

♦ ОБЗОРЫ

© Ю. М. КОЛЕСНИК, М. А. ОРЛОВСКИЙ, 2004

УДК 612.349.7+616.379-008.64-092.48

Ю. М. Колесник, М. А. Орловский

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ОСТРОВКИ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ, ФИЗИОЛОГИИ И ПРОЦЕССОВ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Ю. М. Колесник) Запорожского государственного медицинского университета

1. Современные взгляды на развитие, строение и функцию панкреатических островков

У крыс уже на 12-й день эмбрионального развития в поджелудочной железе обнаруживаются небольшие кластеры эндокринных клеток, в которых выявляются инсулин, глюкагон, нейропептид YY (НYY) и панкреатический амилоидный полипептид (амилин) [51], синтезирующиеся на этой стадии вместе. Эндокринные клетки панкреатических островков крысы возникают на 2-й неделе эмбрионального развития в результате метоплазии эпителия протоков поджелудочной железы через ряд промежуточных этапов [51]. Первоначально они начинают синтезировать ряд белков, ответственных за регуляцию синтеза инсулина, глюкагона, соматостатина. Среди этих белков следует выделить PDX-1, активирующий синтез клеткой инсулина [28]. На 16-й день происходит разделение клеток на глюкагон- и инсулинсинтезирующие (пре- α - и пре- β -клетки соответственно). В пре- α -клетках совместно с глюкагоном продолжает синтезироваться НYY, а в пре- β -клетках его синтез прекращается, но начинается экспрессия гена нейропептида Y (НПY) и усиливается синтез амилина [51]. Этот процесс сопровождается погружением пре- β -клеток внутрь формирующегося островка, окончательно завершающимся на 18-й день внутриутробного развития. Синтез панкреатического полипептида активируется непосредственно перед рождением в отдельной популяции β -клеток, которые постепенно трансформируются в PP-клетки.

В течение своего периода эмбрионального развития β -клетки синтезируют инсулиноподобные факторы роста I и II (ИФР-I, ИФР-II) [34, 36], которые оказывают аутокринное митогенное действие, потенцируемое гормоном роста и плацентарным лактогеном II [39, 54]. Непосредственно после рождения в островках резко снижается продукция ИФР, что приводит к массовому апоптозу β -клеток [36]. После этого состав островка обновляется за счет пролиферации сохранившихся β -клеток [36]. Роль подобной смены клеточных поколений в формировании зрелых островков еще недостаточно ясна.

Количество β -клеток в островке в норме в постэмбриональном периоде зависит от баланса их новообразования и апоптоза, который прежде всего определяется уровнем гликемии [13]. Новообразование β -клеток в основном происходит вследствие

активации деления в уже дифференцированных β -клетках [54] и (или) дифференцировки из гипотетических, в норме неделящихся стволовых клеток островков [54]. Показано, что в островках не существует пула как постоянно делящихся клеток, так и клеток в необратимой фазе [17]. Гипергликемия оказывает на β -клетки митогенное действие [67], активируя протеинкиназу C и увеличивая уровень в них цАМФ. Помимо гипергликемии, деление β -клеток может активироваться рядом пептидов: гормоном роста [39], ИФР-I и ИФР-II [34], плацентарным лактогеном [39] и пролактином [17].

При ряде условий, например при сахарном диабете, кроме двух описанных классических путей, может происходить новообразование β - и α -клеток путем метоплазии клеток протоков и δ -клеток за счет активации экспрессии белка-регулятора PDX-1 [28].

Сформированные островки Лангерганса состоят из эндокриноцитов энтодермального происхождения, кровеносных капилляров, симпатических терминалей, эфферентов и афферентов блуждающего нерва, нейронов, глиальных клеток и резидентных тканевых макрофагов [25, 42, 74].

R. Orci и R. Unger [55] показали, что центр островка занимают β -клетки, по периферии располагаются α -клетки, а между этими слоями находятся δ -клетки. α - и δ -клетки входят в центральные области островка по ходу капилляров, образуя дольки, в которых они остаются внешними по отношению к β -клеткам. Кроме того, существуют особые гетероклеточные регионы, в которых все типы клеток располагаются смешанно. Предполагается, что эти регионы функционируют в роли пейсмекеров активности всех островковых клеток, поэтому в современных моделях функционирования островков Лангерганса им отводится ведущая роль [41]. При развитии сахарного диабета типа 1 эти области поражаются в первую очередь, приводя к нарушению межклеточных взаимоотношений в островках, играющих важную роль в процессах регуляции синтеза и секреции островковых гормонов.

β -Клетки, помимо секреции инсулина, C-пептида и незначительного количества проинсулина, продуцируют ГАМК [46], которая образуется с помощью глутаминовой декарбоксилазы [41] и является ингибитором секреции глюкагона α -клетками [46]. Антитела к этому ферменту одними из первых появляются в крови у больных на начальных стадиях сахарного диабета [78].

α -Клетки секретируют глюкагон, а также небольшие количества его предшественника — прогормона глицентина [7]. Совместно с глюкагоном в α -клетках образуется панкреастатин, являющийся ингибитором секреции инсулина [76].

В последние годы показано, что в эндокринных островках синтезируется ряд нейропептидов. Некоторые из них образуются в специфических типах клеток (РР-клетки, образующие панкреатический полипептид), другие могут продуцироваться совместно с классическими гормонами в α -, β - и δ -клетках. Среди них выделяются амилин, а также НУУ и НПУ, которые относятся к семейству панкреатического полипептида. НУУ широко представлен в островках и синтезируется практически всеми типами клеток [42]. НПУ в норме мало синтезируется в зрелых островках Лангерганса, где его основными продуцентами являются δ - и РР-клетки [53]. Однако под влиянием глюкокортикоидов в островках резко увеличивается его продукция, в основном за счет активации синтеза пептида в β -клетках [53].

Амилин — полипептид, продуцируемый β -клетками [22] и в значительно меньшей степени δ -клетками [51]. В β -клетках амилин локализуется и секретируется совместно с инсулином в ответ на пищевые стимулы [66]. Основными эффектами этого пептида является подавление продукции инсулина, снижение аргининстимулированной секреции глюкагона [66] и формирование инсулинорезистентности в мышечной, но не в жировой ткани [22, 66]. Недавно получены свидетельства в пользу анорексического действия амилина [66].

Амилин может оказывать токсическое действие на пролиферирующие β -клетки, вызывая в них апоптоз. Его гиперпродукция в трансгенных линиях мышей приводит к возникновению сахарного диабета [38]. Однако инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) не приводит к формированию амилоида в островках и сопровождается пониженной продукцией амилина в результате деструкции β -клеток [19].

Широко представленный в фетальных инсулинсинтезирующих клетках ИФР-II в зрелых островках синтезируется только в δ -клетках, в то время как β - и α -клетки лишь его связывают, но не секретируют [34].

В небольших количествах в островках продуцируется холецистокинин (ХЦК), кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) [60] и некоторые другие пептиды, в том числе и упомянутый выше НПУ. Они участвуют в регуляции секреции классических островковых гормонов и могут активировать капсаицинчувствительные афферентные волокна блуждающего нерва [18].

В островках обнаружены единичные нейроны, содержащие НПУ [58] и нейрональную форму синтазы NO [44]. Предполагается, что продукция NO в норме участвует в регуляции кровотока в островках [44]. Т. Uchida и Т. Endo в 1989 г. доказали факт наличия в островках глиальных клеток небольших размеров, которые покрывают α -клетки [74].

Островки Лангерганса получают комплексную иннервацию, включающую в себя афференты и холинергические эфференты блуждающего нерва, а

также немиелинизированные норадренергические эфференты симпатической нервной системы [42]. В симпатических терминалах совместно с норадреналином содержится НПУ [42], а в парасимпатических наряду с ацетилхолином находится вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) [42, 57]. Помимо этих двух пептидов, в нервных тканях островков обнаружены КГРП, ХЦК, вещество Р, галанин и окситоцин [29, 47, 60]. Это свидетельствует о сложной, комплексной регуляции эндокринной функции поджелудочной железы, так как полноценный секреторный ответ β -клеток может быть получен только при правильной последовательности воздействия различных групп внеклеточных сигналов [64].

Нервные волокна избирательно контактируют с определенными типами клеток [60]. Так, ВИП-содержащие парасимпатические терминалы окружающей группы β -клеток по периферии [57], а симпатические терминалы (определяемые по наличию тирозиновой гидроксилазы) находятся как снаружи, так и в глубине инсулиниммунопозитивных областей [29], где они могут образовывать тесные контакты с β -клетками [31]. Окситоцинсодержащие нервные окончания контактируют исключительно с β -клетками [47]. Нервные волокна, иммунореактивные к КГРП, веществу Р и галанину, в островках находятся чаще в инсулиниммунонегативных областях, однако среди β -клеток также встречаются единичные терминалы, содержащие данные пептиды [29].

Одним из важнейших регуляторов секреторной активности эндокринной части поджелудочной железы является блуждающий нерв (БН). Согласно Н. Berthoud и соавт. [14], островки получают эфферентные проекции из дорсального моторного ядра БН. Эфференты БН в островках отвечают за цефалическую фазу секреции инсулина за счет сенситизации β -клеток ацетилхолином и ХЦК [79].

Афференты БН в поджелудочной железе содержат рецепторы к ХЦК типа А (ХЦК-АР) [18] и рецепторы к интерлейкину-1 (ИЛ-1) [15]. Эти волокна поступают в медиальное ядро ЯСТ, а также в дорсальную и вентральную части ретикулярной формации, area postrema и ядро шва [14], что свидетельствует о вовлечении в ответ на изменение состояния островковых клеток широкого круга структур мозга и подчеркивает важность ЦНС в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы.

В норме в островках Лангерганса, как и в других тканях организма, присутствует небольшое количество резидентных макрофагов [25], которые являются покоящимися клетками и не участвуют в синтезе цитокинов. Однако, повреждение β -клеток вирусами, токсичными веществами типа стрептозотина и аллоксана приводит к активации макрофагов и запуску иммунных реакций [25].

Центральная часть островков обильно снабжена сильно фенестрированными капиллярами, которые образуют густую сеть синусов, что и определяет быстроту реакции островков на метаболические сигналы (глюкозы, аминокислоты) [1], которые в свою очередь способны усиливать кровоток в островках, действуя через центральные, кишечные и

печеночные глюкоресепторы и БН. Кровоток в островках регулируется независимо от кровотока в экзокринной части поджелудочной железы, и его величина определяется комплексным действием нейропептидов, локально секретируемых медиаторов нервной системы (преимущественно норадреналина), NO и тканевой ренин-ангиотензиновой системы [70].

Основными стимуляторами синтеза инсулина являются глюкоза, манноза и лейцин [7]. Регуляция синтеза гормонов осуществляется при участии внутриклеточного Ca^{2+} , который опосредует свое действие через белок-регулятор экспрессии STAT-5, непосредственно активирующий ген препроинсулина [54]. Другой точкой приложения действия регуляторов синтеза инсулина является активация трансляции существующей в цитозоле мРНК на рибосомах, что не требует усиления транскрипции генов [37]. За счет этого механизма осуществляется вторая фаза секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, которая приходится на 20–60-ю минуту [37].

Ингибирующее действие на синтез инсулина хорошо изучено на примере глюкокортикоидов, которые, укорачивая время жизни препроинсулиновой мРНК [59], тем самым снижают продукцию инсулина в β -клетках.

Питательные вещества (глюкоза и аминокислоты), поступающие в β -клетки, в результате своего окисления увеличивают внутриклеточную концентрацию НАДН₂, тем самым активируя дыхательную цепь в митохондриях и увеличивая отношение АТФ/АДФ [40]. На β -клетках присутствуют АТФ-чувствительные K^+ -каналы, закрывающиеся в условиях увеличения концентрации АТФ, что приводит к деполяризации клетки и открытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов L-типа [40]. Приток кальция внутрь клетки активирует ключевой фермент в секреции инсулина — кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaM-ПК II) [12]. Этот фермент фосфорилирует ряд белков цитоскелета, что приводит к экзоцитозу секреторных гранул [12].

Минимальная концентрация глюкозы, способная вызывать секреторный ответ β -клеток в отсутствие других стимулов, составляет 8–10 ммоль/л [64]. Однако в нормальных условиях β -клетки практически всегда подвержены действию широкого спектра просекреторных гормонов, которые снижают установочную точку к глюкозе. Среди них следует выделить ацетилхолин, ХЦК, гастринингибирующий пептид (ГИП), глюкагонподобный пептид-1 (ГПП-1), окситоцин и вазопрессин [42, 49, 64, 79]. Они играют большую роль в цефалической фазе секреции инсулина в ответ на прием пищи еще до поступления глюкозы в кровь и частично обуславливают феномен инкретина [42, 79]. Этот феномен заключается в усиленной продукции инсулина в ответ на оральную нагрузку глюкозой по сравнению с внутривенным введением эквивалентных количеств глюкозы.

Гормоны — активаторы секреции инсулина по механизму действия можно разделить на 2 класса: 1) действующие через активацию гидролиза фос-

фатидилинозитолов (ацетилхолин и ХЦК) [64]; 2) стимулирующие аденилатциклазу (ГИП, ГПП-1) [49, 64].

Оба класса гормонов синергично усиливают секрецию инсулина при гликемии выше 4,0 ммоль/л, практически не действуя при более низких концентрациях глюкозы [12, 64, 79]. Стимуляция M_1 -холино- и ХЦК-В-рецепторов β -клеток вызывает G-белкопосредованную активацию фосфолипазы C (ФЛ-С) [12], которая расщепляет мембранные фосфолипиды на два вторичных посредника — инозитолтрифосфат (InsP_3) и диацилглицерол.

InsP_3 открывает на мембранах эндоплазматической сети и митохондрий кальциевые каналы [79], вызывая увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [10]. Диацилглицерол активирует протеинкиназу C (ПК-С) [10], которая, как и CaM-ПК II, фосфорилирует белки цитозоля и вызывает экзоцитоз секреторных гранул.

Ряд других гормонов, к которым относятся пролактин [17], гормон роста [8], ВИП [42], вазопрессин и окситоцин [23], ТТГ и опиоидные пептиды [8] также способны стимулировать секрецию инсулина при непосредственном действии на β -клетки. Механизмы реализации их эффектов еще недостаточно изучены, но, по всей видимости, они так или иначе связаны с Ca^{2+} - или цАМФ-зависимой активацией протеинкиназ и фосфорилированием белков цитоскелета.

К гормонам — ингибиторам секреции — относятся норадреналин и НПУ, которые через β_2 -адренорецепторы и Y_1 -рецепторы соответственно подавляют глюкозозывязанную секрецию инсулина β -клетками [31, 42], не вызывая при этом изменений в базальном уровне секреции.

В последнее время большое внимание уделяется недавно открытому регулятору пищевого поведения — лептину, который синтезируется в адипоцитах [27]. Лептин является сигналом отрицательной обратной связи из жировой ткани в поджелудочную железу, формируя, таким образом, по мнению Н. Fehmann и соавт. [27], адипозинсулярную ось. Эффект лептина реализуется через ингибирование увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ [10] и Ca^{2+} [27]. Инсулин также способен оказывать аутокринное ингибиторное влияние на свою секрецию через собственные рецепторы на β -клетках, усиливая захват Ca^{2+} эндоплазматической сетью [77].

На основании перечисленных данных Н. Rasmussen и соавт. [64] предложили модель регуляции секреции инсулина в физиологических условиях. Согласно их предположению, секреция инсулина протекает в 3 фазы: цефалическую, раннюю кишечную и позднюю кишечную. Основным событием, происходящим в первые 2 фазы, является перенос ПК-С на мембрану в Ca^{2+} -чувствительной конформации, что не сопровождается увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Согласно W. Zawaleh и соавт. [79], за цефалическую фазу отвечает ацетилхолин, высвобождающийся из окончаний БН в островках Лангерганса. В поздней кишечной фазе происходит глюкозостимулированное повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и как следст-

вие активация СаМ-ПК II и ПК-С, что и приводит к секреции инсулина.

Клетки островков образуют между собой 3 типа коммуникаций: десмосомы, плотные и щелевидные контакты [7]. С помощью последних формируется функциональный синцитий островка: электрическое возбуждение одних клеток легко передается другим, позволяя островку реагировать как единому целому (концепция островков — мини-орган) [7]. Кроме того, синтезируемые эндокриocyтами гормоны способны действовать паракринно и аутокринно, усиливая интеграцию островковых клеток.

Основываясь на взаимном ингибирующем действии ГАМК и панкреастатина, секретируемых с инсулином и глюкагоном, а также на наличии щелевых контактов между клетками, J. Koeslag и P. Saunders [41] в 1997 г. предложили математическую модель "Daisyworld" ("мир черных и белых маргариток"), расширяющую и дополняющую классическую концепцию островков — мини-орган. Согласно этой модели синцитий (α - β)-клеток могут продуцировать либо инсулин, либо глюкагон. За счет паракринного действия ГАМК и панкреастатина эти синцитии играют роль "водителей ритма" внутри островка. В эугликемическом состоянии вероятность продукции синцитием инсулина и глюкагона равны. При потреблении пищи или введении глюкозы происходит усиление секреции инсулина с ГАМК и как следствие снижение секреции глюкагона. Гипогликемия оказывает прямо противоположное действие, растормаживая α -клетки и тормозя β -клетки. Таким образом, эта модель более глубоко описывает регуляцию синтеза гормонов в островках, однако она не является полной, так как не учитывает влияние ЦНС и других типов гормон-продуцирующих клеток островков.

2. Механизмы деструкции панкреатических островков при сахарном диабете типа 1

Известно, что морфологическим субстратом ИЗСД является воспаление, локализующееся в островке Лангерганса, приводящее к деструкции β -клеток и дисфункции остальных клеточных типов. Это воспаление имеет аутоиммунный характер (аутоиммунный инсулит АИ) и вызывает гибель β -клеток, преимущественно путем апоптоза [50, 69].

Большую роль в изучении патогенеза АИ сыграли различные модели ИЗСД. Одной из наиболее распространенных моделей является линия мышей NOD (Non-Obese Diabetic mice — диабетические мыши без ожирения) [32]. У мышей этой линии спонтанно развивается аутоиммунный диабет, имеющий очень много сходных иммунологических черт с ИЗСД у человека [72]. К преимуществам исследований на линии NOD относятся возможность блокады цитокинов специфическими антителами и изучение последующих изменений в развитии и течении заболевания [61]. Именно таким методом получены многие данные о роли отдельных цитокинов (ИЛ, фактора некроза опухолей — ФНО, интерферона- γ — ИФ- γ) в патогенезе АИ [20].

Другим широко используемым методом изучения АИ является аллотрансплантация островков Лангерганса между различными генетическими линиями, содержащими дефект того или иного гена (белков гистосовместимости — ГКГС, цитокинов и др.) с последующим изучением реакций отторжения [69]. Помимо перечисленных моделей, в исследованиях используются классические стрепто-зоотиновые и аллоксановые модели диабета, сходные с ИЗСД человека.

С помощью этих моделей в настоящее время показано, что при ИЗСД происходят изменения как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета.

Основными типами антител, выявляемых при ИЗСД в крови пациентов, являются антитела к цитоплазматическим компонентам β -клеток — ИСА (например, к глутаминовой декарбоксилазе [78]). Эти антитела появляются задолго до клинических проявлений диабета и позволяют проводить его раннюю диагностику [2]. Хотя их роль в развитии сахарного диабета остается не до конца выясненной, в дальнейшем прогрессировании заболевания они, по всей видимости, не играют решающей роли [16]. Об этом свидетельствует ряд данных.

1. Не все обнаруживаемые антитела являются β -цитотропными, часть из них действует на другие островковые клетки [33]. Это не позволяет объяснить избирательное прогрессирование деструкции β -клеток при сохранении и даже пролиферации остальных клеточных типов.

2. Число циркулирующих В-лимфоцитов, коммитированных к синтезу противоостровковых антител, у пациентов с ИЗСД очень мало [52].

3. При развитии диабета частота выявления противоостровковых антител снижается от 80% (для недавно заболевших людей) до 50% и ниже (у лиц с длительным течением заболевания) [78].

Вместе с тем аутоантитела играют важную роль в возникновении осложнений сахарного диабета. Так, при автономной диабетической полинейропатии выявляются аутоантитела к компонентам нервных волокон, что, по-видимому, и является ее причиной [63]. Они также могут играть роль в нарушении функции β -клеток вследствие повреждения нервного аппарата самих островков. При этом снимается сенситизирующее действие ацетилхолина и других нейропептидов, высвобождающихся из окончаний БН, что приводит к нарушению синтеза и секреции инсулина [42].

Недостаточно изученным является тот факт, что при диабете увеличивается количество CD5⁺-В-лимфоцитов [52], на которые не действуют классические механизмы уничтожения аутореактивных клеток [9].

Инфильтрированные вследствие развития АИ островки Лангерганса содержат в порядке убывания их количества следующие типы иммунокомпетентных клеток: T₈-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты), резидентные островковые макрофаги, T₄-лимфоциты (хелперы типа 1) и T₄-2-лимфоциты (хелперы типа 2) [32, 50]. T₄-1-лимфоциты отличаются от T₄-2-лимфоцитов способностью продуцировать ИФ- γ , который стимулирует реак-

ции клеточного иммунитета и подавляет гуморальный иммунитет [9].

Т-лимфоциты играют важную роль в инициации и дальнейшем развитии аутоиммунного процесса, приводящего к уничтожению инсулинсинтезирующих клеток островков [72]. При этом основная роль принадлежит T_8 -лимфоцитам (цитотоксическим), в то время как T_4 -лимфоциты (особенно типа 2) имеют второстепенное значение [32]. Цитотоксические реакции развиваются на фоне АИ и протекают при участии антигенпредставляющих клеток (АПК), функции которых при ИЗСД выполняют не только макрофаги [80], но и эндотелий сосудов [9], экзокринные клетки ацинусов [56] и T_4 -лимфоциты [9]. Т-клетки играют большую роль в формировании диабета, что показали В. Voigtard и соавт., которые с помощью тимэктомии и введения антител к CD4 защищали мышей линии NOD от развития диабета [16].

Начальное повреждение β -клеток прежде всего уменьшает количество транспортеров глюкозы GLUT-2 на их плазматической мембране [21]. Это снижает чувствительность β -клеток к глюкозе и приводит к уменьшению продукции инсулина еще до начала процесса деструкции [21]. Кроме того, высвобождающиеся при повреждении внутриклеточные ферменты и биологически активные вещества (продукты перекисного окисления липидов — ПОЛ), активируют резидентные макрофаги островков [11] и привлекают мононуклеары из кровотока [25]. При этом макрофаги, изначально предназначенные для очищающей функции [25], начинают синтезировать ряд цитокинов, обуславливающих все последующее развитие АИ [11, 62]. Основными из этих цитокинов являются ИЛ-1 β и ФНО α [65]. Помимо цитокинов, макрофаги начинают в больших количествах синтезировать НПУ [26], который, действуя аутокринно, усиливает продукцию ФНО α и ИЛ-1 β [35], а также подавляет синтез и секрецию инсулина [49].

Важная роль ФНО α в индукции диабета подтверждается опытами с блокадой этого фактора антителами у мышей линии NOD, что защищает их от развития ИЗСД [20]. ФНО α действует на афферентные волокна БН, опосредуя таким образом ряд центральных эффектов, выражающихся в изменении активности нейронов структур, имеющих отношение к регуляции потребления пищи и энергетического баланса [18]. Кроме того, ФНО α способен аутокринно влиять на макрофаги, потенцируя их активацию и усиливая синтез NO и ИЛ-1 β [11].

ИЛ-1 β уже непосредственно влияет на β -клетки, на которых экспрессирован первый тип его рецепторов [65]. Эффекты ИЛ-1 β можно разделить на цитозольные (связанные с изменением активности ферментов цитозоля) и ядерные (связанные с изменением экспрессии генов). К цитозольным эффектам относятся активация синтеза простагландинов [43], усиление ПОЛ в митохондриях β -клеток [62]; подавление глюкозостимулированной секреции инсулина [24].

Нарушение секреции инсулина в ответ на гипергликемию, по всей видимости, является следствием ингибирования митохондриальных ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и обра-

зовании из нее стимуляторов секреции инсулина, таких как ацетил-КоА и интермедиаты цикла Кребса [24]. Однако этот эффект не является специфичным, так как он характерен и для других β -токсичных веществ (стрептозотозин, активные кислородные радикалы — АКР) [25].

Ядерные эффекты ИЛ-1 β опосредуются путем переноса фактора транскрипции NF- κ B из цитозоля в ядро. Этот фактор ответствен за реализацию большинства эффектов цитокинов, связанных с изменением активности генов [9, 43]. Его действие можно описать следующим образом.

1. ИЛ-1 β стимулирует экспрессию индуцируемой формы фермента синтазы NO [11], синтезирующей NO, который совместно с NO, продуцируемым макрофагами, подавляет секрецию инсулина [43], расширяет капилляры и вызывает активацию ПОЛ [48]. Однако в отсутствие ИФ- γ синтез NO еще недостаточно велик для оказания выраженного действия [69].

2. ИЛ-1 β вызывает усиление синтеза белка Fas [61, 69]. Этот белок относится к суперсемейству рецепторов ФНО и способен при действии особого лиганда (FasL) запускать цепь внутриклеточных реакций, приводящих к апоптозу. Поскольку β -клетки в норме экспрессируют FasL [45], то одного ИЛ-1 β достаточно для активации апоптоза даже в отсутствие действия остальных факторов [65].

3. ИЛ-1 β индуцирует начало синтеза рецепторов к ФНО α типа 1 (ФНО1R) на β -клетках, что делает их чувствительными к действию цитокина ФНО α [9].

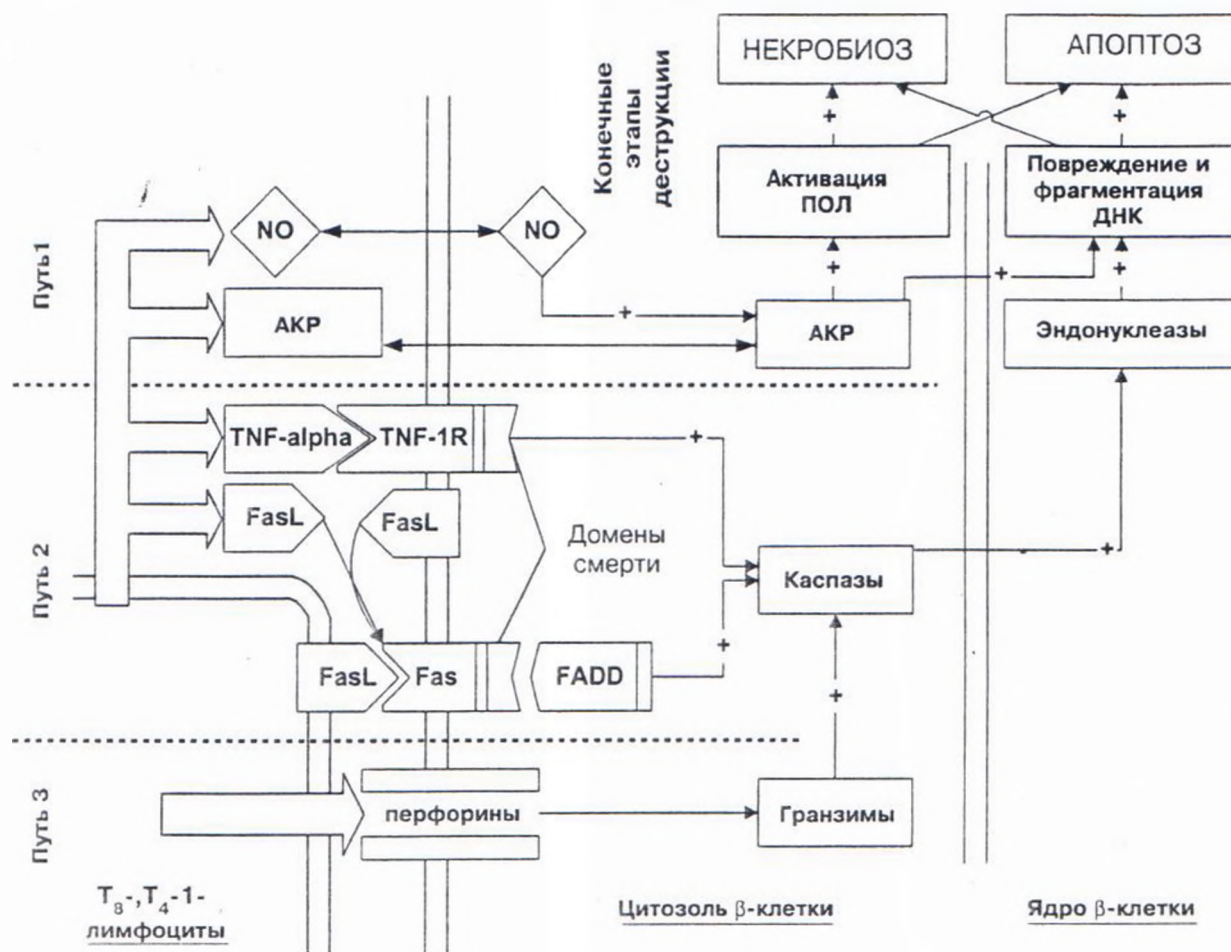
Перечисленные влияния ИЛ-1 β на β -клетки потенцируются в условиях гипергликемии [25, 69].

Помимо непосредственного действия на β -клетки, ИЛ-1 β вызывает также трансформацию клеток эндотелия сосудов. При этом они начинают секретировать простагландины и тромбоксаны [43]. На поверхности эндотелиальных клеток увеличивается количество белков адгезии — селектинов [9]. Все это в сочетании с увеличивающейся перфузией (под действием простагландинов и NO) приводит к привлечению лимфоцитов в ткань островка и возникновению инфильтрации, которая играет большую роль в развитии ИЗСД, так как подавление хемотаксиса лимфоцитов с помощью цитохалазина предотвращает развитие заболевания у мышей линии NOD [16].

T_4 -1-лимфоциты [9] и в меньшей степени макрофаги [1], привлеченные в островки, начинают активно синтезировать ИФ- γ , который определяет дальнейший характер развивающихся аутоиммунных реакций в островках. Его эффекты заключаются в следующем.

1. ИФ- γ активирует АПК за счет усиления синтеза ими белков гистосовместимости II класса (ГКГС-II) [56, 80], которые участвуют в презентации антигена. При этом, помимо таких классических АПК, как макрофаги [80], их функцию начинают выполнять эндотелиальные клетки [9] и клетки панкреатических ацинусов [56]. Эффект ИФ- γ потенцируется ФНО α , который синтезируется макрофагами [32].

2. ИФ- γ подавляет функцию T_4 -2 лимфоцитов, снижая тем самым выработку цитокинов, ответственных за активацию В-лимфоцитов [9]. При этом



Пути деструкции β-клеток при ИЗСД.

баланс реакций клеточного/гуморального иммунитета определяет также и ИЛ-2, синтезируемый T_4 -1-лимфоцитами и приводящий к подавлению функции T_4 -2-лимфоцитов.

3. ИФ-γ является важным медиатором деструкции β-клеток [62], поскольку подавление его синтеза защищает мышей линии NOD от развития АИ [61]. Его влияние на β-клетки большей частью опосредуется продлением времени жизни многих мРНК, экспрессия которых активируется ИЛ-1β [69], усилением экспрессии Fas при совместном действии с ИЛ-1β [62, 69] и индукцией синтеза NO в β-клетках [61], который подавляет синтез инсулина и активирует ПОЛ [48, 62].

В результате значительной деструкции β-клеток под действием перечисленных цитокинов снижается внутриостровковая продукция инсулина и ГАМК, что, согласно рассмотренному ранее положению о функциональных синцитиях островка, растормаживает α-клетки и усиливает продукцию глюкагона [41]. Это сочетается с нарушением иннервации островка в результате диабетической полинейропатии [42], приводящей к снижению тонического влияния БН на синтез и секрецию инсулина β-клетками, что замыкает порочный круг [6].

Количество β-клеток в островках при диабете зависит от баланса их новообразования и гибели [13]. На начальных стадиях заболевания гибель β-

клеток сочетается с активацией их пролиферации [68]. Кроме того, начинается процесс трансформации части δ-клеток в β-клетки, которые проходят через стадию совместного синтеза соматостатина и инсулина [28]. Это приводит к некоторой компенсации сахарного диабета, так как 30% β-клеток достаточно для полноценной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы [68]. Однако при развитии деструктивного АИ выработка NO и ИФ-γ подавляет пролиферацию β-клеток.

В условиях сформировавшегося ИЗСД основным источником новообразования β-клеток являются клетки панкреатических протоков и ацинусов, которые приобретают способность к синтезу инсулина [71] и участвуют в новообразовании островков [6]. Однако этот путь, по всей видимости, неэффективен, поскольку под действием цитокинов и иммунокомпетентных клеток наряду со снижением продукции инсулина количество β-клеток продолжает уменьшаться.

Суммируя приведенные выше сведения, можно выделить три основных пути разрушения β-клеток при сахарном диабете типа 1 (см. рисунок)

Путь первый — действие NO. Важной причиной деструкции β-клеток является возникновение внутриклеточных повреждений под действием NO [30, 48, 62], который продуцируется активированными макрофагами и самими β-клетками. NO при-

водит к генерированию клеткой АКР [48, 62], нарушающих целостность мембран, разобщающих окислительно-восстановительные процессы в митохондриях и вызывающих повреждения ДНК. При этом происходят изменения метаболизма глюкозы в митохондриях [24], что приводит к снижению глюкозостимулированной секреции инсулина [24]. Кроме того, NO активирует ряд ферментов, (например, поли-(АДФ-рибозо)-полимеразу, которые образуют множественные разрывы в ДНК.

Путь второй — Fas-зависимый. У пациентов с инсулитом по результатам биопсии выявлена экспрессия белка Fas на 97% β -клеток [50]. Поскольку человеческие β -клетки экспрессируют FasL в норме [45], то индукция экспрессии Fas и рецепторов ФНО1Р на β -клетках под воздействием ИЛ-1 β и ИФ- γ составляет основной патогенетический механизм их деструкции [45, 69]. Кроме того, FasL может поступать паракринно в виде растворимой формы FasL [9] и при непосредственном контакте с FasL-несущими лимфоцитами (Т₄, Т₈) [50, 69]. Помимо Fas, апоптоз подобным путем может запускаться при взаимодействии ФНО α с рецептором ФНО1РР (он же gp55) [73]. Это приводит к индукции специфических ферментов — каспаз, запускающих механизм апоптоза [73].

Путь третий — перфориновый. Цитотоксические лимфоциты при непосредственном контакте с β -клетками способны встраивать в ее мембрану белок перфорин (гомолог белка С9 из системы комплемента), формирующий дефект плазмолеммы, через который поступают гранзимы — сериновые протеазы, вызывающие деградацию хроматина в ядре клетки [73] путем активации другой группы сериновых протеаз — каспаз. В деструкции β -клеток при сахарном диабете этот механизм играет наименьшую роль [50].

Все перечисленные пути способны в зависимости от концентрации повреждающих веществ приводить как к апоптозу, так и к некробиозу клеток [9]. Однако большое количество исследований свидетельствует о том, что основным механизмом деструкции β -клеток является апоптоз [50, 69].

При апоптозе происходит конденсация цитозоля, вызванная образованием множества межбелковых пептидных связей в результате деятельности специфических ферментов. Клетки уменьшаются в размере, возникает выпячивание цитоплазматической мембраны, которые в конечном итоге могут полностью отделяться от клетки, формируя небольшие апоптотические тельца [6]. Этот процесс не сопровождается выделением в окружающую среду каких-либо продуктов распада и протеолитических ферментов.

Некробиоз, напротив, сопровождается баллонной дистрофией β -клеток. При этом они увеличиваются в размерах и теряют практически все гранулы с инсулином [71].

В результате гибели большей части β -клеток островки уменьшаются в размере и в исходе АИ подвергаются либо фиброзу, либо кальцификации [71]. При этом периферически расположенные α -клетки значительно пролиферируют и проникают в центральные части островка, образуя тяжи между остатками β -клеток и фиброзной тканью.

Таким образом, в норме существует тонкий баланс между компонентами внутриостровковой иммунной системы (представленной резидентными макрофагами), локально продуцируемыми нейропептидами и классическими нейротрансмиттерами, высвобождающимися из нервных волокон, иннервирующих островки. При развитии сахарного диабета происходит нарушение этого баланса, выражающееся в начальной активации резидентных макрофагов с последующим запуском иммунных реакций. Цитокины, образующиеся в островках, в свою очередь, во-первых, приводят к нарушению эндокринных взаимодействий между островковыми клетками, во-вторых, извращают эффекты таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин. Все это создает единую систему нарушенных нейроиммунно-эндокринных взаимодействий, обуславливающую в конечном итоге деструкцию островков.

Суммируя сказанное, можно сделать заключение о том, что островок Лангерганса представляет собой один из примеров тесной взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной систем, что особенно ярко проявляется при патологии.

В настоящем обзоре представлены только основы современных взглядов на физиологию островков Лангерганса в норме и на механизмы деструкции β -клеток при сахарном диабете типа 1. Нами практически не рассматривалась роль структур ЦНС в патогенезе этого заболевания, что может являться предметом отдельной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г., Трофимов В. С. // Труды ГИДУВ. — Л., 1971. — Т. 100. — С. 110—115.
2. Вартамян Н. Л., Соломина А. А., Зарубаев В. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3—7.
3. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, № 12. — С. 24—27.
4. Мельникова О. В. // Вестн. пробл. биол. и мед. — 1999. — № 7. — С. 68—73.
5. Общая патология человека / Под ред. А. И. Струкова и др. — М., 1982. — Т. 1.
6. Севергина Э. С., Дюжева Т. Г., Разгулина Л. Е., Стахеев И. Б. // Арх. пат. — 1992. — Т. 52, № 12. — С. 18—23.
7. Федотов В. П., Садовникова Н. В. // Вестн. АМН. — 1989. — № 5. — С. 27—34.
8. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М., 1999.
9. Ahren B., Havel P. J. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. R959—R966.
10. Allen R. T., Cluck M. W., Agrawal D. // Cell. Mol. L. — 1998. — Vol. 54, № 5. — P. 427—445.
11. Babb E. L., Tarpley J., Landt M., Easom R. A. // Biochem. J. — 1996. — Vol. 317, Pt 1. — P. 167—172.
12. Babb E. L., Tarpley J., Landt M., Easom R. A. // Biochem. J. — 1996. — Vol. 317. — P. 167—172.
13. Bernard C., Berthault M. F., Saulnier C., Ktorza A. // FASEB J. — 1999. — Vol. 13. — P. 101195—101205.
14. Berthoud H. R., Fox E. A., Powley T. L. // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 258. — P. 2R160—2R168.
15. Bluth R. M., Michaud B., Kelley K. W., Dantzer R. // Neuroreport. — 1996. — Vol. 7, N 9. — P. 1485—1488.
16. Boitard B. C., Yasunami R., Dardenne M., Bach J. F. // J. Exp. Med. — 1989. — Vol. 169. — P. 1669—1680.
17. Brelje T. C., Parsons J. A., Sorenson R. L. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 2. — P. 263—273.
18. Bret-Dibat J. L., Creminon C., Couraud J. Y. et al. // Brain Res. Bull. — 1997. — Vol. 42. — P. 443—449.
19. Bretherton-Watt D., Gbatei M. A., Legon S. et al. // J. Mol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 6. — P. 13—17.
20. Brown G. R., Silva M. D., Thompson P. A., Beutler B. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1502—1510.

21. Chen L., Alam T., Johnson J. H. et al. // *Biochemistry*. — 1990. — Vol. 87. — P. 4088–4092.
22. Cooper G. J., Day A. J., Willis A. C. et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1989. — Vol. 1014. — P. 3247–3258.
23. Eckert B., Schwanninger M., Knebel W. // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137, N 1. — P. 225–233.
24. Eizirik D. L., Sandler S., Hallberg A. et al. // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 125. — P. 752–759.
25. Eizirik D. L., Sandler S., Korsgren O. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1989. — Vol. 121. — P. 849–856.
26. Elisur Y., Luk G. D., Colberg M. // *Neuropeptides*. — 1994. — Vol. 26. — P. 286–295.
27. Fehmann H. C., Bode H. P., Ebert T. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1997. — Vol. 29. — P. 11572–11576.
28. Fernandes A., King L. C., Guz Y. et al. // *Endocrinology*. — 1997. — Vol. 138. — P. 1750–1762.
29. Furuzawa Y., Ohmori Y., Watanabe T. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1996. — Vol. 58. — P. 7641–7646.
30. Gale E. A. // *Horm. Res.* — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 1. — P. 39–43.
31. Gardemann A., Jungermann K., Grosse V. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1995. — Vol. 103. — Suppl. 2. — P. 107–111.
32. Green E. A., Flavell R. A. // *Immunol. Rev.* — 1999. — Vol. 169. — P. 11–22.
33. Hallberg A., Juhlin C., Berne C. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 3. — P. 207–213.
34. Hansson H.-A., Edwall D., Lowenadler B. et al. // *Cell Tissue Res.* — 1989. — Vol. 255. — P. 467–474.
35. Hernanz A., Tato E., De la Fuente M. et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1996. — Vol. 71. — P. 25–30.
36. Hill D. J., Petrik J., Arany E. // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 2. — P. B60–B69.
37. Iton N., Okamoto H. // *Nature*. — 1980. — Vol. 283. — P. 100–102.
38. Janson J., Soeller W. C., Roche P. C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93, N 9. — P. 147283–147288.
39. Kawai M., Kishi K. // *J. Reprod. Fertil.* — 1997. — Vol. 109. — P. 145–152.
40. Kennedy E., Rizzuto R., Theler J.-M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 2524–2538.
41. Koeslag J. H., Saunders P. T., Wessels J. A. // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 154. — P. 187–192.
42. Kohert K. D., Axcrone M., Hehmke B. et al. // *Regulat. Peptides*. — 1999. — Vol. 82. — P. 71–79.
43. Kwon G., Corbett J. A., Hauser S. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 4. — P. 583–591.
44. Liu H. P., Leong S. K., Tay S. S. // *J. Hirnforsch.* — 1994. — Vol. 35. — P. 4501–4510.
45. Loweth A. C., Williams G. T., James R. F. L. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 5. — P. 727–732.
46. McCarty M. F. // *Med. Hypothes.* — 1996. — Vol. 46, N 2. — P. 277–280.
47. McDonald J. K., Greiner F., Wood J. G., Noe B. D. // *Cell Tissue Res.* — 1987. — Vol. 249. — P. 12.
48. Mohan I. K., Das U. // *Free Rad. Biol.* — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 757–765.
49. Morgan D. G., Kulkarni R. N., Hurley J. D. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41. — P. 1482–1491.
50. Moriwaki M., Iton N., Miyagawa J. et al. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1332–1340.
51. Mulder H., Myrsn-Axcrone U., Gebre-Medhin S. et al. // *Microsc. Res. Tech.* — 1998. — Vol. 43. — P. 4313–4321.
52. Munoz A., Gallart T., Usac E. F. et al. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, N 1. — P. 62–72.
53. Myrsen U., Ahren B., Sundler F. // *Regulat. Peptides*. — 1995. — Vol. 60. — P. 119–131.
54. Nielsen J. H., Svensson C., Galsgaard E. D. et al. // *J. Mol. Med.* — 1999. — Vol. 77, N 1. — P. 162–166.
55. Orci R. H. // *Metabolism*. — 1976. — Vol. 25. — Suppl. — P. 1303–1313.
56. Pavlovic D., Vandewinkel M., Vanderauwera B. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2329–2336.
57. Persson-Sjogren S., Forsgren S., Rooth P., Taljedal I. B. // *Cell Tissue Res.* — 1996. — Vol. 284. — P. 3391–3400.
58. Persson-Sjogren S., Forsgren S., Taumil I.-B. // *Peptides*. — 1998. — Vol. 19. — P. 1233–1240.
59. Phillippe J., Missotten M. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 1640–1645.
60. Portis A. J., Rajotte R. V., Krukoff T. L. // *Cell Transplant.* — 1994. — Vol. 3. — P. 163–170.
61. Rabinovitch A., Suarezpinzon W. L., Sorensen O. et al. // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154, N 9. — P. 4874–4882.
62. Rabinovitch A. // *Diabet. Metab.* — 1998. — Vol. 14, N 2. — P. 129–151.
63. Rabinow S. L., Brown F. M., Watts M., Smith A. M. // *Diabetes Care*. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084–1088.
64. Rasmussen H., Zawulich K. C., Ganesan S. et al. // *Diabetes Care*. — 1990. — Vol. 13. — P. 655–666.
65. Reimers J. I. // *Dan. Med. Bull.* — 1998. — Vol. 45. — P. 2157–2180.
66. Schmitz O., Nyholm B., Juhl C. B. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, N 5. — Suppl. 33–36.
67. Sjolholm A. // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45, N 8. — P. 1057–1062.
68. Sreenan S., Pick A. J., Levisetti M. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 5989–5996.
69. Suarez-Pinzon W., Sorensen O., Bleackley R. C. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, N 1. — P. 21–28.
70. Tahmasebi M., Puddefoot J. R., Inwang E. R., Vinson G. P. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 2317–2322.
71. Taniyama H., Hirayama K., Kagawa Y. et al. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 61. — P. 7803–7810.
72. Toyoda H., Formby B. // *Bioessays*. — 1998. — Vol. 20, N 9. — P. 750–757.
73. Trapani J. A., Jans P., Smyth M. J. et al. // *Cell. Deat. D.* — 1998. — Vol. 5, N 6. — P. 488–496.
74. Uchida T., Endo T. // *Cell Tissue Res.* — 1989. — Vol. 255. — P. 379–384.
75. Wang J., Chakravarthy B. R., Morley P. et al. // *Cell Signal.* — 1996. — Vol. 8, N 4. — P. 305–311.
76. Winkler H., Fisher-Colbrie R. // *Neuroscience*. — 1992. — Vol. 49. — P. 497–500.
77. Xu G. G., Gao Z. Y., Borge P. D., Wolf B. A. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 2518067–2518074.
78. Yano M., Moriuchi R., Kawasaki E. et al. // *J. Autoimmun.* — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 83–96.
79. Zawulich W. S., Zawulich K. C., Rasmussen H. // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 125. — P. 2400–2406.
80. Zhu J., Mix E., Olsson T., Link H. // *Immunoph. Im.* — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 109–136.

Поступила 11.11.02

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2004

УДК 616-092:612.6.05

А. В. Витебская

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С SNOX-ГЕНОМ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ЭНЦ РАМН, Москва

Рост — это сложный процесс, на который оказывает влияние огромное количество факторов на всех этапах развития начиная с внутриутробного. До 3% населения страдает низкорослостью, вызванной различными причинами. При обследо-

вании больных с задержкой роста дифференциальная диагностика обычно проводится между гипопитарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциаль-