BB rats: expression of Th1 cytokines correlates with beta-cell destructive insulinitis and IDDM // *Diabetes.* 1996. V. 45. P. 749—754.
47. *Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W., Sorensen O. et al.* IFN- γ gene expression in pancreatic islet-infiltrating mononuclear cells correlates with autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice // *J. Immunol.* 1995. V. 154. P. 4874—4882.
48. *Rapoport M.J., Bistritzer T., Aharoni D. et al.* Th/Th2 cytokine secretion of first degree relatives of T1DM patients // *Cytokine.* 2005. V. 30, № 5. P. 219—227.
49. *Rapoport M.J., Mor A., Vardi P. et al.* Decreased secretion of Th2 cytokines precedes up-regulated and delayed secretion of Th1 cytokines in activated peripheral blood mononuclear cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Autoimmun.* 1998. V. 11, № 6. P. 635—642.
50. *Sarvetnick N., Liggitt D., Pitts S.L. et al.* Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of class II MHC and interferon- γ // *Cell.* 1988. V. 52. P. 773—777.
51. *Sountsov Y.I., Dedov I.I., Shestakova M.V.* Screening of diabetes mellitus complications as a method of evaluate the quality of patient care. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. FSE Research Centre of Endocrinology. 2008.
52. *Stenström G., Gottsäter A., Bakhtadze E. et al.* Latent Autoimmune Diabetes in Adults // *Diabetes.* 2005. V. 54, Suppl. 2, PS. 68—72.
53. *Storling I., Binzer J., Andersson A.K. et al.* Nitric oxide causes activation of JNK suppression of Akt in insulin-secreting cells // *Diabetologia.* 2005. V. 48, Suppl. 1. A. 38.
54. *Storling I., Binzer J., Andersson A.K. et al.* Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt // *Diabetologia.* 2005. V. 48, № 10. P. 2039—2050.
55. *Szebeni A., Schloot N., Kecskemeti V. et al.* Th1 and Th2 cell responses of type 1 diabetes patients and healthy controls to human heat-shock protein 60 peptides AA437-460 and AA394-408 // *Inflamm. Res.* 2005. V. 54, № 10. P. 415—419.
56. *The Canadian-European Randomized Control Trial Group.* Cyclosporin — induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion // *Diabetes.* 1988. V. 37. P. 1574—1582.
57. *Torn C., Hillman M., Sanjeevi C.B. et al.* TNF- α RII in relation to type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults // *Diabetologia.* 2003. V. 46, Suppl. 2. A. 108.
58. *Tovo P.A., Cerutti F., Palomba E. et al.* Evidence of circulat-

- ing interferon-gamma in newly diagnosed diabetic children // Acta Paediatr. Scand. 1984. V. 73, № 6. P. 785—788.
59. Tsiavou A., Hatzigelaki E., Chaidaroglou A. et al. Correlation between intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production by CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes and IFN-gamma gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA) // Cytokine. 2005. V. 31, № 2. P. 135—141.
60. Tsiavou A., Hatzigelaki E., Chaidaroglou A. et al. TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6, gene polymorphisms in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Immunol. 2004. V. 24, № 6. P. 591—599.
61. Zaccane P., Phillips J., Conget I. et al. IL-18 binding protein fusion construct delays the development of diabetes in adoptive transfer and cyclophosphamide-induced diabetes in NOD mouse // Clin. Immunol. 2005. V. 115, № 1. P. 74—79.

Поступила в редакцию 04.06.2009 г.

Утверждена к печати 22.12.2009 г.

Сведения об авторах

Е.Б. Кравец — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Т.В. Саприна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Ф.Э. Лазаренко — аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Т.С. Прохоренко — аспирант кафедры фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

Н.В. Рязанцева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Лазаренко Феликс Эдуардович, тел. (382-2) 42-79-80, 8-913-851-7144, e-mail: eliksi@sibmail.com, eliksi@yandex.ru