

Система CD40 – лиганд CD40 в развитии сахарного диабета и его осложнений

Бондарь И.А., Климонтов В.В.

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор – проф. И.О. Маринкин)

Среди сигнальных молекул, участвующих в развитии иммунных реакций и воспаления, важное место принадлежит системе «рецептор CD40 – лиганд CD40» (CD40–CD40L). Экспрессия CD40 и/или CD40L обнаружена в лимфоцитах, моноцитах, тромбоцитах, эндотелиальных, гладкомышечных клетках, в β -клетках островков поджелудочной железы, адипоцитах и в других типах клеток. Система CD40–CD40L участвует в формировании иммунновоспалительных реакций в сердечно-сосудистой системе, тромбообразовании, в развитии аутоиммунных болезней. Сигналы, реализуемые через рецептор CD40, вовлечены в формирование аутоиммунного процесса при сахарном диабете (СД) 1 типа (СД1), воспаление жировой ткани при СД 2 типа (СД2), в развитие атеросклероза и диабетической нефропатии. Это позволяет рассматривать систему CD40–CD40L как универсальное звено патогенеза, объединяющее иммунновоспалительные нарушения, гипергликемию и сосудистые осложнения СД. Определение экспрессии CD40 в клетках (лимфоцитах, моноцитах, адипоцитах), а также уровня sCD40L в биологических жидкостях (крови и моче) может использоваться для диагностики и прогнозирования течения иммунновоспалительных процессов при СД. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), дезагреганты (аспирин, клопидогрель) могут ингибировать активность системы CD40–CD40L. Дальнейшее изучение возможностей фармакологической коррекции этой системы может стать основой для разработки новых терапевтических подходов к лечению СД и его осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, диабетическая нефропатия, система CD40–CD40L, воспаление

The role of CD40 receptor-ligand system in the development of diabetes mellitus and its complications

Bondar I.A., Klimontov V.V.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The CD40 receptor-CD40 ligand system, along with other signal molecules, plays an important role in the development of immune and inflammatory reactions. CD40R and CD40L are expressed in lymphocytes, monocytes, platelets, endothelial and smooth muscle cells, pancreatic B-cells, adipocytes, and other cells. The CD40-CD40L system participates in the formation of immune and inflammatory reactions in the cardiovascular system, platelet production and development of autoimmune diseases. Signals mediated through CD40 receptors are involved in the autoimmune process in type 1 diabetes, inflammation of adipose tissue in DM2, development of atherosclerosis and diabetic nephropathy. Therefore, the CD40-CD40L system can be regarded as a universal pathogenetic factor responsible for immune and inflammatory processes, hyperglycemia, and vascular complications. Measurement of CD40 expression in lymphocytes, monocytes, and adipocytes and sCD40L in blood and urine can be used to diagnose and foretell immune and inflammatory processes associated with diabetes mellitus. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and disaggregants (aspirin, clopidogrel) inhibit activity of the CD40-CD40L system. Further studies of possibilities of pharmacological correction of this system may provide a basis for the development of new therapeutic modalities for the management of diabetes and its complications.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis, diabetic nephropathy, CD40-CD40L system, inflammation

Изучение механизмов развития сахарного диабета (СД) и его сосудистых осложнений остается одной из наиболее актуальных задач диабетологии. В последние два десятилетия активно обсуждается роль хронического иммунного воспаления в развитии СД и его осложнений. Показано, что иммунновоспалительные реакции участвуют в развитии аутоиммунной деструкции панкреатических островков при СД 1 типа (СД1) [1], в формировании диабетического поражения почек [2, 3] и макроангиопатий [4].

Как известно, в развитии воспалительного процесса участвуют разные типы клеток: лимфоциты, макрофаги, клетки эндотелия и другие. Межклеточные взаимодействия при воспалении осуществляются с помощью молекул адгезии, цитокинов, факторов роста и других сигнальных молекул, передающих информацию от клетки к клетке. Сравнительно недавно внимание исследователей привлекла система сигнальных молекул «рецептор CD40–лиганд CD40» (CD40–CD40L). Данная система участвует в формировании иммунновоспалительных реакций в сердечно-сосудистой системе, в тромбообразовании, развитии аутоиммунных болезней, реакциях отторжения трансплантатов [5].

Целью нашего обзора стало обобщение данных о роли системы CD40–CD40L в развитии СД и его сосудистых осложнений. Поиск информации осуществлен по ключевым словам в базах данных Medline/Pubmed и eLibrary.

Физиологическая роль системы CD40–CD40L

CD40L, также известный как CD154, является членом суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНО). Экспрессия CD40L свойственна преимущественно активированным CD4⁺ Т-лимфоцитам и тромбоцитам, однако макрофаги, базофилы, NK-клетки и В-лимфоциты также могут экспрессировать этот лиганд. Продуцировать CD40L могут и негемопоэтические клетки: гладкомышечные, эндотелиальные, эпителиальные. Молекула CD40L существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой (последняя обозначается как sCD40L).

CD40L взаимодействует с рецептором CD40 – трансмембранным гликопротеидом, относящимся к семейству рецепторов ФНО. CD40 экспрессируется многими клетками, в наибольшей степени В-лимфоцитами и дендритными клетками. Взаимодействия CD40–CD40L играют важную роль в формировании воспаления, иммунного ответа, реакций отторжения трансплантата. Активация экспрессии CD40 в негематопоэтических клетках, как правило, связана с воспалением [5, 6].

Система CD40–CD40L и СД1

Как известно, СД1 в большинстве случаев представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением аутоагрессивных клонов лимфоцитов, воспалительной инфильтрацией островков поджелудочной железы (инсулит),

последующей деструкцией β -клеток и абсолютной инсулиновой недостаточностью. В последние годы появились данные о роли системы CD40/CD40L в развитии аутоиммунного СД.

Оказалось, что аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов экспрессируют CD40, в то время как «недиабетогенные» Т-лимфоциты CD-40 – негативны. У мышей с аутоиммунным СД (линия NOD) наблюдается аккумуляция Т-хелперов, экспрессирующих CD40, в тимусе, селезенке и поджелудочной железе. Инфильтрация островков этими клетками приводит к дегрануляции β -клеток и, в конечном итоге, к развитию СД [7]. У пациентов с аутоиммунным СД1 наблюдается повышение количества циркулирующих Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD40. Большинство этих клеток являются Т-лимфоцитами памяти, пролиферируют при контакте с аутоантигенами, специфичными для диабета, и секретируют провоспалительные цитокины [8].

Концентрация sCD40L в крови у больных СД1 повышена [9–13], коррелирует с уровнем других воспалительных маркеров: интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка и с экспрессией CD40 в мононуклеарах [13].

β -клетки островков поджелудочной железы также экспрессируют CD40. Экспрессию CD40 в β -клетках стимулируют «диабетогенные» цитокины: ИЛ-1 β , ФНО- α и интерферон- γ [14]. На действие CD40L β -клетки отвечают секрецией провоспалительных медиаторов: ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемотактантного протеина 1, макрофагального белка воспаления 1 β , а также усилением синтеза молекул межклеточной адгезии ICAM-1 [15]. Установлено, что активация CD40 в островковых и протоковых клетках поджелудочной железы ведет к усилению экспрессии по меньшей мере 30 генов. Продукты большинства из них вовлечены в развитие воспаления и окислительного стресса [16]. Таким образом, система CD40–CD40L принимает непосредственное участие в развитии аутоиммунной деструкции β -клеток при СД.

Изучаются возможности блокады данной системы в профилактике СД1. На модели аутоиммунного СД у мышей (линия NOD) показано, что нейтрализация взаимодействия CD40–CD40L предупреждает размножение аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов [17] и значительно снижает риск развития СД [18]. Введение антител к CD40L мышам 3–4-недельного возраста (время, когда обычно развивается инсулит) полностью предотвращает развитие инсулита и СД. Применение антител у мышей старше 9 недель не влияет на развитие заболевания. По-видимому, это объясняется тем, что взаимодействие CD40–CD40L имеет критическое значение в развитии СД на начальном этапе формирования инсулита [19]. Нейтрализация CD40L может повысить эффективность использования других профилактических средств, в том числе инсулина. Показано, что интраназальная иммунизация ДНК проинсулина не предотвращает развитие СД у мышей линии NOD, несмотря на индукцию протективных Т-лимфоцитов и уменьшение явлений воспаления в островках. Вместе с тем, СД не развивается у животных, у которых иммунизация ДНК проинсулина проводится на фоне блокады CD40L [20].

Блокаторы системы CD40–CD40L могут оказаться полезными в профилактике реакций отторжения трансплантатов панкреатических островков. Показано, что у мышей линии NOD с пересаженными островками поджелудочной железы блокада CD40L предупреждает реакцию отторжения [21]. У крыс с аутоиммунным СД (линия DR-BB) введение антител к sCD40L препятствует развитию рецидива заболевания после пересадки островков [22].

Система CD40–CD40L и СД2

В ряде исследований зафиксировано увеличение содержания sCD40L в крови у больных СД2 [9, 10, 23–27].

Выявлена положительная взаимосвязь между sCD40L и гликемией [10, 24], а также между содержанием sCD40L и поздних продуктов гликирования [9]. Установлено, что гипергликемия и гиперинсулинемия повышают экспрессию CD40L в тромбоцитах. Сочетанное действие обоих факторов оказывает наибольший эффект на экспрессию CD40L [28]. Высвобождению CD40L из тромбоцитов способствует глюкоза и поздние продукты гликирования [29]. Улучшение контроля гликемии у больных СД2 сопровождается снижением уровня sCD40L в крови [26]. Интересно, что у здоровых лиц острая гипергликемия и гиперинсулинемия на фоне нормогликемии сопровождаются снижением содержания sCD40L [30].

Повышение sCD40L обнаружено у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [23] и у пациентов с метаболическим синдромом [25, 27]. Обсуждается взаимосвязь между sCD40L, ожирением и резистентностью к инсулину. У больных СД2 содержание sCD40L связано с индексом массы тела [24]. Данная взаимосвязь прослеживается и при метаболическом синдроме [27]. Взаимосвязь между повышением уровня sCD40L в крови и инсулинорезистентностью обнаружена у мужчин с артериальной гипертензией [31] и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [25]. Эти наблюдения согласуются с концепцией воспаления как связующего звена между ожирением, инсулинорезистентностью и СД2. Согласно этой концепции, изменение секреции адипокинов и воспалительных медиаторов в жировой ткани при ожирении способствует снижению чувствительности к инсулину и нарушению функционального состояния β -клеток [32]. Показано, что адипоциты и преадипоциты способны экспрессировать CD40. Экспрессия CD40 у тучных лиц выше в подкожной, чем в висцеральной клетчатке, и коррелирует с индексом массы тела [33]. Воздействие на адипоциты CD40L приводит к секреции ИЛ-6, MCP-1, ИЛ-8 [34], уменьшает транспорт глюкозы, стимулированный инсулином, подавляет синтез субстрата инсулинового рецептора 1 и транспортера глюкозы GLUT4 [33]. Особенности экспрессии CD40 в адипоцитах при СД2 не изучены.

Система CD40–CD40L и атеросклероз

Активация системы CD40–CD40L в клетках крови и эндотелия сосудов рассматривается как важное звено в развитии атеросклероза. Показано, что у больных СД2 уровень sCD40L в крови взаимосвязан с выраженностью окислительного стресса и с активацией тромбоцитов [30]. Коллаген-индуцированная активация тромбоцитов, свойственная больным СД2, сопровождается усилением секреции CD40L и повышением синтеза ICAM-1 и MCP-1 в эндотелии [35]. Помимо эндотелия, CD40L оказывает влияние на тромбоциты и лейкоциты. Показано, что рекомбинантный CD40L стимулирует секрецию Р-селектина тромбоцитами, повышает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, стимулирует окислительный «взрыв» в нейтрофилах и секрецию ими матриксной металлопротеиназы 9 [21]. Сыворотка крови больных СД с повышенным уровнем CD40L в условиях *in vitro* стимулирует высвобождение молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и метаболитов кислорода из моноцитов [10]. Изменение экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ под влиянием CD40–CD40L может способствовать дестабилизации атеросклеротических бляшек и развитию атеротромбоза [36]. Кроме того, sCD40L может участвовать в развитии атерогенеза, способствуя пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [37].

В настоящее время sCD40L рассматривается как важный маркер воспаления и тромбообразования, повышение его уровня является фактором риска сердечно-сосудистых

заболеваний и связано с неблагоприятным прогнозом у больных ишемической болезнью сердца [38, 39]. Повышение уровня sCD40L у молодых больных СД1 оказалось взаимосвязано с ранним развитием атеросклероза сонных артерий. Ассоциация между sCD40L и толщиной интима/медиа сонных артерий сохраняла свою значимость после учета традиционных факторов риска [12]. Показано, что у больных СД2 повышенный уровень sCD40L в крови в острый период ишемического инсульта является предиктором риска повторных нарушений мозгового кровообращения [40].

Система CD40–CD40L и диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) до недавнего времени рассматривалась как невоспалительное поражение почек, в основе которого лежат метаболические и гемодинамические нарушения. В последние годы показано, что в развитии ДН принимает участие хроническое воспаление низкой интенсивности (англ. термин «low grade inflammation»). Воспаление в почках при СД характеризуется мононуклеарной инфильтрацией клубочков и интерстиция, повышенной секрецией провоспалительных цитокинов клубочковыми и канальцевыми клетками, повышенным содержанием воспалительных маркеров и медиаторов в крови и моче. Роль воспаления в развитии ДН обсуждалась в наших предыдущих работах [41, 42].

Накапливаются данные о роли системы CD40–CD40L в развитии хронических нефропатий. В почках человека CD40 экспрессируется в мезангиоцитах, париетальных эпителиальных клетках клубочков, эндотелиоцитах и эпителиоцитах канальцев. Экспрессия CD40 повышается при люпус-нефрите III и IV класса, IgA-нефропатии и других воспалительных заболеваниях почек [43]. Известно, что экспрессию CD40 в эпителиоцитах канальцев усиливает трансформирующий фактор роста β [44]. Взаимодействие CD40–CD40L стимулирует экспрессию NF- κ B-зависимых генов в этих клетках, в частности, молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и повышает адгезию моноцитов к эпителиоцитам канальцев [45]. Кроме того, CD40–CD40L стимулирует синтез провоспалительных хемокинов: интерлейкина-8 и MCP-1 в канальцевых клетках [46], что создает условия для мононуклеарной инфильтрации интерстиция. Под влиянием CD40–CD40L канальцевые клетки усиливают продукцию ингибитора активатора плазминогена 1. Последний играет важную роль в торможении катаболизма коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Таким образом, взаимодействие CD40–CD40L может оказывать фиброгенный эффект.

Можно предполагать, что рассмотренные патофизиологические реакции имеют место и при ДН. У больных СД1 обнаружено повышение мочевого экскреции sCD40, а также повышение содержания sCD40 в крови, что позволяет предполагать повышенную продукцию CD40. Установлено, что содержание sCD40L в крови у больных СД1 выше у пациентов с микроангиопатиями [47]. Длительное (в течение 16 лет) наблюдение за подростками и молодыми взрослыми с СД1 показало, что риск развития микроальбуминурии выше у больных с содержанием sCD40L в крови более 6 нг/мл. С поправкой на другие факторы риска, повышенное содержание sCD40L в крови увеличивало вероятность развития ДН в 4 раза [48].

Возможности терапевтического влияния на систему CD40–CD40L

В ряде работ изучено влияние лекарственных препаратов и характера питания на функционирование системы CD40–CD40L. Оказалось, что терапия симvastатином приводит к достоверному снижению уровня sCD40L в крови и уменьшает активность сигнального пути NF- κ B в моноцитах у больных СД1 [49]. Снижение концентрации sCD40L у больных СД2 наблюдалось на фоне терапии atorvastатином [50]. Это соответствует данным экспериментальных исследований, показавших, что окисленные липопротеиды низкой плотности повышают синтез CD40 и CD40L в эндотелиальных и гладкомышечных клетках человека, в то время как simvastatin, cerivastatin и atorvastatin оказывают дозозависимый ингибирующий эффект на синтез CD40 и его лиганда [51].

Имеются данные, что сахароснижающие агонисты PPAR- γ (розиглитазон и пиоглитазон) снижают высвобождение CD40L из активированных тромбоцитов [52]. Однако в клинических исследованиях не отмечено динамики в содержании sCD40L в крови при лечении больных СД2 розиглитазоном [50, 53]. На фоне терапии пиоглитазоном также не зафиксировано снижения содержания sCD40L в крови [54].

Недельный курс аспирина (в антиагрегантных дозах) приводит к снижению содержания sCD40L у больных СД2 [26]. Присоединение клопидогреля к аспирину у лиц с метаболическим синдромом также уменьшает sCD40L в крови [55].

Так называемая «средиземноморская диета» с добавлением оливкового масла или орехов, в отличие от низкожировой диеты, приводит к снижению уровня sCD40L в крови у больных СД2 с тремя или более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [56].

Следует заметить, что данные о возможностях терапевтической коррекции активности системы CD40–CD40L следует рассматривать как предварительные, поскольку они получены в небольших по объему клинических исследованиях с невысоким уровнем доказательности.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют об участии системы CD40–CD40L в развитии СД и его сосудистых осложнений. Сигналы, реализуемые через рецептор CD40, вовлечены в формирование аутоиммунного процесса при СД1, воспалительные реакции с участием жировой ткани при СД2, в развитие диабетической макроангиопатии и нефропатии. Это позволяет рассматривать систему CD40–CD40L как универсальное звено патогенеза, объединяющее иммуновоспалительные нарушения, гипергликемию и сосудистые осложнения СД. Определение экспрессии CD40 в клетках (лимфоцитах, моноцитах, адипоцитах), а также уровня sCD40L в биологических жидкостях (крови и моче) может использоваться для диагностики и прогнозирования течения иммуновоспалительных процессов при СД. Дальнейшее изучение возможностей фармакологической коррекции системы CD40–CD40L может стать основой для разработки новых терапевтических подходов к лечению СД и его осложнений.

Работа выполнена в рамках научного проекта, поддержанного грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых — докторов наук (грант МД-5725.2010.7).

Литература

1. Eizirik D.L., Colli M.L., Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes // Nat. Rev. Endocrinol. — 2009. — № 5 (4). — P. 219–226.
2. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. — 2007. — № 2. — С. 34–40.

3. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T., Lenz O. Role of inflammation in diabetic nephropathy // *Curr. Diabetes Rev.* – 2008. – № 4 (1). – P. 10–17.
4. Ray A., Huisman M.V., Tamsa J.T. et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – № 20 (3). – P. 253–260.
5. Schönbeck U., Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad // *Cell Mol. Life Sci.* – 2001. – № 58. – P. 4–43.
6. van Kooten C., Banchereau J. CD40–CD40 ligand. *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – № 67. – P. 2–17.
7. Wagner D.H.Jr., Vaitaitis G., Sanderson R. et al. Expression of CD40 identifies a unique pathogenic T cell population in type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – № 99 (6). – P. 3782–3787.
8. Waid D.M., Wagner R.J., Putnam A. et al. A unique T cell subset described as CD40L/CD40+ T cells (TCD40) in human type 1 diabetes // *Clin. Immunol.* – 2007. – № 124 (2). – P. 138–148.
9. Jinchuan Y., Zonggui W., Jinming C. et al. Upregulation of CD40–CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – № 339 (1–2). – P. 85–90.
10. Cipollone F., Chiarelli F., Davi G., et al. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control // *Diabetologia.* – 2005. – № 48 (6). – P. 1216–1224.
11. Devaraj S., Glaser N., Griffen S. et al. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2006. – № 55 (3). – P. 774–779.
12. Katakami N., Kaneto H., Matsuhisa M. et al. Association of soluble CD40 ligand with carotid atherosclerosis in Japanese type 1 diabetic patients // *Diabetologia.* – 2006. – № 49 (7). – P. 1670–1676.
13. Chatzigeorgiou A.E., Lembessis P.E., Mylona-Karagianni C.F. et al. CD40 expression and its association with low-grade inflammation in a Greek population of type 1 diabetic juveniles: evidence for differences in CD40 mRNA isoforms expressed by peripheral blood mononuclear cells // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2010. – № 118 (1). – P. 38–46.
14. Klein D., Barbe-Tuana F.M., Pugliese A. et al. A functional CD40 receptor is expressed in pancreatic beta cells // *Diabetologia.* – 2005. – № 48 (2). – P. 268–276.
15. Barbé-Tuana F.M., Klein D., Ichii H. et al. CD40–CD40 ligand interaction activates proinflammatory pathways in pancreatic islets // *Diabetes.* – 2006. – № 55 (9). – P. 2437–2445.
16. Klein D., Timoneri F., Ichii H. et al. CD40 activation in human pancreatic islets and ductal cells // *Diabetologia.* – 2008. – № 51 (10). – P. 1853–1861.
17. Waid D.M., Vaitaitis G.M., Wagner D.H. Jr. Peripheral CD40L/CD40+ auto-aggressive T cell expansion during insulin-dependent diabetes mellitus // *Eur. J. Immunol.* – 2004. – № 34 (5). – P. 1488–1497.
18. Nanji S.A., Hancock W.W., Luo B. et al. Costimulation blockade of both inducible costimulator and CD40 ligand induces dominant tolerance to islet allografts and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the NOD mouse // *Diabetes.* – 2006. – № 55 (1). – P. 27–33.
19. Balasa B., Krahel T., Patstone G. et al. CD40 ligand–CD40 interactions are necessary for the initiation of insulinitis and diabetes in nonobese diabetic mice // *J. Immunol.* – 1997. – № 159 (9). – P. 4620–4627.
20. Every A.L., Kramer D.R., Mannering S.I. et al. Intranasal vaccination with proinsulin DNA induces regulatory CD4+ T cells that prevent experimental autoimmune diabetes // *J. Immunol.* – 2006. – № 176 (8). – P. 4608–4615.
21. Li G., Sanders J.M., Bevard M.H. et al. CD40 ligand promotes Mac-1 expression, leukocyte recruitment, and neointima formation after vascular injury // *Am. J. Pathol.* – 2008. – № 172 (4). – P. 1141–1152.
22. Kover K.L., Geng Z., Hess D.M. et al. Anti-CD154 (CD40L) prevents recurrence of diabetes in islet isografts in the DR-BB rat // *Diabetes.* – 2000. – № 49 (10). – P. 1666–1670.
23. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В., Шевченко А.О. CD40 лиганд у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал.* – 2006. – № 5. – С. 23–28.
24. Blaha V., Andráš C., Smahelová A. et al. Effect of atorvastatin on soluble CD14, CD40 Ligand, sE and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to cholesterol turnover // *Pharmacol. Res.* – 2006. – № 54 (6). – P. 421–428.
25. Gokulakrishnan K., Deepa R., Mohan V., Gross M.D. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study // *Metabolism.* – 2006. – № 55 (2). – P. 237–242.
26. Santini E., Lupi R., Baldi S. et al. Effects of different LDL particles on inflammatory molecules in human mesangial cells // *Diabetologia.* – 2008. – № 51 (11). – P. 2117–2225.
27. Unek I.T., Bayraktar F., Solmaz D. et al. Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome // *Metabolism.* – 2010. – № 59 (3). – P. 305–313.
28. Vaidyula V.R., Rao A.K., Mozzoli M. et al. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand // *Diabetes.* – 2006. – № 55 (1). – P. 202–208.
29. Varo N., Libby P., Nuzzo R. et al. Elevated release of sCD40L from platelets of diabetic patients by thrombin, glucose and advanced glycation end products // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2005. – № 2 (2). – P. 81–87.
30. Oliver S.R., Flores R.L., Pontello A.M. et al. Acute suppression of circulating sCD40L during hyperglycemia and euglycemic-hyperinsulinemia in healthy young males // *J. Investig. Med.* – 2008. – № 56 (7). – P. 902–910.
31. Penno G., Pucci L., Dell’Omo G. et al. Soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive men: evidence of a possible role of insulin resistance // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – № 22 (9). – P. 1007–1013.
32. Шарц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2 типа // *Пробл. Эндокринолог.* – 2009. – № 55 (5). – С. 43–48.
33. Poggi M., Jager J., Paulmyer-Lacroix O. et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes // *Diabetologia.* – 2009. – № 52 (6). – P. 1152–1163.
34. Missiou A., Wolf D., Platzer I. et al. CD40L induces inflammation and adipogenesis in adipose cells—a potential link between metabolic and cardiovascular disease // *Thromb. Haemost.* – 2010. – № 103 (4). – P. 788–796.
35. Cabeza N., Li Z., Schulz C. et al. Surface expression of collagen receptor Fc receptor-gamma/glycoprotein VI is enhanced on platelets in type 2 diabetes and mediates release of CD40 ligand and activation of endothelial cells // *Diabetes.* – 2004. – № 53 (8). – P. 2117–2221.
36. Rizvi M., Pathak D., Freedman J.E., Chakrabarti S. CD40–CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease // *Trends Mol. Med.* – 2008. – № 14 (12). – P. 530–538.
37. Chai H., Aghaie K., Zhou W. Soluble CD40 ligand induces human coronary artery smooth muscle cells proliferation and migration // *Surgery.* – 2009. – № 146 (1). – P. 5–11.
38. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2006. – № 7. – С. 101–111.
39. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Растворимый лиганд CD40 при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе // *Тер. архив.* – 2005. – № 12. – С. 91–95.
40. Davi G., Tuttolomondo A., Santilli F. et al. CD40 ligand and MCP-1 as predictors of cardiovascular events in diabetic patients with stroke // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2009. – № 16 (6). – P. 707–713.
41. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // *Проблемы эндокринологии.* – 2007. – № 2. – С. 34–40.
42. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Патогенез диабетической нефропатии. Иммуновоспалительные факторы. // *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек.* / Под ред. М. В. Шестаковой, И. И. Дедова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – С. 109–118.
43. Yellin M.J., D’Agati V., Parkinson G. et al. Immunohistologic analysis of renal CD40 and CD40L expression in lupus nephritis and other glomerulonephritides // *Arthritis Rheum.* – 1997. – № 40 (1). – P. 124–134.
44. Starke A., Wüthrich R.P., Waeckerle-Men Y. TGF-beta treatment modulates PD-L1 and CD40 expression in proximal renal tubular epithelial cells and enhances CD8 cytotoxic T-cell responses // *Nephron. Exp. Nephrol.* – 2007. – № 107 (1). – P. e22–e29.
45. Li H., Nord E.P. CD40/CD154 ligation induces mononuclear cell adhesion to human renal proximal tubule cells via increased ICAM-1 expression // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – № 289 (1). – P. F145–F153.
46. Li H., Nord E.P. CD40 ligation stimulates MCP-1 and IL-8 production, TRAF6 recruitment, and MAPK activation in proximal tubule cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – № 282 (6). – P. F1020–F1033.
47. Yngen M., Ostenson C.G., Hu H. et al. Enhanced P-selectin expression and increased soluble CD40 Ligand in patients with Type 1 diabetes mellitus and microangiopathy: evidence for platelet hyperactivity and chronic inflammation // *Diabetologia.* – 2004. – № 47 (3). – P. 537–540.
48. Chiarelli F., Giannini C., Verrotti A. et al. Increased concentrations of soluble CD40 ligand may help to identify type 1 diabetic adolescents and young adults at risk for developing persistent microalbuminuria // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2008. – № 24 (7). – P. 570–576.
49. Jialal I., Miguelino E., Griffen S.C., Devaraj S. Concomitant reduction of low-density lipoprotein-cholesterol and biomarkers of inflammation with low-dose simvastatin therapy in patients with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92 (8). – P. 3136–3140.

50. Chu C.S., Lee K.T., Lee M.Y. et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – № 97 (5). – P. 646–650.
51. Schönbeck U., Gerdes N., Varo N. et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells // *Circulation.* – 2002. – № 106 (23). – P. 2888–2893.
52. Ray D.M., Spinelli S.L., O'Brien J.J. et al. Platelets as a novel target for PPARgamma ligands: implications for inflammation, diabetes, and cardiovascular disease // *BioDrugs.* – 2006. – № 20 (4). – P. 231–241.
53. Yener S., Comlekci A., Akinci B. et al. Soluble CD40 ligand, plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-1-antigen in normotensive type 2 diabetic subjects without diabetic complications. Effects of metformin and rosiglitazone // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – № 18 (4). – P. 266–271.
54. Pfützner A., Marx N., Lübken G. et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 45 (12). – P. 1925–1931.
55. Willerson J.T., Cable G., Yeh E.T., PROCLAIM Investigators. PROCLAIM: pilot study to examine the effects of clopidogrel on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome receiving low-dose aspirin // *Tex. Heart Inst. J.* – 2009. – № 36 (6). – P. 530–539.
56. Mena M.P., Sacanella E., Vazquez-Agell M. et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – № 89 (1). – P. 248–256.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Климонт Вадим Валерьевич

д.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: klimontov@mail.ru