

Механизмы адаптивного иммунитета (на модели сахарного диабета 1 типа)

Репина Е.А.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В обзоре представлены механизмы адаптивного иммунитета при сахарном диабете 1 типа (СД1). Особое внимание уделено таким иммунологическим понятиям, как антиген, долгосрочная иммунологическая память, центральная и периферическая толерантность. Дано современное представление о роли интерлейкинов при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, адаптивный иммунитет, иммунологическая память, антигены

Mechanisms of adaptive immunity (exemplified by type 1 diabetes mellitus)

Repina E.A.

Endocrinological Research Centre, Moscow

This review was designed to evaluate mechanisms of adaptive immunity in DM1. Special attention is devoted to such immunological concepts as antigen, long-term immunological memory, central and peripheral tolerance. Current views of the role of interleukins in DM1 are discussed.

Key words: type 1 diabetes mellitus, adaptive immunity, immunological memory, antigens

Аутоиммунные заболевания, как полагают, являются результатом дисбаланса между двумя функционально противоположными процессами, а именно: индукцией толерантности и иммунными реакциями, каждый из которых зависит от присутствия определенных молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов, которые могут представлять антигенные пептиды.

Согласно современному представлению, развитие сахарного диабета 1 типа (СД1) в упрощенном виде может рассматриваться с позиций баланса между регуляторными и эффекторными Т-лимфоцитами. Центральное место в развитии СД1 занимают Т-лимфоциты со специфичными Т-клеточными рецепторами (ТКР), которые распознают клетки островков. При активации Т-клетки через свои рецепторы могут организовать защиту от инфекции или аутоиммунного заболевания. Поломки этих механизмов часто приводят к развитию аутоиммунного воспаления. Активация Т-клеток обусловлена несколькими типами клеток и генов.

Адаптивный иммунитет

Адаптивная иммунная система является высоко специфичной структурой, которая способна распознавать чужеродные пептидные антигены посредством рецепторных взаимодействий между Т-клетками и антиген-представляющими клетками (АПК). Адаптивный иммунитет устанавливает долгосрочную иммунологическую память, в результате чего происходит клональное размножение Т-лимфоцитов, которые перекрестно взаимодействуют с В-клетками, а те, в свою очередь, производят антигенспецифические антитела. Компоненты адаптивного иммунитета, Т- и В-лимфоциты имеют свои собственные уникальные рецепторы, которые образуются в тимусе в результате клеточного созревания. Адаптивная иммунная система зависит от способности собирать и перестраивать гены как для ТКР, так и для гена иммуноглобулина. Эта способность обусловлена двумя генами, известными как RAG-1 и RAG-2 и их генными продуктами, которые кодируют рекомбиназы, участвующие в соматической рекомбинации. Высокая специфичность адаптивной иммунной системы позволяет Т- и В-клеткам генерировать огромное число реакций на различные патогены. Многочисленный репертуар рецепторов формируется при взаимодействии наивных Т- и В-клеточных рецепторов с собственными лигандами МНС. Т-клетки, кото-

рые в результате созревания и отбора приобрели лиганды МНС и поддерживаются собственными лигандами МНС, называются «аутореактивными Т-клетками».

Иммунологическая память

Иммунологическая память — это способность иммунной системы быстрее и эффективнее отвечать на антиген, с которым был предварительный контакт организма. Она обеспечивается уже существующими антигенспецифическими клонами как В-, так и Т-клеток, которые функционально более активны в результате прошедшей первичной адаптации к определенному антигену.

К настоящему времени окончательно не установлено, является ли память результатом формирования долгоживущих специализированных клеток памяти, или же память отражает процесс повторной стимуляции лимфоцитов постоянно присутствующим антигеном, попавшим в организм при первичной иммунизации. Вероятно, возможны оба эти механизма.

В основе феномена иммунологической памяти, по-видимому, лежат два явления.

1. При первичном иммунном ответе происходит размножение лимфоцитов антигенспецифического клона и не все из них израсходованы в текущем иммунном ответе, не все подвергаются апоптозу в результате антиген-индуцированной клеточной деструкции. Часть лимфоцитов клона остается и персистирует в организме в течение неопределенного времени.

2. Лимфоциты памяти существенно меньше, чем неиммунные лимфоциты, нуждаются в медиаторах доиммунного воспаления и в костимулирующих сигналах, чтобы начать иммунный ответ на свой антиген, и могут начать его вне воспаления или при минимальных симптомах воспаления.

Несмотря на то, что как клинический феномен «иммунологическая память» была известна с давних времен, клеточные и молекулярно-генетические механизмы иммунологической памяти до настоящего времени неизвестны.

Быстрота и напряженность вторичного ответа связаны не только с активностью В-клеток памяти, но и с функциональной подготовленностью Т-клеток — наличием Т-клеток памяти.

Т-клетки памяти отличаются от наивных Т-клеток изменением экспрессии функционально значимых рецепторов клеточной поверхности.

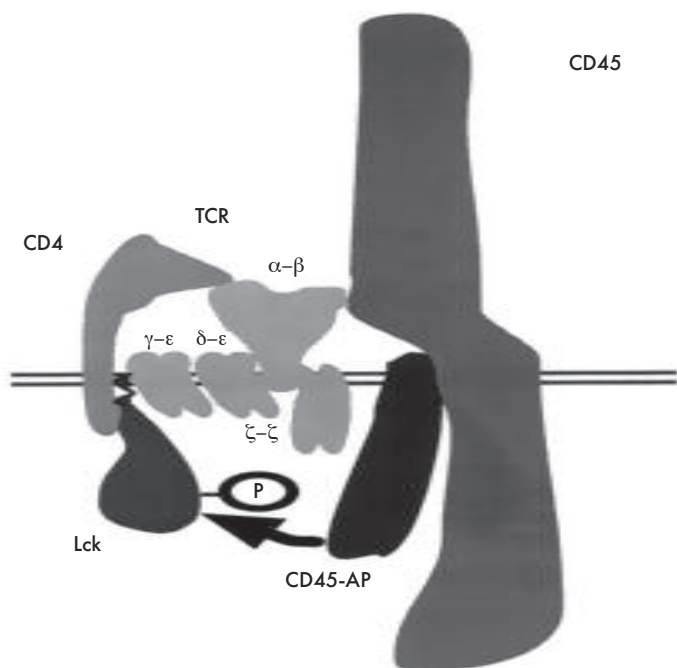


Рис. 1. Возможная модель механизма действия CD45-AP

Особое значение имеют различия по L-селектину, CD44 и CD45RO. Первые два белка участвуют в миграции Т-клеток в лимфоидные органы и очаги проникновения антигена. В то же время CD45RO выступает в качестве передатчика сигнала внутрь клетки при формировании антиген-распознающего комплекса.

Изменение экспрессии рецепторов у Т-клеток памяти существенно отличает их от наивных Т-клеток. При этом нет ответа на вопрос: образуются ли Т-клетки памяти в результате дивергенции наивных Т-клеток в процессе дифференцировки на специализированные эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти, или же Т-клетки памяти — суть долгоживущей субпопуляции специализированных Т-клеток.

Т-лимфоциты памяти отличаются от зрелых неиммунных Т-лимфоцитов и по частоте встречаемости антиген-специфического клона в лимфоидной ткани (больше в 10-100 раз), и по экспрессии ряда мембранных молекул. Главное, что Т-лимфоциты памяти по сравнению с впервые активированными лимфоцитами существенно меньше нуждаются в костимулирующих воздействиях, поэтому быстрее и легче выходят в продуктивную эффекторную фазу иммунного ответа.

Молекула CD45 — это трансмембранная тирозинфосфатаза, состоящая из одной полипептидной цепи. Ген CD45 имеет не менее 7 экзонов, 3 из которых — А, В и С — кодируют часть внеклеточного участка молекулы и могут подвергаться альтернативному сплайсингу на уровне первичного транскрипта РНК. Изоформа CD45RA содержит пептидные участки всех 3 экзонов — А, В и С, поэтому она имеет наибольшую молекулярную массу. CD45RA экспрессируется на наивных зрелых Т-лимфоцитах, и на них этот фермент не ассоциирован в мембране ни с TCR, ни с корецепторами. В активированных Т-лимфоцитах экзоны А, В и С удаляются альтернативным сплайсингом РНК, и в белок транслируется легкая изоформа CD45RO. Но главное, что в иммунных Т-лимфоцитах эта тирозинфосфатаза уже не независимо присутствует на мембране клетки, а ассоциирована с TCR и корецепторами и способствует существенному снижению (на два порядка и более) порога активации лимфоцита антигеном.

Молекула CD45 играет ключевую роль в механизмах Т-клеточной активации. Эта функция относится к способности CD45 регулировать p56 lsk, цитоплазматический протеин, тирозинки-

назу, которая необходима для передачи сигнала с антигена на TCR. Предшествующими исследованиями было показано, что CD45 структурно связана в Т-лимфоцитах с трансмембранной молекулой, названной CD45-AP (или лимфоцит-фосфатаза-ассоциированный фосфопротеин). Несмотря на то, что точная роль этого полипептида неизвестна, последние исследования на мышах показали, что его экспрессия нужна для оптимальной Т-клеточной активации. Исследованиями Veillette A. с соавт. [1] было также показано, что в Т-клетках CD45-AP — часть многомoleкулярного комплекса, который включает не только CD45, но также TCR, CD4 и CD8 корецепторы и p56 lsk. Оказалось, что ассоциация CD45-AP с TCR, CD4 и CD8 осуществляется через способности этих молекул связывать CD45. Однако связывание CD45-AP с p56 lsk может быть прямым при отсутствии других лимфоид-специфических компонентов. Структурно-функциональный анализ демонстрирует, что такие взаимодействия реализуются через посредника — кислый сегмент в цитоплазматической области CD45-AP и через домен киназы p56 lsk (рис. 1). Интересно, что способность CD45-AP взаимодействовать с Lsk в отсутствие других лимфоид-специфических молекул пропорциональна степени каталитической активности p56 lsk. Эти данные позволяют предположить, что CD45-AP — молекула, вовлеченная во взаимодействие между компонентами путем антиген-рецепторной передачи сигнала. Более того, одной из предположительных функций CD45-AP является распознавание активированных Lsk-молекул и взятие их в зону окружения CD45.

Комплекс HLA

СД1 является мультифакториальным аутоиммунным заболеванием с полигенным характером наследования. В настоящее время известно 18 локусов предрасположенности к СД1, из которых 16 ассоциированы с развитием не только СД1, но и других аутоиммунных заболеваний. Среди всех генетических локусов предрасположенности к СД1 ведущая роль отводится генам HLA [2]. Вероятно, существует большое количество генетических форм СД1, причем большинство из них формируется под влиянием генов в регионе HLA на хромосоме 6p21. Сочетание конкретных аллелей на одной хромосоме (гаплотип) и сочетание обеих хромосом (по одной от каждого родителя: генотип) преимущественно определяет риск диабета.

Основные гены, локализованные в пределах МНС, кодируют антиген лейкоцитов человека или HLA и подразделяются на два основных молекулярных класса гликопротеинов клеточной поверхности. Они различаются по структуре, функциям и распределению в тканях. Гены, кодирующие I класс МНС, состоят из HLA-A-, В- и С-участков, тогда как класс II МНС кодируется DR, DQ и DP генами.

Основным типом АПК, который приводит к Т-клеточному ответу, является дендритная клетка. Другие клетки, функционирующие как АПК, — это макрофаги, В-клетки [3] и, как недавно было установлено, звездчатые клетки (Ito клетки) [4]. Т-клеточная активация требует постоянного взаимодействия между наивным ТКР Т-клетки и антиген-представляющим пептидом МНС.

Предрасположенность к СД1 определяется конкретными HLA DR/DQ аллелями (например, DRB1*03-DQB1*0201 [DR3] или DRB1*04-DQB1*0302 [DR4]) [5, 6]. Каждый аллель кодирует уникальную аминокислотную последовательность. Каждая последовательность является обязательной лишь для определенных пептидов и таким образом помогает избежать прямых атак на иммунную систему. DR3/4-DQ8 (DQ8 является DQA1*0301, DQB1*0302) — гетерозиготные генотипы, связанные с высоким риском для СД1. Кроме того, HLA аллели, такие как DQB1*0602, связаны с доминантной защитой от СД1 в различных популяциях [7].

Класс I молекул МНС был выделен практически во всех ядерных клетках, в то время как класс II молекул экспрессируется на ограниченном числе лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и активированных Т-лимфоцитов. Пептиды, представленные через МНС I класса, взаимодействуют с CD8+ Т-клетками, а пептиды, представленные через МНС II класса, взаимодействуют с CD4+ Т-клетками. После того, как произошла обработка пептида через МНС-ТКР взаимодействия, инициируется каскад сигналов, ведущих к Т-клеточной активации. Однажды активированная, CD4+ Т-клетка участвует в Т-клеточной активации и дифференциации наряду с возможностью посылать сигналы на В-клетки для генерации антител. При активации CD8+ Т-клетки производят медиаторы воспаления и могут непосредственно уничтожать конкретный пептид представляющих клеток. Определенный класс HLA аллелей также влияет на риск диабета после устранения неравновесности сцепления с DR и DQ-аллелями [8, 9].

Как и при других аутоиммунных расстройствах, при СД1 CD4+ и CD8+ Т-клетки участвуют в механизмах иммуно-опосредованной β -клеточной деструкции. Накопленные данные свидетельствуют о том, что многочисленные островковые антигены, включая инсулин, подвергаются атаке со стороны ограниченного II классом ГКГ числа аутореактивных Т-клеток [10, 11]. В частности, высокий уровень Т-клеточной клональной экспансии наблюдался в панкреатических лимфатических узлах у двух пациентов с длительным течением инсулин-зависимого СД и высоким гликемическим уровнем. Таким образом, возможно, что ежедневное введение экзогенного инсулина может инициировать и поддерживать патологический Т-клеточный аутоиммунный ответ на инсулин.

Используя тетрамерный зонд II класса МНС, Reijonen с соавт. удалось исследовать сродство и специфичность ТКР в GAD65-реактивных Т-клеточных клонах, полученных от пациентов с СД1, и определить высокое сродство CD4+ Т-клеток периферической крови пациента к этому ТКР [12]. Присутствие аутореактивных Т-клеток с потенциалом использования их ТКР для диабетогенных аутоантигенов может служить в качестве потенциального маркера для прогрессирования заболевания и мишенью для иммунных манипуляций при СД1.

Обусловленные I классом МНС Т-клетки играют важную роль в развитии аутоиммунного диабета. Это было показано на примере пациентов с впервые выявленным диабетом. Инфильтрация островков CD8+ Т-клетками представляет собой распространенный тип инсулита. Аутоантигенными мишенями для аутореактивных CD8+ Т-клеток у NOD-мышей является инсулин [13] и каталитическая субъединица связанного протеина (IGRP) островково-специфической глюкозо-6-фосфатазы [14].

Помимо генов МНС, существует большое количество генов, которые связаны с СД1. К ним относятся полиморфизмы, индуцирующие эктопическую экспрессию инсулина в тимусе и влияющие на функцию Т-клеточного рецептора [15], причем практически все они связаны с иммунными реакциями.

Наиболее убедительный прогресс в наших знаниях о генетике СД1 вытекает из открытий аутосомно-рецессивной мутации на 21 хромосоме, вызывающей аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (APS-I) [16], и мутации в X-хромосоме, приводящей к X-сцепленному синдрому иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (XLAAD; также называют IPEX) [17]. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа — редкий синдром с относительно высокой заболеваемостью в Финляндии, Сардинии и среди иранских евреев, который клинически характеризуется СД1, кожно-слизистым кандидозом, гипопаратиреозом, болезнью Аддисона и гепатитом. Это заболевание, вызванное мутацией гена аутоиммунного регулятора (AIRE), гена, кодирующего фактор транскрипции. Продукт гена AIRE экспрес-

сируется в тимусе, и это может играть важную роль в поддержании механизмов аутоотолерантности к периферическим антигенам, таким как инсулин и другие тканеспецифические собственные антигены здоровых людей [18].

Синдром XLAAD ассоциирован с серьезным неонатальным аутоиммунным воспалением, которое характеризуется мононуклеарной инфильтрацией многих органов, включая панкреатические β -клетки. Причинный ген *FOXP3* (Foxp3 у мышей) и его белковый продукт, который кодирует фактор транскрипции, экспрессируется в CD4+CD25+ Т-клетках тимуса и на периферии. Недостаток таких регуляторных Т-клеток приводит к подавлению аутоиммунитета у людей и мышей.

Антигены

Общей особенностью многих аутоиммунных заболеваний, и СД1 в частности, является наличие как гуморального, так и Т-клеточного ответа, направленного против многих аутоантигенов. С начала 1980-х годов были распознаны многие молекулярные мишени, связанные с аутоиммунными реакциями при СД1. К ним относятся инсулин [19], глутаматдекарбоксилаза (GAD), антитела к островковым клеткам (ICA)512/IA-2 [20], I-A2 β (фогрин) и недавно распознанный цинк транспортер Znt8 (Slc30A8) [21]. Большинство исследований в основном были сосредоточены на инсулине и GAD65. Из островков молодых NOD-мышей были выделены инсулин-специфичные CD4+ и CD8+ Т-клетки и пептид В-цепи инсулина (состоит из аминокислотных остатков с 9 по 23), который был также распознан специфическими CD4+ и CD8+ клетками человека на стадии предиабета [10, 22].

Аутоиммунные механизмы при СД1 реализуются постепенно, путем прогрессирования от первоначальной активации к хроническому состоянию. При этом часто увеличивается количество островков, являющихся аутоантигенами и мишенью для аутореактивных Т-клеток, и, как следствие, для аутоантител [23, 24]. Это условие называется «эпитопом распространения». Существует убедительное доказательство того, что островковые антитела, вырабатываемые в ответ на многочисленные островковые аутоантигены, ассоциированы с прогрессированием заболевания [23]. В более поздних исследованиях были представлены доказательства того, что цитоплазматические ICA связаны с более быстрым прогрессированием СД1 у GAD65- и IA-2-серопозитивных родственников по сравнению с родственниками, имеющими GAD65 и IA-2 антитела, но без ICA [25]. Авторы считают, что этот ICA-ответ обусловлен неизвестным к настоящему времени подмножеством островковых аутоантигенов.

Недавние исследования предполагают последовательную иерархию в реактивности этих островковых аутоантигенов [26]. Хотя возникновение иммунного ответа в отношении нескольких аутоантигенов пропорционально связано с риском прогрессирования СД1, ликвидация аутоиммунных реакций на инсулин предотвращает развитие болезни у NOD-мышей. В отличие от этого, трансгенная гиперэкспрессия IGRP приводит к потере внутриостровковых IGRP-специфических Т-клеток, но не защищает NOD-мышей от инсулита или СД1. Эти данные являются доказательством того, что иммунный ответ на IGRP является менее значимым по сравнению с ответом на проинсулин [26] в генезе СД1. Таким образом, логично предположить, что процессы антигенного и эпитопного распространения способствуют аутореактивному Т-клеточному ответу, в результате которого могут погибать β -клетки. Гибель β -клеток в свою очередь приводит к освобождению дополнительных антигенов. Эти антигены затем могут быть представлены иммунной системе, в результате чего появляются новые Т-клеточные ответы и происходит распространение на новые эпитопы и антигены.

Антиген Т-клеточного рецептора

ТКР для CD4⁺ хелперов и CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов — это встроенный в мембрану гликопротеиновый гетеродимер, состоящий из α - и β -цепей, ковалентно связанных между собой. Сборка генов α - и β -цепей ТКР осуществляется соматической рекомбинантной ДНК в процессе Т-клеточного созревания в тимусе. Многие различные α - и β -цепи экспрессируются только у данного конкретного индивидуума, и каждая Т-клетка экспрессирует только две α - и две β -цепи. Внеклеточная часть обеих α - и β -цепей состоит из переменного (V) и постоянного (C) доменов.

Т-клеточная активация требует постоянного взаимодействия между наивной Т-клеткой, ТКР и пептидами МНС на АПК. Экзогенные антигены после взаимодействия с АПК расщепляются на пептиды и попарно объединяются с молекулами МНС для представления и распознавания наивными Т-клетками. Т-клетки несут на своей поверхности уникальные рецепторы, созданные в результате генетических рекомбинантных процессов. α - и β -цепи (или γ - и δ -) Т-клеток могут перестраиваться и объединяться в пары для производства, по разным оценкам, 10^7 - 10^8 различных ТКР.

К настоящему времени известно по крайней мере 200 терапевтических стратегий, которые способны предотвратить диабет у NOD-мышей, а некоторые из них могут в конечном итоге работать и у людей. Предрасполагающие HLA аллели были представлены и введены во многие мышинные линии, которые были сконструированы для разработки моделей аутоиммунных реакций. Такой подход был использован для создания трансгенных мышей, которые могли бы экспрессировать некоторые структуры человека. Vignali K.M. с соавт. [27] разработали новый подход для быстрого получения ТКР от «ретрогенных» мышей и установили ТКР трансгенным мышам (среди них NOD-мышам), которые будут использоваться в исследованиях патогенеза аутоиммунного диабета. Авторами получена модель мышей, обладающих моноклональными Т-клетками, экспрессирующими 1 из 17 ТКР, специфичными в отношении конкретных известных аутоантигенов (GAD65, IA2, IA2 β /фогрин или инсулин) и неизвестных островковых антигенов. Этот ретрогенный подход обеспечивает механизм, с помощью которого Т-клетки, имеющие большие фенотипические различия по ТКР, можно напрямую сравнивать. Последние данные свидетельствуют о том, что относительно небольшое число аутоантиген-специфических ТКР может инициировать инфильтрацию островков и β -клеточную деструкцию. Эти данные подтверждают предположение, что Т-клеточная аутореактивность не является синонимом патогенности [28].

Большинство ученых сходятся в едином мнении относительно того, что специфичность β -клеточной деструкции приводит к неспособности удалить или инактивировать патогенные Т-клетки с соответствующим TCR без β -клеточных антигенов. На модели NOD-мышей имеются прямые данные о сохранении только V α и J α сегментов генов Т-клеточных клонов, которые реагируют с B:9-23 инсулиновым пептидом [29, 30]. Мутация этого пептида предотвращает диабет [10]. Zekzer с соавт. [31] описали CD4⁺ Т-клеточные клоны (2H6), полученные из панкреатических лимфатических узлов NOD-мышей, которые: 1) распознают инсулиновые B:9-23 и B:12-25 эпитопы, 2) продуцируют трансформирующий фактор роста β (TFR β) и интерферон- γ (IFN γ), 3) сохраняют способность вернуться в островки и 4) предотвращают спонтанный диабет у NOD-мышей.

Механизмы центральной и периферической толерантности

Концепция нарушения толерантности имеет фундаментальное значение для развития любого аутоиммунного заболевания.

Первый и, возможно, наиболее важный этап индукции толерантности к собственным антигенам происходит в вилочковой железе во время Т-клеточного созревания. Поскольку белки с ограниченной тканевой или периферической экспрессией традиционно считались недоступными для представления в тимусе, было высказано предположение, что толерантность к таким белкам может быть достигнута только с помощью механизмов периферической толерантности.

Имеется свидетельство того, что тканевые белки в ограниченном количестве также экспрессируются в тимусе [32]. Гены, кодирующие предрасположенность к СД1, связаны с аутоантигенами инсулина, IA-2, GAD и нейроэндокринным антигеном ICA69 и транскрибируются в тимусе человека на протяжении всего внутриутробного периода и в детстве. Другие исследователи сообщили также о транскрипции гена инсулина в человеческой вилочковой железе, и, аналогично гену инсулина у человека, была установлена транскрипция генов глюкогона, GAD и ICA69 у мышей и крыс [33, 34]. Если конкретные антигены не могут быть экспрессированы в тимусе, процесс отбора таких аутореактивных Т-клеточных клонов будет «слепым». В результате этого данные клоны могут избежать негативной селекции. В более поздних работах был идентифицирован ген AIRE, ответственный за эктопическую экспрессию многих собственных антигенов тимуса, который вызывает аутоиммунную полиэндокринопатию — АПС 1 типа [16, 35]. Этот редкий синдром является примером, демонстрирующим, что мутация в одном гене может привести к многочисленным аутоиммунным полиэндокринным расстройствам, включая СД1. Эти наблюдения подчеркивают важность центральной толерантности в контроле над аутоиммунитетом. Периферическая толерантность осуществляется во вторичных лимфоидных органах (таких как лимфатические узлы и селезенка) и регулирует активацию наивных Т-клеток с помощью двух механизмов: анергии и регуляторных Т-клеток. Анергия предполагает клональную инактивацию Т-клеток, способных распознавать собственные антигены. В результате этого данные клетки устойчивы к активации при встрече с антигеном. Первым шагом является процесс селекции Т-клеток в тимусе, после чего следует их выход на периферию, где Т-клетки сталкиваются с антигеном в лимфатических узлах поджелудочной железы (ПЖ) [36]. При этом активированные Т-клетки мигрируют в островки поджелудочной железы, что приводит к различным воспалительным повреждениям от легкого инсулита до быстро реализующегося иммуно-опосредованного β -клеточного ответа, приводящего к фульминантному диабету.

Роль цитокинов

Т-клетки в ответ на активацию конкретным антигеном выделяют большое количество цитокинов. В зависимости от секреторного профиля цитокинов Т-клетки подразделяются на Т-хелперы 1, 2 или 17 типа (Th1, Th2 или Th17). В ответ на действие интерлейкина 12 (ИЛ-12) Th1 зрелые клетки продуцируют γ -интерферон (IFN γ), который повышает клеточный иммунитет и играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Th2-клетки в ответ на действие интерлейкина 4 (ИЛ-4) продуцируют интерлейкины: ИЛ-4, 5 (ИЛ-5) и 13 (ИЛ-13), которые усиливают гуморальный иммунитет, отвечающий за внеклеточную защиту. ИЛ-2 является необходимым для TFR β -опосредованной индукции Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток (Tregs) и для выживания Foxp3⁺ Tregs на периферии [37, 38].

Субпопуляция Th17 обладает способностью продуцировать ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22. Впервые Th17-клетки были выделены при оценке участия ИЛ-23 в аутоиммунных процессах. ИЛ-23, член ИЛ-6 семейства, а также ядерный рецептор ROR γ t, являются ключевыми факторами транскрипции при непосредственном развитии аутоиммунного воспаления [39].

Th17-клетки обеспечивают защиту от некоторых инфекций, однако также доказано их участие в развитии ряда аутоиммунных заболеваний: рассеянного склероза, псориаза и ревматоидного артрита [40]. Их роль в развитии СД1 к настоящему времени не определена. Недавнее исследование, выполненное на NOD-мышях, показало, что IFN γ может снижать гипергликемию, возможно, в результате подавления реактивных ИЛ-17-продуцирующих Т-клеток [41].

Большая часть современной информации о цитокинах, участвующих в патогенезе СД1, поступает из исследований с использованием животных моделей NOD-мышей и ВВ-крыс. Имеются лишь единичные исследования, проведенные на человеческом материале. В частности, в островках ПЖ людей, больных СД1, были обнаружены IFN α [42–44] и IFN γ [45], но не другие цитокины. Экспрессия IFN α β -клетками человека может возникнуть в результате вирусного или другого повреждения β -клетки, которая в дальнейшем может активировать аутореактивные Т-клетки [46, 47]. На основании исследований *in vitro* был сделан вывод о том, что продуцируемый Т-клетками островков IFN γ и макрофагами ИЛ-1 и TNF α , возможно, обладают непосредственной цитотоксичностью по отношению к островковым β -клеткам человека *in vivo* [48, 49]. Кроме того, цитокины могут повышать чувствительность β -клеток островков человека к Т-клеточной цитотоксичности *in vivo* путем экспрессии белка на β -клетках, регулируемой I классом МНС (в ответ на действие IFN γ) [50] и индукцией экспрессии белка FAS (CD95) на β -клетках (под действием ИЛ-1 β) [51, 52]. О повышении β -клеточной экспрессии белков МНС I класса [53, 54] и белка FAS (CD95) [55] сообщалось в исследованиях ПЖ пациентов с впервые выявленным СД1.

Сообщения об уровнях различных сывороточных цитокинов и их секретирующих мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с СД1 свидетельствовали о противоречивости полученных результатов [56, 57]. В недавнем исследовании было показано, что клетки цельной крови больных СД1 производят значительно большее количество Th1 цитокинов (TNF α и IFN γ) по сравнению с клетками здоровых лиц. В то же время продукция Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) была одинаковой у пациентов с СД1 и здоровых людей. Кроме того, соотношение Th1/Th2-цитокинов было значимо сдвинуто в сторону Th1 реактивности у пациентов с СД1 [58]. Неясно, однако, являются ли изменения в уровнях продукции сывороточных цитокинов у больных с СД1 результатом диабета, или же данные изменения предшествуют развитию заболевания [56–58].

Противоположные данные были опубликованы в отношении β -клеточного антигена GAD [59]. При этом был выявлен сильный гуморальный ответ на GAD, который коррелировал с медленным прогрессированием СД1 [59, 60]. Введение GAD может предотвратить диабет у NOD-мышей, и эта защита может быть связана с подавлением продукции IFN γ Th1-клетками, которая, возможно, связана с индукцией Th2 регуляторных клеток [61, 62]. Введение β -клеточных аутоантигенов, отличных от GAD, может также способствовать ауто толерантности. Например, инсулин и В-цепь инсулина могут предотвратить развитие диабета у NOD-мышей и ВВ-крыс, а возможно, и у людей с высоким риском СД1 [63]. Защитные эффекты инсулина у NOD-мышей были отнесены к регуляторным клеткам, которые препятствуют внутриостровковой экспрессии Т-клеток,

продуцирующих IFN γ [64]. В результате этих исследований сделано предположение о том, что продукция цитокинов реактивными Т-клетками в ответ на β -клеточные аутоантигены (GAD, инсулин, белок 38 кДа) может служить в качестве предиктора развития СД1.

Недавно из крови пациентов с СД1 и их здоровых, но серопозитивных по островковым антителам близнецов, была выделена субпопуляция NK1.1+ Т-клеток (CD4-, CD8-) [65]. Было показано, что все NK1.1+ Т-клеточные клоны от пациентов с СД1 в ответ на стимуляцию анти-CD3 mAb выделяют только IFN γ , в то время как клоны от их близнецов из группы риска по антителам выделяют как ИЛ-4, так и IFN γ . Кроме того, у половины (7 из 14) исследуемых из группы риска был выявлен высокий уровень сывороточного ИЛ-4 (и IFN γ), в то время как у пациентов с СД1 уровни ИЛ-4 были значимо выше. Эти результаты свидетельствуют о том, что Th1-опосредованное повреждение островковых β -клеток изначально регулируется NK1.1+ субпопуляцией Т-клеток (с особым Va24JaQ Т-клеточным рецептором), которые производят как IFN γ , так и ИЛ-4, и что потеря их потенциала секретировать ИЛ-4 коррелирует с СД1 [65]. Предшествует ли потеря секреции ИЛ-4 разрушению β -клетки при СД1 или является следствием ее разрушения — еще предстоит определить.

В настоящее время считается, что участие цитокинов в развитии СД1 может быть как патогенетическим, так и защитным. Например, NOD-мыши могут быть защищены от развития СД1 введением β -клеточных аутоантигенов (GAD [66, 67] и инсулина [68, 69–74]). Защитные эффекты такого лечения были отнесены за счет активации CD4+ $\alpha\beta$ или CD8+ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, которые продуцировали один или более супрессорных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и TFR β).

Согласно современной концепции, разрушение β -клеток островков в процессе аутоиммунного воспаления при СД1 происходит с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNF α и IFN α) и 1 типа цитокинов (IFN γ , TNF β , ИЛ-2 и ИЛ-12), тогда как инсулит более доброкачественного течения, без разрушения β -клеток, связан с повышенным уровнем экспрессии 2 (ИЛ-4 и ИЛ-10) и 3 (TFR β) типов цитокинов.

Заключение

Аутоиммунитет в целом и при СД1 в частности является конечным результатом поврежденной патогенности и регуляции. В физиологических условиях существует баланс между патогенными или эффекторными Т-клетками, которые опосредуют заболевание при участии специфических ТКР (например, инсулина) и регуляторными Т-клетками, контролирующими аутоиммунитет. При СД1 и других аутоиммунных расстройствах нарушается баланс между аутореактивными и регуляторными Т-клетками.

В настоящее время перспективными являются исследования, посвященные двум направлениям:

- 1) блок способности генерировать патогенный Т-клеточный ответ на антигены;
- 2) развитие генной инженерии, основанной на клеточной терапии регуляторными Т-клетками для подавления патогенного аутоиммунного ответа.

Литература

1. Veillet A., Soussou D., Latour S., Davidson D., Gervais F.G. Interaction of CD45-associated protein with the antigen receptor signaling machinery in T-lymphocytes // J. Biol. Chem. – 1999. – 274. – P. 14392–14399.
2. Todd J.A., Walker N.M., Cooper J.D., Smyth D.J., Downes K., Plagnol V., Bailey R., Nejentsev S., Field S.F., Payne F., Lowe C.E., Szeszkowski J.S., Hafler J.P., Zeitels L., Yang J.H., Vella A., Nutland S., Stevens H.E., Schuilenburg H., Coleman G., Maisuria M., Meadows W., Smink L.J., Healy B., Burren O.S., Lam A.A., Ovington N.R., Allen J., Adlem E., Leung H.T., Wallace C., Howson J.M., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C. Genetics of Type 1 Diabetes in Finland, Simmonds M.J., Heward J.M., Gough S.C. Wellcome Trust Case Control Consortium, Dunger D.B., Wicker L.S., Clayton D.G. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes // Nat. Genet. – 2007. – 39. – P. 857–864.

3. Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J., Rostami S.Y., Barker C.F., Naji A.B. cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // *Diabetes*. – 1997. – 46. – P. 941–946.
4. Winau F., Hegasy G., Weiskirchen R., Weber S., Cassan C., Sieling P.A., Modlin R.L., Liblau R.S., Gressner A.M., Kaufmann S.H. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T-cell responses // *Immunity*. – 2007. – 26. – P. 117–129.
5. Todd J.A., Bell J.I., McDevitt H.O. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus // *Nature*. – 1987. – 329. – P. 599–604.
6. Morel P.A., Dorman J.S., Todd J.A., McDevitt H.O., Trucco M.: Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain protects against type 1 diabetes: a family study // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1988. – 85. – P. 8111–8115.
7. Greenbaum C.J., Schatz D.A., Cuthbertson D., Zeiler A., Eisenbarth G.S., Krischer J.P. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – 85. – P. 1255–1260.
8. Valdes A.M., Erlich H.A., Noble J.A. Human leukocyte antigen class I B and C loci contribute to type 1 diabetes (T1D) susceptibility and age at T1D onset // *Hum. Immunol.* – 2005. – 66. – P. 301–313.
9. Nejentsev S., Howson J.M., Walker N.M., Szeszeko J., Field S.F., Stevens H.E., Reynolds P., Hardy M., King E., Masters J., Hulme J., Maier L.M., Smyth D., Bailey R., Cooper J.D., Ribas G., Campbell R.D., Clayton D.G., Todd J.A. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A // *Nature*. – 2007. – 450. – P. 887–892.
10. Nakayama M., Abiru N., Moriyama H., Babaya N., Liu E., Miao D., Yu L., Wegmann D.R., Hutton J.C., Elliott J.F., Eisenbarth G.S. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice // *Nature*. – 2005. – 435. – P. 220–223.
11. Kent S.C., Chen Y., Bregoli L., Clemmings S.M., Kenyon N.S., Ricordi C., Hering B.J., Hafler D.A. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope // *Nature*. – 2005. – 435. – P. 224–228.
12. Reijonen H., Mallone R., Heninger A.K., Laughlin E.M., Kochik S.A., Falk B., Kwok W.W., Greenbaum C., Nepom G.T. GAD65-specific CD4+ T-cells with high antigen avidity are prevalent in peripheral blood of patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2004. – 53. – P. 1987–1994.
13. Wong F.S., Karttunen J., Dumont C., Wen L., Visintin I., Pilip I.M., Shastri N., Pamer E.G., Janeway C.A. Jr. Identification of an MHC class I-restricted autoantigen in type 1 diabetes by screening an organ-specific cDNA library // *Nat. Med.* – 1999. – 5. – P. 1026–1031.
14. Lieberman S.M., Evans A.M., Han B., Takaki T., Vinnitskaya Y., Caldwell J.A., Serreze D.V., Shabanowitz J., Hunt D.F., Nathenson S.G., Santamaria P., DiLorenzo T.P. Identification of the beta cell antigen targeted by a prevalent population of pathogenic CD8+T cells in autoimmune diabetes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2003. – 100. – P. 8384–8388.
15. Zeggini E., Weedon M.N., Lindgren C.M., Frayling T.M., Elliott K.S., Langlois H., Timpson N.J., Perry J.R., Rayner N.W., Freathy R.M., Barrett J.C., Shields B., Morris A.P., Ellard S., Groves C.J., Harries L.W., Marchini J.L., Owen K.R., Knight B., Cardon L.R. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science*. – 2007. – 316. – P. 1336–1341.
16. Nagamine K., Peterson P., Scott H.S., Kudoh J., Minoshima S., Heino M., Krohn K.J.E., Lalioti M.D., Mullis P.E., Antonakis S.E., Kawasaki K., Asakawa S., Ito F., Shimizu N. Positional cloning of the APECED gene // *Nat. Genet.* – 1997. – 17. – P. 393–398.
17. Bacchetta R., Passerini L., Gambineri E., Dai M., Allan S.E., Perroni L., Dagna-Bricarelli F., Sartirana C., Matthes-Martin S., Lawitschka A., Azzi C., Ziegler S.F., Levings M.K., Roncarolo M.G. Defective regulatory and effector T-cell functions in patients with FOXP3 mutations // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116. – P. 1713–1722.
18. Gavanescu I., Kessler B., Ploegh H., Benoist C., Mathis D. Loss of Aire-dependent thymic expression of a peripheral tissue antigen renders it a target of autoimmunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – 104. – P. 4583–4587.
19. Palmer J.P., Asplin C.M., Clemons P., Lyen K., Tatpati O., Raghu P.K., Paquette T.L. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment // *Science*. – 1983. – 222. – P. 1337–1339.
20. Lan M.S., Lu J., Goto Y., Notkins A.L. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma // *DNA Cell. Biol.* – 1994. – 13. – P. 505–514.
21. Wenzlau J.M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S.A., Gottlieb P., Reuters M., Eisenbarth G.S., Jensen J., Davidson H.W., Hutton J.C. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – 104. – P. 17040–17045.
22. Pinkse G.G., Tysma O.H., Bergen C.A., Kester M.G., Ossendorp F., van Veelen P.A., Keymeulen B., Pipeleers D., Drijfhout J.W., Roep B.O. Autoreactive CD8 T-cells associated with beta cell destruction in type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – P. 18425–18430.
23. Verge C.F., Gianani R., Kawasaki E., Yu L., Pietropaolo M., Jackson R.A., Chase P.H., Eisenbarth G.S. Prediction of type 1 diabetes mellitus in first degree relatives using a combination of insulin, glutamic acid decarboxylase and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies // *Diabetes*. – 1996. – 45. – P. 926–933.
24. Von Herrath M., Sanda S., Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – 7. – P. 988–994.
25. Pietropaolo M., Yu S., Libman I.M., Pietropaolo S.L., Riley K., LaPorte R.E., Drash A.L., Mazumdar S., Trucco M., Becker D.J. Cytoplasmic islet cell antibodies remain valuable in defining risk of progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies // *Pediatr. Diabetes*. – 2005. – 6. – P. 184–192.
26. Krishnamurthy B., Dudek N.L., McKenzie M.D., Purcell A.W., Brooks A.G., Gellert S., Colman P.G., Harrison L.C., Lew A.M., Thomas H.E., Kay T.W. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116. – P. 3258–3265.
27. Holst J., Szymczak-Workman A.L., Vignali K.M., Burton A.R., Workman C.J., Vignali D.A. Generation of T-cell receptor retrogenic mice // *Nat. Protoc.* – 2006. – 1. – P. 406–417.
28. Pietropaolo M., Surh J.M., Nelson P.W., Eisenbarth G.S. Primer: Immunity and autoimmunity // *Diabetes*. – 2008. – 57. – P. 2872–2882.
29. Homann D., Eisenbarth G.S. An immunologic homunculus for type 1 diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116. – P. 1212–1215.
30. Levisetti M.G., Suri A., Petzold S.J., Unanue E.R. The insulin-specific T-cells of nonobese diabetic mice recognize a weak MHC-binding segment in more than one form // *J. Immunol.* – 2007. – 178. – P. 6051–6057.
31. Zekzer D., Wong F.S., Wen L., Altieri M., Gurlo T., von Grafenstein H., Sherwin R.S. Inhibition of diabetes by an insulin-reactive CD4 T-cell clone in the nonobese diabetic mouse // *Diabetes*. – 1997. – 46. – P. 1124–1132.
32. Pugliese A., Zeller M., Fernandez A.Jr., Zalcberg L.J., Barlett R.J., Ricordi C., Pietropaolo M., Eisenbarth G.S., Bennett S.T., Patel D.D. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes // *Nat. Genet.* – 1997. – 15. – P. 293–297.
33. Mathews C.E., Pietropaolo S.L., Pietropaolo M. Reduced thymic expression of islet antigen contributes to loss of self tolerance // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – 1005. – P. 412–417.
34. Pietropaolo M., Giannoukakis N., Trucco M. Cellular environment and freedom of gene expression // *Nat. Immunol.* – 2002. – 3. – P. 335.
35. Anderson M.S., Venzani E.S., Chen Z., Berzins S.P., Benoist C., Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T-cell tolerance // *Immunity*. – 2005. – 23. – P. 227–239.
36. Hoglund P., Mintern J., Waltzinger C., Heath W., Benoist C., Mathis D. Initiation of autoimmune diabetes by developmentally regulated presentation of islet cell antigens in the pancreatic lymph nodes // *J. Exp. Med.* – 1999. – 189. – P. 331–339.
37. McGeachy M.J., Cua D.J. T cells doing it for themselves: TGF-beta regulation of Th1 and Th17 cells // *Immunity*. – 2007. – 26. – P. 547–549.
38. Davidson T.S., DiPaolo R.J., Andersson J., Shevach E.M. Cutting edge: IL-2 is essential for TGF-beta-mediated induction of Foxp3 T-regulatory cells // *J. Immunol.* – 2007. – 178. – P. 4022–4026.
39. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L., Tadokoro C.E., Lepelletier A., Lafaille J.J., Cua D.J., Littman D.R. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 T-helper cells // *Cell*. – 2006. – 126. – P. 1121–1133.
40. Chen Z., O'Shea J.J. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells // *Immunol. Res. Jan.* 3 (Epub ahead of print). – 2008.
41. Jain R., Tartar D.M., Gregg R.K., Divekar R.D., Bell J.J., Lee H.H., Yu P., Ellis J.S., Hoeman C.M., Franklin C.L., Zaghovani H. Innocuous interferon gamma induced by adjuvant-free antigen restores normoglycemia in NOD mice through inhibition of IL-17 production // *J. Exp. Med.* – 2008. – 205. – P. 207–218.
42. Muir A., Peck A., Clare-Salzler M., Song Y-H., Cornelius J., Luchetta R., Krischer J., Maclaren N. Insulin immunization of nonobese diabetic mice induces a protective insulinitis characterized by diminished intra-islet interferon gamma transcription // *J. Clin. Invest.* – 1995. – 95. – P. 628–634.
43. Hancock W.W., Polanski M., Zhang J., Blogg N., Weiner H.L. Suppression of insulinitis in nonobese diabetic (NOD) mice by oral insulin administration is associated with selective expression of interleukin-4 and -10, transforming growth factor-beta, and prostaglandin-E // *Am. J. Pathol.* – 1995. – 147. – P. 1193–1199.
44. Foulis A.K., Farquharson M.A., Meager A. Immunoreactive interferon alpha in insulin secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus // *Lancet*. – 1987. – P. 1423–1427.

45. Huang X., Yuan J., Goddard A., Foulis A., James R.F.L., Lernmark A., Pujol-Borrell R., Rabinovitch A., Somoza N., Stewart T.A. Interferon expression in the pancreases of patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. – 1995. – 44. – P. 658–664.
46. Somoza N., Vargas F., Roura-Mir C., Vives-Pi M., Fernandez-Figueras M.T., Ariza A., Gomis R., Bragado R., Mari M., Jaraquemada D., Pujol-Borrell R. Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus: Changes in HLA, adhesion molecules and autoantigens, restricted TCR Vb usage, and cytokine profile // *J. Immunol.* – 1994. – 153. – P. 1360–1377.
47. Foulis A.K., McGill M., Farquharson M.A. Insulinitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man: Macrophages, lymphocytes, and interferon gamma containing cells // *J. Pathol.* – 1991. – 165. – P. 97–103.
48. Mandrup-Poulsen T., Helqvist S., Wogensén L.D., Movig J., Pociot F., Johansen J., Nerup J. Cytokines and free radicals as effector molecules in the destruction of pancreatic beta cells // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1990. – 164. – P. 169–193.
49. Rabinovitch A. Roles of cytokines in IDDM pathogenesis and islet b cell destruction // *Diabetes*. Rev. – 1993. – 1. – P. 215–240.
50. Harrison L.C., Campbell I.L., Colman P.G., et al. Type 1 diabetes: Immunopathology and immunotherapy // *Adv. Endocrinol. Metab.* – 1990. – 1. – P. 35–94.
51. Hanninen A., Jalkanen S., Salmi M., Toikkanen S., Nikolakaras G., Simell O. Macrophages, T-cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1992. – 90. – P. 1901–1910.
52. Itoh N., Hanafusa T., Miyazaki A., Miyagawa J.I., Yamagata K., Yamamoto K., Waguri M., Imagawa A., Tamura S., Inada M., Kawata S., Tarui S., Kono N., Matsuzawa Y. Mononuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus patients // *J. Clin. Invest.* – 1993. – 92. – P. 2313–2322.
53. Stassi G., Todaro M., Richiusa P., Giordano M., Mattina A., Sbriglia M.S., Lo Monte A., Buscemi G., Galluzzo A., Giordano C. Expression of apoptosis-inducing CD95 (Fas/Apo-1) on human beta cells sorted by flow-cytometry and cultured in vitro // *Transplant. Proc.* – 1995. – 27. – P. 3271–3275.
54. Giordano C., Stassi G., Todaro M., Richiusa P., De Maria R., Giordano M., Mattina A., Sbriglia M.S., Galluzzo A. Triggering of Fas (Apo-1/CD95)-induced apoptosis in human pancreatic beta cells // *Diabetologia*. – 1996. – 39 (suppl. 1). – P. A10.
55. Stassi G., De Maria R., Trucco G., et al. Nitric oxide primes pancreatic beta cells for Fas-mediated destruction in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Exp. Med.* – 1997. – 186. – P. 1193–1200.
56. Stewart T.A., Hultgren B., Huang X., Pitts-Meek S., Hully J., MacLachlan N.J. Induction of type 1 diabetes by interferon alpha in transgenic mice // *Science*. – 1993. – 260. – P. 1942–1946.
57. Chakrabarti D., Hultgren B., Stewart T.A. Interferon alpha induces autoimmune T-cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2 // *J. Immunol.* – 1996. – 157. – P. 522–528.
58. Cavallo M.G., Pozzilli P., Bird C., Rudert W., Testi R., Galluzzo A., Giordano C., Trucco M. Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis // *Clin. Exp. Immunol.* – 1991. – 86. – P. 256–259.
59. Ciampolillo A., Guastamacchia E., Caragiulo L., Lollino G., De Robertis O., Lattanzi V., Giorgino R. In vitro secretion of interleukin 1 beta and interferon gamma by peripheral blood lymphomononuclear cells in diabetic patients // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 1993. – 21. – P. 87–93.
60. Kallmann B.A., Hu. ther M., Tubes M., Feldkamp J., Bertrams J., Gries F.A., Lampeter E.F., Kolb H. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease // *Diabetes*. – 1997. – 46. – P. 237–243.
61. Harrison L.C., Honeyman M.C., DeAizpurua H.J., Schmidli R.S., Colman P.G., Tait B.D., Cram D.S. Inverse relation of humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes // *Lancet*. – 1993. – 341. – P. 1365–1369.
62. Yu L., Gianani R., Eisenbarth G.S. Quantitation of glutamic acid decarboxylase autoantibody levels in prospectively evaluated relatives of patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. – 1994. – 43. – P. 1229–1233.
63. Kaufman D.L., Clare-Salzler M., Tian J., Forsthuber T., Ting G.S.P., Robinson P., Atkinson M.A., Sercarz E.E., Tobin A.J., Lehmann P.V. Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes // *Nature*. – 1993. – 366. – P. 69–72.
64. Tisch R., Yang X.-D., Singer S.M., Liblau R.S., Fugger L., McDevitt H.O. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in nonobese diabetic mice // *Nature*. – 1993. – 366. – P. 72–75.
65. Ramiya V., Muir A., Maclaren N. Insulin prophylaxis in insulin-dependent diabetes mellitus: Immunological rationale and therapeutic use // *Clin. Immunother.* – 1995. – 3. – P. 177–183.
66. Wilson S.B., Kent S.C., Patton K.T., Orban T., Jackson R.A., Exley M., Porcelli S., Schatz D.A., Atkinson M.A., Balk S.P., Strominger J.L., Hafler D.A. Extreme Th1 bias of regulatory Va24JaQ T-cells in type 1 diabetes // *Nature*. – 1998. – 391. – P. 177–181.
67. Tian J., Atkinson M.A., Clare-Salzler M.C., Herschenfeld A., Forsthuber T., Lehmann P.V., Kaufman D.L. Nasal administration of glutamate decarboxylase (GAD65) peptides induces Th2 responses and prevents murine insulin-dependent diabetes // *J. Exp. Med.* – 1996. – 183. – P. 1561–1567.
68. Ma S.-W., Zhao D.-L., Yin Z.-Q., Mukherjee R., Singh B., Qin H.-Y., Stiller C.R., Jevnikar A.M. Transgenic plants expressing autoantigens fed to mice to induce oral immune tolerance // *Nature Med.* – 1997. – 3. – P. 793–796.
69. Zhang Z.J., Davidson L.E., Eisenbarth G., Weiner H.L. Suppression of diabetes in NOD mice by oral administration of porcine insulin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – 88. – P. 10252–10256.
70. Bergerot I., Fabien N., Maguer V., Thivolet C. Oral administration of human insulin to NOD mice generates CD4+ T-cells that suppress adoptive transfer of diabetes // *J. Autoimmun.* – 1994. – 7. – P. 655–663.
71. Daniel D., Wegmann D.R. Protection of nonobese diabetic mice from diabetes by intranasal or subcutaneous administration of insulin peptide B-chain (9–23) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – 93. – P. 956–958.
72. Polanski M., Melican N.S., Zhang J., Weiner H.L. Oral administration of the immunodominant B-chain of insulin reduces diabetes in a cotransfer model of diabetes in the NOD mouse and is associated with a switch from Th1 to Th2 cytokines // *J. Autoimmun.* – 1997. – 10. – P. 339–346.
73. Ploix C., Bergerot I., Fabien N., Perche S., Moulin V., Thivolet C. Protection against autoimmune diabetes with oral insulin is associated with the presence of IL-4 type 2 T-cells in the pancreas and pancreatic lymph nodes // *Diabetes*. – 1998. – 47. – P. 39–44.
74. Harrison L.C., Dempsey-Collier M., Kramer D.R., Takahashi K. Aerosol insulin induces regulatory CD8+ T-cells that prevent murine insulin-dependent diabetes // *J. Exp. Med.* – 1996. – 184. – P. 2167–2174.

Репина Екатерина Александровна к.м.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: e_repina@mail.ru