

# ФАРМАКОПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 С ПОЗИЦИЙ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Д.С. Костюшев<sup>1,9</sup>, С.В. Крынский<sup>1,3</sup>, Р. Pozzili<sup>4</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Г.Н. Филатова<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, М. von Herrath<sup>5,6</sup>, доктор медицинских наук,  
профессор, М.А. Пальцев<sup>7-9</sup>, академик РАН и РАМН, профессор,  
С.В. Сучков<sup>1,2,9</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. акад. М.Н. Эмануэля РАН, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, University Campus Bio-Medico, Rome, Italy;

<sup>5</sup>Type 1 Diabetes Center, La Jolla Institute for Allergy and Immunology, University of California  
in San Diego (UCSD), San Diego, CA, USA; <sup>6</sup>R&D Division, Novo Nordisk Company (Denmark);

<sup>7</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;

<sup>8</sup>Институт трансляционной медицины, РУДН, Москва, Россия; <sup>9</sup>Европейская ассоциация  
предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (EPMA), Брюссель, Евросоюз

E-mail: dkostushev@gmail.com

---

Трансляционная медицина — одна из важнейших составляющих в решении проблем и задач, поставленных в рамках предиктивной, превентивной и персонализированной медицины. Определение молекулярных механизмов патогенеза на доклинических стадиях сахарного диабета типа 1 (СД1) является ключом к поиску новых биомаркеров и разработке лекарственных средств нового поколения, что становится возможным главным образом за счет привлечения технологий трансляционной медицины и перевода фундаментальных достижений геномики, протеомики и метаболомики в разряд клинически ориентированных превентивных методов иммунокоррекции/иммуномодуляции и регенерации  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. В работе рассматриваются основные иммунные и клеточные методы превентивного лечения СД1, обсуждаются особенности их использования на стадии доклинической патологии; предложены новые подходы к модуляции иммунных реакций у пациентов с СД1 и восстановлению массы инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток с использованием мезенхимных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** трансляционная медицина, сахарный диабет, иммуномодуляция, иммунокоррекция, мезенхимные стволовые клетки, предиктивная, превентивная и персонализированная медицина

## PHARMACOPREVENTIVE THERAPY OF TYPE 1 DIABETES (T1D)

### FROM THE POSITIONS OF TRANSLATIONAL MEDICINE: PROBLEMS AND PROSPECTS

D.S. Kostyushev<sup>1,9</sup>, S.V. Krynskiy<sup>1,3</sup>, P. Pozzili<sup>4</sup>, G.N. Filatova<sup>2</sup>, M. von Herrath<sup>5,6</sup>, M.A. Paltsev<sup>7-9</sup>, S.V. Suchkov<sup>1,2,9</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow State Medical-Stomatological University,

Moscow, Russia; <sup>3</sup>M.N. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Endocrinology and Diabetes,

University Campus Bio-Medico, Rome, Italy; <sup>5</sup>Type 1 Diabetes Center, La Jolla Institute for Allergy and Immunology,

University of California in San Diego (UCSD), San Diego, CA, USA; <sup>6</sup>R&D Division, Novo Nordisk Company (Denmark);

<sup>7</sup>«Kurchatov Institute» National Research Center; <sup>8</sup>PFUR Translation Medicine Institute, Moscow, Russia;

<sup>9</sup>European Predictive-Preventive and Personalized Medicine Association (EPMA), Brussels, EU

Translational medicine is one of the critical components to overcome the impediments within the objectives of Predictive Preventive and Personalized Medicine. Identification of molecular mechanisms underlying subclinical stages of T1D pathogenesis is a key to detection of new biomarkers and development of drugs of new generation. To date, this is getting possible because of practical application of recent advances in translational medicine and translation of fundamentals in genomics, proteomics and metabolomics into clinical methods of preventive immunocorrection/immunomodulation and regeneration of beta-cells in Langerhans' islands. In this paper, we describe novel immune and cell methods to prevent T1D, discuss the specifics in their application at subclinical stages and propose new approaches to modulate immune status in patients with T1D and regeneration of insulin-producing beta-cells by mesenchymal stem cells.

**Key words:** translational medicine, type 1 diabetes, immunomodulation, immunocorrection, mesenchymal stem cells, predictive, preventive and personalized medicine

Объединение достижений в различных сферах фундаментальной науки с последующей адаптацией конечного продукта к нуждам практической медицины – основные принципы трансляционной медицины (ТМ), которая в последние годы приобретает все большую значимость в таких областях, как *доклиническая* и *предиктивная* диагностика, *превентивная фармакокоррекция* и *персонафицированная таргетная* терапия. Можно с уверенностью утверждать, что в ближайшее десятилетие именно ТМ предстоит изменить традиционные (из категории *галенизма*) взгляды на систему ведения пациентов с хроническими заболеваниями (в первую очередь, аутоиммунной и опухольной природы).

В основу такого подхода будут положены достижения фундаментальных наук с их итоговым продуктом – пакетом современных технологий из области *геномики*, *протеомики* и *метабономики*, а также сконструированные путем алгоритмирования на основе указанных выше технологий, по сути, уникальные протоколы *доклинической* диагностики и *биопредикции* с последующей *фармакопревенцией* (из разряда неогаленизма).

Сегодня создана надежная и высокоэффективная система развития трансляционных исследований. Кроме того, значительные успехи достигнуты в тестировании достижений этих исследований в клинических испытаниях, которые определяют эффективность фармакокоррекции в лечении развившегося или предупреждении возможного в будущем заболевания.

Объектом особого интереса и, соответственно, моделью для внедрения итогов трансляционных исследований в практическое здравоохранение, в частности, в сферу эндокринологии и внутренних болезней, стало исключительное по социальной значимости хроническое заболевание аутоиммунной природы – сахарный диабет типа 1 (СД1). Данная форма нозологии сопровождается широкой палитрой осложнений с крайне высокими индексами инвалидизации, представляя таким образом реальную угрозу для здоровья нации и обременяя все, без исключения, уровни бюджетного и внебюджетного финансирования.

Известно, что события, происходящие в ходе развития СД1, особенно на *доклинической* стадии, могут сыграть главную роль в своевременной диагностике *хронического воспалительного процесса* аутоиммунной природы в зоне островков Лангерганса (с последовательной гибелью инсулинпродуцирующих β-клеток – ИПБК) на стадии (*аутоиммунный инсулит* – АИИ или *предиабет-1*), предшествующей развитию необратимой клинической симптоматики (СД1 или абсолютной инсулиновой недостаточности). Именно на стадии предиабета, когда еще возможна принудительная (лекарственная) приостановка самого процесса (например, гашение антиостровковой аутоагрессии с помощью инструментов *таргетной*

*иммуносупрессии*), сохраняется восстановительный потенциал организма пациента с возможностью дальнейших репаративных мер, включая терапию стволовыми клетками (СК). Отсюда следует, что принципы *фармакопревенции* процесса трансформации *доклинической* (АИИ или предиабет-1) в *клиническую* (СД1) стадию должны включать в себя:

1) необходимость своевременной диагностики хронического воспалительного процесса в зоне островков (АИИ или предиабет-1) с помощью новейших технологий геномики, протеомики и метабономики, положенных в основу современных протоколов *доклинической* диагностики, в том числе тестов на аутоантитела (аутоАТ) и ряд промежуточных метаболитов, динамика которых в кровотоке может свидетельствовать о рисках и сроках трансформации предиабета в СД1 (т.е. о формировании картины клинической симптоматики) за 5–10 лет до интересующего врача и пациента события;

2) необходимость предикции (предсказания) формы заболевания с последующими прогнозом и конструированием *персонафицированного* протокола *превентивной фармакокоррекции* с целью приостановки, а затем – торможения хронического воспалительного процесса в зоне островков и защиты ИПБК от факторов риска со стороны микроокружения в рамках возможностей и задач предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (ПППМ);

3) необходимость восстановления погибшей массы ИПБК с использованием ресурсной базы ТМ, а именно:

- аутологичной (или близнецовой) пересадки ИПБК;
- трансдифференцировки клеток островкового микроокружения (например, фибробластов или клеток других тканей) в ИПБК;
- иных технологий работы с СК – мезенхимальными, эмбриональными и индуцированными плюрипотентными. В целом этот этап можно охарактеризовать как этап *клеточно-опосредованной регенерации*.

## КАНДИДАТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОБЛАСТИ ДИАБЕТОЛОГИИ

Наиболее перспективное направление ТМ – скрининг и идентификация потенциальных *фармакотерапевтических мишеней*, представляющих большой интерес для практической медицины и биофармацевтической индустрии. Принципы ТМ становятся сегодня основой ряда инновационных технологий, среди которых:

1) создание принципиально новых *биоинженерных* молекул, предназначенных для целенаправленного воздействия на потенциальные фармакотерапевтические мишени, что позволит создавать современные лекарственные препараты (ЛП) для лечения хронических заболеваний (в том числе СД1);

2) разработка биоинженерных фармакотерапевтических конструкций для направленного воздействия на сами мишени, включая компоненты генетического аппарата клетки;

3) создание систем таргетной (целевой) доставки к мишеням, а также к кластерам взаимодействующих между собой мишеней (*интерактомам*) ЛП, способных внедряться в ключевые звенья патогенеза и корригировать возникающие в них сдвиги. Под мишенями понимаются в основном макромолекулярные биологические структуры, связанные с определенной функцией, нарушение которой приводит к развитию патологии и на которую необходимо определенное воздействие. Развитие протеомных технологий позволило создавать 3-мерные изображения структуры целевых мишеней с указанием активных центров молекулы – эпитопов. Современное конструирование ЛП (драг-дизайн) основано на знании таргетной структуры.

#### ПОИСК МИШЕНИ ТАРГЕТНЫХ ИММУНОСУПРЕССОРОВ С РЕСУРСОМ ГАШЕНИЯ АУТОАГРЕССИИ

В патогенезе хронического аутоиммунного воспаления, приводящего в итоге к СД1, задействованы почти все клетки иммунной системы, в том числе клетки локального микроокружения из зоны островков. При этом доминантой в ансамбле аутоиммунных инструментов являются Т-лимфоциты, по сути, индукторы АИИ. Между тем в патогенезе предиабета-1 не менее значимую роль играют В-лимфоциты, продуцирующие различные антиостровковые аутоАТ, участвующие в деструкции ИПБК. Иммунитеты (Т- и В-лимфоциты) и провоспалительные медиаторы (цитокины), являясь агрессивно настроенными инструментами, делают процесс хронического аутоиммунного воспаления в зоне островков самоподдерживающимся и прогрессирующим, но не безостановочным, если учесть реалии ПППМ.

Концепция ПППМ гласит, что *таргетная* иммуносупрессия (или *целевая ремодуляция* работающей программы иммунного ответа) является объективной необходимостью именно на *доклинической* стадии, что позволяет осуществлять *фармакопревентивные* мероприятия, чтобы приостановить прогрессирующее воспаление и в последующем провести лечение, направленное на восстановление физиологической массы ИПБК.

Применявшаяся ранее терапия, направленная на торможение процессов деструкции ИПБК в зоне островков после начала аутоагрессии, не продемонстрировала должной эффективности; исключением стали традиционные иммуносупрессоры. Например, циклоспорин или запредельно высокие дозы анти-CD3 моноклональных АТ (МАТ), включая комбинации с цитокинами, в отдельных случаях были способны приостанавливать прогрессирующее воспаление

в экспериментальных (на мышах) моделях СД1 [1], а также сохранять интактной секрецию С-пептида при свежеевыявленном СД1 (продолжительностью не более 1 года) [2, 3].

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ЦЕЛЕВОЙ РЕМОДУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ СРЕДСТВ ДОСТАВКИ ЛП

Понятно, что *целевая ремодуляция* должна сопровождаться перепрограммированием толерантности к  $\beta$ -клеточным антигенам (АГ) с использованием *персонифицированных* средств доставки ЛП.

**Фармакопревентивная терапия путем таргетной презентации аутоАГ.** Одним из путей превенции (предупреждения) СД1 может стать *презентация*  $\beta$ -клеточного аутоАГ собственной иммунной системе через дополнительные (немагистральные) каналы доставки, включая носоглотку, кишечник, кожу и т.п. При этом презентация АГ в моноварианте (в том числе после начала аутоагрессии) бесперспективна, ибо не способна заметно повлиять на воспалительный процесс и, естественно, на течение *доклинической* стадии (предиабет).

Данный вид *превентивной* терапии, естественно, может зависеть от ряда факторов (типа презентуемого АГ, его дозы, маршрута и режима доставки), что требует соответствующих исследований. Однако, скорее всего, терапия специфическим АГ должна сочетаться на *доклинической* стадии с перепрограммированием самих Т-лимфоцитов путем использования принципов *фармакотерапевтической* комбинаторики. В ходе поиска указанной терапии пациентам была предложена комбинированная схема, включающая терапию низкими дозами анти-CD3 МАТ, генно-модифицированными лактобактериями (способными к секреции проинсулина), интерлейкином (ИЛ)-10. Результатом исследований стала возможность остановки прогрессирующего АИИ у NOD-мышей со свежей клинической картиной СД1. Объяснение этому факту лежит в индукции АГ-специфических Foxp3+ T<sub>reg</sub>-клеток (регуляторных), способных накапливаться в зоне островков, тормозя развитие аутоагрессии [4]. Данный пример можно считать одной из первых попыток фармакопревенции АИИ (и, соответственно, СД1), основанной на индукции специфичной АГ-толерантности путем доставки безопасного ЛП в форме отселектированного  $\beta$ -клеточного АГ в комплексе с анти-CD3 МАТ через немагистральные пути.

**Фармакопревенция с предварительной (биоинженерной) модификацией антигенпрезентирующих клеток (АПК).** Накоплен достаточный объем информации о роли регуляторных Т-лимфоцитов в поддержании толерантности к  $\beta$ -клеточным АГ: показано, что снижение активности T<sub>reg</sub>-клеток является одной из причин трансформации *доклинической*

стадии (предиабет) в стадию *клинической манифестации* (СД1).

В этой связи следует заметить, что утрата иммунорегуляторных потенций связана с нарушениями не в самих  $T_{reg}$ -клетках, а в контролирующих их поведении АПК [5]. Так, АПК с фенотипом  $CD11b^+ CD11c^-$  несут ответственность за утрату  $T_{reg}$ -клетками регуляторного потенциала. У здоровых индивидуумов и АПК у пациентов с СД1 заметно различаются в способности сдерживать аутоагрессию. Более того, АПК у лиц с иммунологическим фенотипом, предрасполагающим к воспалительным реакциям, вообще могут способствовать продукции патогенных Th-клеток, секретирующих известный провоспалительный цитокин ИЛ17 (Th17-клеток) [6].

В ходе развития СД1 презентация АПК T-лимфоцитов островковых аутоАГ приводит к индукции аутоагрессии с формированием АИИ (предиабет-1) на *доклинической* стадии и впоследствии – *клинической* картины заболевания. Более того, передача аутореактивных АПК от больных NOD-мышей здоровым также сопровождается аналогичной динамикой смены стадий.

Следует, однако, заметить, что трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ) в описанных условиях способен резко минимизировать риски индукции АИИ, обеспечивая тем самым защиту от СД1, индуцированного вирусом (рис. 1). Механизм такой защиты объясняется появлением у особи наполовину зрелых АПК с фенотипом  $CD11b^+ CD11c^-$ , экспрессирующих незначительное количество костимуляторных молекул, а также способствующих росту численности популяции  $T_{reg}$ -клеток в поджелудочной железе.

При этом антимикробная функция иммунной системы остается интактной, что убедительно доказывает возможность инженерных манипуляций с АПК с целью предотвращения индукции аутоиммунного синдрома без ощутимого ущерба для индивидуумов из группы риска.

Кроме того, рост популяционной численности  $T_{reg}$ -клеток является результатом пролиферации природно нативных  $T_{reg}$ -клеток, а не результатом конверсии T-лимфоцитов в  $T_{reg}$ -клетки. Соответственно, рост популяционной плотности  $T_{reg}$ -клеток можно рассматривать как потенциальный (клинически эффективный и безопасный) инструмент в терапии с использованием предварительно модифицированных АПК для контроля процессов восстановления периферической толерантности к островковым аутоАГ и созданию тем самым стабильной защиты от угрозы СД1. Отсюда следует, что АПК могут представлять собой адекватную мишень, утилизация которой вносит ощутимый вклад в разработку новейших комбинированных протоколов таргетной фармакопревенции в общей схеме лечебно-профилактических мер у больных с предиабетом и СД1.

## ТЕХНОЛОГИИ СК И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛЕТЧНОЙ ТЕРАПИИ СД1

Все большую значимость в лечении СД1 приобретают различные методы клеточной терапии с применением технологий СК. Наиболее перспективны с позиций клинического применения мезенхимальные СК (МСК), индуцированные плюрипотентные СК (ИПСК) и эмбриональные СК (ЭСК).

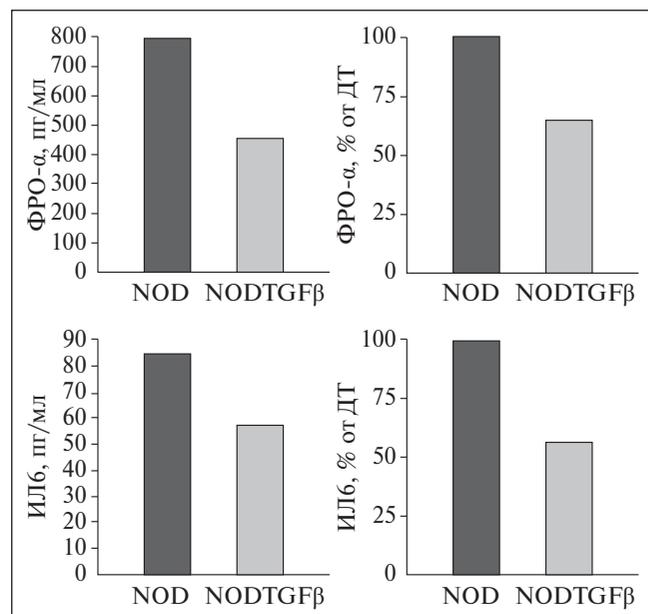
## МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА СК

К механизмам, лежащим в основе лечебного эффекта СК, относятся:

- непосредственная (прямая) дифференцировка СК в клеточные пулы требуемых типов [7];
- способность СК секретировать растворимые факторы, стимулирующие в поврежденном органе пролиферацию и трансдифференцировку клеток паренхимы или способные оказывать протективное воздействие;
- способность СК к модифицирующему влиянию на характер иммунного ответа, особенно при наличии патологии аутоиммунной природы (СД1, рассеянный склероз и др.) [8];
- способность СК к слиянию с клетками микроокружения.

При рассмотрении модели СД1 основным был акцент на иммуномодулирующих свойствах МСК, которые могут найти применение в терапии широкого спектра аутоиммунных заболеваний. Среди такого рода свойств следует особо выделить:

- способность направленной миграции МСК в область воспаления (повреждения);



**Рис. 1.**  $CD11b^+ CD11c^-$  АПК продуцируют значительно меньше провоспалительных цитокинов после инфицирования вирусом Коксаки 4 в присутствии TGF $\beta$

- возможность дифференцировки МСК во многие типы клеток;
- способность секретировать стимуляторы регенерации;
- трансдифференцировка с образованием клеточных популяций, интересующих врача-исследователя (сегодня уже и врача-практика, однако, подобное обсуждение остается за рамками данной статьи).

### ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ МСК

Критическим этапом процессов аутоиммунной деструкции островков в ходе развития хронического воспаления у больных с предиабетом и СД1 является представление АПК островковых аутоАГ, что происходит, как правило, в дренажной системе лимфатических канальцев [9]. Итогом презентации является созревание Th1-лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup> под влиянием сигнального каскада, опосредуемого ИЛ12 при непосредственном участии внутриклеточных сигналов *Stat1*. Интенсивное образование зрелых Th1-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные и подавляющие синтез противовоспалительные цитокины, приводит к селективной гибели β-клеток по механизму *FasL-Fas* апоптоза и(или) за счет негативного воздействия свободных радикалов. Способность МСК к модификации практически любого участника аутоагрессии является определяющим

фактором при создании инструментов *фармакопревенции*, которые могут применяться на *доклинической* стадии СД1 [10]. Плейотропность модифицирующих свойств, присущих МСК (рис. 2) и реализуемых в ходе взаимодействия с инструментами клеточного звена иммунитета – дендритными клетками (ДК), Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками (естественные киллеры), – позволяет аннулировать итоги презентации путем селективной блокады экспрессии мембрано-ассоциированных костимуляторных молекул, с одной стороны, и принудительных сдвигов в спектрах секретируемых цитокинов – с другой.

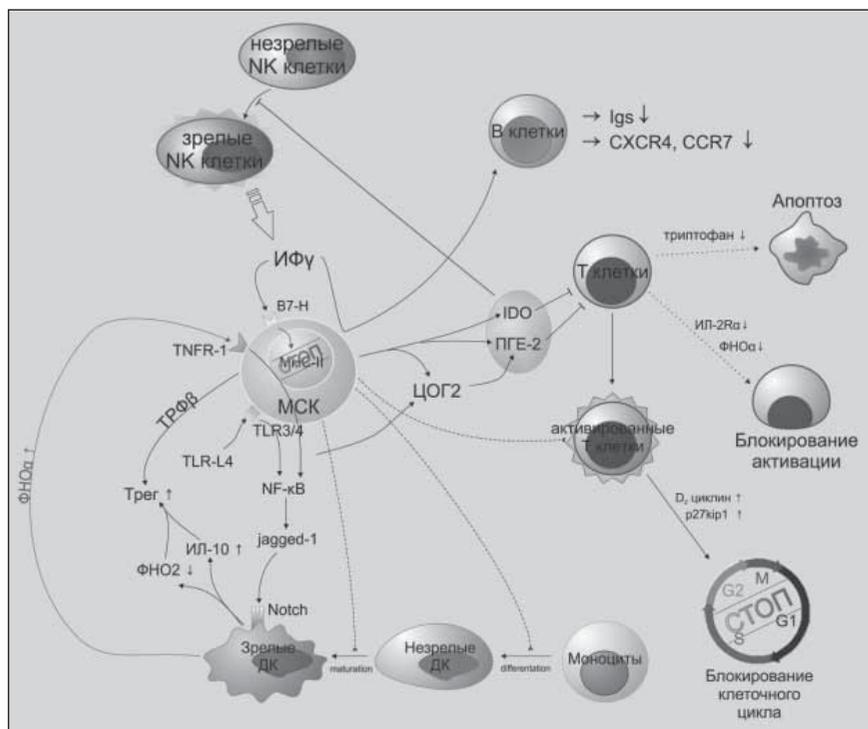
### ВЛИЯНИЕ МСК НА ДК

Согласно полученным в последние годы данным, действие МСК распространяется на все типы ДК на разных этапах их развития (в том числе на незрелые ДК). Так, совместное культивирование 2 типов клеток приводит к подавлению способности ДК к дифференцировке и созреванию, обуславливая рост незрелых клеточных форм. При этом отмечается обратная динамика в спектрах секретируемых иммуноцитами цитокинов – от провоспалительной к противовоспалительной доминанте, иллюстрируя, в частности, рост секреции ИЛ10 и падение интенсивности секреции интерферона-γ (ИФН-γ), ИЛ12 и фактора некроза опухоли-α (ФНОα).

Как видно из сказанного выше, МСК, ингибируя созревание ДК, ориентированных на синтез провоспалительных медиаторов, могут одновременно индуцировать созревание ДК с иными характеристиками, т.е. с противовоспалительными или толерантными фенотипами. Помимо этого, МСК способны подавлять процессы презентации аутоАГ за счет блокады функции таких костимуляторных и корцепторных молекул, как CD1a, CD40, CD83, CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) и HLA-DR [11].

### ВЛИЯНИЕ МСК НА Т-ЛИМФОЦИТЫ

Наиболее сильному регуляторному воздействию со стороны МСК подвержены Т-лимфоциты, испытывающие со стороны МСК стабильный эффект торможения пролиферации. Механизм такого эффекта связан с блокадой созревания Т-лимфоцитов в ранней G1-фазе клеточного цикла вследствие снижения экспрессии циклина D2. Ингибирование клеточного цикла может быть обусловлено и



**Рис. 2.** Иммуномодулирующие/иммунокорректирующие свойства МСК: *IDO* (индоламин-2,3-диоксигеназа), *TNFR-1* (рецептор фактора некроза опухолей), *ЦОГ2* (циклооксигеназа-2)

полимодалной активностью МСК, в том числе за счет поддержки экспрессии p27 Kip (СК1 – ингибитор циклинзависимых киназ семейства Kip) [12].

В целом же регуляция звена Т-лимфоцитов обеспечивается рядом свойств МСК:

- за счет непосредственного контакта МСК и Т-лимфоцитов через различные молекулы адгезии (PDL1, ICAM-1, VCAM-1 и др.), что может модулирующе действовать на миграцию лейкоцитов, чувствительных к любым сдвигам в профилях экспрессии различных цитокиновых рецепторов, либо на трансдукцию сигналов через сложные каскады цитокиновых сигнальных путей [13];
- за счет увеличения экспрессии факторов PDL1 и PD-L2 (лиганды запрограммированной клеточной смерти), обуславливающих всплески концентраций TGFβ и ИЛ10, ответственных за блокаду пролиферации;
- за счет роста экспрессии ряда ферментов (IDO индоланин-2,3-диоксигеназа и др.), снижающих или блокирующих пролиферативный потенциал Т-лимфоцитов [14];
- в результате снижения экспрессии маркеров активации CD25, CD38, CD69 на стимулированных *in vitro* лимфоцитах, что приводит к стабильному подавлению пролиферации как CD4+, так и CD8+-лимфоцитов [15];
- синтезом ряда соединений, нивелирующих провоспалительные свойства Т-лимфоцитов (TGFβ, ИЛ10, простагландин – ПГЕ2, HLA-G5, HGF), что, однако, требует дополнительных доказательств [16];
- оксидом азота (NO); точнее, в результате подавления индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к восстановлению пролиферативной активности Т-лимфоцитов в смешанной культуре МСК и активированных спленоцитов;
- по итогам взаимодействия ИФН-γ с 1 из 3 агентов МСК (ФНОα, ИЛ1α или ИЛ1β), когда синтезированные *de novo* молекулы iNOS оказывают ингибирующее действие на пролиферацию и дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов.

### ИТОГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МСК И НК-КЛЕТОК

Известно, что НК-клетки способны оказывать цитолитическое действие на МСК, даже несмотря на высокий уровень экспрессии последними HLA1-молекулы [17].

Существует, однако, и другая точка зрения, отражающая факт снижения под действием МСК интенсивности пролиферации НК-клеток. Не исключено, что тип ответной реакции НК-клеток на сигнализацию со стороны МСК зависит от характера взаимодействия последних между собой – на

уровне прямого межклеточного контакта или короткодистантных паракринных факторов (TGFβ<sub>1</sub>, ПГЕ2) [18].

### В-ЛИМФОЦИТЫ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОД НАДЗОРОМ МСК

Использование МСК на моделях животных приводит к значительному снижению В-лимфоцитами экспрессии IgM, IgG, IgA и секреции хемокинов CXCR4, CCR7, что находит свое отражение в приостановке процессов аутоиммунного воспаления и процессов инфильтрации островковой зоны. А блокада экспрессии CCR7 и CXCR4 препятствует миграции В-лимфоцитов памяти во вторичные лимфоидные органы, следствием чего является истощение пула компетентных В-лимфоцитов с последующим снижением интенсивности АТ-генеза.

Как видно из изложенного, для реализации известных иммуно-модулирующих и модифицирующих свойств МСК необходимы дальнейшие исследования для идентификации как отдельных фармакотерапевтических мишеней-кандидатов, так и мишеневых кластеров в составе так называемых *интерактомов*. В этой связи следует заметить, что ряд свойств МСК, на которые возлагаются особые надежды как на возможные терапевтические инструменты, весьма динамичны и могут меняться в зависимости от условий эксперимента. Поэтому создание, стандартизация и валидация протоколов выделения, культивирования, модификации и трансплантации в живой организм патогенетически обоснованных, клинически эффективных и технологически приемлемых с позиций биобезопасности МСК являются неотъемлемыми элементами внедрения в клиническую практику принципиально нового инструмента клеточной терапии в рамках задач ПППМ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активно развивающиеся фундаментальные дисциплины (геномика, протеомика, метаболомика и др.) в едином комплексе с междисциплинарными направлениями (биоинформатика) гарантируют активное внедрение в практику (*трансляцию*) постоянно обновляемых технологий управления собственным здоровьем, в том числе технологий, работающих в области ПППМ.

Реализация стратегий таргетного поиска и таргетного воздействия на очаги скрытого аутоиммунного поражения органов позволяет осуществлять неинвазивную или малоинвазивную этиологическую и патогенетическую терапию, сводя к минимуму возможные побочные реакции различных органов и систем организма. Принятие дополнительных мер по персонализации лечебных протоколов повышает эффективность терапии и позволяет снизить риски осложнений, сводя вероятность хронизации воспалительного процесса практически к нулю.

Как следствие предложенных нами способов скрининга молекулярных мишеней и подходов к их анализу и вычленению ведущих молекулярных механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний, разработка превентивно-профилактических ЛП поднимается на новую ступень с возможностью контроля прогрессирования очагов латентного воспалительного процесса и компенсации функциональной дисфункции пораженных заболеванием систем на молекулярном и клеточном уровнях.

Важно отметить, что рассмотрение любого заболевания с новой позиции — позиции доклинической патологии, раздвигает границы поиска молекулярных факторов патогенеза и в перспективе обрисовывает новые площадки для разработки агентов с фармакокорректирующей и фармакопревентивной активностью. Кроме того, заново пересматриваются функции традиционных факторов патогенеза, которые в

клинической стадии имеют скорее диагностическое значение, в то время как на доклиническом этапе могут стать удобной мишенью для сайт-специфичного целевого воздействия.

Разработка и реализация огромного потенциала технологий регенеративной медицины и клеточных технологий в восстановлении поврежденных участков функциональных тканей способны не только восполнить дефицит клеточной массы, но и (как было показано на примере МСК) прервать ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе аутоиммунных и дегенеративно-деструктивных заболеваний.

Лечебные мероприятия в рамках стратегии ПППМ, несомненно, приведут к снижению заболеваемости, уровня смертности, а также инвалидизации, и как следствие, — значительному улучшению качества жизни и минимизации экономических потерь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chatenoud L., Thervet E., Primo J. et al. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994; 91 (1): 123–7.
2. Sherry N. et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protege study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2011; 378 (9790): 487–97.
3. Wherrett D. et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial // *Lancet.* – 2011; 378 (9788): 319–27.
4. Anderson A., Chandwaskar R., Lee D. et al. Cutting edge: the Idd3 genetic interval determines regulatory T cell function through CD11b+CD11c- APC // *J. Immunol.* – 2008; 181: 7449–52.
5. Bradshaw E., Raddassi K., Elyaman W. et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells // *J. Immunol.* – 2009; 183: 4432–9.
6. Richer M., Straka N., Fang D. et al. Regulatory T-cells protect from type 1 diabetes after induction by coxsackievirus infection in the context of transforming growth factor-beta // *Diabetes.* – 2008; 57: 1302–11.
7. Mabed M., Shahin M. Mesenchymal stem cell-based therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus // *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.* – 2012; 7 (3): 179–90.
8. Calderon B., Unanue E. Antigen presentation events in auto-immune diabetes // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012; 24 (1): 119–28.
9. Yi Z., Li L., Garland A. et al. IFN- $\gamma$  receptor deficiency prevents diabetes induction by diabetogenic CD4(+) , but not CD8(+), T cells // *Eur. J. Immunol.* – 2012; 42 (8): 2010–8.
10. Zhang J., Huang Z., Sun R. et al. IFN- $\gamma$  induced by IL-12 ad-ministration prevents diabetes by inhibiting pathogenic IL-17 production in NOD mice // *J. Autoimmun.* – 2012; 38 (1): 20–8.
11. Li F., Wang X., Deng C. et al. Immune modulation of co-transplantation mesenchymal stem cells with islet on T and dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010; 161 (2): 357–63.
12. Ramasamy R., Fazekasova H., Lam E. et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle // *Transplantation.* – 2007; 83 (1): 71–6.
13. Ren G., Zhao X., Zhang L. et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression // *J. Immunol.* – 2010; 184 (5): 2321–8.
14. Groh M., Maitra B., Szekely E. et al. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells // *Exp. Hematol.* – 2005; 33 (8): 928–34.
15. Selmani Z., Naji A., Zidi I. 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+CD25highFOXP3+ regulatory T cells // *Stem. Cells.* – 2008; 26 (1): 212–22.
16. Sato K., Ozaki K., Oh I. et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells // *Blood.* – 2007; 109 (1): 228–34.
17. Patel S., Meyer J., Greco S. et al. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF- $\beta$  // *J. Immunol.* – 2010; 184 (10): 5885–94.
18. Sordi V., Malosio M., Marchesi F. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells express a restricted set of functionally active chemokine receptors capable of promoting migration to pancreatic islets // *Blood.* – 2005; 106 (2): 419–27.