

УДК: 616.43;616-008.9;616.39

## Генетика сахарного диабета 1 типа

Рыжков П. А., Рыжкова Н. С., Коновалова Р. В.

В статье представлен анализ литературных данных по современным исследованиям в области генетической предрасположенности к сахарному диабету. Проведена попытка обобщить полученные за последние несколько лет данные в единую гипотезу, учитывающую генетические, иммунологические и внешние факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: *диабет I типа, аутореактивные T-лимфоциты, молекулы МНС, HLA-антигены.*

## Genetics of type I diabetes

Ryzhkov P. A., Ryzhkova N. S., Konovalova R. V.

Analysis of literary data on modern researches in the field of genetic predisposition to diabetes in article is presented. The data that obtained for the last years attempt was generalized and spent to the uniform hypothesis considering genetic, immunologic and external factors that influence to development of a type 1 diabetes.

Keywords: *type I diabetes, autoreactive T-cells, MHC molecules, HLA-antigens.*

## Введение

На сегодняшний день сахарный диабет занимает первое место по распространенности среди эндокринных заболеваний. В мире насчитывается около 135 млн. больных сахарным диабетом и их количество ежегодно увеличивается на 5—7 % [2]. В общем по состоянию на 2010 год число больных сахарным диабетом на нашей планете составляло 285 млн. человек, а к 2030 году предположительно удвоится [33]. В разных странах и регионах распространенность СД значительно варьирует. Известно, что заболеваемость СД 1 типа увеличивается с юга на север и с востока на запад. Высокий уровень заболеваемости отмечается в Скандинав-

ских странах (Финляндии, Швеции, Дании), а наиболее редко СД встречается в странах Востока (Корея, Япония). В России число больных сахарным диабетом на 2010 г. составляло чуть более 3 млн человек и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано 5,81 млн больных, при этом такое же число больных не будет выявлено [6]. Сахарный диабет относится к мультифакториальным заболеваниям, его развитие обусловлено сочетанием генетической предрасположенности и действием неблагоприятных факторов внешней среды. Т. к. за последнее время накопилось большое количество данных о влиянии генетических факторов на развитие сахарного диабета, является целесообразным их обобщить и представить цельную картину, сложившуюся на сегодняшний день в области изучения генетики сахарного диабета. Различают генетически (наследственно) обусловленные и не обусловленные генетически формы сахарного диабета. Генетически обусловленный сахарный диабет неоднороден. С учетом патогенеза можно выделить условно инсулинозависимый (I тип) и инсулиннезависимый (II тип) диабета. Данная статья посвящена первому типу сахарного диабета.

### **I тип сахарного диабета**

Сахарный диабет I типа является аутоиммунным заболеванием, для которого характерны следующие клинические признаки: высокая степень гипергликемии, присутствие гипокликемий и кетоацидоза при декомпенсации диабета, стремительное развитие инсулиновой недостаточности (в течение 1—2-х недель) после манифестации заболевания. Инсулиновая недостаточность при СД I типа обусловлена практически полной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, ответственных за синтез инсулина в организме человека. Несмотря на большое количество исследований в этой области, до сих пор остается непонятным механизм развития сахарного диабета I типа. Считается, что иницирующим фактором развития СД I типа является повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы действием одного или нескольких неблагоприятных факторов окружающей среды (рис. 1). К таким факторам относятся некоторые вирусы, токсические вещества, копченые продукты, стрессы. Данную гипотезу подтверждает наличие аутоантител к антигенам островка поджелудочной железы, которые, по мнению большинства исследователей, являются свидетельством аутоиммунных процессов в организме и непосредственно не вовлечены в механизмы деструкции  $\beta$ -клеток. Кроме того, наблюдается закономерное снижение количества аутоантител по мере удлинения срока от начала развития диабета I типа. Если в первые месяцы от начала заболевания антитела выявляются у 70—90 % обследованных, то через 1—2 года от

начала болезни — лишь у 20 %, при этом аутоантитела выявляются также до клинической манифестации диабета 1 типа и у родственников больных, причем наиболее часто у родственников, имеющих идентичные системы HLA [22]. Аутоантитела к антигенам островков поджелудочной железы являются иммуноглобулинами класса G. Следует указать, что при диабете I типа антитела класса IgM или IgA не обнаруживаются даже в случаях остро развившегося заболевания. В результате деструкции  $\beta$ -клеток высвобождаются антигены, которые запускают аутоиммунный процесс. На роль таковых, активирующих аутореактивные T-лимфоциты, претендуют несколько различных аутоантигенов: препроинсулин (PPI), глутаматдекарбоксилаза (GAD), инсулинома-ассоциированный антиген 2 (I-A2) и цинковый транспортер (ZnT8) [30, 32].

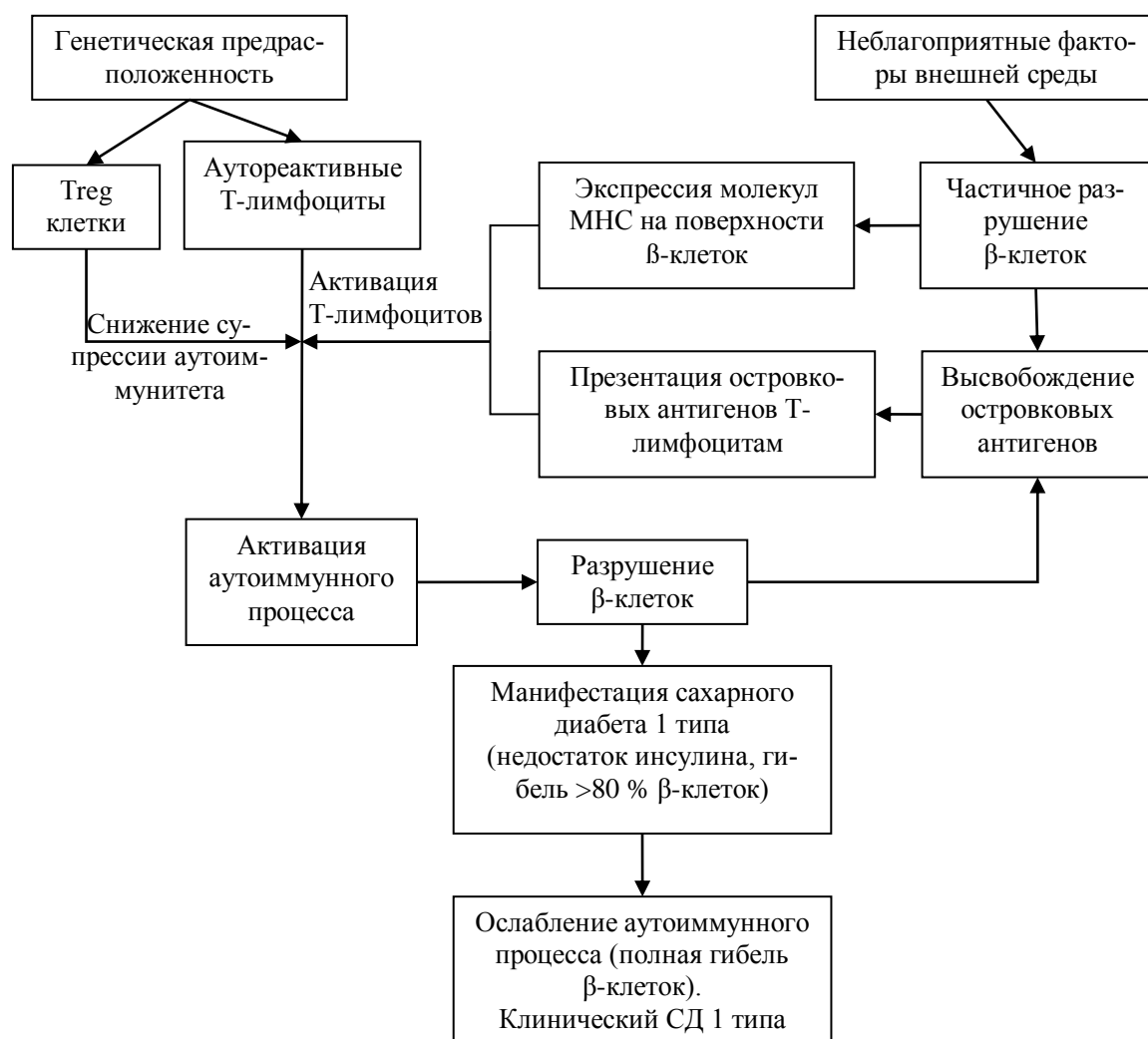


Рисунок 1 — Предположительная схема развития СД 1 типа с учетом генетических и внешних факторов

После повреждения  $\beta$ -клеток на их поверхности начинают экспрессироваться молекулы HLA 2 класса, обычно не представленные на поверхности неиммунных клеток. Экспрессия HLA-антигенов класса 2 неиммунными клетками превращает последние в антигенпрезентирующие и подвергает серьезной угрозе их существование. Причина aberrантной экспрессии MHC-белков класса 2 соматическими клетками до конца не ясна. Однако показано, что при длительной экспозиции *in vitro*  $\beta$ -клеток с  $\gamma$ -интерфероном такая экспрессия возможна. Применение йода в местах его эндемии сопровождается аналогичной экспрессией MHC-белков класса 2 на тиреоцитах, что приводит к увеличению числа больных аутоиммунным тиреоидитом в этих областях. Данный факт доказывает также роль факторов внешней среды в возникновении aberrантной экспрессии MHC-белков класса 2 на  $\beta$ -клетках. Принимая во внимание вышеназванные факты можно предположить, что особенности аллельного полиморфизма HLA-генов у конкретных индивидуумов влияют на способность  $\beta$ -клеток экспрессировать MHC-белки 2 класса и, таким образом, на предрасположенность к сахарному диабету 1 типа.

Кроме того, относительно недавно было установлено, что инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки экспрессируют на своей поверхности MHC-белки класса 1, которые презентуют пептиды цитотоксическим CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам [34].

### **Роль Т-лимфоцитов в патогенезе СД1**

С другой стороны полиморфизм генов системы HLA определяет селекцию Т-лимфоцитов при созревании в тимусе. При наличии определенных аллелей генов системы HLA, по-видимому, не происходит элиминации Т-лимфоцитов, которые несут на своей поверхности рецепторы к аутоантигену (-ам)  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, тогда как в здоровом организме такие Т-лимфоциты уничтожаются на стадии созревания. Таким образом, при наличии предрасположенности к СД 1 типа в крови циркулирует некоторое количество аутореактивных Т-лимфоцитов, которые активируются при определенном уровне аутоантигена (-ов) в крови. При этом уровень аутоантигена (-ов) повышается до порогового значения либо в результате прямого разрушения  $\beta$ -клеток (хим. веществами, вирусами) либо наличием в крови вирусных агентов, чьи антигены имеют перекрестную реакцию с антигенами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Необходимо отметить, что в регуляции активности аутореактивных Т-лимфоцитов непосредственное участие принимают Т-регуляторные клетки (Treg), обеспечивающие таким образом поддержание гомеостаза и аутоотолерантности [16, 29]. Т. е. Treg клетки выполняют функцию защиты организма от аутоиммунных заболеваний [7]. Регуляторные Т-клетки (Tregs) активно участвуют в поддержании аутоотолерантности, иммунного гомеостаза и противоопухолевого иммунитета. Считается, что они играют существенную роль в прогрессировании рака. Их число коррелирует с более агрессивным статусом заболевания и позволяет прогнозировать время лечения. Кроме того, нарушение регуляции функции или частоты Tregs клеток может привести к множеству аутоиммунных заболеваний, включая сахарный диабет 1 типа.

Treg клетки представляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к интерлейкину 2 (т. е. они являются CD25+) [28]. Однако, CD25 не является исключительно специфическим маркером Treg клеток, поскольку его экспрессия на поверхности эффекторных Т-лимфоцитов происходит после активации [25]. Основным маркером Т-регуляторных лимфоцитов является экспрессирующийся на поверхности клеток внутриклеточный транскрипционный фактор FoxP3, также известный как IPHX или XPID [9, 14, 26]. Он является важнейшим регуляторным фактором, отвечающим за развитие и функционирование Т-регуляторных клеток. Кроме того, экзогенный IL-2 и его рецептор играют ключевую роль в выживании Treg клеток на периферии [27].

Также есть предположение, что аутоиммунный процесс запускается не самим разрушением  $\beta$ -клеток, а их регенерацией вследствие такого разрушения [1].

### **Генетическая предрасположенность к сахарному диабету**

Таким образом, основной генетический вклад в предрасположенность к сахарному диабету 1 типа вносят гены системы HLA, а именно гены, кодирующие молекулы 2 класса главного комплекса гистосовместимости человека. В настоящее время существует не более 50 HLA регионов, которые существенно влияют на риск развития сахарного диабета типа 1. Многие из этих регионов содержат интересные, но ранее неизвестные гены кандидаты. Генетические области, обладающие связью с развитием сахарного диабета 1 типа, принято обозначать локусами ассоциации IDDM. Кроме генов системы HLA (локус IDDM1), значительной ассоциацией с СД 1 типа обладает генная область инсулина на 11p15 (локус IDDM2),

11q (локус IDDM4), 6q и, возможно, область на хромосоме 18. Возможные гены кандидаты в пределах областей связи включают (GAD1 и GAD2, которые кодируют фермент глутаматдекарбоксилазу; SOD2, который кодирует супероксиддисмутазу; и локус группы крови Kidd), вероятно, играют важную роль [8].

Другие важные локусы, ассоциированные с СД1 представляют собой ген RPTN22 на 1p13, CTLA4 на 2q31, рецептор интерлейкина-2  $\alpha$  (CD25, кодируемых IL2RA) локус 10p15, IFIH1 (также известный как MDA5) на 2q24 и совсем недавно открытые CLEC16A (KIAA0350) на 16p13, RPTN2 на 18p11 и CYP27B1 на 12q13 [31].

Ген RPTN22 кодирует белок лимфоидную тирозинфосфатазу также называемую LYP. RPTN22 непосредственно связан с активацией Т-клеток. LYP подавляет сигнал Т-клеточного рецептора (TCR) [13]. Данный ген можно использовать в качестве мишени для регуляции функции Т-клеток, поскольку он выполняет функцию торможения TCR сигнализации.

Ген CTLA4 кодирует ко-рецепторы на поверхности клеток Т-лимфоцитов. Он также является хорошим кандидатом для воздействия на развитие СД1, поскольку негативно влияет на активацию Т-клеток [21].

Ген рецептора интерлейкина 2 $\alpha$  (IL2RA) состоит из восьми экзонов и кодирует  $\alpha$  цепь IL-2 рецепторного комплекса (также известного как CD25). IL2RA играет важную роль в регуляции иммунитета. IL2RA экспрессируется на регуляторных Т-клетках, что, как уже говорилось выше, имеет важное значение для их функционирования, и соответственно для подавления Т-клеточного иммунного ответа и аутоиммунных заболеваний. Эта функция гена IL2RA, свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе СД1, вероятно, с участием регуляторных Т-клеток [20].

Ген CYP27B1 кодирует витамин D 1 $\alpha$ -гидроксилазы. Из-за важной функции витамина D в регуляции иммунитета, он рассматривается как ген-кандидат. Элина Хиппонен с сотрудниками установили, что ген CYP27B1 связан с СД1. Ген, вероятно, включает в себя механизм воздействия на транскрипцию. В результате исследований было показано, что витамин D может каким-то образом подавлять аутоиммунные реакции, ориентированные на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы.

Эпидемиологические данные показывают, что добавки витамина D могут помешать развитию СД1 [15].

Ген CLEC16A (ранее KIAA0350), который экспрессируется почти исключительно в иммунных клетках и кодирует последовательность белка области лектина типа С. Экспрессируется в В-лимфоцитах, как специализированные APCs (антиген-презентирующие клетки). Особенно интересно, что лектины типа С, как известно, играют важную функциональную роль в поглощении антигена и презентации  $\beta$  клеток [11].

Генетический анализ модели инсулинозависимого диабета ассоциированного с главным комплексом гистосовместимости у мышей показал, что в развитии заболевания основную роль играет главный комплекс гистосовместимости во взаимодействии с 10 другими локусами предрасположенности в различных местах генома [23].

Полагают, что система HLA является генетической детерминантой, которая определяет предрасположенность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к вирусным антигенам, или отражает степень выраженности противовирусного иммунитета. Установлено, что при инсулинозависимом сахарном диабете часто обнаруживаются антигены B8, Bw15, B18, Dw3, Dw4, DRw3, DRw4. Показано, что наличие у пациентов HLA-антигенов B8 или B15 повышает риск заболеваемости сахарным диабетом в 2—3 раза, а при одновременном присутствии B8 и B15 — в 10 раз. При определении гаплотипов Dw3/DRw3 риск заболеваемости сахарным диабетом увеличивается в 3,7 раза, Dw4/DRw4 — в 4,9, а Dw3/ DRw4 — в 9,4 раза [1].

Основными генами системы HLA, ассоциированными с предрасположенностью с развитием СД1 типа являются гены HLA-DQA1, HLA-DQA, HLA-DQB1, HLA-DQB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DRB5. Благодаря обширным исследованиям в России и по всему миру, было установлено, что различные сочетания аллелей генов системы HLA по разному влияют на риск развития сахарного диабета 1 типа. Высокая степень риска связана с гаплотипами DR3 (DRB1 \*0301-DQA1\*0501-DQB\*0201) и DR4 (DRB1\*0401,02,05-DQA1\*0301-DQB1\*0302). Средняя степень риска сочетается с гаплотипами DR1 (DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1 \*0501), DR8 (DR1\*0801-DQA1\*0401-DQB1\*0402), DR9 (DRB1\*0902-DQA1\*0301-DQB1\*0303) и DR10 (DRB2\*0101-DQA1\*0301-DQB1\*0501). Кроме того, установлено, что некоторые аллельные сочетания имеют защитное действие

по отношению к развитию диабета. К таким гаплотипам относятся DR2 (DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602), DR5 (DRB1\*1101-DQA1\*0102-DQB1\*0301) — высокая степень защиты, DR4 (DRB1\*0401-DQA1\*0301-DQB1\*0301); DR4 (DRB1\*0403-DQA1\*0301-DQB1\*0302) и DR7 (DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201) — средняя степень защиты [3]. Следует отметить, что предрасположенность к развитию СД 1 типа зависит от популяции. Так, некоторые гаплотипы в одной популяции обладают выраженным протективным действием (Япония), а в другой ассоциируются с риском (Скандинавские страны).

В результате проводимых исследований все время открываются новые гены, обладающие связью с развитием СД 1 типа. Так, при анализе в шведских семьях по 2360 SNP маркерам в пределах локуса главного комплекса гистосовместимости и смежных с ним локусах в области центромеры были подтверждены данные об ассоциации СД 1 типа с локусом IDDM1 в главном комплексе гистосовместимости человека, наиболее выраженной в области HLA-DQ/DR. Также, было показано, что в центромерической части пик ассоциации приходился на генетическую область, кодирующую инозитол 1, 4, 5-трифосфат рецептор 3 (ITPR3). Предполагаемый популяционный риск для ITPR3 составил 21,6 %, что свидетельствует о важном вкладе гена ITPR3 в развитие сахарного диабета 1 типа. Двухлокусовый регрессионный анализ подтвердил влияние изменения гена ITPR3 на развитие СД 1 типа, при этом данный ген является отличным от любого гена, кодирующего молекулы второго класса главного комплекса гистосовместимости [24].

Как уже говорилось, кроме генетической предрасположенности на развитие сахарного диабета 1 типа влияют внешние факторы. Как показали последние исследования на мышах, одним из таких факторов является передача иммуноглобулинов от больной аутоиммунной матери потомству. В результате такой передачи у 65 % потомства развивался диабет, в то же время при блокировании передачи иммуноглобулинов матери потомству, в потомстве заболело только 20 % [17].

### **Генетическая взаимосвязь СД 1 и 2 типов**

Недавно были получены интересные данные о генетической связи между первым и вторым типами сахарного диабета. Li с соавторами (2001) оценили распространенность семейств с обоими типами диабета в Финляндии и изучили, у больных с типом II диабет, ассоциации между семейной историей 1 типа диабета, антителами к глютаматдекарбоксилазе (GADab), и ассоциированные с первым типом



диабета генотипы HLA-DQB1. Затем, в смешанных семействах с 1 и 2 типом диабета, они изучали, влиял ли общий гаплотип HLA у членов семьи с диабетом 1 типа на проявление диабета 2 типа. Среди 695 семей, в которых было более 1 пациента со 2 типом диабета, 100 (14 %) также имели родственников с диабетом 1 типа. Пациенты со вторым типом диабета из смешанных семейств, чаще имели GAD-антитела (18 % против 8 %) и генотип DQB1\*0302/X (25 % против 12 %), чем пациенты из семейств с диабетом только 2 типа; однако, у них была более низкая частота генотипа DQB1\*02/0302 по сравнению со взрослыми пациентами с 1 типом диабета (4 % против 27 %). В смешанных семействах инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой был хуже у больных, имеющих рискованные гаплотипы HLA-DR3-DQA1\*0501-DQB1\*02 или DR4\*0401/4-DQA1\*0301-DQB1\*0302, по сравнению с пациентами без таких гаплотипов. Это обстоятельство не зависело от наличия GAD-антител. Авторы заключили, что 1 и 2 типы диабета кластеризуются в одних и тех же семействах. Общий генетический фон у пациентов с диабетом 1 типа предрасполагает диабетиков 2 типа и к наличию аутоантител и, независимо от наличия антител, к сниженной секреции инсулина. Их исследования также подтверждают возможное генетическое взаимодействие между 1 типом диабета и 2 типом диабета, обусловленное локусом HLA.

## **Заключение**

В заключение можно отметить, что за последние 10 лет исследователи сильно продвинулись в изучении генетики и механизма развития сахарного диабета 1 типа, однако до конца остается невыясненным механизм наследования предрасположенности к СД 1 типа, также нет стройной теории развития сахарного диабета, которая бы объясняла все полученные в этой области данные. Представляется, что основным направлением в изучении сахарного диабета в настоящее время должно стать компьютерное моделирование предрасположенности к СД, учитывающее различную диабетогенность аллелей в различных популяциях и их связь между собой. При этом наиболее интересными с точки зрения возникновения СД 1 типа может являться изучение механизмов: 1) избегания гибели аутореактивных Т-лимфоцитов в процессе селекции в тимусе; 2) аномальной экспрессии  $\beta$ -клетками молекул главного комплекса гистосовместимости; 3) нарушения баланса между аутореактивными и регуляторными Т-лимфоцитами, а также поиск функциональных связей между локусами ассоциации с СД 1 типа и механизмами развития аутоиммунитета. Учитывая результаты последних исследований, можно с извест-

ной долей оптимизма предположить, что полное раскрытие генетических механизмов развития сахарного диабета и его наследования уже не очень далеко.

## Список литературы

1. Балаболкин, М. И. Диабетология. Изд-во Москва. 2001.
2. Балаболкин, М. И. Эндокринология. Изд-во Москва. 1998.
3. Балаболкин, М. И., Дедов, И. И. Генетические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет. 2001. №12.
4. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. 1998. №1.
5. Дедов, И. И., Сунцов, Ю. И., Кудрякова, С. В. Эпидемиология сахарного диабета. Изд-во Москва. 2003.
6. Маслова, О. В., Сунцов, Ю. И., Болотская, Л. Л., Казаков, И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. №1. — 15—18с.
7. Beyer, M., Schultze, J. L. Regulatory T cells in cancer // Blood. 2006.
8. Davies, J. L., Kawaguchi, Y., Bennett, S. T., et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes // Nature. 1994. Vol. 371(6493). P. 104—105.
9. Fontenot, J. D., Gavin, M. A., Rudensky, A. Y. FOXP3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells // Nat Immunol. 2003.
10. Fuku, N., Park, K. S., Yamada, Y., et al. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians // Am. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 80. P. 407—415.
11. Hakonarson, H., et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene // Nature. 2007. Vol. 448. P. 591—594.
12. Hall, T. R., Bogdani, M., Leboeuf, R. C., et al. Modulation of diabetes in NOD mice by GAD65-specific monoclonal antibodies is epitope specific and accompanied by anti-idiotypic antibodies // Immunology. 2007. Nov 14.
13. Hill, R. J., et al. The lymphoid protein tyrosine phosphatase Lyp interacts with the adaptor molecule Grb2 and functions as a negative regulator of T-cell activation // Exp. Hematol. 2002. Vol. 30. P. 237—244.
14. Hori, S., Nomura, T., Sakaguchi, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3 // Science. 2003.

15. Hyppönen, E., et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // 2001. Vol. 358. P. 1500—1503.
16. Jiang, H., Chess, L. Regulation of immune responses by T cells // *N Engl J Med*. 2006.
17. Katsumata, M., Yu, L., Eisenbarth, G. S., et al. Elimination of maternally transmitted autoantibodies prevents diabetes in nonobese diabetic mice // *Nature Med*. 2002. Vol. 8. P. 399—402.
18. Li, H., Lindholm, E., Almgren, P., Gustafsson, A., et al. Possible human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 diabetes // *J. Clin. Endocr. Metab*. 2001. Vol. 86. P. 574—582.
19. Malecki, M. T. Genetics of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jun; 68 Suppl1:S10-21. Review. P. 334—338.
20. Malek, T. R., Bayer, A. L. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2 // *Nat. Rev. Immunol*. 2004. Vol. 4. P. 665—674.
21. Nistico, L., et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes // *Hum. Mol. Genet*. 1996. Vol. 5. P. 1075—1080.
22. Nokoff, N., Rewers, M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals // *Ann N Y Acad Sci*. 2013. Vol. 1281. P. 1—15.
23. Risch, N., Ghosh, S., Todd, J. A. Statistical evaluation of multiple-locus linkage data in experimental species and its relevance to human studies: application to nonobese diabetic (NOD) mouse and human insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) // *Am J Hum Genet*. 1993. Vol. 53(3). P. 702—714.
24. Roach, J. C., Deutsch, K., Li, S., et al. Genetic mapping at 3-kilobase resolution reveals inositol 1,4,5-triphosphate receptor 3 as a risk factor for type 1 diabetes in Sweden // *Am. J. Hum. Genet*. 2006. Vol. 79. P. 614—627.
25. Robb, R. J., Munck, A., Smith, K. A. T cell growth factor receptors. Quantitation, specificity, and biological relevance // *J Exp Med*. 1981.
26. Rudensky, A. Y., Fontenot, J. D. A well-adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor FoxP3 // *Nature Immunol*. 2005.
27. Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., et al. Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease // *Immunol Rev*. 2006.
28. Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., et al. Immunologic tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chain (CD25): break-

- down of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J Immunol.* 1995.
29. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T. Regulatory T cells and immune tolerance // *Cell.* 2008.
30. Skowera, A., Ellis, R.J., Arif, S., Huang, G. C., et al. CTLs are targeted to kill beta cells in patients with type 1 diabetes through recognition of a glucose-regulated preproinsulin epitope // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3390—3402.
31. Todd, J. A., et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes // *Nat. Genet.* 2007. P. 857—864.
32. Wenzlau, J. M., Liu, Y., Yu, L., Moua, O., et al. A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. P. 2693—2697.
33. Wild, S., Roglic, G., Green, A., et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes.* 2004. Vol. 27 (5). P. 47—53.
34. Willcox, A., Richardson, S. J., Bone, A. J., Foulis, A. K. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. Vol. 155. P. 173—181.