

Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1 типа и диабетическая нефропатия

А.Б. Полетаев, Т.С. Будыкина, С.Г. Морозов

Медико-экологический фонд "Чернобыль-тест" (дир. А.Б. Полетаев), Москва; Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН В.И. Краснопольский) МЗ РФ, Городская клиническая больница № 29 (главный врач В.А. Соболев), Москва



Физиологические аутоантитела в регуляции гомеостаза

В 1964 г. Niels K. Jerne из Базельского института иммунологии была присуждена Нобелевская премия за разработку и обоснование сетевой (идиотип-антиидиотипической) теории регуляции иммунитета [16]. Согласно одному из ее постулатов, иммунная система здорового человека продуцирует антитела (Ата1) не только к чужеродным (ксеногенным) антигенам, но и к любым антигенам собственного организма, т.е. аутоантитела. В свою очередь, антигенные структуры связывающих сайтов гипервариабельной области а-АТ1 (эпитопы, именуемые идиотипами) являются индукторами синтеза антиидиотипических, или вторичных антител (АИАТ; АТ2). Антигенспецифичные АТ1 и их функциональные противовесы, соответствующие АТ2, взаимодействуют как между собой, так и с мембранными антигенными рецепторами многочисленных клонов иммунокомпетентных клеток и формируют идиотип-антиидиотипическую сеть. Последняя служит для регуляции интенсивности иммунного ответа на те или иные эндогенные и экзогенные антигенные стимулы, в частности, для предотвращения патологической гиперактивации лимфоцитов определенной специфичности и превенции гиперпродукции как ауто-АТ, так и АТ к чужеродным антигенам.

В 1980-90 годах получены экспериментальные подтверждения присутствия в кровотоке здоровых лиц сотен разных по антигенной направленности естественных (физиологических) ауто-АТ: к гормонам, рецепторам, компонентам межклеточного матрикса, белкам цитоскелета, ДНК, гистонам, многим ферментам, маркерам главного комплекса гистосовместимости и другим эндогенным соединениям [5]. Установлено, что ауто-АТ синтезируются преимущественно CD⁵⁺-лимфоцитами, постоянно присутствующими в организме здорового человека и составляющими 20-30% от общей β-клеточной попу-

ляции [11]. Некоторое время считалось, что естественные ауто-АТ являются исключительно низкоаффинными полиреактивными молекулами класса IgM [11]. Однако в последующем было установлено, что около половины циркулирующих в кровотоке ауто-АТ относится к классу IgG и продуцируется в кровотоке ауто-АТ относится к классу IgG и продуцируются не только CD³⁺, но и CD³⁺-лимфоцитами [9, 10]. При этом значительная часть естественных ауто-АТ класса IgG моноспецифична по своей антигенной направленности, а их аффинность может достигать значения 10-12 М и выше [9, 10].

Таким образом, миллиарды клонов специализированных иммунокомпетентных клеток оказываются вовлеченными в продукцию по 20-30 тыс. молекул ауто-АТ ежеминутно [5]. В результате в организме человека ежедневно на протяжении всей жизни производятся сотни миллиграммов ауто-АТ разной специфичности, синтез которых не является потенциально опасным биологическим нонсенсом. Напротив, естественные ауто-АТ, вероятно, выполняют важные регуляторные функции. Принципиально важно, что АТ обладают способностью специфически взаимодействовать с антигенами-мишенями *in vitro* [5, 7, 15], меняя их конформационные характеристики. Влияя на пространственную структуру белков, блокируя либо активируя определенные функциональные сайты антигенов, АТ оказываются универсальным инструментом, способным специфически и обратимо менять функциональную активность своих мишеней, что может иметь важнейшее значение в регуляции гомеостаза [5].

Кроме того, естественные АТ ко многим гормонам и биологически активным пептидам (инсулину, фактору роста нервов, вазоактивному интестинальному пептиду, цитокинам и др.) специфически связывают и предохраняют эти лабильные молекулы от преждевременной протеолитической деградации. Гормонспецифические АТ обеспечивают и адресную доставку соответствующих молекул к участкам

специфического связывания, в которых происходит диссоциация комплексов антиген-антитело и взаимодействие пептидных лигандов со специализированными высокоаффинными рецепторами [10]. Протективная роль АТ в подобных случаях проявляется не только в экранировании пептидов от атаки протеолитических ферментов, но и в предотвращении их неэффективного диффузного "размазывания" по множеству участков низкоаффинного неспецифического связывания. В результате биологическая эффективность действия гормонов резко возрастает. Например, эффективность действия соматотропина, находящегося в общем кровотоке в виде комплекса со специфическими антителами, оказывается на 200-400% более высокой, чем у свободного гормона [28]. Хорошим примером позитивной биологической роли АТ является стимуляция миелопоэза некоторыми АТ к поверхностным антигенам олигодендроцитов [8].

Следует признать, что господствовавшие 20-30 лет назад представления об АТ почти исключительно как о важном механизме противомикробной защиты отражают лишь одну из граней реальности. Биологические функции АТ, как и иммунной системы в целом, связаны скорее с поддержанием молекулярной аутентичности организма и гомеостатической регуляцией самых разных молекулярно-клеточных перестроек в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды [5, 27]. А сложная и разветвленная система сдержек и противовесов, представленная idiotип-антиidiotипической сетью, обеспечивает поддержание оптимальных концентраций регуляторных ауто-АТ. К сожалению, в определенных условиях АТ могут оказываться не только союзниками, но и противниками собственного организма.

Антиинсулиновые антитела и сахарный диабет 1 типа

Состояние физиологической нормы подразумевает поддержание определенной "золотой середины" концентрации любых регуляторных молекул, включая и естественные ауто-АТ. Если же продукция тех или иных ауто-АТ и их концентрация выходит (и длительно сохраняется) за физиологически допустимые пределы, неизбежно развиваются патологические изменения либо в виде дисрегуляторных или даже морфологически определяемых деструктивных аутоиммунных процессов (при гиперпродукции ауто-АТ), либо в виде существенно менее изученных нарушений общего гомеостаза, связанных с недостатком синтеза и секреции определенных видов физиологических ауто-АТ. В силу чрезвычайно высокой специфичности АТ, нарушения в продукции тех или иных видов ауто-АТ определяют харак-

терные особенности клинической симптоматики.

Выше мы отмечали, что специфические антиинсулиновые АТ, выполняющие по отношению к данному гормону транспортно-протекторные функции, являются нормальным компонентом сыворотки крови здорового человека [10], а их физиологические концентрации близки к значениям 1-5 мкг/мл. Однако у больных СД 1 типа сывороточное содержание антиинсулиновых ауто-АТ класса IgG часто оказывается аномально повышенным [1, 6]. Уровни патологической продукции таких АТ, вероятно, зависят от компенсации заболевания и могут быть связаны с дозой экзогенно вводимого инсулина, длительностью инсулинотерапии, формами и степенью очистки гормонального препарата и другими условиями.

По нашим наблюдениям, при одномоментном скрининге случайной выборки больных СД 1 типа умеренное превышение нормального уровня АТ к инсулину отмечается приблизительно у половины пациентов, а в 10-15% случаев гиперпродукция АТ достигает 200% и более [1]. Результаты динамических наблюдений свидетельствуют, что периодическое аномальное повышение содержания таких антител в сыворотке крови является характерной особенностью большинства, если не всех больных, страдающих СД 1 типа. Могут ли патологические изменения в уровнях продукции антиинсулиновых АТ иметь нежелательные последствия? Некоторые данные позволяют утвердительно отвечать на этот вопрос.

Повышенное связывание секретируемого инсулина избытком специфических АТ, по-видимому, не имеет серьезных патологических последствий. Данные экспериментов на лабораторных животных (выполнялись нашей сотрудницей А.А.Макаровой) и клинические наблюдения за новорожденными детьми матерей, имевших повышенные уровни АТ к инсулину, свидетельствуют, что связывание инсулина избытком антител может вести к умеренно выраженным гипогликемическим состояниям, вероятно, зависящим от снижения протеолитической деградации гормона и соответственно пролонгации его биологического действия [1].

Более существенное значение может иметь недавно обнаруженный феномен [6, 21] перекрестной реактивности около трети популяции поликлональных антиинсулиновых ауто-АТ, присутствующих в кровотоке больных СД 1 типа, с одним из важнейших нейротрофинов — фактором роста нервов (ФРН). Такие ауто-АТ предположительно взаимодействуют с минорным эпитопом молекулы инсулина и способны связываться структурно близкими фрагментами молекул ФРН. По всей вероятности, речь идет об эпитопе — Арг-Гли-Фен-Фен-Тир-

Тре-...С-концевого участка β -цепи инсулина, сходным с С-концевым фрагментом ФРН (Лиз-Глн-Тир-Ферн-Фен-Глу-Тре-) [24].

Известно, что ФРН, секретируемый многими типами клеток разных периферических органов и тканей, стимулирует рост вегетативных (симпатических) нервных волокон к иннервируемым органам [4] и, вероятно, обеспечивает поддержание рабочего состояния сети периферической симпатической иннервации. Соответственно избыточное связывание (и функциональная инактивация) ФРН перекрестно реагирующими с ним антиинсулиновыми АТ может вести к депривации организма по этому важнейшему нейротрофину. Не исключено, что последнее является одним из патогенетических звеньев развития диабетической нейропатии, а также может вести к нарушениям вегетативной регуляции сосудистого тонуса и некоторым формам трофических нарушений у больных СД I типа. Нарушения симпатикотонической регуляции деятельности сердца, отмечаемые более чем у половины больных [17], также могут быть связаны с антителозависимой ФРН-депривацией. Характерно, что у животных с экспериментально индуцированным СД наблюдаются нарушения аксонного транспорта ФРН и снижение содержания ФРН в периферических нервных волокнах [18]. ФРН необходим не только для периферических симпатических нейронов, но и для деятельности центральных структур, а именно, холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга [4]. В этой связи симптоматичны сообщения о повышенной частоте психических нарушений у больных СД, выраженность которых коррелирует с нарастанием титров антиинсулиновых АТ [31].

Завершая рассмотрение возможностей патогенетической роли повышенной продукции антиинсулиновых АТ I, нельзя не коснуться вопроса их возможного участия в развитии собственно СД I типа. Традиционно считается, что деструкция β -клеток поджелудочной железы является клеточно-опосредуемым иммунопатологическим процессом. При этом антипанкреатические АТ (к инсулину, островковой глутаматдегидрогеназе, некоторым мембранным белкам и другим антигенам) практически не рассматриваются. В то же время известно, что повышение титров АТ ко многим антигенам поджелудочной железы обычно регистрируется за годы до клинической манифестации болезни [12]. Это, в частности, позволяет использовать тесты на содержание таких АТ для заблаговременного выявления лиц группы повышенного риска развития заболевания и диагностики СД на доклинических стадиях [12]. Характерно, что динамика нарастания содержания антиинсулиновых антител в стадии "предиабета" прямо коррелирует с быстротой перехода заболевания в ста-

дию клинической манифестации [13]. Эти и некоторые другие данные дают основание предполагать участие АТ к антигенам β -клеток в их деструкции, которое может реализовываться посредством антителозависимых цитотоксических механизмов.

В этой связи нам представляется логичным предположить следующую картину событий, ведущих к развитию СД I типа. На ранних стадиях развития заболевания именно АТ к антигенам островков Лангерганса выступают в качестве триггеров аутодеструктивных процессов, выдавая "команду" на уничтожение собственных островковых клеток антигенспецифичным макрофагам и НК-клеткам. Не очень интенсивный процесс АТ-зависимого разрушения инсулинпродуцирующих клеток может продолжаться годами, длительно оставаясь функционально компенсированным. Антигенспецифичные Т-клетки вовлекаются в процессы аутодеструкции на более поздних этапах, вероятно, за счет нарушений идиотип-антиидиотипического баланса. В результате дополнительного вовлечения специфичных для панкреоантигенов цитотоксических Т-клеток длительный вялотекущий патологический процесс завершается быстрым "разгромом" β -клеток, т.е. происходит деструкция большей части инсулинпродуцентов, что переводит заболевание в стадию клинической манифестации.

Дополнительный патогенетический аспект развития СД, непосредственно связанный с избыточной продукцией антиинсулиновых АТ I класса IgG, зависит от способности последних связывать ФРН, создавая депривацию по данному трофическому фактору. Дело в том, что, как было установлено в экспериментах [20], инсулин-продуцирующие β -клетки экспрессируют рецепторы ФРН и продуцируют сам ФРН. Последний является аутокринным трофическим фактором для островковых клеток, а его удаление (или АТ-зависимая инактивация) сопровождается быстрым апоптозом β -клеток.

Важно отметить, что несмотря на доказанную, хотя и слабовыраженную способность β -клеток к регенерации [2], случаев самоизлечения СД практически не наблюдается. Это указывает на то, что будучи инициированной, аутодеструкция β -клеток становится самоподдерживающимся патологическим процессом, прогрессия которого превосходит регенераторные функции инсулинпродуцирующих клеток. Понимание этого позволяет определить стратегию поиска новых подходов к лечению СД, основанных на предположении о том, что искусственно разорвав порочный круг (погасив аутодеструктивный иммунопатологический процесс), можно надеяться на постепенное восстановление инсулинсекретирующей функции.

Еще одно важное следствие патологической ги-

перпродукции антиинсулиновых антител заключается в способности АТ1 к индукции избыточного, патологического синтеза антиидиотипических АТ2. При этом физиологические соотношения АТ1 и АТ2 нередко оказываются сдвинутыми в сторону относительного избытка АТ1 либо АТ2. Экспериментально подтверждено [6, 21, 25], что многократные введения животным инсулина сначала приводят к повышению продукции антиинсулиновых АТ1, что, в свою очередь, (спустя недели-месяцы) запускает избыточный синтез АТ2 класса IgG, специфическим антигеном для которых являются гипервариабельные области (инсулинсвязывающие активные сайты) Fab₂-фрагментов антиинсулиновых антител. По нашим наблюдениям [6] и данным других исследователей [25], такие АТ2 не только взаимодействуют с антиинсулиновыми АТ1, но и специфически связываются с инсулиновыми рецепторами, расположенными на поверхностных мембранах любых клеток организма. При этом основная часть антиидиотипических (по сути антиинсулинрецепторных) АТ2 блокирует соответствующие клеточные рецепторы, делая их недоступными для инсулина. Следствием этого бывают нарушения углеводного, белкового, жирового и энергетического обмена, глубина которых прямо зависит от соотношений между свободными и АТ2-блокированными рецепторами. Клинические наблюдения подтверждают важную роль подобных антирецепторных АТ2 в генезе патологической инсулинорезистентности [23].

По-видимому, в некоторых ситуациях, например, вследствие молекулярной мимикрии некоторых микроорганизмов и эпителиев инсулиновых рецепторов может наблюдаться первичная (АТ1-независимая) избыточная продукция антирецепторных АТ2, вызывающих нарушение функций инсулиновых рецепторов [30]. Это может быть важным патогенетическим звеном в развитии некоторых вариантов СД 2 типа, обусловленного не столько недостаточной продукцией инсулина, сколько функциональной недостаточностью инсулиновых рецепторов. Снижение содержания антител к инсулиновым рецепторам у больных СД 2 типа сопровождается клинически выраженной ремиссией [26].

Диабетическая фетопатия

Патологическое повышение синтеза и секреции антиинсулиновых АТ1, влекущее гиперпродукцию соответствующих антиидиотипических антирецепторных АТ2, вероятно, является одним из важных факторов в развитии СД и его многочисленных осложнений.

При наступлении беременности у женщин, страдающих СД 1 типа, формирование эмбриона и пло-

да осложняется развитием диабетической фетопатии (ДФ). Эта патология встречается более чем у 90% плодов и новорожденных, рожденных женщинами с СД [1]. Нередко ДФ является причиной гибели плода либо служит основой для разнообразных нарушений здоровья детей в постнатальном периоде. Для плода и новорожденного с ДФ характерны не только макросомия и анатомическая диспропорция частей тела, но и задержка функционального развития всех систем и в первую очередь — нервной системы. Это ведет к формированию перинатальной энцефалопатии почти у 100% новорожденных от матерей с СД 1 типа, а в 15-20% случаев приводит к психоневрологической патологии [1,3].

В ходе комплексных клинико-иммунологических исследований, выполнявшихся сотрудниками МОНИАГ МЗ РФ и Медико-экологического фонда "Чернобыль-тест", был получен ряд новых данных, позволивших обосновать концепцию основных звеньев патогенеза ДФ и разработать клинико-лабораторные критерии прогноза развития ДФ.

Известно, что плацента не является препятствием для поступления материнских АТ класса IgG к плоду [19]. Трансплацентарный перенос материнских АТ, идущий за счет активных энергозависимых механизмов, обеспечивает избыточную "перекачку" и накопление материнских АТ в организме плода (даже против градиентов концентраций) [19]. Эпизодическое или постоянное повышение уровня антиинсулиновых АТ1 класса IgG выявляется у 92% беременных с СД 1 типа. Плод у таких женщин развивается в условиях постоянного или периодически возникающего избытка АТ1, а также антиидиотипических АТ2, блокирующих инсулиновые рецепторы. И первые, и вторые неминуемо оказывают неблагоприятное влияние на состояние метаболизма плода. В результате более 25% детей от матерей, страдающих СД, погибает пренатально или атенатально, а оставшиеся в живых имеют серьезные нарушения здоровья [1].

В ходе наших исследований выявлены некоторые закономерности, характерные для плодов и новорожденных от матерей, страдающих СД 1 типа.

Чем выше уровень АТ2 класса IgG (к инсулиновым рецепторам) в кровотоке матери с СД во время беременности, тем чаще происходит гибель плода и тем тяжелее оказывается состояние новорожденного в раннем периоде адаптации.

Чем выше относительное содержание АТ2 (чем ниже индекс АТ1/АТ2) в кровотоке новорожденного, тем тяжелее его общее соматическое состояние. Напротив, чем выше относительное содержание антиинсулиновых АТ1 класса IgG в крови новорожденного (чем выше индекс АТ1/АТ2), тем лучше бывает его состояние и тем легче протекает ранний

период адаптации.

Новорожденные с существенно повышенным содержанием АТ1 к инсулину (особенно АТ1 к минорным эпитомам инсулина, перекрестно реагирующим с ФРН) часто характеризуются удовлетворительным соматическим состоянием в раннем периоде адаптации, однако в более старшем возрасте у них часто проявляются симптомы отставания психомоторного и речевого развития (судорожный синдром, повышенная судорожная готовность по данным ЭЭГ), разнообразные вегетативные дисфункции и другие неврологические нарушения.

Трансплацентарный перенос материнских АТ определенной специфичности нередко приводит к преформированию иммунной системы плода таким образом, что она приобретает способность к повышенному синтезу АТ той же специфичности, что и материнские (феномен эпигенетического иммунного импринтинга) [22]. В результате 10-20% детей в возрасте 1-6 лет от матерей с СД характеризуются стойко повышенной продукцией АТ1 и АТ2 (к инсулину и инсулиновым рецепторам) и могут быть отнесены к группе повышенного риска развития диабета.

Эти наблюдения легли в основу следующих представлений о патофизиологических механизмах ДФ.

1. В ходе активного трансплацентарного переноса материнские АТ2 класса IgG, связывающиеся с рецепторами инсулина, избыточно накапливаются в организме плода. Здесь они блокируют значительную часть инсулиновых рецепторов, располагающихся на поверхностных мембранах клеток разных органов и тканей. При поступлении к плоду большого количества АТ2 и генерализованном нарушении функций инсулиновых рецепторов у последнего развивается инсулинорезистентность, приводящая к нарушению углеводного, белкового и энергетического обмена. Такие дети с тяжелым и крайне тяжелым течением раннего периода адаптации склонны к гипергликемическим состояниям с нестабильными показателями минимальных значений гликемии.

2. Антиинсулиновые АТ1 оказывают протективное действие, снижающее дисметаболические эффекты антирецепторных АТ2. Это обусловлено непосредственным взаимодействием АТ1 с антирецепторными АТ2 и связыванием последних. В результате происходит предотвращение избыточного блокирования или деблокирование инсулиновых рецепторов и восстановление их способности связывать инсулин. Наряду с этим, антиинсулиновые АТ1 связывают эндогенный инсулин, защищая его от протеолиза и протектируя его действие, что нередко приводит к гипогликемии. Для новорожденных с удовлетворительным и среднетяжелым состоянием и те-

чением раннего адаптационного периода бывает характерно именно гипогликемическое состояние [1].

Избыток материнских антиинсулиновых АТ1 класса IgG не только предохраняет инсулиновые рецепторы плода от массивного блокирования АТ2, но и связывает ФРН. Недостаток ФРН ведет к нарушению роста, созревания и дифференцировки симпатических нейронов вегетативных ганглиев и центральных холинергических нейронов. Необратимые или малообратимые последствия депривации формирующейся нервной системы плода и новорожденного по ФРН клинически проявляются не столько в период новорожденности, сколько в более старшем возрасте. Если новорожденный не погибает от тяжелых метаболических нарушений, вызванных материнскими АТ2, у него наблюдается разностепенной выраженности поражение нервной системы. Почти 100% выживших детей от матерей с СД в возрасте до 1,5 лет оказываются под наблюдением невропатолога (как правило, таким детям ставился не вполне обоснованный диагноз "постгипоксическая энцефалопатия"). В 20% случаев неврологические нарушения сохраняются и в последующем, такие дети обычно имеют повышенные уровни АТ1, перекрестно реагирующих с инсулином и ФРН.

Таким образом, повышенный уровень антиинсулиновых/анти-ФРН АТ1, присутствующих в общей циркуляции в период новорожденности, даже при отсутствии симптоматики, является прогностически неблагоприятным критерием, свидетельствующим о вероятном поражении нервной системы.

О некоторых новых подходах к профилактике и коррекции СД и диабетической фетопатии

Еще в 1946 г. в работах Chase на модели морских свинок, сенсibilизированных к динитрохлорбензолу, было установлено, что скормливание животным специфического аллергена сопровождается выраженным снижением кожной реактивности на его аппликацию. Скормливание животным таких антигенов, как овальбумин, гемоцианин или бараньи эритроциты, приводит к развитию толерантности к этим антигенам при сохранении способности животных к нормальному иммунному ответу на другие антигены [цит. по 29]. В последнее десятилетие появились публикации об успешных попытках использования орального введения ряда специфических антигенов для предотвращения соответствующей патологии (в модельных ситуациях на лабораторных животных), для лечения пациентов с тяжелыми формами рассеянного склероза, миастении, аутоиммунного тиреоидита и ряда других заболеваний.

Вариантом введения антигена для достижения

специфической толерантности, т.е. подавления аутоиммунного процесса, является способ применения соответствующих антигенов в виде аппликаций на слизистую оболочку носа или распыляемых аэрозолей [14, 29]. Важно, что при таких альтернативных (не оральных) способах введения антигенов достичь желаемого эффекта удастся с использованием минимальных количеств (доли миллиграмма) очищенных антигенов, дорогостоящих, токсичных или малодоступных.

Предполагается, что создание необходимой толерантности, т.е. купирование аутоиммунного процесса, происходит за счет антигенспецифической стимуляции некоторых регуляторных (преимущественно супрессорных) иммунокомпетентных клеток, ассоциированных со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей. В результате активации минимальными дозами антигена последние перемещаются в орган, продуцирующий соответствующие антигены, где и проявляют свою супрессорную активность. Результатом этого является направленное и специфическое ингибирование патологического аутоиммунного процесса как клеточного, так и гуморального типа [29].

Просматриваются контуры нового патогенетического направления в профилактике и лечении СД 1 типа и ДФ. Основываясь на теоретических выкладках, мы приступили к попыткам коррекции иммунного статуса у женщин фертильного возраста, страдающих СД, в МОНИИАГ МЗ РФ. Предшествующие беременности у всех наблюдавшихся пациенток закончились выкидышами, остановками развития эмбриона, пре- и антенатальной гибелью плода вследствие тяжелой ДФ. В ходе прегравидарной подготовки женщин мы использовали аппликации микродоз инсулина человека на слизистую оболочку носа. Предварительные результаты свидетельствуют, что регулярные длительные аппликации инсулина или его аналогов вели к снижению титров антиинсулиновых и антирецепторных АТ. После этого 5 пациенткам была рекомендована беременность, которая наступила, успешно развивалась и во всех случаях закончилась рождением ребенка без выраженных признаков ДФ. В отдельных случаях можно было отметить снижение дозы инсулина.

Литература

- Будыкина Т.С. Роль антител к инсулину, инсулиновым рецепторам и фактору роста нервов в патогенезе диабетической фетопатии новорожденных. Дисс. канд. — М., 1998.
- Галлер Г., Штрауценберг С. Пероральная терапия диабета. — М. 1973.
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. Сп., 1996.
- Клюшник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы. Докт. дисс. — М., 1997.
- Полетаев А.Б. Регуляторные аутоантитела. Сб.: Моноклональные антитела в нейробиологии. Новосибирск, 1995, 37-47.
- Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Гнеденко Б.Б. и др. // Вести Росс. Асоц. акуш. гинекол., — 1998 — № 3. С. 31-36.
- Alarcon-Segovia A., Ruiz-Arguelles A., Lorente E.I. // J.Immunol. — 1979/ — Vol. 5. — N 1. — P. 117-123.
- Asakura K., Miller D.J., Pease L.R., et al. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — N 19. — P. 7700-7708.
- Avrameas S. // Immunol. Today — 1991. — Vol. 12. — N 2. — P. 154-158.
- Bendtsen K., Svenson M., Jonsson V et al. // Immunol. Today — 1990. — Vol. 11. — N 5. P. 167-169.
- Casali P., Notkins A.L. // Immunol. Today. — 1989. — Vol. 10. — N 2. — P. 364-368.
- Colman P.G., McNair P., Margaretts H. et al. // Med. J. Austral. — 1998. — Vol. 169. — N 2. — P. 81-84.
- Dotta F., Eisenbarth G.S. // Clin. Immunol. A. Immunopathol. — 1989. — Vol. 50. — N 1. — P. S85-S95.
- Harrison L.C., Dempsey-Collier M., Krater D.R. et al. // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — N 11. — P. 2167-2174.
- Isenberg D.A., Rahman M.A. RavikariJan C.T. et al. // Immunol. Today. — 1997. — Vol. 18. — N 4. — P. 149-153.
- Jerne N.K. // Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). — 1974. Vol. 125. — P. 373-389.
- Julu P. // Brain. — 1993. — Vol. 116. N 2. — P. 485-482.
- Kamibayashi H., Yoneda M., Ito H. et al. // Soc. Neurosci. Abstr. — 1998. — Vol. 24. Pt. 2. — P. 1291.
- Landar M. // Asthma a. Immunology. — 1995. — Vol. 74. — N 4. — P. 279-283.
- Marlier L.N.J.L., Pierucci D., Cicconi S. et al. // Soc. Neurosci. Abstr. — 1999. — Vol. 25. — Pt. 2. — P. 1783.
- Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A. et al. // Human Antibody (in the press).
- Poletaev A.B., Selifanova O.P. // Life Sci. — 1994. — Vol. 54. — N 18. — P. 1377-1381.
- Rochet N., Blanche S., Carel J.C. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — N 3. — P. 167-172.
- Sabesan M.N. // J. Theor. Biol. — 1980. — Vol. 83. — N 3. — P. 469-476.
- Schechter Y., Elias D., Maron R. et al. // J/ Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — N 10. P. 6411-6415.
- Toyota T., Suzuki H., Umezumi M. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 1982. — Vol. 138. — N 2. P. 187-198.
- Varela F.J. Coutinho A. // Immunol. Today. — 1991. — Vol. 12. — N 5. — P. 159-166.
- Wang B.S., Lumanglas A.L., Szewczyk E. et al. // Mol. Immunol. — 1992. — Vol. 29. — N 3. — P. 313-317.
- Weiner H.L. // Immunol. Today. — 1997. — Vol. 18. — N 7. — P. 335-342.
- Wilson C., Tiwana H., Ebringer A. et al. // Immunol. Today. — 1997. — Vol. 18. — N 2. — P. 96-97.
- Wolk M., Kieselstein M., Hamburger R. et al. // Gerontology. — 1993. — Vol. 39. — N 6. — P. 334-337.