

Маркеры разрушения β -клеток на этапах развития сахарного диабета типа 1

Е.В. Титович, Т.Л. Кураева

Государственное учреждение
Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — заболевание, при котором у лиц с генетической предрасположенностью происходит разрушение инсулярного аппарата в результате длительного аутоиммунного процесса против β -клеток; это сложный, многоэтапный процесс, начало которого пока неизвестно. Для его активизации необходим инициирующий или провоцирующий фактор внешней среды (триггер) [5, 16].

Среди наиболее вероятных факторов, принимающих участие в запуске процессов разрушения островковых клеток, в настоящее время выделяют: 1) вирусные инфекции, вызывающие латентно протекающую иммунную реакцию (коксаки, краснуха) или лизис β -клетки (паротит); 2) химические агенты и токсины, разрушающие β -клетки (нитрозамины, содержащиеся в некоторых пищевых продуктах, стрептозотозин и др.); 3) фактор питания (раннее употребление коровьего молока); 4) некоторые другие, факторы, например, стресс.

Молекулярно-биохимические процессы деструкции β -клеток

После инициации аутоиммунного процесса активируются клеточное и гуморальное звенья иммунитета; развивается инсулит.

За последние 10 лет достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных и биохимических процессов деструкции β -клеток [4, 31]. Существует единое мнение, что разрушение β -клеток является результатом клеточноуправляемой иммунной реакции (рис. 1, 2). В 80-е годы были определены некоторые звенья развития процесса деструкции островкового аппарата: на β -клетках больных с впервые выявленным СД 1 типа была обнаружена экспрессия HLA-антигенов I класса, на β - и α -клетках изолированных островков Лангерганса — экспрессия HLA-антигенов II класса в комбинации с фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) и γ -интерфероном (γ -ИНФ) [7, 28]. Аллели, не имеющие аспарагина в 57 положении (Asp 57-) HLA-DQB1, позитивно ассоциируют с СД 1 у людей и NOD-мышей. Выделяемые макрофагами интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ФНО- α оказывают повреждающее действие на α -клетки: ИЛ-1 проявляет селективную β -клеточную цитотоксичность в низкомолекулярных концентрациях [41, 58], а действие его потенцируется ФНО- α . Выявлено, что ранняя инфильтрация при развитии инсулита у BB-крыс обусловлена макрофагами и моноцитами [31], а разрушение β -клеток производят Т-хелперы и натуральные киллеры.

Деструкция β -клеток включает 2 этапа — моноцитарный и Т-лимфоцитарный [7]. Моноцитарный этап харак-

теризуется активацией под влиянием секретируемых моноцитами (макрофагами) ИЛ-1 и ФНО- α образования свободных радикалов. Свободные радикалы кислорода, оксида азота, гидроксильные радикалы вызывают деструкцию β -клеток и денатурацию β -клеточных белков. В результате происходит гибель β -клеток, а денатурированные белки приобретают антигенные свойства. Таким образом, подтверждается участие моноцитарного и гуморального звеньев в формировании аутоагрессии при развитии СД 1. Предполагается, что природной особенностью β -клеток является их уязвимость к действию свободных радикалов и слабость антиоксидантной

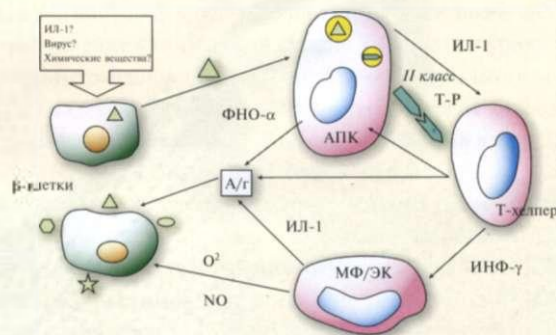


Рис. 1. Инициация аутоиммунного процесса (Т. Mandrup-Poulsen). АПК — антигенпредставляющие клетки; Т-Р — Т-клеточный рецепторный комплекс; I, II- классы комплекса HLA, Т-ц/Т-с- Т-цитотоксические/Т-супрессорные клетки; ИЛ-1,2 — интерлейкин, ФНО- α — фактор некроза опухоли; ИНФ- γ — интерферон

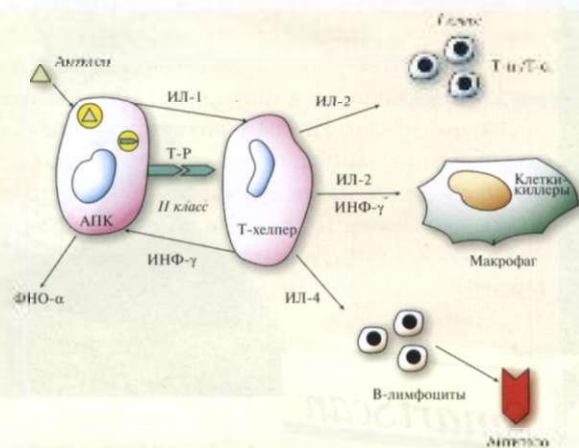


Рис. 2. Схема патогенеза СД 1 (Т. Mandrup-Poulsen). АПК — антигенпредставляющие клетки; Т-Р — Т-клеточный рецепторный комплекс; I, II- классы комплекса HLA, Т-ц/Т-с- Т-цитотоксические/Т-супрессорные клетки; МФ — макрофаг; ЭК — эндотелиальные клетки; ИЛ-1,2 — интерлейкин, ФНО- α — фактор некроза опухоли; ИНФ- γ — интерферон

ферментной защиты [2, 22]. **Т-лимфоцитарный этап.** При прогрессировании аутоиммунного процесса в поджелудочной железе повышается экспрессия маркеров активации Т-лимфоцитов: увеличивается количество DR-позитивных клеток, повышается уровень сывороточного маркера эндогенной продукции γ -интерферона — неоптерина, антигенов Т9 (рецептора к трансферрину) и CD25 (рецептора к ИЛ-2). Особую роль в инициации деструкции островковых клеток играют субпопуляции лимфоцитов — Т-хелперы, Т-супрессоры и активированные Т-лимфоциты.

В периферической крови эти процессы находят отражение в изменении как количества, так и функциональной активности основных популяций лимфоцитов [3], хотя данные по этому вопросу достаточно противоречивы. По данным одних авторов, наблюдаются достоверные изменения относительного и абсолютного числа лимфоцитов, соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, увеличение количества зрелых В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов. Обнаружена взаимосвязь между количеством популяций и субпопуляций лимфоцитов и степенью метаболических нарушений. Другими исследователями каких-либо характерных изменений в периферической крови больных не отмечено [1, 15]. В период клинической манифестации в периферической крови появляется повышенное количество зрелых В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов. В поджелудочной железе больных с недавно развившимся диабетом выявляется инфильтрация мононуклеарными клетками и уменьшение количества инсулинпродуцирующих β -клеток [15, 19, 42]. Инфильтрат состоит из макрофагов, В- и Т-лимфоцитов. Последние представлены в основном субпопуляцией CD8+ и CD4+. Как установлено, CD8+ Т-лимфоциты являются цитотоксическими и играют главную роль в развитии инсулита.

Аутоиммунность является нормальной частью иммунной системы и направлена на защиту организма от повреждающего воздействия внешних или внутренних антигенов. Что заставляет этот физиологический процесс переходить в аутоиммунные заболевания, при которых происходит поражение самих клеток иммунной системы, до конца непонятно. Предполагается, что это является результатом отсутствия инактивации аутореактивных лимфоцитов в тимусе или на периферии [27, 31].

Согласно современным представлениям, антиген (белок или полисахарид) взаимодействует с макрофагом, поступает в эндосому, денатурируется и частично фрагментируется. В результате одни фрагменты связываются с антигенами HLA 2 класса и этот комплекс выходит на поверхность макрофага. Только после этого эпитоп чужеродного антигена распознается Т-клетками, приобретая необходимые для распознавания конформационные особенности. Другие фрагменты антигена поступают в лизосомы и трансформируются до аминокислот. Существует достаточное количество экспериментальных данных, подтверждающих роль макрофагов как эффекторных клеток в патогенезе сахарного диабета 1 типа [26, 31]. Изолированные макрофаги высоко цитотоксичны для островковых

клеток поджелудочной железы *in vitro*. Имеется сообщение о выраженной инфильтрации макрофагами островковой ткани в двух случаях погибших детей с очень ранним и острым началом диабета [26].

Макрофаги синтезируют и выделяют около 100 различных молекул, большинство из которых включается в защитную функцию. Эти вещества включают цитокины, протеолитические ферменты, кислые и азотнокислые радикалы и др. Макрофаги активируются Т-хелперными клетками через γ -интерферон.

Подобно макрофагам, чужеродные антигены могут распознаваться также определенными клоонами В-клеток, проходя те же стадии. Предполагается, что степень родства различных антигенов с разными аллелями HLA системы определяет скорость его представления иммунной системе. Когда представленный на HLA системе антиген распознается Т-хелперными клетками, они активизируются. Далее в процесс вовлекаются эндотелиальные клетки, цитотоксические Т-клетки, клетки-киллеры и, наконец, В-лимфоциты [7].

В разворачивании дальнейшего каскада биохимических процессов деструкции β -клеток принимают участие провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , γ -ИНФ и некоторые другие), оксид азота, выделяемые иммунокомпетентными клетками, а также система Fas-Fas L [55], избыточное образование свободных радикалов, некоторые простагландины островков поджелудочной железы и другие медиаторы.

ИЛ-1, ФНО- α , γ -ИНФ — центральные медиаторы острой фазы воспаления, инфекции и тканевой травмы [4, 19, 20, 22, 31, 52, 53]. Они продуцируются макрофагами, клетками-натуральными киллерами, В- и Т-лимфоцитами, стимулируются эндо- и экзотоксинами, другими цитокинами и обладают цитостатической и цитотоксической активностью. Степень местного разрушения ткани зависит от величины и длительности воспалительной реакции, а также от преобладающих цитокинов, выделяемых активированными лимфоцитами. γ -ИНФ является одним из ключевых медиаторов индукции аутоиммунных процессов. Он вызывает новую экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости на многих клетках; в результате эти клетки могут сами представлять аутоантигены и взаимодействовать с Т-клетками, что может привести к стимуляции аутореактивных Т-клеток, направленных против собственных белков [7, 56]. Кроме того, γ -ИНФ усиливает цитотоксическую активность Т- и В-лимфоцитов и активизирует макрофаги. Стимулированные макрофаги продуцируют ИЛ-1 и ФНО- α , а также протеолитические ферменты, радикалы кислорода и оксид азота.

Малые концентрации ИЛ-1 или его кратковременное воздействие вызывают выраженное освобождение инсулина, стимулированное глюкозой [17, 30, 57]. Значение этого эффекта ИЛ-1 состоит в том, что реакции острой фазы, вызываемые инфекцией, воспалением или стрессом, связаны с повышенной периферической потребностью в инсулине, которую обеспечивает циркулирующий ИЛ-1.

Длительная повышенная концентрация ИЛ-1 вызывает очаговое поражение островковых клеток. ИЛ-1, взаимодействуя с Т-клетками, стимулирует образование в них интерлейкина-2 (ИЛ-2). ИЛ-1 проявляет β -клеточный селективный токсический эффект и является цитокином, вызывающим разрушение островков путем нарушения окисления глюкозы в митохондриях, продуцирования в островках оксида азота и повреждения ДНК [54]. Другие цитокины — ИНФ- α ИНФ- γ и ИЛ-4 потенцируют его действие. Комбинация из ИЛ-1, ФНО- α γ -ИНФ также является цитотоксичной для островковых клеток, вызывая апоптоз в трансформированных или здоровых β -клетках.

При сахарном диабете активация апоптоза происходит несколькими путями. Основное значение при этом отводится стимуляции образования оксида азота. Оксид азота (NO), образующийся в макрофагах и β -клетках, вызывает гибель последних [18]: 1) NO инактивирует один из ферментов цикла Кребса (аконитазу), нарушая окисление глюкозы и синтез АТФ; 2) далее NO повреждает клеточную ДНК, вызывая разрывы ее нитей, которые сами по себе являются причиной гибели клетки. Разорванные нити ДНК активизируют механизмы ее восстановления. В результате происходит истощение ферментов клеточного окислительного процесса, НАД⁺ и гибель клетки.

Система Fas-Fas L является дополнительным медиатором, вызывающим разрушение островковых клеток [33]. Fas — это мембранный протеин 1 типа, который относится к группе рецепторов факторов роста. Матричная РНК Fas в большом количестве экспрессируется в разных органах, включая тимус, сердце, печень, почки и др [51]. Как естественный лиганд для Fas Fas-лиганд (Fas L) был идентифицирован как мембранный протеин 2 типа, который также относится к группе рецепторов фактора роста. Fas L экспрессируется главным образом в активированных Т-клетках и отвечает за разрушение клеток, несущих Fas [45].

Предполагается, что воспалительные цитокины, секретируемые клетками, инфильтрирующими островки, являются индукторами экспрессии Fas [44]. Обнаружена экспрессия Fas L на клетках CD4+ T, CD8+T-лимфоцитах и макрофагах. Взаимодействие Fas-Fas L на β -клетках происходит случайно. Вместе с клетками, инфильтрирующими островки, эта система приводит к гибели β -клеток, происходящей из-за разрывов нитей ДНК.

Гены, кодирующие образование ИЛ-1, а также два рецептора ИЛ-1 обнаружены на длинном плече хромосомы 2 человека и располагаются близко к локусу IDDM 7 [31]. Найдено несколько полиморфных аллелей этих генов. Аллель β гена ИЛ-1 высоко ассоциирует с СД 1 в семейных исследованиях. Самая сильная связь была обнаружена у пациентов с диабетом, не имеющих классических аллелей HLA-DQ генов (0501-0201 или 0301-0302) (203-204).

Гены, кодирующие ФНО, расположены на коротком плече хромосомы 6 в регионе 3 класса. Локусы ФНО и антигенов HLA 2 класса находятся в неравновесном сцепле-

нии. Среди пациентов, идентичных по HLA DR3/4, обнаружена повышенная частота аллеля ФНО- α 2 [9, 41].

Обнаружен также ген, кодирующий синтез ИНФ- γ . Его полиморфные аллели ассоциируются с сахарным диабетом 1 типа в японской и финской популяции [31].

Таким образом, лимфоцитарный инсулит, развивающийся как основной патогенетический феномен СД I, приводит к деструкции β -клеток, гибели большей их части и манифестации заболевания. Этот процесс, занимающий иногда месяцы и годы, сопровождается образованием специфических аутоантител к островковым клеткам [35].

Гуморальные нарушения

Аутоантитела к различным структурам β -клеток рассматриваются как иммунологические маркеры β -клеточной деструкции, в ряде случаев усиливающие ее, ингибирующие инсулиновую секрецию, но не в качестве инициирующих этот процесс факторов [25, 35]. Не являясь эффекторными клетками в патогенезе СД, тем не менее аутоантитела, прикрепленные к поверхностным антигенам β -клеток, могут связываться с рецепторами на неспецифических киллерных клетках (макрофагах и клетках-киллерах) и стимулировать соответственно высвобождение медиаторов клеточной деструкции.

В последнее десятилетие проведены исследования по выявлению первичных аутоантигенов, участвующих в разрушении островковых клеток. Анализ результатов этих исследований на моделях животных и у человека позволил выявить такие потенциально важные антигены, как инсулин, глутаминовая кислота декарбоксилазы (GAD) и тирозинфосфатаза протеина IA-2, гликопротеиды (ганглиозид Gm2-1), а также такие компоненты клеток, как тубулин и актин [14, 25, 35, 39].

Гуморальный аутоиммунитет против островков был впервые описан в 1974 г. Bottazzo [35], который сообщил, что антитела, реагирующие с цитоплазмой островковых клеток (островково-клеточные цитоплазматические аутоантитела, или ICA), обнаруживаются в сыворотке больных СД 1 и полиэндокринными заболеваниями. Позже было установлено, что ICA выявляются у больных СД 1 в период манифестации заболевания и задолго до нее [24, 25, 29]. Они состоят из различных комбинаций антител IgG с различной специфичностью. В настоящее время ICA используются во многих популяционных и семейных исследованиях для выявления сахарного диабета за несколько лет до его манифестации.

Антиинсулиновые антитела (IAA) были впервые обнаружены Palmer в 1983 г. у больных с впервые диагностированным СД I до назначения инсулина [36]. Проинсулин — единственный островковый антиген, который является абсолютно специфичным для β -клеток [34].

Антитела к протеину островковых клеток с молекулярной массой 64 кД были обнаружены у больных СД I в 1982 г. [25]. Этот белок является одним из главных антигенов для выработки аутоантител против островковых

клеток. Позже было установлено, что антиген в 64 кД состоит из трех различных молекул: фермента глютаматдекарбоксилазы (GAD) и двух протеинов – тирозинфосфатазы (IA- α или ICA512) и фагрин (IA-2 β). GAD участвует в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина [40]. С другой стороны, этот фермент катализирует синтез γ -аминомасляной кислоты, являющейся одним из основных медиаторов нейроэндокринной системы [8, 10, 23]. Две изоформы GAD, названные GAD 65 и GAD 67, имеют аналогичную структуру, кроме первых 95 аминокислот [39]. Но, несмотря на их гомологичность, между ними существуют структурные и функциональные различия. В настоящее время неизвестно, способствуют ли антитела к GAD происходящему в поджелудочной железе патологическому процессу или они являются участниками β -клеточных разрушающих или защищающих иммунных реакций [20]. Тем не менее, антитела к GAD имеют значительную прогностическую и диагностическую ценность, так как они образуются ферментом в островковых и нейроэндокринных клетках. Экспрессия GAD-65 зависит от метаболического состояния клетки и увеличивается с повышением концентрации глюкозы. Это свидетельствует о том, что повышенная функция островковых клеток в предиабетической фазе усиливает экспрессию этого белка [13].

Среди популяции β -клеток обнаружены большие клетки, образующие бляшки, которые отвечают за большую часть секретируемого инсулина и представляют самый низкий порог его секреции в ответ на изменения внеклеточных концентраций глюкозы [21, 39]. Эта субпопуляция β -клеток, обеспечивающая высокий уровень секреции инсулина, была названа LP-клетками. В островках плодов крыс она составляет только 3% общего количества клеток, в то время как у взрослых животных – 50%. Эти различия могут объяснить более низкую секрецию инсулина у плодов по сравнению со взрослыми. Предполагается, что высокая экспрессия GAD-65 делает LP-клетки более восприимчивыми к аутоиммунной атаке, которая может разрушить эту субпопуляцию, в то же время щадя субпопуляцию с более низкой секреторной активностью. Эти последние субпопуляции клеток будут отвечать за «выживание» β -клеток [38]. Однако отсутствие LP-клеток делает островки неспособными реагировать на повышенные концентрации глюкозы в плазме, что может привести к манифестации диабета [39]. Таким образом, понимание механизмов регуляции экспрессии GAD-65 может оказать помощь в уменьшении аутоиммунной агрессии против β -клеток.

Тирозинфосфатаза и фагрин относятся к группе протеинтирозинфосфатазы (IA-2) и связаны с развитием СД 1 [37]. И IA-2, и ICA-512 экспрессируются в нейроэндокринных клетках, включая β -, α - и γ -клетки островков поджелудочной железы, питуитарных клетках и клетках мозгового вещества надпочечников [40]. В прогнозировании СД 1 оба маркера – GAD и IA-2 дополняют друг друга; антитела к GAD могут быть маркером общей аутоим-

мунности, а IA-2 являются более специфичным маркером разрушения β -клеток [47].

Гормонально-метаболические нарушения

Процесс аутоиммунной деструкции β -клеток приводит к уменьшению их пула, а со временем – к инсулиновой недостаточности. Наиболее ценным доклиническим тестом гормональных нарушений является исследование 1-й фазы инсулиновой секреции при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста (ВВГТТ). Гормональный статус оценивается либо на основании определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), либо С-пептида.

Биосинтез инсулина осуществляется β -клетками в несколько этапов. На 1-м этапе образуется препроинсулин [6]. Проходя через мембрану клетки, этот белок расщепляется под влиянием протеаз до проинсулина и накапливается в пластинчатом комплексе. Выделение проинсулина из пластинчатого комплекса также сопровождается его расщеплением на инсулин и С-пептид в эквимолярных количествах. Далее инсулин и С-пептид выделяются в кровь и поступают в печень. Инсулин – гормон немедленного действия. Секреция его происходит в 2 фазы: 1-я фаза продолжается 1-2 мин., 2-я начинается спустя 5-10 мин. и продолжается около 1 часа. 1-ю фазу обеспечивают запасы готового инсулина, 2-ю – вновь синтезированный инсулин с небольшим количеством проинсулина. При этом глюкоза не действует на синтез новых молекул мРНК, как на начальном этапе синтеза.

Считалось, что в преклинической стадии СД сниженная 1 фаза инсулиновой секреции свидетельствует о далеко зашедшем процессе деструкции β -клеток и непосредственно предшествует манифестации заболевания [25]. Однако, по последним данным, субклиническая дисфункция β -клеток может иметь непрогрессирующий характер и является достаточно распространенной среди родственников больных диабетом [25, 43].

Описан случай резкого снижения секреции инсулина с неотягощенной по диабету наследственностью. Наблюдение в течение 21 года показало некоторое улучшение показателей секреции инсулина, которые оставались сниженными, однако СД не развился к 60-летнему возрасту [48].

ВВГТТ имеет низкую специфичность в отсутствие других маркеров СД 1, и нарушение секреции инсулина может быть результатом не только аутоиммунного поражения β -клеток, но и функционального дефекта ответа на глюкозу, специфической аномалии в секреции инсулина либо уменьшенного количества (или массы) β -клеток [11, 50]. Интересен факт высокой прогностической значимости для развития диабета низкой инсулиновой секреции, выявленной у сибса в момент манифестации диабета у пробанда, даже если отсутствовали другие специфические маркеры заболевания [32].

Считается, что снижение 1-й фазы инсулиновой секреции определяется, по данным одних авторов, за 1,5 года, по другим — за 6–24 мес. до манифестации заболевания, хотя некоторые обследуемые остаются здоровыми [48]. Значительное снижение секреции инсулина среди родственников больных нередко сопровождается сниженной толерантностью к глюкозе [12, 46].

Таким образом, генетический компонент должен рассматриваться в качестве фактора, играющего фундаментальную роль в инициации разрушения β -клеток. Цирку-

лирующие антитела появляются позже, после начала процесса деструкции островков. Вероятно, они отражают тяжесть этого процесса, который иногда заканчивается метаболической дисфункцией. Скорость процесса разрушения островков может быть разной, и субклиническая дисфункция может не прогрессировать до полной потери инсулинсекретирующей способности и манифестации заболевания [32, 49]. Сохранение функции β -клеток может объясняться присутствием защитных генетических факторов, возможно, локализованных в гене инсулина.

Литература

1. Асфандиярова Н.С., Колчева Н.Г., Шатрова И.В., Гончаренко Л.В. // Проблемы эндокринологии. — 1998. — Т. 44. — № 6: С.3 — 5.
2. Галенок В.А., Жук Е.А. // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 3: С.13 — 16.
3. Дедов И.И., Чугунова Л.А., Смирнова О.М., Брыкова С.В., Щеголькова Т.С. // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — № 1: С.17 — 20.
4. Дедов И.И., Абугова И.А., Шахмалова М.Ш., Шишко П.И. // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — № 4: С.43 — 48.
5. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. // М. Берег, — 1998. — 199с.
6. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. // М., Медицина — 1987. — 287с.
7. Панков Ю.А., Чехранова М.К., Бутнев В.Ю. // Проблемы эндокринологии. — 1990. — Т. 36. — № 4: С.3 — 11.
8. Трофименко Е.В., Злобина Е.В., Лебедев Н.В., Мартынова М.И., Пилютик В.Ф., Щеголькова Т.С., Злобина Е.Н., Дедов И.И. // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — № 2: С. 18 — 21.
9. Чистяков Д.А., Дедов И.И. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3(4) — С.52 — 57.
10. Baekkerskov S., Aanstoot H.J., Christgau S., Rietz A., Solimena M. et. al. // Nature. — 1990. — V. 347: P.151 — 156.
11. Bardet S., Rohmer V., Maugendre D., Marre M., Semana G. et al. // Diabetologia. — 1991. — V. 34. — N. 9: P.648 — 655.
12. Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D.G., Pyke D.A. // Diabetologia. — 1981. — V. 20: P.87 — 93.
13. Bjork E., Kampe O., Karlsson F.A., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — V. 75: P.1574 — 1576.
14. Bottazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. // Lancet. — 1974. — V. ii: 1279 — 1282.
15. Bottazzo G.F., Dean B.M., McNally J.M., MacKay E.H. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — V. 313. — P.353 — 360.
16. Eisenbarth G.S., Srikanta S., Fleischnick E., Ganda O.P., Jackson R.A. // Diabetes. — 1985. — V.8: P.477 — 480.
17. Eizirik D.L., Sandler S., Welch N., Juntti-Berggren L., Berggren P.O. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1995. — V. 111: P.159-165.
18. Fehsel K., Jalowy A., Qi S., Burkart V., Hartman B., Kolb H. // Diabetes. — 1993. — V. 42: P.496 — 500.
19. Foulis A.K., Liddle C.N., Farquharson M.A., Richmond J.A., Weir R.S. // Diabetologia. — 1986. — V. 29: P.267 — 274.
20. Frans K. Gorus and the Belgian Diabetes Registry. // Diabetes Metabolism Reviews. — 1997. — V. 13. — 4: P.247 — 274.
21. Hiriart M., Ramirez-Medeles M.C. // Endocrinology. — 1991. — V.128: P.3193 — 3198.
22. Kallmann B.A., Lampeter E.F., Hanifi-Moghaddam P., Hawa M., Leslie R.D.G., Kolb H. // Diabetologia. — 1999. — V. 42. — N. 9: P.1080 — 1086.
23. Karlens A.E., Petersen J.S., Hagopian W.A. et al. // Smith-Gordon. , UK., pp.: P. 499 — 507.
24. Knip M. // Ann. Med. — 1997. — V.29: P.447 — 451.
25. Knip M. // Acta P diatr. Supl. 1998. — V.425: P. 54 — 62.
26. Kolb-Bachofen V., Kolb H. // Autoimmunity. — 1989. — V. 3: P. 145 — 155.
27. Kroemer G., Martinez-A. C. Mechanisms of self tolerance. // Immunol. Today. — 1992. — V.13 — P. 401 — 404.
28. Kroncke K., Funda J., Berschick B., Kolb H., Kolb-Bachofen V. by nicotinamide are beta-cell specific. // Diabetologia. — 1991. — V. 34: P.232 — 238.
29. Lendrum R., Walker G., Gamble D.R. // Lancet. — 1975. — V. i: P.880 — 883.
30. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Nerup J., Dinarello C.A., Svenson M., Nielsen J.H. // Diabetologia. — 1986. — V. 29: P.63 — 67.
31. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. // Diabetologia. — 1996. — V. 39. — N. 9: P.1005 — 1030.
32. McCulloch D.K., Klaff L.J., Kahn S.E., Schoenfeld S.L., Greenbaum C.J., et all. // Diabetes. — 1990. — V. 39: P.549 — 556.
33. Moriawaki M., Itoh N., Miyagawa J., Yamamoto K., Imagawa A., Yamagata K. et al. // Diabetologia. — 1999. — V. 42. — N. 11: P.1332 — 1341.
34. Naserke H.E., Dozio N., Ziedler A.G., Bonifacio E. // Diabetologia. — 1998. — V. 41. — N. 6: P.681 — 684.
35. Noorchasm N., Kwok W., Rabinovitch A., Harrison L.C. Immunology of IDDM. // Diabetologia. — 1997. — V. 40. B 50 — B 57.
36. Palmer J.F., Asplin C.M., Clemens P., Lyen K. Et. al. // Science. — 1983. — V.222: P.1337 — 1339.
37. Payton M.A., Hawkes C.J., Christie M.R. // J. Clin. Invest. — 1995. — V. 96: P.1506 — 1511.
38. Pipeleers D., Ling Z. // Diabetes. — 1992. — V. 8: P.209 — 227.
39. Sanches-Soto M.C., Larrieta M.E., Vidaltmajo R., Hiriart M. // Diabetologia. — 1999. — V. 42. — N. 9: P. 1086 — 1093.
40. Savola K., Bonifacio E., Sabbach E., Kulmala P., Vahasalo P. et al., and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. // Diabetologia. — V. 41. — N. 4: P.424 — 430.
41. Soldevila G., Buscema M., Doshi M., James R.F.L., Bottazzo G.F., Pujol-Borrel R. // J. Autoimmun. — 1991. — V. 4: P.291 — 306.
42. Somoza N., Vargas F., Roura-Mir C. et al. // J. Immunol. — 1994. — V. 153: P.1360 — 1377.
43. Spenser K.M., Tarn A., Dean B.M., Lister J., Bottazzo G.F. // Lancet. — 1984. — V. i: P.1764 — 1766.
44. Suarez-Pinzon W., Sorensen O., Chris Bleackley R., Elliott J.F. et al. // Diabetes. — 1999. — V. 48: P.21 — 28.
45. Suda T., Takahashi T., Golstein P., Nagata S. // Cell. — 1993. — V. 75: P.1169 — 1178.
46. Thivolet C., Beaufriere B., Geburher L., Chatelain P., Orgiazzi J. // Diabetologia. — 1991. — V. 34. — N. 3: P.186 — 192.
47. Vandewalle C., Falorni A., Lernmark A., Dorchy H., Goubert P., Coucke W., Semakula C. // Diabetes Care. — 1997. — V.20: P.1547 — 1552.
48. Vardi P., Crisa L., Jackson R.A. and coauthors. // Diabetologia. — 1991. — V. 34. — N. 2: P.93 — 103.
49. Veijola R., Vahasalo P., Tuomilehto-Wolf E., Reijonen H., Kulmala P., Ilonen J. et al. // Diabetes. — 1995. — V. 44: P.1021 — 1028.
50. Vialettes B., Mattei-Zevaco C., Badier C., Ramahandridona G., Lassman-Vague V., Vague P. // Diabetologia. — 1988. — V. 31: P.592 — 596.
51. Watanabe-Fukunaga R., Brannan C.I., Itoh N. // J. Immunol. — 1992. — V. 148: P.1274 — 1279.
52. Welch N., Bendtzen K., Sandler S. // Diabetes. — 1991. — V. 40: P.290 — 293.
53. Welch N., Bendtzen K., Welch M. // J. Clin. Invest. — 1995. — V. 95: P.1717 — 1722.
54. Welch N., Eizirik D.L., Bendtzen K., Sandler S. // Endocrinology. — 1991. — V. 129: P.3167 — 3173.
55. Yamada K., Inada C., Otake S., Takane N., Hayashi H., Nonaka K. // Acta Endocrinol. — 1993. — V. 128: P.379 — 384.
56. Yamagata K., Nakajima H., Tomita K et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1996. — V. 34: 37 — 46.
57. Zawulich W.S., Diaz V.A. // Diabetes. — 1986. — V. 35: 1119 — 1123.
58. Zumsteg U.W., Reimers J.L., Pociot F. Et al. // Diabetologia. — 1993. — V. 36: P.759 — 766.