

Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа

Пекарева Е.В., Никонова Т.В., Смирнова О.М.

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

Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется прогрессирующей деструкцией β-клеток поджелудочной железы. Ведущая роль в разрушении β-клеток при СД1 отводится апоптозу. В данной статье рассмотрены основные пути активации апоптотического процесса, возможная роль апоптоза в регуляции иммунных механизмов, имеющих место в патогенезе СД1.

Ключевые слова: апоптоз, сахарный диабет 1 типа, Fas, FasL

The role of apoptosis in pathogenesis of type 1 diabetes mellitus

Pekareva E.V., Nikonova T.V., Smirnova O.M.
Endocrinological Research Centre, Moscow

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is known to be associated with progressive destruction of pancreatic B-cells. Apoptosis plays the key role in this destructive process. The paper focuses on major mechanisms underlying activation of B-cell apoptosis and its role in regulation of immune processes in patients with DM1.

Key words: apoptosis, type 1 diabetes mellitus, Fas, FasL

В настоящее время сахарный диабет 1 типа (СД1) рассматривается как полигенное, мультифакторное заболевание, при котором генетическая предрасположенность в сочетании с триггерами окружающей среды запускает активацию специфических аутоиммунных процессов, приводящих к гибели β-клеток. Ведущими звеньями в патогенезе аутоиммунного поражения β-клеток поджелудочной железы (ПЖЖ) является дисрегуляция иммунитета и программированной гибели клеток. Основополагающими в развитии заболевания становятся нарушения процессов инициации и реализации апоптоза [1, 2]. Между тем патогенетические факторы и маркеры программированной гибели клеток при аутоиммунных поражениях еще недостаточно исследованы.

Существуют два концептуально разных пути, вызывающих гибель эукариотической клетки: одним является некроз, вызываемый ишемией, химическим, физическим или температурным повреждением; другим — апоптоз — тип программированной гибели клетки. В зависимости от характеристик повреждающего агента клетка может последовать по пути апоптоза или некроза. Доказано, что эти процессы не противостоят друг другу. Характерные черты каждого процесса представлены в таблице 1.

Морфологически апоптоз характеризуется сморщиванием, конденсацией ядра, изменением мембраны. Апоптотические клетки не набухают и не разрываются, а подвергаются

процессу фагоцитоза до выхода внутриклеточного содержимого, тем самым препятствуя развитию иммунного ответа на внутриклеточные компоненты [3]. Для полного завершения апоптотического процесса необходимо наличие достаточного количества АТФ, Ca²⁺, сформированных ферментных систем. При недостатке АТФ процесс гибели клетки переходит в некроз.

Апоптоз занимает ведущее место в поддержании гомеостаза, в сохранении клеточного баланса в физиологических условиях. Он участвует в удалении избытка клеток, особенно в нервной и иммунной системах. Нарушение регуляции апоптоза лежит в основе аутоиммунных заболеваний, в частности — СД1 [3–4]. Определение молекулярных механизмов, механизмов генетического контроля и модулирования апоптотического процесса необходимо для понимания патогенеза этого заболевания, что в будущем, возможно, создаст предпосылки для поиска патогенетического лечения.

Сигналы, индуцирующие апоптоз, разнообразны, но даже одинаковые сигналы, в зависимости от исходного состояния клетки, могут запускать дифференциацию и пролиферацию [6]. Триггеры могут действовать на разных стадиях апоптотического каскада в зависимости от начального стимула. Пути, которые приводят к активации апоптоза, различны для разных клеток, но финал — общий.

Таблица 1

Основные характеристики апоптоза и некроза

Апоптоз	Некроз
Спонтанный процесс. Программированная гибель клетки	Индуктируется повреждением. Случайная гибель клеток
Происходит асинхронно в разбросанных отдельных клетках	Характерен для группы клеток, затрагиваются целые клеточные поля, и характеризуется пассивной дегенерацией клеток
Энегорзатратный процесс, требуются запасы АТФ	Не требует энергии АТФ
Фрагментация хроматина, конденсация ядра	Незначительные изменения в ядре
Клеточная мембрана сохраняется целой	Повреждение клеточной мембраны с потерей контроля проницаемости
Потеря клеточной структуры, сморщивание клетки	Ранние митохондриальные изменения формы и функции с набуханием цитоплазмы и фрагментацией органелл
Погибшие клетки фагоцитируются макрофагами, воспаление не развивается. Минимальное повреждение тканей	Лизис клеток, выход внутриклеточного содержимого в окружающую ткань и развитие воспалительного ответа

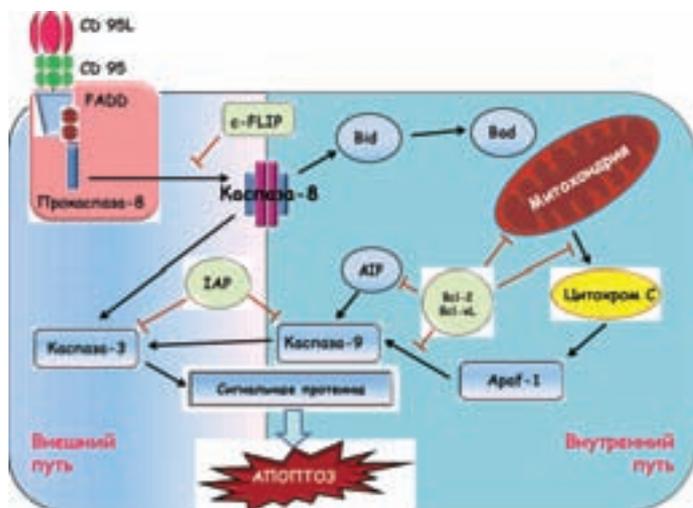


Рис. 1. Пути трансдукции сигнала апоптоза (пояснения в тексте): 1) внешний путь: связывание Fas и FasL, активация каспазы-8, запуск каскада; 2) внутренний путь: высвобождение цитохрома С из митохондрий, активация каспазы-9, запуск каскада (адаптировано из Eguchi K. Apoptosis in autoimmune diseases) [13]

Стадии апоптоза

Процесс апоптоза может быть структурно разделен на три независимые фазы: инициация (каскад протеинокиназ), эффекторная фаза (активация каспаз и нуклеаз) и деградация. Индукторами апоптоза могут быть как внешние (внеклеточные) факторы, так и внутренние (внутриклеточные) сигналы. Сигнал воспринимается рецептором и далее последовательно передается молекулам-посредникам различного порядка, достигает ядра, где происходит включение программы клеточного «самоубийства» путем активации «летальных» генов и / или репрессии генов, продукты транскрипции которых блокируют реализацию этой программы. В течение эффекторной фазы различные иницирующие пути конвертируются в общий путь апоптоза. Вслед за эффекторной наступает фаза деградации клетки, характеризующаяся деструкцией клеточного материала и являющаяся общей для всех иницирующих путей.

Пути активации апоптоза

В настоящее время выделяют два основных пути развития эффекторной фазы, принципиальное отличие которых заключается в механизме инициации трансдукции сигнала: внешний – рецептор-зависимый сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки (суперсемейства TNF-рецепторов) и внутренний – митохондриальный путь (рис. 1).

Инициаторная фаза апоптоза может осуществляться через «рецепторы смерти». Наиболее хорошо изучена последовательность событий, приводящих клетку к апоптозу в результате взаимодействия белков из семейства фактора некроза опухоли (TNF – tumor necrosis factor) со специфическими рецепторами. Одним из представителей этого семейства является система Fas–FasL, на примере которой мы рассмотрим внешний путь индукции апоптоза. Принципиальное отличие внешнего от внутреннего пути заключается в том, что он обходит регулирование со стороны белков семейства *bcl-2* [7] и является Ca^{2+} -независимым [8].

Fas (APO-1, CD95) – это мембранный белок, имеющий в своей структуре внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. В цитоплазматическом участке имеется гомологичный домен, необходимый для передачи сигнала смерти (DD – death domen). Внутриклеточная часть рецептора связана

с клеточными ферментами, которые вызывают биохимические сдвиги, изменение уровня в молекулах белковых регуляторов. Fas конститутивно экспрессируется на поверхности клеток многих типов: на тимоцитах, лимфобластоидных клеточных линиях, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках. Этот рецептор активируется соответствующим антигеном – Fas-лигандом (FasL, APO-1L, CD95L), являющимся индуктором апоптоза. FasL экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и натуральных киллерах. После связывания с FasL или анти-CD95-антителами Fas-рецептор агрегируется с образованием мультимолекулярного комплекса протеинов. Этот сигнальный комплекс активирует через рецептор-связанный адаптерный протеин (FADD – Fas receptor associated death domen) несколько молекул прокаспазы-8, которые, олигомеризуясь, переходят в активную форму. К ключевым дистальным механизмам реализации апоптоза относят активацию каспазного каскада [9, 10]. Каспазы – цистеиновые протеазы, расщепляющие белки в области остатка аспарагиновой кислоты. Они обуславливают расщепление антиапоптозных белков из семейства *bcl-2*, протеолиз ингибитора ДНК-азы и фрагментацию, нарушение цитоскелета клетки.

Внутренний или митохондриальный путь характеризуется перекрестным взаимодействием между каспазами, проапоптотическими представителями семейства *bcl-2* (Bax и Bad) и цитохромом С, AIF (apoptosis inducing factor), высвобождаемых митохондриями. Большое количество белков *bcl-2* постоянно экспрессируется на внешней митохондриальной мембране. Они выполняют функцию защиты клеток от апоптоза путем поддержания инактивированного состояния проапоптотического белкового комплекса, в состав которого входят прокаспазы-9, адаптер Araf-1 (apoptotic protease activating factor-1), AIF, цитохром С и ряд других факторов. В семействе белков *bcl-2* также существует группа апоптоз-опосредующих факторов. Для переключения клетки в режим апоптоза необходимо связывание *bcl-2*, что нейтрализует его ингибирующее действие. Такое связывание может осуществляться любым из проапоптотических факторов *bcl-2* семейства [11]. В результате увеличивается проницаемость митохондриальной мембраны, происходит высвобождение цитохрома С в цитоплазму, связывание его с Araf-1 приводит к активации каспазы-9, которая в свою очередь активирует каспазу-3 [10, 12]. Во время эффекторной фазы митохондриального пути апоптоза, как правило, происходит увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, что ведет к активации эндонуклеаз и клеточных протеаз, участвующих в деградационной фазе [6].

Таким образом, оба пути приводят к активации каспаз, которые запускают протеолитический каскад реакций, ведущих к гибели клетки. Каспазы – главные эффекторы апоптоза – существуют в клетке как неактивные проформы и зимогены, которые расщепляются на активные формы ферментов, активируя апоптоз. Каспазы подразделяются на инициаторы, эффекторы и стимуляторы. Инициаторы (каспазы-8 и -9) расщепляют и активируют эффекторные каспазы (каспазы-3). Последние вызывают протеолиз различных субстратов, разрушение белков, участвующих в регуляции цитоскелета.

Регуляция апоптотического процесса

Регуляция апоптоза может осуществляться на разных уровнях сигнального пути и выражаться в виде изменения внутриклеточных сигнальных компонентов и экспрессии различных проапоптотических протеинов. Судьба клетки зависит от соотношения про- и антиапоптотических белков.

Действия каспаз модулируются семейством протеинов, названным IAP – inhibitor of apoptosis proteins. Одни из них (X-IAP) ингибируют протеиназную активность каспазы-9. Они

Таблица 2

Гены, относящиеся к семейству <i>bcl-2</i> , их белковые продукты и эффекты		
Гены	Белковый продукт	Эффект на апоптоз
<i>bcl-2</i>	<i>Bcl-2</i>	-
	<i>Bcl-2</i>	-
<i>bcl-x</i>	<i>Bcl-xL</i>	-
	<i>Bcl-xS</i>	+
<i>bax</i>	<i>Bax</i>	+
	<i>Bax</i>	+
	<i>Bax</i>	+
<i>mcl-1</i>	<i>Mcl-1</i>	-
<i>bak</i>	<i>Bak</i>	+
<i>bad</i>	<i>Bad</i>	+

+ и – показывает разрешающий и подавляющий эффект на апоптоз соответственно

также могут блокировать протеолитическую активацию каспазы-3 и -7, тем самым предотвращая инициацию каспазного каскада. Другие (*c-FLIP*), связываясь с каспазой-8 в области сигнального комплекса, предупреждают активацию каспазного каскада в ответ на взаимодействие *TNF*-рецепторов с лигандами [10, 12, 13].

Восприимчивость клеток к апоптозу контролируется семейством белков *bcl-2* (табл. 2). Повышенная экспрессия *bcl-2* и *bcl-x_L* повышает выживаемость клеток, индуцированных к апоптозу. *Bcl-2* взаимодействует с *Araf-1* и каспазой-9 и блокирует дальнейшую передачу апоптотического сигнала. В противоположность протоонкогену *Bax* является проапоптотическим и вызывает выход веществ из митохондрий, ведущих к запуску апоптоза [6, 14].

Члены семейства *bcl-2* или, подобно *Bcl-2*, угнетают апоптоз, или, подобно *Bax*, индуцируют его. Соотношение ингибирующих и стимулирующих белков (*Bcl-2/Bax*, *Bcl-xL/Bcl-xS*), как полагают, регулирует восприимчивость клеток к апоптозу. Механизмы, с помощью которых модулируется апоптотический процесс, неизвестны, и предлагается несколько противоречивых теорий о способах действия белков семейства *bcl-2*. Одна из теорий основана на блокаде апоптоза *Bcl-2* путем изменения митохондриальных функций. Также возможно, что *Bcl-2* регулирует концентрацию свободного Ca^{2+} в цитозоле, ингибируя высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Снижение концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле может подавлять апоптоз, но это не единственный механизм, с помощью которого *Bcl-2* влияет на апоптотический процесс. Также *Bcl-2* способен блокировать апоптоз и при повышенной концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Согласно другой теории, *Bcl-2* модулирует транспорт белков через поры ядерной оболочки. И *Bcl-2*, и *Bcl-xL* содержат аминокислотную последовательность, которая присутствует в некоторых белках ядерных пор, и удаление / исключение этих последовательностей уменьшает антиапоптотическую активность *Bcl-2* [6, 14]. Повышенная экспрессия *Bcl-2* ингибирует транзит веществ из митохондрий, тогда как сверхэкспрессия *Bax* индуцирует транзит. Блокирующее действие на апоптоз *Bcl-2* может заключаться в блокаде транспорта из митохондрий цитохрома *C*, являющегося важнейшим звеном в каскаде реализации сигнала смерти.

В большинстве источников [15, 16] указывается на антиапоптотическую активность ядерного фактора *NF-κB* (*nuclear fac-*

tor kappa B), что объясняется способностью его усиливать транскрипцию генов, кодирующих белки семейства *IAP*, а также экспрессию антиапоптотических белков семейства *bcl-2*.

Гены, вовлеченные в клеточную дифференциацию и пролиферацию, также важны в регуляции апоптотического процесса (например, протоонкоген *c-myc*, *p53*, ген-супрессор апоптоза *A20*). И *c-myc*, и *p53* способствуют индукции апоптоза при определенных условиях, тогда как *A20*-ген ингибирует апоптотический процесс через цитокин-индуцирующий первичный ответ [6].

Апоптоз в регуляции иммунных механизмов, участвующих в патогенезе СД1

Апоптоз играет важную роль в определении количественного и качественного состава клеток иммунной системы. Одной из фундаментальных особенностей иммунной системы является ее способность не реагировать на молекулы собственного организма. Для этого в тимусе одновременно с процессами пролиферации и созревания тимоцитов идут процессы их селекции – отбора «нужных» Т-лимфоцитов. Положительная селекция заключается в том, что дальнейшей дифференцировке подвергаются только те клетки, Т-клеточные рецепторы которых обладают невысокой аффинностью к собственным молекулам главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Т-клетки, которые обладают очень высокой или очень низкой аффинностью к собственным молекулам ГКГ, подвергаются апоптозу и погибают. Некоторые Т-клетки, прошедшие положительную селекцию, могут обладать рецепторами, распознающими не молекулы ГКГ, а другие компоненты собственных тканей. Такие клетки подвергаются отрицательной селекции. Часть аутореактивных Т-лимфоцитов «ускользает» от контроля, что объясняется отсутствием в тимусе некоторых аутологичных антигенов, и поступает на периферию. Также к появлению аутореактивных Т-лимфоцитов на периферии приводит нарушение в этих клетках апоптотического процесса. На периферии зрелые Т-клетки могут подвергаться дополнительному процессу селекции, в ходе которого Т-лимфоциты, взаимодействуя с аутоантигенами, экспрессированными на периферии, элиминируются [18]. *Fas*-система участвует в клональной делеции аутореактивных Т-клеток в периферических лимфатических органах и в элиминации активированных Т-клеток [7]. Следовательно, система *Fas–FasL* занимает центральное место в регуляции периферического иммунного ответа.

В иммунной системе *Fas* и *FasL* вовлечены в регуляцию иммунных реакций и в опосредованную Т-лимфоцитами цитотоксичность. В основном *FasL* экспрессируется активированными *CD4+* и *CD8+* Т-клетками [7]. *Fas* в основном экспрессируется зрелыми Т-лимфоцитами, но экспрессия его увеличивается после активации антигеном, тем самым делая Т-клетки более чувствительными к апоптозу. Если в системе *Fas–FasL* имеется дефект, активированные лимфоциты могут накапливаться [3, 9, 13]. Таким образом, если эти клетки не уничтожены, вероятность развития аутоиммунного заболевания повышается, что было показано в экспериментальных моделях на грызунах: мутации *lpr* (*limphproliferation*) и *gld* (*generalized limphproliferative disease*) у мышей приводили к утрате функции *Fas* и *FasL* соответственно, что явилось причиной накопления активированных лимфоцитов и привело к возникновению аутоиммунных болезней [17].

Нарушение регуляции апоптоза в лимфоидных клетках может стать одним из факторов, вовлеченных в патогенез аутоиммунных заболеваний [3, 18]. Было показано, что механизмы, контролируемые запрограммированную гибель лимфоцитов, оказывают влияние на развитие аутоиммунитета у *NOD* (*non-obese diabetic*) мышей [17, 20]. Резистентность Т-клеток к апоптозу у *NOD* мышей, как было установлено, связана с возрастанием антиапоп-

тотического фактора Vcl-x в Т-клетках [21], чем, возможно, и объясняется аутоиммунный ответ при данном заболевании. Также наблюдается сниженная экспрессия проапоптотного антигена Fas на поверхности Т-лимфоцитов [22]. Таким образом, устойчивость лимфоцитов к апоптозу может приводить к пролонгации иммунного ответа и задержке клональной делеции аутореактивных клеток.

Роль апоптоза в деструкции β-клеток

До сих пор до конца не ясно, апоптоз, некроз или комбинация этих процессов вызывает гибель β-клеток при СД1. Существует два взгляда на эту проблему. Согласно первой модели, β-клетки разрушаются цитотоксичными Т-клетками с участием перфоринов и гранзимов как эффекторных молекул. Перфорин вызывает лизис клеток-мишеней, тогда как гранзимы А и В являются основной причиной запуска процесса апоптоза [23]. Согласно другой модели [24], предполагается, что зрелые Т-хелперы (Тх), прошедшие антиген-зависимую дифференцировку, синтезируют и секретируют многие провоспалительные цитокины. Последние усиливают инфильтрацию очага воспаления мононуклеарными лимфоцитами (моноцитами и макрофагами) и инициируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, а также высвобождение из них других медиаторов воспаления. Макрофаги, стимулированные интерфероном γ (IFN-γ), продуцируют интерлейкин-1β (IL-1β) и TNF-α, которые вместе с IFN-γ ведут к β-клеточной токсичности. При инкубации островков ПЖЖ человека комбинацией цитокинов (IL-1β+TNF-α+IFN-γ) наблюдается индукция апоптоза β-клеток [24, 25]. Кроме того, модель предполагает, что IL-1β приводит к экспрессии Fas β-клетками, делая их восприимчивыми к лизису Тх-1 и цитотоксическими Т-клетками, экспрессирующими FasL [24].

Наиболее обоснованной на сегодняшний день является следующая гипотеза: патологический иммунный ответ опосредован Тх 1 типа, тогда как протективный ответ связан с Тх 2 типа. Подтипы Тх продуцируют различные цитокины. Тх-1 выделяют: IL-2, IFN-γ, TNF-β и опосредуют клеточный иммунитет, а Тх-2 выделяют: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 и участвуют в гуморальном иммунитете. Многие исследования подтверждают гипотезу, что выделяемые Тх-1 цитокины приводят к деструкции β-клеток, тогда как цитокины, секретируемые Тх-2, защищают β-клетки путем супрессии Тх-1 [26, 27]. IL-4 и тромбоцитарный фактор роста (TGF-β), перенесенные в панкреатические β-клетки NOD мышей, предотвращают аутоиммунный диабет.

В настоящее время представленные концепции изучаются и уточняются. Пока эти исследования в основном выполняются в культурах β-клеток. Получить подобные данные *in vivo* очень трудно, но изучение апоптоза на экспериментальных моделях (NOD мыши) продолжается. Дальнейшее исследование патогенетических механизмов развития СД1 приведет к разработке новых перспективных направлений в лечении и профилактике данного заболевания. Проводятся исследования по созданию вакцин против неопластических и аутоиммунных заболеваний. Лечебный подход при СД1 состоит в том, чтобы уменьшить лимфоцитарную агрессию мишени путем создания толерантности при введении малых доз тех же антигенов, которые вызвали бы иммунный ответ (аналогично специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях). В принципе, самым лучшим подходом к лечению СД1 является выявление группы риска, т.е. людей, которые могут заболеть диабетом, и лечение их в целях предупреждения разрушения островков

ПЖЖ. Перспективы этого подхода зависят от развития высоконадежных способов диагностики и лучшего понимания механизмов аутоиммунной деструкции β-клеток.

Перспективы лечения и профилактики СД1

Из приведенных выше данных ясно, что процесс апоптоза как центральный механизм гибели β-клеток при СД1 заслуживает дополнительного изучения. Область исследований процесса апоптоза — одна из самых «плодородных» областей в клеточной биологии. Вмешательство может быть реализовано на уровне иммунных клеток и / или клеток-мишеней. Будущие стратегии должны быть направлены на исследование механизмов, запускающих селективный апоптоз аутореактивных клеток, участвующих в деструкции β-клеток. Для аутоиммунных заболеваний доказано, что повторяющаяся терапия антигенами, такими как инсулин, при СД1 может вызвать селективную гибель реактивных лимфоцитов *in vivo*. Тем не менее точный механизм запуска процесса апоптоза таким лечением неясен, хотя гибель клеток через Fas-опосредованный механизм предложена.

Накопление знаний об апоптозе β-клеток, вероятно, будет быстро прогрессировать в ближайшем будущем. Если апоптоз является общим механизмом, посредством которого β-клетки при СД1 погибают в ответ на иммунные атаки цитокинами и / или Т-лимфоцитами, то возможно развитие новых стратегий, предупреждающих этот процесс гибели β-клеток, а следовательно, возможно предупреждение или отдаление манифестации заболевания.

Установлено, что защита от программируемой клеточной гибели может быть реализована на четырех различных уровнях: 1) «перехватывание» стимулов, индуцирующих апоптоз; 2) функциональный антагонизм триггеров апоптоза; 3) вмешательство в сигнальный каскад; 4) блокада катаболических ферментов, участвующих в самоуничтожении клетки. Изучение всех уровней вмешательства может послужить основой для разработки новой стратегии предупреждения гибели β-клеток.

Лечение, направленное на подавление инициации процесса апоптоза, является перспективным. Например, некоторые методы могут включать блокаду связывания лигандов смерти (TNF, FasL). Кроме того, цели терапии могут быть направлены на увеличение резистентности к апоптотическим стимулам путем повышения экспрессии антиапоптотических представителей семейства *bcl-2*. Потенциальное позитивное влияние, выраженное в предотвращении заболевания на доклинической стадии, может иметь инсулин, благодаря его потенциальному иммуномодулирующему эффекту и его способности вызывать «отдых» β-клеток.

Обсуждаются клеточные специфические терапевтические подходы, однако необходимо помнить, что существует потенциальный вред использования терапии, которая увеличивает выживаемость клеток, так как это может привести к возрастанию риска других аутоиммунных расстройств или прогрессированию опухолей через предупреждение апоптотической гибели.

Таким образом, апоптоз как многоступенчатый тонкорегулируемый процесс следует рассматривать как возможную цель медицинских вмешательств. Изменение закономерного течения этого процесса, его скорости и исхода посредством блокирования индуцирующих и регуляторных факторов может позволить влиять на динамику развития СД1, частоту и продолжительность возникновения клинической ремиссии, а также — на степень инсулинопотребности.

Литература

1. DeFranco S., Bonissoni S., Cerutti F. et al. Defective function of Fas in patients with type 1 diabetes associated with other autoimmune diseases // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 483–488.
2. De Franco S., Chiochetti A., Ferretti M. et al. Defective function of the Fas apoptotic pathway in type 1 diabetes mellitus correlates with age at onset // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 567–576.
3. Cohen J.J., Duke R.C., Fadok V.A. et al. Apoptosis: physiologic cell death // *J. Clin. Lab. Med.* – 1994. – Vol. 124. – P. 761–765.
4. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: 2002. – 320 с.
5. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет. – Санкт-Петербург.: 2003. – 344 с.
6. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of death // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – Vol. 236. – P. 1–26.
7. Nagata S. Apoptosis by death factor // *Cell*. – 1997. – Vol. 88. – P. 355–365.
8. Walczak H., Krammer P.H. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis system // *Exp. Cell Res.* – 2000. – Vol. 256. – P. 58–66.
9. Сноп М., Welsh N., Jonas J.C. et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54 (Suppl 2). – S. 97–107.
10. Scaffidi C., Schmitz I., Zha J., Korsmeyer S.J. et al. Differential modulation of apoptosis sensitivity in CD95 type I and type II // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 22532–22538.
11. Rathmell J.C., Thompson C.B. The central effectors of cell death in immune system // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 781–828.
12. Green D.R. Apoptotic pathways: ten minutes to dead // *Cell*. – 2005. – Vol. 121. – P. 671–674.
13. Eguchi K. Apoptosis in autoimmune diseases // *Internal. Medicine*. – 2001. – Vol. 40. – P. 275–284.
14. Brenner C., Cadiou H., Vieira H.L. et al. Bcl-2 and Bax regulate the channel activity of the mitochondrial adenine nucleotide translocator // *Oncogene*. – 2000. – Vol. 19. – P. 329–336.
15. Chang I., Kim S., Kim J.Y. et al. Nuclear factor κ B protects pancreatic β -cells from tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1169–1175.
16. Salah-Eddine, Lamhamedi-Cherradi, Zheng S. et al. Transcriptional regulation of type 1 diabetes by NF- κ B // *The Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 171. – P. 4886–4892.
17. Takahashi T., Tanaka M., Brannan C.I. et al. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand // *Cell*. – 1994. – Vol. 76. – P. 969–976.
18. Kabelitz D., Pohl T., Pechhold K. Activation-induced cell death (apoptosis) of mature peripheral T lymphocytes // *Immunol. Today*. – 1993. – Vol. 14. – P. 338–339.
19. Watanabe-Fukunaga R., Brannan C.I., Copeland N.G. et al. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis // *Nature*. – 1992. – Vol. 356. – P. 314–317.
20. Leijon K., Hammarström B., Holmberg D. The non-obese diabetic (NOD) mouse displays enhanced immune responses and prolonged survival of lymphoid cells // *Int. Immunol.* – 1994. – №6. – P. 339–345.
21. Lamhamedi-Cherradi S.E., Luan J.J., Eloy L. et al. Resistance of T-cells to apoptosis in autoimmune diabetes NOD mice is increased early in life and is associated with dysregulation of Bcl-xL // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P. 178–184.
22. Giordano C., De Maria R., Stassi G. et al. Defective expression of the apoptosis-inducing CD95 (Fas/APO-1) molecule on T- and B-cells in IDDM // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38. – P. 1449–1454.
23. Liu C.C., Young L.Y., Young J.D. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1651–1659.
24. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39. – P. 1005–1029.
25. Rutter G.A., Wong F.S. The pancreatic β -cell: birth, life and death // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36. – P. 267–271.
26. Marselli L., Dotta F.D., Piro S. et al. Th2 cytokines have a partial, direct protective effect on the function and survival of isolated human islets exposed to combined proinflammatory and Th1 cytokines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4974–4978.
27. Pirot P., Cardozo A.K., Eizirik D.L. Mediators and mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 diabetes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 52. – P. 156–165.

Пекарева Елена Владимировна

аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: pekarevaev@mail.ru

Никонова Татьяна Васильевна

к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва