

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ПУПОВИННОЙ КРОВИ КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА

Великий Д.А.¹, Закирьянов А.Р.¹, Поздняков О.М.², Онищенко Н.А.¹

¹ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

²ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН», Москва

В обзоре представлена современная концепция развития аутоиммунного сахарного диабета. Рассмотрена возможность коррекции иммунных нарушений и регенерации β -клеток путем трансплантации клеток костного мозга и пуповинной крови.

Ключевые слова: аутоиммунный сахарный диабет, клетки костного мозга, регенерация

TRANSPLANTATION OF BONE MARROW CELLS AND UMBILICAL CORD BLOOD CELLS AS A WAY FOR CORRECTION OF AUTOIMMUNE MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE I

Velikiy D.A.¹, Zakirianov A.R.¹, Pozdnyakov O.M.², Onischenko N.A.¹

¹Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Moscow

In this review the modern conception of development of autoimmune diabetes mellitus was presented. Possibilities of immune disturbances correction and β -cells regeneration at transplantation of bone marrow and umbilical cord blood cells were considered.

Key words: autoimmune diabetes mellitus, bone marrow cells, regeneration

Сахарный диабет (СД) I типа – это хроническое аутоиммунное заболевание, морфологическим субстратом которого является воспаление островков Лангерганса (ОЛ), приводящее к деструкции β -клеток и абсолютному дефициту инсулина, а также к развитию гипергликемии и тяжелым сосудистым осложнениям в организме [5, 6, 47].

СД и его тяжелые сосудистые осложнения по-прежнему остаются одной из ведущих причин ранней инвалидизации и гибели людей во всех странах мира. По прогнозам экспертов, распространенность СД в ближайшие годы будет только увеличиваться: так, если в 2000 г. в мире насчитывалось

около 170 млн больных сахарным диабетом, то к 2030 г. их количество возрастет до 366 млн, причем 10–15% из них будет приходиться на больных СД I типа [46]. В Российской Федерации на апрель 2000 г., по регистрационным данным, насчитывалось более 2 млн больных, из которых около 300 000 страдают СД I типа [5].

Полагают, что предпосылкой для развития СД I типа является генетическая предрасположенность. На сегодняшний день на генетической карте хромосомы выявлено 24 локуса, связанных с развитием СД I типа [22]. У лиц европейской расы, больных инсулинозависимым СД, чаще встречаются аллели

Статья поступила в редакцию 2.02.09 г.

Контакты: Онищенко Нина Андреевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией биотехнологии стволовых клеток ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. (499) 190-45-31, e-mail: illak@mail.ru

HLA-DR3 и -DR4, причем особенно часто заболевают гетерозиготы HLA-DR3/DR4. Генотип HLA-DR3/DR4 обнаруживается у 40% больных инсулинозависимым СД. Однако исследование частоты развития заболевания у однояйцевых близнецов показало, что их коэффициент конкордантности составляет только 40% [5].

Известно также, что с HLA-генотипом связано нарушение селекции Т-клеток в тимусе, которое является важным патогенетическим фактором развития аутоиммунных заболеваний, в том числе СД I типа [3]. Полагают, что гены предрасположенности к СД I типа могут кодировать молекулы HLA класса II, имеющие слишком низкое сродство к антигенам β -клеток. В таких условиях к этим антигенам не формируется иммунная толерантность, поскольку они не представляются Т-клеткам в тимусе [37]. В результате нарушения отрицательной селекции в тимусе в организме появляются клоны Т-клеток, способные взаимодействовать с собственными антигенами и разрушать клетки и ткани, в которых они содержатся.

К триггерным факторам развития СД I типа относят: вирусные инфекции, химические агенты, несбалансированное питание и психоэмоциональный стресс [5], которые провоцируют развитие аутоиммунного процесса в островковой ткани поджелудочной железы (ПЖ).

Иммунная дисрегуляция как фактор возникновения и прогрессирования гибели островковых клеток при СД I типа

СД I типа характеризуется нарушением клеточно-опосредованного иммунитета в ПЖ, что выражается лимфоидной инфильтрацией ОЛ и последующей деструкцией β -клеток. Наряду с лимфоцитами в иммунное повреждение ПЖ вовлечены также макрофаги и дендритные клетки [49]. β -клеточные аутоантигены распознаются дендритными клетками и макрофагами, а затем презентуются Т-хелперным клеткам ($CD4^+$ Th_1) в комплексе с молекулами МНС II класса. Местная активация $CD4^+$ Th_1 -клеток вызывает нарушение баланса между Т-эффекторными и Т-регуляторными клетками. Это приводит к смещению соотношения Th_1/Th_2 -клеток в сторону Th_1 и к преобладающей продукции провоспалительных Th_1 -цитокинов, что, как полагают, является важным фактором развития инсулита и сосудистых осложнений. Цитокины, секретируемые $CD4^+$ Th_1 -клетками (IL-2, IFN- γ , TNF- α и TNF- β), могут активировать прецитотоксические $CD8^+$ Т-клетки, в результате чего происходит их дифференцировка в $CD8^+$ цитотоксические эффекторные

Т-клетки, вызывающие гибель островковых клеток (ОК) [31].

Помимо участия в активации цитотоксических Т-клеток макрофаги способны непосредственно повреждать β -клетки ОЛ через продукцию свободных радикалов кислорода (NO, H_2O_2) и цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IFN- γ), так как β -клетки ПЖ имеют повышенную чувствительность к свободным радикалам. Известно также, что макрофаги являются нормальными компонентами эмбриональной, неонатальной и взрослой ПЖ у людей и грызунов и способны секретировать различные факторы, вовлеченные в развитие ОЛ и ремоделирование этой ткани. Поэтому функциональные расстройства этих клеток, особенно дефекты в фагоцитозе и в представлении антигена в иммунном ответе, могут создать локальные нарушения микроокружения, неогенеза ОК и способствовать развитию аутоиммунной реакции [20].

Эффекторные $CD8^+$ Т-клетки, в свою очередь, оказывают цитотоксическое воздействие на β -клетки ОЛ через прямой контакт с поверхностными лигандами апоптоз-индуцирующих рецепторов, таких как FasL и мембраносвязанный TNF- α или через секрецию молекул перфорины, которые облегчают проход протеазных гранзимов внутрь клетки. Гранзимы же активируют нуклеазы в клетках и разрушают их. Кроме того, провоспалительные цитокины, секретируемые Т-клетками и макрофагами, также индуцируют экспрессию Fas-рецепторов на β -клетках ОЛ и запускают процесс апоптоза [49]. Результатом активации этих иммунологических процессов становится инсулит – лимфоидная инфильтрация островковых клеток ПЖ.

Особого внимания заслуживает тот факт, что клеточная инфильтрация имеет место только в тех ОЛ, в которых содержатся β -клетки. Такая строгая адресность иммунной реакции на компоненты β -клеток подтверждает специфичность их повреждения в клеточной аутоиммунной реакции [6].

В настоящее время имеются прямые доказательства центральной роли Т-лимфоцитов в β -клеточной деструкции. Так, показана возможность переноса диабета введением очищенных активированных Т-клеток от больных аутоиммунным СД NOD-мышей сингенным недиабетическим животным. Введение активированных Т-лимфоцитов вызывало у последних развитие СД I типа [49].

В развитии СД I типа важную роль играет не только Т-клеточное, но и гуморальное звено иммунитета. В крови больных обнаруживаются аутоантитела к поверхностным антигенам островковых клеток (AISA), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (AICA), к ядерным антигенам островковых клеток (AINA) и к собс-

твенному инсулину (AIA), среди них особое значение имеют антитела к глутаматдекарбоксилазе (GADAs) и к тирозинфосфатазе-2 (IA-2As). Полагают, что аутоантитела против этих β -клеточных аутоантигенов не играют решающей роли в патогенезе заболевания. Однако, появляясь задолго до клинических проявлений СД, антитела становятся первым признаком вялотекущего аутоиммунного процесса и позволяют проводить раннюю диагностику СД I типа [47]. По мере прогрессирования заболевания и уменьшения специфического субстрата (β -клеток) частота выявления антител к антигенам ОК уменьшается.

В условиях сохраняющейся дисрегуляции гуморального и клеточного иммунитета в ткани ПЖ при СД I типа возникают и поддерживаются нарушения информационных межклеточных взаимодействий, а также наступает угнетение не только регенерации и пролиферации инсулин-продуцирующих клеток, но также пролиферации и дифференцировки прогениторных/стволовых клеток ПЖ [7]. В результате в организме прогрессируют явления апоптоза β -клеток, гипергликемия и другие клинические проявления СД I типа.

В настоящее время имеются все основания признать, что иммунная дисрегуляция при СД I типа отражает прежде всего нарушение баланса процессов деструкции и восстановительной регенерации в ОЛ и сосудистой стенке, так как известно, что одной из важных функций иммунной системы является регуляция процессов морфогенеза в организме [2]. В свете вышеизложенного становится очевидным, что для восстановления структуры и функции островковой ткани ПЖ при СД I типа необходимо прежде всего восстанавливать регуляцию аутоиммунитета. Даже несмотря на возможность активации процессов пролиферации и регенерации β -клеток в ПЖ больных СД I типа, повышенный апоптоз, сохраняющийся при иммунной дисрегуляции, будет способствовать гибели новообразованных β -клеток без увеличения β -клеточной массы [44].

Использование клеток костного мозга и пуповинной крови для индукции иммунной толерантности при СД I типа и других аутоиммунных заболеваниях

В последнее время трансплантацию клеток костного мозга (ККМ) гемопоэтической или стромальной фракции, содержащей стволовые (прогениторные) клетки, стали использовать при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при СД I типа, для коррекции иммунного дисбаланса и активизации восстановительных процессов в

поврежденных органах. Полагают, что коррекция иммунного дисбаланса и формирование иммунной толерантности при использовании этих клеток достигается за счет продукции ими регуляторных пептидов (преимущественно противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов), которые восстанавливают регуляторную функцию органов иммуногенеза, в том числе тимуса и селезенки, обеспечивая реализацию в более полном объеме функций тимуса в организме и участие Т-клеток в процессах репаративного морфогенеза поврежденных тканей [1].

Использование клеток гемопоэтического ряда

Известно, что в индукции иммунной толерантности к аутоиммунным заболеваниям, опухолевому процессу или аллогенному трансплантату важную роль играют так называемые Т-регулирующие клетки (Treg) [32, 35, 45]. Они представляют собой субпопуляцию $CD4^+$ Т-клеток, которые экспрессируют альфа-цепь рецептора к IL-2 (CD25) и белок Foxp3 (фактор транскрипции). На экспериментальных моделях было показано, что истощение $CD4^+CD25^+$ Treg-клеток усиливает хронические воспалительные заболевания, тогда как их адоптивный перенос предотвращает развитие широкого спектра экспериментальных аутоиммунных заболеваний [16]. Известно, что при СД I типа существует дисбаланс между диабетогенными эффекторами ($CD8^+$) и иммунорегуляторными ($CD4^+CD25^+$) Т-клеточными субпопуляциями. Недавние исследования показали, что при трансплантации аутологичной гемопоэтической фракции ККМ достоверно увеличивается количество функционально активных $CD4^+CD25^+$ Treg-клеток, в результате чего в организме может происходить восстановление иммунорегуляторных механизмов [17]. Помимо этого, введенные Treg-клетки имеют прямое воздействие на увеличение количества и/или дифференцировки новых Treg-клеток через активацию цитокинов или ко-стимулирующих молекул [39].

В последнее время большое внимание уделяется способности $CD4^+CD25^+$ Treg-клеток ингибировать аутоиммунные заболевания в экспериментальных моделях на животных, а также их роли в патологии у человека. Treg-клетки, как полагают, являются долгоживущей субпопуляцией и составляют приблизительно 2–10% от периферических $CD4^+$ Т-клеток как у грызунов, так и у человека [32]. В настоящее время они рассматриваются как важная часть механизмов обеспечения периферической толерантности [35]. Данные о том, что мутации Foxp3 являются причиной

лимфоаденопатии и фатального мультиорганного аутоиммунного повреждения, подтверждают важную роль Treg-клеток в регуляции аутоиммунитета [41]. В модельных опытах на животных было показано, что от Treg-клеток зависит течение различных аутоиммунных заболеваний [16], в том числе СД I типа [29]. Установлено, что у больных с аутоиммунными заболеваниями, в частности у больных с СД I типа, происходит снижение как количества, так и функциональной активности Treg-клеток [27]. Интересными являются данные о том, что Treg-клетки присутствуют не только в лимфоидных органах (тимус, лимфатические узлы, селезенка) и периферической крови, но и в воспаленных (поврежденных) тканях: так, при СД I типа они обнаруживаются в ОЛ поджелудочной железы [30]. Механизмы, через которые $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Т-клетки оказывают иммуносупрессивное действие на эффекторные Т-клетки, до конца не изучены. Однако полагают, что супрессорное действие на иммунные реакции с развитием иммунной толерантности происходит: за счет преимущественного расходования Treg-клетками IL-2, который играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации $CD8^+$ цитотоксических клеток; за счет индукции апоптоза Т-эффекторных $CD8^+$ клеток через активацию CD30/CD30L взаимодействия или через активацию перфорина и гранзима В; за счет продукции этими клетками противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β [41].

Положительные результаты применения нативной фракции гемопоэтических ККМ были показаны при лечении животных с экспериментальными моделями аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, энцефаломиелит) [16], в том числе при моделировании СД I типа [29]. Трансплантация аутологичной фракции гемопоэтических ККМ применялась и в клинике для лечения больных с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями [42]. Выполняемая с целью коррекции иммунной системы, такая терапия оказывала позитивный эффект, в том числе у больных СД I типа. Так, по данным Voltarelli J.C. et al., 14 из 15 пациентов, участвующих в экспериментальном исследовании, смогли на разные сроки отказаться от регулярных инъекций инсулина, что свидетельствует об устранении блока восстановительной регенерации β -клеток ПЖ [43].

Имеются также позитивные сведения об использовании клеток пуповинной крови для лечения животных при моделировании СД I типа [24]. В настоящее время проводится расширенное клиническое исследование эффективности применения клеток аутологичной пуповинной крови при лечении больных СД I типа [18].

Использование мультипотентных мезенхимальных стромальных (стволовых/прогениторных) клеток

На сегодняшний день имеются многочисленные данные о том, что и мультипотентные мезенхимальные стромальные (стволовые/прогениторные) клетки костного мозга (ММСК КМ) обладают иммуномодулирующими свойствами [9, 40]. Механизм их иммунорегуляторного действия связывают как с прямым воздействием через межклеточные контакты на иммунорегуляторные клетки, так и с воздействием на эти клетки факторов, секретируемых ММСК КМ. Секретируемые ММСК КМ биоактивные регуляторные пептиды – цитокины, ростовые факторы – определяют биорегуляторные свойства этих клеток *in vitro* и *in vivo*. За счет синтеза противовоспалительных и лимфоциторегулирующих факторов ММСК КМ обладают способностью подавлять активацию Th_1 -клеток. ММСК КМ способны также изменять цитокиновый профиль в организме, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-12) и стимулируя образование противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-4, IL-10) [10]. Помимо воздействия на Т-клетки, ММСК КМ могут также ингибировать некоторые функции В-клеток [15], НК-клеток [38] и дендритных клеток (ДК) [50]. В частности, было показано, что ММСК КМ способны ингибировать активацию и пролиферацию В-клеток, а также секрецию IgG; помимо этого, ММСК КМ оказывают ингибирующий эффект на экспрессию CD40L на В-клетках [15]. При использовании способа сокультивации *in vitro* ММСК КМ и дендритных клеток было показано, что фракция человеческих ММСК КМ ингибирует положительную регуляцию нескольких маркеров созревания на ДК, что приводит к снижению их способности активировать алло-реактивные Т-клетки [50]. Помимо этого, недавно было показано, что ММСК КМ могут стимулировать пролиферацию $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Т-регулирующих клеток. Так, при сокультивации ММСК КМ и мононуклеарных клеток периферической крови показано увеличение процента $CD4^+CD25^+$ Treg-клеток в культуре [36]. Возможно, это было связано с тем, что ММСК КМ секретируют трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который играет важную роль в дифференцировке/генерации Treg-клеток [48].

Хотя точные механизмы иммунорегуляторного действия аутологичных и аллогенных ММСК КМ до конца не известны, большинство исследований показывают, что они осуществляются с помощью растворимых факторов. К этим факторам относят: TGF- $\beta 1$, фактор роста гепатоци-

тов (HGF), простагландин E2 (PGE2) и индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO) [10, 38]. ММСК КМ также экспрессируют высокий уровень фактора стромальных клеток-1 (SDF-1) [14], который играет важную роль в активации CXCR4-экспрессирующих эндокринных клеток-предшественников и необходим для роста и дифференцировки ОК поджелудочной железы [23]. Помимо этого, SDF-1 стимулирует гемопоэтические прогениторные клетки и способен повышать их количество в ПЖ. Другим важным свойством ММСК КМ является способность этих клеток мигрировать к участкам повреждения тканей [26]. Показана даже возможность слияния (fusion) ММСК КМ с клетками разных фенотипов *in vivo* [11], в результате чего, возможно, происходит передача морфогенетической информации, стимулирующей геном и пролиферативную активность. ММСК КМ могут также обеспечивать цитокинами и факторами роста поддержку пролиферации гемопоэтических стволовых клеток.

Эффективность влияния ММСК КМ на процессы репаративной регенерации поврежденных органов и тканей была показана при введении животным с моделями различных заболеваний: сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, неврологическими нарушениями, повреждениями легких, печени, почек, а также в клинической практике для восстановления функции сердца [34], для регенерации костной ткани [12] и для ингибирования реакции «трансплантат против хозяина» [33]. Показана положительная терапевтическая роль ММСК КМ и на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, в частности при введении ММСК КМ животным с моделью СД I типа, у которых было отмечено уменьшение уровня глюкозы и повышение уровня инсулина в крови [14, 26], то есть установлено ингибирование иммунной дисрегуляции и индукция процессов регенерации в островковой ткани ПЖ.

Продемонстрированное нами влияние костного мозга как центрального органа иммуногенеза на процессы морфогенеза в организме укладывается в концепцию влияния иммунорегуляторных клеток иммунной системы на процессы репаративной регенерации. По современным представлениям, иммунная система в здоровом организме находится в состоянии толерантности к разнообразным антигенам собственных органов, и это состояние поддерживается определенным уровнем избытка циркулирующих органных антигенов. При существенном уменьшении определенного антигена (при резекции или повреждении органа), который обеспечивал эту естественную толерантность, начинается размножение специфических к нему лимфоидных клеток – CD4⁺ Т-хелперов.

Именно этим клеткам принадлежит ведущая роль в индукции морфогенеза органов. Синтезированные CD4⁺ Т-хелперы при этом приходят в контакт с антигенспецифичными клетками резецированного органа, активируют их геном и пролиферативную активность. В результате ускоренного клеточного деления вновь возрастает продукция специфичного антигена и происходит восстановление иммунологической толерантности в организме, следствием чего является торможение размножения Т-хелперов [2]. Однако в условиях хронического стресса во всех органах иммунной системы (костный мозг, тимус, селезенка) наступают глубокие морфофункциональные изменения, которые характеризуются развитием вторичного иммунодефицитного состояния с ослаблением клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновым дисбалансом, перераспределением иммунных клеток в организме и нарушением их информационной и миграционной активности. Дисбаланс в системе иммунной регуляции ведет к нарушению морфорегуляторных функций лимфоидной ткани, следствием чего является нарушение процессов регенерации [2]. Недавно было показано, что под влиянием ММСК КМ происходит стимуляция Т-зон тимуса, а также Т- и В-зон селезенки, восстановление структуры и функции их компартментов. Отражением этого является нормализация цитокинового баланса и активизация процессов репаративной регенерации паренхиматозных тканей [1].

Использование нефракционированной культуры клеток костного мозга

Полагают, что введенные клетки костного мозга способны стимулировать синтез эндогенного фактора роста гепатоцитов (HGF), индуцируя тем самым регенерацию β-клеток в ОЛ ПЖ. Так, было показано, что после трансплантации ККМ крысам с STZ-моделью СД I типа отмечено более чем 8-кратное увеличение содержания HGF в сыворотке крови животных по сравнению с группой контроля. В более ранних исследованиях показано, что в периоде эмбриогенеза мезенхимальные клетки опосредованно за счет синтеза HGF стимулируют дифференцировку c-met⁺-эпителиальных клеток протоков в инсулин-продуцирующие клетки [21].

Другим важным свойством ККМ является стимуляция неоангиогенеза – как за счет прогениторных клеток, способных дифференцироваться в эндотелиоциты, так и за счет выделяемых ими регуляторных факторов [19]. Особенно большое значение это свойство ККМ имеет для больных СД I типа, у которых вследствие многочисленных метаболических нарушений и окислительного

стресса резко снижено количество предшественников эндотелиальных клеток, что приводит к развитию различных сосудистых осложнений (микроангиопатий), а также является фактором торможения регенерации ОЛ [28]. Известно, что в период эмбриогенеза важную роль в развитии и формировании ПЖ играют эндотелиальные сигналы, поэтому стимуляция неоангиогенеза имеет большое значение не только при лечении вторичных сосудистых осложнений, но и для активации регенерации ОК ПЖ [25].

Вместе с тем важно подчеркнуть, что в условиях хронической патологии аутологичные ККМ не могут адекватно участвовать в процессах восстановительной регенерации (воспринимать и направлять сигналы на регенерацию), так как при хроническом стрессе нарушаются процессы хоуминга и продукции тканеспецифических факторов адоптивного роста. Так, показано, что ККМ, полученные от животных с моделью СД I типа, угнетены и находятся в состоянии супрессии за счет снижения их популяционной и миграционной активности [4]. Поэтому важную роль в терапии аутологичными клетками костного мозга должен играть процесс их предварительной прекультивации с целью восстановления биорегуляторной активности ККМ [8].

Эффективность проводимой терапии ККМ также напрямую связана с кратностью введения клеток. В экспериментах на животных с моделью СД I типа было показано, что более существенное и длительное снижение уровня глюкозы наблюдается у животных с многократным введением ККМ по сравнению с животными, которым трансплантация производилась однократно [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет I типа является тяжелым прогрессирующим аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит глубокая дисрегуляция иммунной системы, но главным образом ее Т-клеточного звена. В результате нарушения баланса между процессами деструкции и восстановительной регенерации, развивающегося в условиях иммунной дисрегуляции в ПЖ, происходит снижение пула β -клеток, а аутоиммунная агрессия при этом ведет к нарушению межклеточных взаимодействий, снижению информационной, индукционной и пролиферативной активности прогениторных/стволовых клеток ПЖ, а также стволовых ККМ, что усугубляет процессы деструкции. Есть все основания полагать, что даже несмотря на возможность активации процессов пролиферации и регенерации β -клеток в ПЖ больных СД I типа, повышенный апоптоз при сохраняющейся иммун-

ной дисрегуляции будет способствовать гибели новообразованных β -клеток, без увеличения β -клеточной массы. Поэтому необходимым условием для восстановления и поддержания функции ОК ПЖ при установленном СД I типа является реверсия аутоиммунитета. Трансплантация культивированных клеток аутологичного костного мозга позволяет предполагать возможность восстановления нарушенного гомеостаза, устранения дисрегуляции иммунной системы, а также ингибирования аутоиммунного процесса и увеличения массы островковой ткани за счет растормаживания пролиферативной активности прогениторных/стволовых клеток ПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аскаргов М.Б., Онищенко Н.А., Макарова О.В. Восстановление морфофункционального состояния органов иммуногенеза и течение длительно незаживающих аутоиммунных язв желудка при трансплантации культивированных клеток аутогенного костного мозга // Клеточная трансплант. и тканевая инженерия. 2008. V. 3. P. 36–42.
2. Бабаева А.Г. Роль иммунной системы в дисрегуляции морфогенетических процессов // Дисрегуляторная патология; под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 366–385.
3. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. М.: Академкнига, 2005. 408 с.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Состояние пулов стволовых клеток при экспериментальном сахарном диабете // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2006. V. 3. P. 123–127.
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Чазова Т.Е. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. М., 2003. 171 с.
6. Делягин В.М., Волков И.Э., Румянцев А.Г., Скуркович С.В. Иммунные и неиммунные нарушения при сахарном диабете типа 1 у детей // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. V. 3 (2). P. 76–80.
7. Закирьянов А.Р., Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М. Регенерационная клеточная терапия сахарного диабета I типа и его осложнений // Вестник РАМН. 2008. V. 3. P. 42–51.
8. Темнов А.А. Клеточная трансплантация при лечении хронической сердечной недостаточности: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
9. Abdi R., Fiorina P., Adra C.N., Atkinson M., Sayegh M.H. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes // Diabetes. 2008. V. 57. P1759–1767.
10. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // Blood. 2005. V. 105. P. 1815–1822.
11. Alvarez-Dolado M. Cell fusion: biological perspectives and potential for regenerative medicine // Front Biosci. 2007. V. 12. P. 1–12.

12. Arthur A., Zannettino A., Gronthos S. The therapeutic applications of multipotential mesenchymal/stromal stem cells in skeletal tissue repair // *J Cell Physiol.* 2009. V. 218 (2). P. 237–245.
13. Banerjee M., Kumar A., Bhonde R.R. Reversal of experimental diabetes by multiple bone marrow transplantation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 328 (1). P. 318–325.
14. Boumaza I., Srinivasan S., Witt W.T., Feghali-Bostwick C., Dai Y., Garcia-Ocana A., Feili-Hariri M. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T-cell cytokine pattern and preserve regulatory T-cells in the periphery and induce sustained normoglycemia // *J Autoimmun.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].
15. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions // *Blood.* 2006. V. 107. P. 367–372.
16. Dazzi F., van Laar J.M., Cope1 A., Tyndall A. Cell therapy for autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2007. V. 9. P. 206.
17. de Kleer I., Vastert B., Klein M., Teklenburg G. et al. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T-cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network // *Blood.* 2006. V. 107. P. 1696–1702.
18. Haller M.J., Viener H., Wasserfall C. et al. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes // *Experimental Hematology.* 2008. V. 36. P. 710–715.
19. Hess D., Li L., Martin M. et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat. Biotechnol.* 2003. V. 21 (7). P. 763–770.
20. Homo-Delarche F., Drexhage H.A. Immune cells, pancreas development, regeneration and type 1 diabetes. *Trends Immunol.* 2004. V. 25 (5). P. 222–229.
21. Izumida Y., Aoki T., Yasuda D. et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by donor-derived bone marrow cells and promotes regeneration of pancreatic beta-cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 333 (1). P. 273–282.
22. Jahromi M.M., Eisenbarth G.S. Genetic determinants of type 1 diabetes across populations // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1079. P. 289–299.
23. Kayali A.G., Van Gunt K., Campbell I., Stotland A., Kritzik M., Liu G. et al. The stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 ligand-receptor axis is critical for progenitor survival and migration in the pancreas // *J Cell Biol.* 2003. V. 163. P. 859–869.
24. Koblas T., Harman S.M., Saudek F. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus // *Rev Diabet Stud.* 2005. V. 2. P. 228–234.
25. Lammert E., Cleaver O., Melton D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels // *Science.* 2001. V. 294 (5542). P. 564–567.
26. Lee R.H., Seo M.J., Reger R.L. et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103 (46). P. 17438–17443.
27. Lindley S., Dayan C.M., Bishop A., Roep B.O., Peakman M., Tree T.I. Defective suppressor function in CD4+ CD25+ T-cells from patients with type 1 diabetes // *Diabetes.* 2005. V. 54. P. 92–99.
28. Loomans C.J., de Koning E.J., Staal F.J. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes // *Diabetes.* 2004. V. 53 (1). P. 195–199.
29. Lundsgaard D., Holm T.L., Hornum L., Markholst H. *In vivo* control of diabetogenic T-cells by regulatory CD4+CD25+ T-cells expressing Foxp3 // *Diabetes.* 2005. V. 54. P. 1040–1047.
30. Peng Y., Laouar Y., Li M.O., Green E.A., Flavell R.A. TGF- β regulates *in vivo* expansion of Foxp3-expressing CD4+ CD25+ regulatory T-cells responsible for protection against diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 4572–4577.
31. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L. Role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003. V. 4 (3). P. 291–299.
32. Randolph D.A., Fathman C.G. CD4+CD25+ regulatory T-cells and their therapeutic potential // *Annu Rev Med.* 2006. V. 57. P. 381–402.
33. Ringden O., Uzunel M., Rasmusson I. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006. V. 81. P. 1390–1397.
34. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy – mixed results from mixed cells // *Engl J Med.* 2006. V. 355. P. 1274–1277.
35. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T-cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu Rev Immunol.* 2004. V. 22. P. 531–562.
36. Selmani Z., Naji A., Zidi I., Favier B., Gaiffe E. et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T-lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+ CD25^{high} Foxp3+ regulatory T-cells // *Stem Cells.* 2008. V. 26. P. 212–222.
37. Sia C., Homo-Delarche F. Tolerance Induction and Endogenous Regeneration of Pancreatic β -cells in Established Autoimmune Diabetes. *Rev. Diabetic Stud.* 2004. V. 1. P. 198–206.
38. Sotiropoulou P.A., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxevas C.N., Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells // *Stem Cells.* 2006. V. 24. P. 74–85.
39. Tarbell K.V., Petit L., Zuo X., Toy P. et al. Dendritic cell-expanded, islet-specific CD4+ CD25+ CD62L+ regulatory T-cells restore normoglycemia in diabetic NOD mice // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204 (1). P. 191–201.
40. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? // *Trends Immunol.* 2007. V. 28. P. 219–226.
41. van der Vliet H.J., Nieuwenhuis E.E. IPEX as a result of mutations in Foxp3 // *Clin Dev Immunol.* 2007. P. 89017.
42. Vanikar A.V., Modi P.R., Patel R.D. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases:

- the Ahmedabad experience // *Transplant. Proc.* 2007. V. 39 (3). P. 703–708.
43. *Voltarelli J.C., Couri C.E., Stracieri A.B. et al.* Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *JAMA.* 2007. V. 297. P. 1568–1576.
44. *von Herrath M., Homann D.* Islet regeneration needed for overcoming autoimmune destruction – considerations on the pathogenesis of type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes.* 2004. V. 5 (Suppl. 2). P. 23–28.
45. *Waldmann H., Chen T.C., Graca L., Adams E. et al.* Regulatory T-cells in transplantation // *Semin Immunol.* 2006. V. 18. P. 111–119.
46. *Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.* Global prevalence of diabetes // *Diabetes Care.* 2004. V. 27. P. 1047–1053.
47. *Winter W.E., Harris N., Schatz D.* Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes // *Clinical Diabetes.* 2002. V. 20. P. 183–191.
48. *Yamazaki S., Bonito A.J., Spisek R., Dhodapkar M.V. et al.* Dendritic cells are specialized accessory cells along with TGF-b for the differentiation of Foxp3+ CD4+ regulatory T cells from peripheral Foxp3-precursors // *Blood.* 2007. V. 110. P. 4293–4302.
49. *Yoon J.W., Jun H.S.* Autoimmune destruction of pancreatic beta cells // *Am. J. of Therapeutics.* 2005. V. 12 (6). P. 580–591.
50. *Zhang W., Ge W., Li C., You S., Liao L. et al.* Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells // *Stem Cells Dev.* 2004. V. 13. P. 263–271.