

расстройств мотивированного поведения у мышей с аллоксановым диабетом.

3. Антидепрессивный эффект 2-недельного применения  $\alpha$ -ЛК и реамберина при аллоксановом диабете связан с уменьшением выраженности гипергликемии.

4. Реамберин в отличие от  $\alpha$ -ЛК уменьшает содержание глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом, снижает их летальность и корригирует расстройства поведения даже при однократном введении относительно низких доз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. — М., 2005.
3. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
4. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Клини. мед. — 2004. — № 11. — С. 31–35.
5. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 10–15.
6. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
7. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б. // Вестн. РАМН. — 2005. — № 8. — С. 21–25.
8. Волчегорский И. А., Местер Н. В., Зотова О. Г. // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 9. — С. 12–16.
9. Волчегорский И. А., Местер Н. В. // Клини. мед. — 2007. — № 2. — С. 40–45.
10. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 4. — С. 74–92.
11. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 12. — С. 66–70.
12. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
13. Смуглевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., 2007.
14. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 770–776.
15. Dantzer R., Bluthé R.-M., Laye S. et al. Neuroimmunomodulation: Mol. Aspects, Integrative Systems, and Clin. Adv. — 1998. — N 840. — P. 586–591.
16. Foster T. S. // Diabetes Educ. — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 111–117.
17. Hoh J. H., Park J. K., Lee H. J. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2005. — Vol. 68, N 3. — P. 243–248.
18. Miyata S., Hirano S., Kamei J. // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29, N 3. — P. 461–469.
19. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 85. — P. 367–370.
20. Weischer M. L. // Psychopharmacology. — 1976. — Vol. 50. — P. 275–279.

Поступила 25.09.08

#### ◆ ОБЗОРЫ

© Д. Н. ЛАПТЕВ, 2009

УДК 615.276.2/4.03:616.379-008.64-085

Д. Н. Лаптев

### ИММУНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*В обзоре обобщены экспериментальные данные проведенных иммунологических исследований при сахарном диабете. Представлены основные иммунотерапевтические направления при сахарном диабете, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор проведенных и проводимых в настоящее время клинических исследований.*

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунотерапия, моноклональные антитела.

D. N. Laptev

#### IMMUNOTHERAPY FOR TYPE 1 DIABETES: STATE-OF-THE-ART AND PROSPECTS. PART 1

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

*The review summarizes experimental data from immunological studies in diabetes. It presents the basic immunotherapeutic areas in diabetes and describes the proposed mechanism for developing immunological tolerance. On-going clinical studies are briefly overviewed.*

Key words: diabetes mellitus, immunotherapy, monoclonal antibodies.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — это аутоиммунное заболевание с длительным продромальным периодом. В

Для контактов:

Лаптев Дмитрий Никитич, канд. мед. наук, научный сотрудник.  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11  
Факс: 8-495-124-02-66  
e-mail: laptevdN@ya.ru

связи с этим одним из наиболее перспективных направлений в его лечении должно быть иммунотерапевтическое воздействие. Такие подходы начали разрабатывать начиная с 70-х годов прошлого столетия. Однако к настоящему времени в общепринятую клиническую практику не внедрено ни одного иммунотерапевтического препарата (ИТП), направленного на лечение СД. С одной стороны, это может быть объяснено недостаточно ясным пониманием чрезвычайно сложного механизма

развития аутоиммунного процесса при СД 1-го типа, а с другой — трудностями при разработке и внедрении ИТП.

Основная роль в патогенезе аутоиммунного процесса при СД 1-го типа принадлежит аутореактивным Т-клеткам, также в этом процессе участвуют В-клетки посредством продукции антител. В настоящее время важную роль в защите от развития аутоиммунного процесса отводят регуляторным Т-клеткам, несущим на своей поверхности CD4CD25FoxP3. Применение ИТП направлено в первую очередь на эти основные звенья иммунопатологического процесса (см. рисунок).

За последнее время было исследовано множество ИТП применительно к лечению СД 1-го типа. Как правило, выбор основывался на появлении нового ИТП с учетом современных данных о патогенезе аутоиммунного процесса. Иммунотерапевтические подходы можно условно разделить по времени начала иммунотерапии и антигенспецифичности (табл. 1). Иммунотерапевтические средства включают в себя антипролиферативные агенты (метотрексат, азатиоприн), системные иммуномодуляторы (БЦЖ, линомид, интерферон- $\gamma$  — ИФН- $\gamma$  и т. д.), ингибиторы Т-клеток (циклоsporин), моноклональные антитела — МКАТ (Анти-CD3, CD4, CD20, CD52), аутоантигены (инсулин, ДНК-вакцина, основанная на проинсулине, человеческий рекомбинантный GAD65 и т. д.), стволовые клетки (стволовые клетки пуповинной крови, культивированные *ex vivo* мезенхиальные стволовые клетки взрослого человека), дендритные клетки.

Необходимость разделения по антигенспецифичности продиктована различием в подходе к лечению СД и по воздействию на иммунную систему организма. Антигеннеспецифичная терапия направлена на создание иммунологической толерантности к собственным антигенам со снижением аутоиммунного ответа без изменения иммунитета к инфекционным агентам. Антигеннеспецифичная иммуномодуляция в большинстве случаев приводит к иммуносупрессии, что связано с неспецифическим снижением иммунной реактивности организма. В идеале иммунотерапия СД должна защитить  $\beta$ -клетки и при этом давать минимальное количество побочных эффектов. Очевидно, что этому критерию больше соответствует антигенспецифичная терапия. Однако такие разделение и характеристика несколько условны. Например, использование аутологических генно-инженерных дендритных клеток не может быть отнесено к антигенспецифичной терапии, хотя по своему иммунотерапевтическому воздействию ближе именно к ней.

К настоящему времени проведено множество исследований по иммунотерапии СД. При этом клинические работы на людях предварялись изучениями ИТП на ла-

бораторных животных, в первую очередь на мышах линии NOD (Non-obese diabetic mice) и ВВ-крысах (Bio-Breeding). В табл. 2 приведены основные иммунотерапевтические вмешательства при СД у лабораторных животных и человека. И хотя множество из использованных препаратов (более 200) эффективно излечивали СД на животных моделях, лишь только несколько из них были исследованы на людях [46]. Во-первых, это связано с тем, что далеко не все методики, использованные на лабораторных животных, приемлемы для людей в связи с выраженными побочными эффектами и/или неэтичностью. Во-вторых, достаточно трудно получить финансовую поддержку для таких серьезных клинических исследований.

На людях картина была совершенно иной. Многие методы, показавшие свою эффективность на животных, оказались нерезультативными на людях. У мышей линии NOD аутоиммунный процесс поражения  $\beta$ -клеток схож с таковым у людей. На 12-й неделе жизни у них развивается аутоиммунный Т-клеточно-опосредованный СД 1-го типа. У NOD-мышей развитие аутоиммунного СД связано с МНС II класса, который кодирует одну молекулу I-Ag7 (аналог HLA-DQB1 у человека) [5]. NOD-мыши, экспрессирующие HLA, отличный от I-Ag7, не заболевают СД [31, 33, 37, 40, 42, 43, 45, 48, 49]. Также трансплантация аллогенного костного мозга от линий животных, у которых не развивается диабет, предотвращает развитие заболевания у NOD-мышей, несущих I-Ag7 (24–28). Интересным представляется следующее обстоятельство. В процессе секвенирования МНС II АВ NOD-мышей была установлена замена нейтрального серина на остаток аспарагиновой кислоты в 57-й позиции. Точно такая же "не аспарагиновая" замена в 57-м положении была выявлена у людей, предрасположенных к развитию СД, в гомологичном аллеле HLA-DQ $\beta$ , таком как DQ $\beta$ 0302 [48]. Особое значение 57-й позиции для развития аутоиммунного СД было продемонстрировано трансгенной экспрессией молекулы I-Ag7 с остатком аспарагиновой кислоты в 57-м положении, предотвращающей развитие болезни [27, 41].

Механизм, посредством которого осуществляется защитное действие протективных HLA-аллелей, в настоящее время не вполне ясен. Предполагается, что это связано с тем, что наличие аспарагиновой кислоты в 57-м положении стабилизирует молекулы МНС II класса посредством образования солевого моста (salt bridge) с остатком аргинина в 79-й позиции  $\alpha$ -цепи [10]. Кроме того, 57-й аминокислотный остаток  $\beta$ -цепи МНС II класса является частью комплекса, соединяющегося с 9-м аминокислотным остатком связываемых пептидов, и I-Ag7, и DQ $\beta$ 0302 связываются с пептидами, у которых имеются

Таблица 1

## Иммунотерапевтические подходы при СД 1-го типа

Время начала терапии	Антигенспецифичность	Пример
До манифестации заболевания	Антигенспецифичная терапия	Инсулин интраназально, перорально, парентерально
После манифестации заболевания	Антигеннеспецифичная терапия	Никотинамид, БЦЖ, циклоsporин, кетотифен, витамин D <sub>3</sub> , диета с исключением белка глютена, докозагексаеновая кислота, смеси на основе гидролизованного коровьего молока
	Антигенспецифичная терапия	NBI-6024 (измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю аминокислоту), IBC-VS01 (В-цепь инсулина в сочетании с неполным адьювантом Фрейнда), BHT-3021 (ДНК-вакцина, основанная на проинсулине), DIAMYD® (человеческий рекомбинантный GAD65), DiaPer277 [иммуногенный пептид p277 из белка теплового шока (Hsp60b остатки 437-460)], вакцина на основе HLA-аутоантигенов
	Антигеннеспецифичная терапия	Циклоsporин, азатиоприн, никотинамид, антигитомоцитарный иммуноглобулин, БЦЖ, диазоксид, ИФН- $\gamma$ , PRODIAB, анти-CD3, CD4, CD20, CD52, МКАТ, стволовые клетки пуповинной крови, аутологичные генно-инженерные дендритные клетки, линомид, культивированные <i>ex vivo</i> мезенхиальные стволовые клетки взрослого человека (PROCHYMAL™)

Таблица 2

Иммунотерапевтические вмешательства при СД у лабораторных животных и человека (адаптировано из [12])

Иммунотерапевтические вмешательства	NOD-мыши	ВВ-крысы	Человек
Неспецифическая иммуносупрессия			
Циклоспорин А	+	+	+
Азатиоприн	+	-	+
Такролимус (FK 506)	+	+	-
Рапамицин	+	-	-
Деоксиспергуалин	+	+	-
Моноклональные антитела			
Анти-CD3	+	-	+
Анти-CD4	+	-	-
Анти-CD8	+	-	-
Анти-CD28	+	-	-
Анти-CD40L	+	-	-
Анти-CD45	+	-	-
Анти-ИФН- $\gamma$	+	+	-
Анти-МНС II класса	+	+	-
Антилимфоцитарная сыворотка	+	+	-
Поликлональные антитела			
Антитимотарный глобулин	+	-	+
CTLA4-Ig	+	-	-
$\beta$ -Клеточные аутоантигены			
Инсулин	+	-	+
Нативная молекула:	+	-	+
подкожно	+	-	+
перорально	+	-	+
интраназально	+	+	+
В-цепь	+	-	+
Пептидный лиганд 9-23 (интраназально) GAD:	+	-	+
нативная молекула	+	-	-
пептид	+	-	-
иммуногенный пептид p277	+	-	+
Цитокины			
ИЛ-4:			
системно	+	-	-
генная терапия	+	-	-
ИЛ-10:			
системно	+	-	-
генная терапия	+	-	-
ИЛ-12-антагонисты	+	-	-
Другое:			
никотинамид	+	+	+
вакциноterapia	+	-	+
БЦЖ	+	-	+
вакцина Q-лихорадки	+	+	-
стрептококковый экстракт	+	-	-

Примечание. Прочерк — исследование не проводилось.

кислотные остатки (аспарагиновая, глутаминовая кислоты) в 9-й позиции, в то время как такие пептиды не связываются в присутствии аспарагиновой кислоты в 57-м положении, что также может приводить к нестабильности молекулы МНС. В кристаллической структуре I-Ag7 также выявляется необычный открытый участок в 9-м положении, эта готовность к связыванию с Т-клеточным рецептором (ТКР) может играть роль и в патогенезе аутоиммунного процесса при СД [13]. Нестабильность молекулы МНС или ее плохая связывающая способность могут приводить к быстрой диссоциации пептидов от этих молекул, что уменьшает сродство при взаимодействии ТКР/антитело/МНС в процессе негативной селекции в тимусе. Таким образом, аутореактивные Т-клетки ускользают на периферию.

Казалось бы, при схожести аутоиммунного процесса у человека и животных результаты применения ИТП должны либо совпадать, либо незначительно различаться. Однако клиническая практика опровергла это предположение. Многие методы, показавшие свою эффективность на животных, оказались нерезультативными на людях (табл. 3–5).

Считается, что высокая эффективность ИТП на лабораторных животных связана с несколькими обстоятельствами. Развитие аутоиммунного диабета у NOD-мышей очень чувствительно к различным внешним факторам, что является особенностью этой модели СД. В большинстве случаев лечение у лабораторных животных начинали в доклиническую стадию заболевания, до 12-недельного возраста. Среди методов иммунотерапии, показавших свою эффективность у животных старше этого возраста, следует отметить поликлональную антилимфоцитарную сыворотку [32], белок теплового шока p277 [16] и МКАТ к CD3 [11]. Данное обстоятельство предполагает, что аутоиммунный процесс в доклиническую стадию до конца не установился и еще очень гибок. Позже только методы, непосредственно воздействующие на иммунопатогенетические пути, сохраняют свою эффективность.

К сожалению, применительно к людям точность диагностики СД в этой стадии очень низка. С учетом возможных побочных эффектов это делает применение ранней иммунотерапии неоправданным у большого числа людей, которые никогда бы не заболели СД [6]. В клинической стадии СД, когда диагноз может быть точно установлен, потеря  $\beta$ -клеток уже велика, что значительно снижает эффективность иммунотерапии.

#### Иммунотерапия до манифестации СД

Чем раньше будет начато лечение СД, тем выше вероятность успеха. Это связано с тем, что заболевание не зашло слишком далеко, не достигло критической точки, еще есть запас  $\beta$ -клеток для регенерации. В настоящее время, исследуя генетические HLA-маркеры и антитела к  $\beta$ -клеткам, у врачей есть возможность определять лиц, предрасположенных к развитию СД. Кроме того, дополнением к ранней диагностике СД служит исследование секреции инсулина и толерантности к глюкозе.

#### Антигенспецифичная терапия

##### Завершенные исследования

Антигенспецифическое предотвращение развития СД может быть достигнуто с помощью вакцин, пептидов, полученных из островковых антигенов, или полных белков  $\beta$ -клеток (см. табл. 3). Основной механизм, посредством которого может осуществляться действие аутоантигенов, это увеличение Т-регуляторных клеток, специфических для островков Лангерганса. Они подавляют пролиферацию и распространение аутоагрессивных Т-клеток, вероятней всего, посредством модуляции антиген-презентирующих клеток (АПК) [47]. Основное преимущество антигенспецифичной терапии состоит в локальности ее воздействия, что сводит к минимуму побочные эффекты. Кроме того, эффект от ее применения длительный и не требует повторного вмешательства в иммунную систему.

Одним из основных аутоантигенов в процессе аутоиммунного поражения при СД 1-го типа является инсулин. После экспериментов на животных последовали клинические исследования на людях, и первые результаты применения инсулина для профилактики СД внушали ученым оптимизм. У людей, предрасположенных к СД, инсулин с профилактической целью впервые был использован в Joslin Diabetes Center, США [25]. В этой работе 5 родственников с высоким риском развития СД

Таблица 3

## Исследования по превентивной антигенотерапии

Иммуно-терапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершенные исследования</i>					
Инсулин	Пилотное, завершено в 1993 г.	—	Парентерально	Малое количество участников. Суггестивный положительный эффект	[25]
Инсулин	Пилотное, завершено в 1998 г.	Всего 14 участников, из них 7 — группа контроля. Родственники 1-й степени родства больных СД 1-го типа в возрасте старше 4 лет, положительные по ICA, снижение ПФСИ ниже 5-й перцентили при В/ВГТТ, нормальный ОГТТ	Парентерально	3 из 7 в группе, получавшей лечение, и 6 из 7 в контрольной группе заболели СД. Титры GAD, ICA, IA-2 не изменились. Малое количество участников. Суггестивный положительный эффект	[18]
Инсулин	DPT-1 2 этапа: парентеральный завершён в 2002 г., пероральный завершён в 2005 г.	Пероральный инсулин: 103 391 родственник больных СД 1-го типа 1-й и 2-й степени родства, из них для участия отобрано 372 человека, позитивных по ICA и IAA и с сохранённой ПФСИ в сочетании с риском развития диабета в течение 5 лет 26—50%. Средний возраст 10,5 года (7—14 лет). Парентерально: 84 228 родственников больных СД 1-го типа 1-й и 2-й степени родства, из них для участия отобрано 339 позитивных по ICA и IAA и со сниженной ПФСИ с риском развития СД в течение 5 лет более 50%. Средний возраст 11,2 года	Перорально: 7,5 мг/сут. Парентерально: 0,25 ЕД/кг/сут плюс ежегодно 4-дневные курсы инсулина внутривенно	Перорально: 44 человека в группе, получавшей инсулин перорально, и 53 в контрольной группе заболели СД (hazard ratio (HR) 0,764; $p = 0,189$ ). У лиц с высоким титром IAA ( $\geq 80$ nU/ml) эффективность перорального инсулина была достоверно выше по сравнению с группой с низким титром IAA (39—79 nU/ml; HR 0,566; $p = 0,015$ ) Парентерально: 69 человек в группе, получавшей инсулин, и 70 в контрольной группе заболели СД ( $p = 0,96$ )	[15, 44]
Инсулин	INIT I, завершено в 2004 г.	38 человек, средний возраст 10,8 года, в крови определялось одно антитело к $\beta$ -клеткам или больше	Интраназально 1,6 мг ежедневно в течение 10 дней, затем 2 дня в неделю в течение 6 мес	Ускорения разрушения $\beta$ -клеток не было, побочные эффекты не выявлены, обнаружены изменения иммунитета, связанные с толерантностью слизистой оболочки к инсулину	[20]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Инсулин	INIT II, продолжается	Планируется обследовать 16 500 близких родственников больных СД 1-го типа в возрасте от 4 до 30 лет или от 4 до 20 лет в случае 2-й степени родства, из них будут отобраны 264 человека, позитивных по 2 и более антителам	Интраназально (1,6 или 16 мг)	—	<a href="https://studies.thegeorgeinstitute.org/init">https://studies.thegeorgeinstitute.org/init</a>
Инсулин	DIPP, продолжается	В настоящее время в исследование включено более 8500 детей с высоким риском развития СД 1-го типа, более чем у 110 из них клинически манифестировал диабет	Интраназально	—	<a href="http://research.utu.fi/dipp">http://research.utu.fi/dipp</a>

получали в течение 5 дней внутривенно инсулин каждые 9 мес в сочетании с ежедневными подкожными инъекциями инсулина. После 3 лет наблюдения у 1 из них и у 7 человек, отказавшихся от лечения, развился СД. Через 1 год после начала этой работы, в 1989 г., было инициировано другое рандомизированное контролируемое пилотное исследование, завершившееся в 1998 г. Критерии включения в исследование были схожи с таковыми в предыдущем исследовании: родственники 1-й степени родства в возрасте старше 4 лет, имеющие антитела ICA, снижение первой фазы секреции инсулина (ПФСИ) ниже 5-й перцентили, выявленные при внутривенном глюкозотолерантном тесте (ВГТТ), и нормальные показатели орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Из 1736 родственников больных СД было отобрано 17 человек, удовлетворявших этим критериям, из них 14 согласились принять участие в исследовании и были разделены на 2

группы: группу лечения инсулином и группу контроля. Инсулин вводили внутривенно в первые 7 дней и затем каждые 12 мес, подкожные инъекции инсулина продолжали в течение 6 мес, длительность исследования составила 7 лет. В результате 3 из 7 пациентов в группе, получавшей лечение, и 6 из 7 человек в контрольной группе заболели СД. Титры GAD, ICA, IA-2 при этом не изменились. Таким образом, оба исследования дали схожие результаты, однако малое количество участников не позволило сделать далеко идущих выводов, которые могли оказаться неправильными.

Получение положительных результатов по применению инсулина с профилактической целью инициировало начало новых, более глобальных исследований, таких, как Diabetes Prevention Trial (DPT-1). В исследовании DPT-1 (рандомизированное плацебо-контролируемое, двойное слепое) участвовало более 100 тыс. родственни-

## Превентивная антигеннеспецифичная иммунотерапия

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершенные исследования</i>					
Никотинамид	European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), завершено в 2004 г.	552 близких родственника больных СД 1-го типа с положительными титрами ICA и нормальным ОГТТ	Перорально 1,2 г/м <sup>2</sup> /сут в течение 5 лет	Отсутствие эффекта. Из 159 заболевших СД 1-го типа 82 были в основной и 77 в контрольной группе	[19]
Никотинамид	Deutsche Nicotinamide Intervention Study (DENIS), завершено в 1998 г.	55 сиблингов больных СД 1-го типа в возрасте 3–12 лет с положительным титром ICA	Перорально 1,2 г/м <sup>2</sup> /сут в течение 3 лет	Отсутствие эффекта	[28]
Циклоспорин	Пилотное, завершено в 1996 г.	Родственники больных СД 1-й степени родства с титром ICA $\geq$ 20 JDFU, ПФСИ ниже 10-го перцентиля, НТГ 6 участников в основной группе и 9 в контрольной	Перорально 7,5 мг/кг/сут с постепенным снижением к 1-му году исследования	Задержка развития, но не предотвращение СД 1-го типа. В контрольной группе все 9 человек заболели в течение 12 мес. В основной группе 4 человека заболели на 5-й, 24-й и 47-й месяцы, 2 оставшихся не заболели в течение 47 и 57 мес после начала исследования	[9]
Кетотифен	Пилотное, завершено в 1994 г.	9 пациентов с положительным титром ICA, с ПФСИ ниже 2,5 перцентиля	Перорально в течение 3 мес	Отсутствие эффекта. 7 из 9 человек заболели СД 1-го типа в течение 1 года	[7]
БЦЖ	Ряд исследований с 1995 по 2005 г.	—	БЦЖ внутрикожно	Отсутствие эффекта	[14, 23, 34]
Аглютиновая диета	Завершено в 2002 г.	7 родственников больных СД 1-го типа 1-й степени родства в возрасте до 6 лет с 2 или более положительными титрами IAA, GAD, IA-2	Аглиадиновая диета в течение 12 мес	Отсутствие эффекта. Снижение титра антиглиадиновых АТ, но титры IAA, GAD, IA-2 не были связаны с диетой	[22]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Гидролизованное коровье молоко	TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk), начато в 2002 г.	Новорожденные в возрасте до 7 дней, у которых имеются родственники 1-й степени родства с СД 1-го типа	Смеси на основе гидролизованного или негидролизованного коровьего молока при отсутствии/недостатке грудного молока	—	[2] <a href="http://www.trigr.org">http://www.trigr.org</a> NCT00179777*
Витамин D <sub>3</sub>	Пилотное, начато в 2003 г.	Дети в возрасте до 4 нед, HLA генотип высокого риска по развитию СД 1-го типа	Перорально 2000 МЕ/сут	—	NCT00-141986*
Докозгексаеновая кислота	Пилотное, начато в 2006 г.	1. Женщины на III триместре беременности, в возрасте старше 18 лет с СД 1-го типа, либо отец ребенка болен СД 1-го типа, либо сиблинги (полные и неполные) больные СД 1-го типа 2. Дети в возрасте младше 6 мес с высоким риском развития СД 1-го типа	Перорально	—	<a href="http://www2.diabetestrial-net.org/nip">http://www2.diabetestrial-net.org/nip</a>

Примечание. \* — Идентификатор клинических исследований (<http://www.ClinicalTrials.gov>).

ков 1-й и 2-й степени родства, у всех был проведен скрининг на риск развития СД. В исследовании использовался как парентеральный, так и пероральный путь введения инсулина. В результате эффективность применения инсулина с профилактической целью достоверно не была доказана ни при пероральном, ни при парентеральном введении. Однако исследователи не остановились на этом, отдельно была исследована подгруппа с высоким титром IAA, и их ждал неожиданный результат. Оказалось, что у лиц с высоким титром IAA ( $\geq$  80 nU/ml) эф-

фективность перорального инсулина была достоверно выше по сравнению с группой лиц, имеющих низкий титр IAA (39–79 nU/ml). Это способствовало началу нового исследования, инициированного преемником DPT-1, "Diabetes TrialNet", целью которого является детальное изучение потенциальной роли перорального инсулина в задержке или предотвращении развития СД у родственников больных СД с высоким титром IAA. Кроме того, в рамках "Diabetes TrialNet" проводятся и другие исследования по изучению этиологии и патогенеза СД (The Nat-

ural History Study of the Development of Type 1 Diabetes и Type 1 Diabetes Genetics Consortium), терапии, направленной на предотвращение развития диабета (Nutritional Intervention to Prevent Diabetes (NIP) Study), и иммунотерапии, направленной на сохранение остаточной секреции инсулина (CTLA-4 Ig (Abatacept) in Recent Onset Diabetes; The Rituximab Study и The MMF/DZB Study).

Таким образом, "Diabetes TrialNet" — серия исследований в направлении патогенеза СД, методов его профилактики и лечения. "Diabetes TrialNet" была основана в США по инициативе рабочей группы по изучению СД (Diabetes Research Working Group (DRWG)), которая в свою очередь была создана Конгрессом как реакция на генеральный отчет Министерства здравоохранения США (General's Report Healthy People 2010). Этот отчет определил лечение СД как цель национального здравоохранения США. "Diabetes TrialNet" объединяет исследования, проводимые в 18 клинических центрах США, Канады, Австралии, Финляндии, Новой Зеландии, Великобритании, Италии и Германии. Исследования проводятся у людей с высокой предрасположенностью к развитию СД, а также у больных с впервые выявленным СД. Все работы осуществляются по двум основным направлениям: изучение факторов риска СД (Natural History Studies), а также лечение, направленное на задержку/предотвращение диабета, и лечение, направленное на защиту интактных  $\beta$ -клеток с целью сохранения имеющейся секреции инсулина (Diabetes Intervention Studies).

Следует отметить результаты других исследований по оценке применения эффективности инсулина с профилактической целью. Целью исследования Intranasal Insulin Trial (INIT-1) являлось изучение побочных эффектов интраназального инсулина, его влияния на разрушение  $\beta$ -клеток, а также исследование процесса иммуномодуляции, происходящего в слизистых оболочках. Было установлено увеличение количества антител и снижение Т-клеточного ответа к инсулину. При этом побочных эффектов и ускорения раз-

рушения  $\beta$ -клеток не обнаружено. Логическим продолжением этой работы является начало исследования INIT-2, в которое планируется включить 16 500 близких родственников больных СД, из них будет отобрано 264 человека, позитивных по 2 и более антителам, с высоким риском развития СД.

#### Антигенспецифичная терапия

##### Исследования, проходящие в настоящее время

INIT-2 является проектом Центра по разработке вакцин от диабета (The Diabetes Vaccine Development Centre — DVDC). DVDC — совместная инициатива правительства Австралии (Национальный Австралийский Совет по исследованиям в области здравоохранения — National Health and Medical Research Council) и Международного фонда исследований юношеского диабета (Juvenile Diabetes Research Foundation International). Миссия DVDC состоит в "ускорении разработки одной или более вакцин, которые должны будут предотвратить или замедлить прогрессирование начала диабета..."

Проект Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP) был запущен в 1994 г. в Финляндии. В этом исследовании новорожденные подвергаются скринингу на повышенный риск развития СД 1-го типа. Дети с высоким риском поступают под наблюдение: в течение первых 2 лет с 3-месячным интервалом и после 2 лет с 6-месячным интервалом. Каждый раз у них исследуют образцы крови на антитела. У детей, позитивных по антителам к островковым клеткам, проводят глюкозотолерантный тест. Эти дети могут участвовать в исследовании по применению интраназального инсулина с целью предотвращения развития СД. В настоящее время в исследование включено более 8500 детей с высоким риском развития СД, более чем у 110 из них клинически манифестировал диабет.

Таблица 5

#### Антигенотерапия после манифестации СД 1-го типа

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершённые исследования</i>					
NBI-6024 (измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю аминокислоту)	Завершена 1-я фаза	—	5 подкожных инъекций 1 раз в 2 нед	Сдвиг в соотношении Тх1/Тх2 в сторону Тх2 на фоне применения NBI-6024	[4]
IBC-VS01 (В-цепь инсулина в сочетании с неполным адьювантом Фрейнда)	Завершена 1-я фаза	Больные СД 1-го типа в возрасте 18—35 лет с длительностью заболевания не более 1 мес, позитивные по титрам IAA, GAD65, или IA2 или позитивные по GAD65 или IA2 через 2 нед после начала инсулинотерапии	Однократное введение в течение 1-го месяца после манифестации СД. Наблюдение в течение 24 мес	—	[2] NCT00057499*
DiaPep277 (иммуногенный пептид р277 из белка теплового шока (Hsp60b остатки 437-460))	Завершена 2-я фаза	30 детей в возрасте 7—14 лет с диагностированным СД 1-го типа в течение 53—116 дней до включения в исследование и уровнем базальной секреции С-пептида более 0,1 нмоль/л	Подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1, 6 и 12-м месяце	Отсутствие эффекта	[29]
DiaPep277	Завершена 2-я фаза	35 пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа и базальной секрецией С-пептида более 0,1 нмоль/л	Подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1 и 6-м месяце	Сохранение уровня секреции С-пептида в течение 6 мес, сдвиг фенотипа от Тх1 к Тх2	[35, 36]
DiaPep277	Завершено в 2006 г.	48 взрослых больных СД 1-го типа	Подкожные инъекции 0,2, 1,0 или 2,5 мг DiaPep277 на 0, 1, 6 и 12 месяце, или 4 инъекции плацебо	Положительный эффект в течение 1 года при дозе 2,5 мг (сохранение секреции С-пептида). Увеличение экспрессии ИЛ-10	[24]

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
DaiPep277	Завершено	50 взрослых в возрасте 16—44 лет и 49 детей в возрасте в возрасте 4—15 лет с впервые выявленным СД 1-го типа	Взрослые: 4 подкожные инъекции 0,2, 1,0 или 2,5 мг. Дети: подкожно 4 инъекции p277 0,2 мг или 1,0 мг	Недостовверное улучшение при дозе 0,2 и 1,0 мг; достоверное отсутствие эффекта при дозе 2,5 мг	[39]
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMYD®)	Завершено в 2005 г.	47 пациентов с LADA диабетом в возрасте 30—70 лет и антителами к GAD	DIAMYD® 4, 20, 100 или 500 мкг подкожно на 1-й и 4-й неделе	Положительный эффект в течение 24 мес при дозе 20 мкг: достоверное увеличение остаточной секреции С-пептида и снижение уровня HbA <sub>1c</sub> , достоверное увеличение стимулированной секреции С-пептида	[1]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMYD®)	Начато в 2004 г. и является продолжением предыдущего исследования	160 пациентов с LADA диабетом в возрасте 30—70 лет с антителами к GAD	Подкожно DIAMYD® 20 мкг	—	NCT00456027*
Человеческий рекомбинантный GAD65 (GAD-Alum)	Планируется	Пациенты с длительностью СД 1-го типа не более 3 мес в возрасте 8—45 лет. Уровень стимулированного С-пептида более 0,2 пмоль/мл с наличием антител к GAD	1-я группа: 3 инъекции 20 мкг GAD-Alum подкожно; 2-я группа: 3 инъекции подкожно, 2 из них 20 мкг с паузой в 4 нед, 3-я инъекция — гидроксид алюминия через 4 нед после 2-й	—	NCT00529399*
ДНК-вакцина, основанная на проинсулине (BHT-3021)	Продолжается	Планируется включить в исследование 72 больных СД 1-го типа в возрасте 18—40 лет с длительностью заболевания менее 5 лет, сохранной остаточной секрецией С-пептида и наличием минимум одного антитела из GAD, IA-2, IAA	Еженедельно, в течение 12 нед	—	NCT00453375*
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMID®)	Продолжается	Дети и подростки в возрасте 10—18 лет с СД 1-го типа, диагностированным в течение 18 мес до включения в исследование, с уровнем С-пептида натощак более 0,1 нмоль/л и антителами к GAD	Подкожно DIAMYD® 20 мкг	—	NCT00435981*
DiaPep277	2002 г. — настоящее время	100 больных LADA диабетом в возрасте 30—65 лет с длительностью СД 1-го типа от 2 мес до 5 лет, положительных по GAD и с уровнем секреции С-пептида 0,30 нмоль/л и выше	На 0, 1 и 3-м месяце и затем каждые 3 мес, всего 8 инъекций. Длительность лечения 1,5 года, затем 6 мес наблюдения	—	NCT00058981*
DiaPep277	2005—2010 гг., 3-я фаза	400 больных СД 1-го типа в возрасте 16—45 лет в течение 3 мес после манифестации СД с уровнем С-пептида 0,22 нмоль/л и выше и наличием минимум одного антитела	1,0 мг подкожно, на 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21-м месяце	—	NCT00615264*
DiaPep277	2008—2112 гг.	Планируется включить в исследование 50 пациентов из предыдущего исследования (NCT00615264), прошедших полный курс лечения DiaPep277 и с сохраненной секрецией С-пептида (0,22 нмоль/л и выше)	1,0 мг подкожно на 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-м месяце	—	NCT00644501*
Вакцина на основе участков HLA	—	—	—	—	<a href="http://www.dvdc.org.au">http://www.dvdc.org.au</a>

Примечание. \* — Идентификатор клинических исследований (<http://www.ClinicalTrials.gov>).

## Антигеннеспецифичная терапия

### Завершенные исследования

Исследователи предпринимали попытки использования с профилактической целью таких "безопасных" иммуномодуляторов, как БЦЖ, никотинамид, кетотифен и др. (см. табл. 4). Было продемонстрировано, что никотинамид предотвращает развитие СД у NOD-мышей [17, 50]. В присутствии никотинамида  $\beta$ -клетки имеют большую устойчивость к токсическим агентам [30], действию макрофагов и их цитокинов [8, 26] и большой регенеративный резерв [51]. В  $\beta$ -клетках грызунов основной целью никотинамида является фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза (ПАРП). Этот фермент может истощать внутриклеточный запас никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>), когда активируется фрагментами поврежденной ДНК в поврежденных  $\beta$ -клетках, для синтеза поли(АДФ-рибозы). Доказательством этому является отсутствие протективного действия никотинамида в островковых клетках с недостатком ПАРП [21].

Вакцинация БЦЖ также снижала частоту развития СД у NOD-мышей [38]. Кроме того имелись спорадические данные о протективном действии этой вакцины по отношению к  $\beta$ -клеткам при введении сразу после манифестации СД [3]. На основании этого было выдвинуто предположение о профилактическом действии БЦЖ на диабет.

Также на основании результатов, полученных в лабораторных условиях на грызунах, исследовали профилактическое действие аглютиновой диеты [22]. Однако в клинических исследованиях на людях с высоким риском развития СД эффективность перечисленных "безопасных" ИТП фактически отсутствовала [7, 14, 19, 23, 28, 34].

Ингибитор Т-клеток циклоспорин также использовали с профилактической целью в минимальной дозировке [9]. На фоне его приема наблюдалась только задержка развития, но не предотвращение СД. Так, в контрольной группе все 9 человек заболели СД в течение 1 года. А в группе, получавшей лечение циклоспорином, 4 человека из 6 заболели СД на 5, 24, 24 и 47-й месяцы, а 2 оставшихся не заболели в течение 47 и 57 мес после начала исследования.

## Антигеннеспецифичная терапия

### Исследования, проходящие в настоящее время

В настоящее время продолжают исследования по использованию с профилактической целью витамина D<sub>3</sub>, гидролизата коровьего молока и докозагексаеновой кислоты (см. табл. 4). Использование витамина D<sub>3</sub> основано на эпидемиологических исследованиях, показавших, что добавление его грудным детям связано с существенным снижением риска развития СД. На моделях NOD-мышей было продемонстрировано повышение риска развития диабета при исключении витамина D<sub>3</sub> из рациона питания и в то же время предотвращение СД использованием 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>. В экспериментах *in vitro* было установлено, что эффект витамина D<sub>3</sub> может быть связан с его воздействием на антигенпрезентацию и активацию Т-клеток.

Докозагексаеновая кислота относится к полиненасыщенным жирным кислотам омега-3, которые являются незаменимыми элементами питания, так как не образуются в организме человека. Омега-3 жирные кислоты конкурируют с омега-6 жирными кислотами. Оба типа полиненасыщенных жирных кислот являются предшественниками серии биологически активных веществ: простагландинов, простагланцинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые участвуют в воспалительных реакциях и влияют на многие физиологические функции организма. При этом простагландины, образующиеся из омега-6 и

омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, являются антагонистами. Простагландины и лейкотриены омега-3 оказывают противоаллергическое, противовоспалительное, противоболевое действие в противоположность продуктам метаболизма арахидоновой кислоты — омега-6. За последнее столетие потребление омега-3 значительно снизилось и в то же время увеличилась заболеваемость СД, особенно среди детей. Было отмечено, что дети, получающие дополнительно омега-3 жирные кислоты, имеют меньший риск развития диабета. На основании этого было высказано предположение о протективном действии омега-3 жирных кислот во время беременности и в неонатальном периоде. Механизм действия может быть связан с противовоспалительным эффектом омега-3 жирных кислот.

Идея исследования TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) основывается на данных, полученных еще в 80-х годах, о меньшем риске диабета среди детей, находившихся на грудном вскармливании. Белки коровьего молока часто являются первыми антигенами, получаемыми с пищей, с которыми сталкивается иммунная система ребенка. Возможно, что она еще недостаточно зрелая и не может адекватно воспринимать пищевые белки, что приводит к цепной реакции с развитием аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. На животных было показано снижение риска развития диабета при переходе на гидролизованное коровье молоко в отличие от необработанного коровьего молока.

### Иммунотерапия после манифестации СД

Иммунотерапия после манифестации СД представляет для исследователей большой интерес. Это связано с более оправданным риском вмешательства в иммунную систему, а также меньшей длительностью иммунотерапии, которая, как правило, не превышает 12–24 мес. Основная цель иммунотерапии в этот период — сохранение собственной секреции инсулина, которая определяется по С-пептиду, и ремиссия диабета.

### Антигенотерапия после манифестации СД

#### Завершенные исследования

Инсулин является ключевым антигеном в аутоиммунном процессе при СД. Введение аутоантигена при различных аутоиммунных заболеваниях может способствовать формированию иммунологической толерантности. Исследования на животных свидетельствуют, что соотношение Т-хелперов 1-го типа (Тх1) к Т-хелперам 2-го типа (Тх2) играет первостепенную роль в патогенезе СД. Было показано, что введение В-цепи инсулина приводит к снижению экспрессии ИФН- $\gamma$  (маркер Тх1) и уменьшению явлений инсулита. Предварительные исследования на NOD-мышках показали уменьшение случаев СД и предотвращение инсулита при введении им В-цепи инсулина изолированно или в сочетании с адьювантом Фрейнда (<http://www.immunetolerance.org/research/autoimmune/trials/orban1.html>).

Адьювант Фрейнда (Freund adjuvant) — один из наиболее распространенных адьювантов. Полный адьювант Фрейнда содержит убитые туберкулезные микобактерии, суспензированные в масляной фазе водной эмульсии. Однако в клинической практике он не применяется ввиду токсичности и аллергенности. Для клинических целей большее распространение получил неполный адьювант Фрейнда, в котором отсутствует микобактериальный компонент. Адьювант Фрейнда является мощным стимулятором неспецифических иммунных реакций, его применением совместно с антигеном может в десятки раз увеличивать величину иммунного ответа на этот антиген.

NBI-6024 — это измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю

аминокислоту, который является эпитопом, распознаваемым Т-хелперами 1-го типа (Тх1), продуцирующими ИФН- $\gamma$ . Иммуномодуляторный эффект у больных с впервые выявленным СД оценивали на лимфоцитах периферической крови. Было установлено, что введение NBI-6024 приводило к достоверному увеличению ИЛ-5 (соответствует фенотипу Тх2) по сравнению с группой больных СД 1-го типа, получавших плацебо. В то же время в группе здоровых обследуемых, получавших NBI-6024, таких изменений не наблюдалось. Результаты первой фазы этого клинического исследования свидетельствуют о сдвиге фенотипа Т-хелперов от 1-го ко 2-му типу на фоне применения NBI-6024. Достоверность выявленных фактов в настоящее время проверяется второй фазой исследования [4].

Результаты клинического применения препарата DiaPep277, синтетического пептидного аналога р277 на основе белка теплового шока (Hsp60), весьма противоречивы. Особенно не очевиден эффект от его использования в педиатрической практике [29]. Белок теплового шока имеет мол. массу 60 кД и является одним из аутоантигенов, участвующих в аутоиммунном поражении поджелудочной железы. Иммуномодуляторный пептид р277, получаемый из белка теплового шока (остатки 437-460), предотвращает разрушение  $\beta$ -клеток и поддерживает собственную секрецию инсулина у NOD-мышей. Механизм действия DiaPep277 в настоящее время не вполне понятен. Hsp60 активирует Т-клетки посредством "Toll-подобного" рецептора (Toll-like receptor), что может приводить к смещению от Тх1 к Тх2 [52].

При использовании DiaPep277 на людях имеются определенные несоответствия в полученных результатах. В исследовании I. Raz и соавт. [35] на 35 взрослых пациентах с впервые выявленным СД 1-го типа (менее 6 мес) и базальной секрецией С-пептида более 0,1 нмоль/л было показано сохранение уровня секреции С-пептида в течение 6 мес по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. При этом р277 вводили подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1 и 6-м месяце. Потребность в инсулине была выше в группе, получавшей плацебо, а уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) достоверно не различался между группами. Также в группе, получавшей р277, отмечался сдвиг фенотипа от Тх1 к Тх2. Схожие, но недостоверные, тенденции были обнаружены и в работе N. Schloot и соавт. [38]. При этом эффект от применения р277 в дозе 2,5 мг достоверно отсутствовал. В противоположность V. Niinmaa и соавт. [24] был показан положительный эффект в течение 1 года только при дозе 2,5 мг.

У детей эффект от применения р277 отсутствовал. В работе [29] под наблюдением находилось 30 детей в возрасте 7—14 лет, с диагностированным СД 1-го типа в течение 53—116 дней до включения в исследование и уровнем базальной секреции С-пептида более 0,1 нмоль/л, часть из которых получала р277, а часть — плацебо. В результате в обеих группах произошло снижение секреции уровня С-пептида. Достоверных различий в дозе инсулина и уровне HbA<sub>1c</sub> между группами не наблюдалось. Таким образом, сохраняющиеся противоречия в эффективности применения р277 требуют проведения новых, более массовых исследований, начало которых не заставило себя долго ждать [29, 35].

Diamyd™ является изоформой рекомбинантной человеческой глутаматдекарбоксилазы GAD65. Создание подобных препаратов — новое и достаточно перспективное направление. Эндогенная GAD65 экспрессируется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и является одним из основных аутоантигенов при СД 1-го типа. Diamyd должен способствовать созданию иммунной толерантности, для замедления или полного предотвращения аутоиммунного процесса в поджелудочной железе больных СД 1-го типа. Это происходит

посредством индукции пролиферации GAD65-специфичных регуляторных Т-клеток. Завершенное в 2005 г. в Швеции исследование Diamyd [1] показало положительный эффект от его применения в дозе 20 мкг у больных LADA диабетом. Через 24 мес после начала терапии у них достоверно увеличивалась остаточная секреция С-пептида, снижался уровень HbA<sub>1c</sub>. Стимулированная секреция С-пептида также увеличивалась, однако не достоверно. В группе контроля наблюдалась обратная картина: повышение уровня HbA<sub>1c</sub> и снижение секреции инсулина. Поскольку не было установлено никаких осложнений, запущены еще 2 клинических исследования по препарату Diamyd, которые проходят в настоящее время в Швеции. Первое исследование проводится на большей группе пациентов с диабетом LADA, второе — на пациентах с впервые выявленным СД 1-го типа (см. табл. 5).

## Антигенотерапия после манифестации СД

### Исследования, проходящие в настоящее время

Помимо новых исследований по уже описанным ИТП, таким как GAD65, DiaPep277, начата работа по изучению ДНК-вакцины, основанной на проинсулине (ВНТ-3021), разработанной Bayhill Therapeutics на базе технологии ВНТ-DNA™. Кроме общих изменений ДНК-плазмиды, компания добавляет иммуноингибирующую последовательность ВНТ-DNA с целью активировать толерантность и удаляет иммуностимуляторные последовательности, которые активируют иммунную систему. Таким образом при введении плазмиды она захватывается дендритными клетками, которые затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В дендритных клетках происходит экспрессия модифицированных аутоантигенов, которые затем презентуются на поверхности этих клеток. Только Т-клетки, способные распознать аутоантигены, подвергаются их воздействию, что приводит к анэргезии ДК или индукции толерантности специфических Т-клеток. В отсутствие функционирующих Т-клеток синтез антител производится не будет.

Данный метод обещает быть наиболее перспективным в своем направлении. На животных моделях он показал свою эффективность при всех использованных дозах, предотвращая развитие СД. Результаты были лучше даже по сравнению с применением Анти-CD3 МКАТ. После получения многообещающих положительных результатов на NOD-мышях недавно было начато клиническое исследование на людях. К настоящему моменту исследования 9 человек рандомизированы в группу, получающую ВНТ-3021 в дозе 1 мг. Побочных эффектов пока не выявлено. Предварительные результаты свидетельствуют о быстром снижении титра IAA примерно на 50% в ответ на введение ВНТ-3021. В группе, получающей плацебо, титры IAA остаются без изменений. Данные по аутоиммунным Т-клеткам находятся в стадии обработки.

Вакцина на основе участков HLA, так же как и исследование INIT-2, является проектом DVDC. Идея разработанной вакцины от СД основана на принципе применения небольших пептидных фрагментов HLA для создания иммунологической толерантности к клеткам, несущим на своей поверхности такие же пептидные последовательности. В экспериментах на животных моделях были показаны хорошие результаты применения такой вакцины. Исследование, проводимое DVDC в настоящее время, является первым шагом в проверке этой гипотезы на людях, и в первую очередь оно должно показать безопасность применения HLA-фрагментов.

Результаты применения антигенотерапии после манифестации СД пока еще не вполне объяснимы и понят-

ны. Большинство клинических исследований в этом направлении были начаты сравнительно недавно, слишком рано судить об эффективности этих методов для лечения СД. Большую надежду может подавать перспектива применения этих методов в комбинации с другими.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agardh C. D., Cilio C. M., Lethagen A. et al. // *J. Diabet. Compl.* — 2005. — Vol. 9. — P. 238–246.
2. Akerblom H. K., Virtanen S. M., Ilonen J. et al. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 829–837.
3. Allen H. F., Klingensmith G. J., Jensen P. et al. // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1703–1707.
4. Alleva D. G., Maki R. A., Putnam A. L. et al. // *Scand. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 63. — P. 59–69.
5. Atkinson M. A., Leiter E. H. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 601–604.
6. Atkinson M. A. // *ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture*. — 2004. — Vol. 54. — P. 1253–1263.
7. Bohmer K. P., Kolb H., Kuglin B. et al. // *Diabetes Care*. — 1994. — Vol. 17. — P. 138–141.
8. Buscema M., Vinci C., Gatta C. et al. // *Metabolism*. — 1992. — Vol. 41. — P. 296–300.
9. Carel J. C., Boitard C., Eisenbarth G. et al. // *J. Autoimmun.* — 1996. — Vol. 9. — P. 739–745.
10. Carrascomarin E., Shimizu J., Kanagawa O., Unanue E. R. // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 450–458.
11. Chatenoud L., Primo J., Bach J. F. // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 58, N 6. — P. 2947–2954.
12. Chatenoud L. // *Curr. Dir. Autoimmun.* — Basel, 2001. — Vol. 4. — P. 333–350.
13. Corper A. L., Stratmann T., Apostolopoulos V. et al. // *Science*. — 2000. — Vol. 288. — P. 505–511.
14. Dahlquist G., Gothefors L. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38. — P. 873–874.
15. DPT-1 Diabetes Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 17685–1691.
16. Elias D., Cohen I. R. // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 704–706.
17. Elliott R. B., Pilcher C. C., Stewart A. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 696. — P. 333–341.
18. Fuchtenbusch M., Rabl W., Grassl B. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41. — P. 536–541.
19. Gale E. A., Bingley P. J., Emmett C. L., Collier T. // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 925–931.
20. Harrison L. C., Honeyman M. C., Steele C. E. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2348–2355.
21. Heller B., Wang Z.-Q., Wagner E. F. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 270. — P. 11176–11180.
22. Hummel M., Bonifacio E., Naserke H. E., Ziegler A. G. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 1111–1116.
23. Huppmann M., Baumgarten A., Ziegler A. G., Bonifacio E. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 204–206.
24. Huurman V. A., Decochez K., Mathieu C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 269–275.
25. Keller R. J., Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // *Lancet*. — 1993. — Vol. 341. — P. 927–928.
26. Kolb H., Burkart V., Appels B. et al. // *J. Autoimmun.* — 1990. — Vol. 3. — P. 117–120.
27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D. et al. // *Cell*. — 1993. — Vol. 75. — P. 263–274.
28. Lampeter E. F., Klinghammer A., Scherbaum W. A. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47. — P. 980–984.
29. Lazar L., Ofan R., Weintrob N. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2006. — Publ. online: 24 November 2006 DOI: 10.1002/dmrr.711
30. Lazarow A., Liambies J., Tausch A. J. // *J. Lab. Clin. Med.* — 1997. — Vol. 38. — P. 249–258.
31. Lund T. et al. // *Nature*. — 1990. — Vol. 345. — P. 727–729.
32. Maki T., Ichikawa T., Blanco R., Porter J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89. — P. 3434–3438.
33. Miyazaki T. et al. // *Nature*. — 1990. — Vol. 345. — P. 722–724.
34. Parent M. E., Siemiatycki J., Menzies R. et al. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 767–772.
35. Raz I., Elias D., Avron A. et al. // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1749–1753.
36. Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1079. — P. 340–344.
37. Reich E. P., Sherwin R. S., Kanagawa O., Janeway C. A. J. // *Nature*. — 1989. — Vol. 341. — P. 326–328.
38. Sadelain M. W., Qin H. Y., Lauzon J., Singh B. // *Diabetes*. — 1990. — Vol. 39. — P. 583–589.
39. Schloot N. C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 276–285.
40. Schmidt D., Verdaguer J., Averill N., Santamaria P. // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 186. — P. 1059–1075.
41. Shull M. M., Ormsby I., Kier A. B. et al. // *Nature*. — 1992. — Vol. 359. — P. 693–699.
42. Singer S. M., Tisch R., Yang X. D., McDevitt H. O. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 9566–9570.
43. Singer S. M. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47. — P. 1570–1577.
44. Skyler J. S., Krischer J. P., Wolfsdorf J. et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1068–1076.
45. Slattery R. M. et al. // *Nature*. — 1990. — Vol. 345. — P. 724–726.
46. Staeva-Vieira T., Peakman M., von Herrath M. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 148. — P. 17–31.
47. Tang Q. et al. // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 83–92.
48. Todd J. A., Acha-Orbea H., Bell J. I. et al. // *Science*. — 1988. — Vol. 240. — P. 1003–1009.
49. Uehira M. et al. // *Int. Immunol.* — 1989. — Vol. 1. — P. 209–213.
50. Yamada K., Nonaka K., Hanafusa T. et al. // *Diabetes*. — 1982. — Vol. 31. — P. 749–753.
51. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K. et al. // *Diabetes*. — 1984. — Vol. 33. — P. 401–404.
52. Zanin-Zhorov A. et al. // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1567–1569.

Поступила 10.11.08