

ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

Левкович М.А.¹, Галкина Г.А.¹, Воропай А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: xlma@mail.ru

В статье приведены новые данные о роли иммунной системы в формировании сосудистых осложнений при СД1 у подростков. Цель исследования: определение роли факторов врожденного и адаптивного иммунитета в формировании микроангиопатии при СД1. Обследовано 140 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 36 соматически здоровых подростков (контрольная группа). Пациенты с СД1 были распределены на две группы: I группа – пациенты с декомпенсацией СД1 (n=65); II группа – с оптимальным и субоптимальным гликемическим контролем (n=75). В зависимости от наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений группы были подразделены на подгруппы: Ia (n=50), IIa (n=38) – с наличием микроангиопатий; Ib (n=15), IIb (n=37) – с неосложненным течением заболевания. Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии Толл-рецепторов (TLR-2, TLR-4) проводили методом одно- и двухпараметрического фенотипирования, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США), FITC (изотиоцианатфлуоресцеин) - меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+, CD284+, HLADR+ и PE (фикоэритрин)-меченые CD14+. Выявлено, что дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций, активация компонентов врожденного иммунитета ассоциированы с риском развития микроангиопатий. Повышение количества NK-клеток, моноцитов, экспрессирующих TLR-2, TLR-4, может рассматриваться как ранние маркеры развития микроангиопатии, а дальнейшее изучение иммунных механизмов позволит выявлять доклинические признаки поражения сосудов и своевременно использовать адекватные лечебные мероприятия.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, подростки, микроангиопатия, врожденный и адаптивный иммунитет.

IMMUNE DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND MICROANGIOPATHY

Levkovich M.A.¹, Galkina G.A.¹, Voropay A.A.¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: xlma@mail.ru

The article presents new data on the role of the immune system in the formation of vascular complications in diabetes in adolescents. Objective: to determine the role of the factors of congenital and adaptive immunity in the formation of microangiopathy in CD1. 140 patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and 36 somatically healthy adolescents (control group) were examined. Patients with DM1 were divided into two groups: group I – patients with poor glycemic control of DM1 (n=65); group II-with optimal and suboptimal glycemic control (n=75). The groups were divided into subgroups: Ia (n=50), IIa (n=38) – with microvascular complications; Ib (n=15), IIb (n=37) – without microangiopathy. The determination of the population and subpopulation composition of lymphocytes and peripheral blood monocytes, the level of expression of Toll receptors (TLR-2, TLR-4) was performed by single- and double-parameter phenotyping using reagents from Immunotex (France), Caltag (USA), FITC (isothiocyanate fluorescein) - labeled CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD282 +, CD284 +, HLADR + and PE (phycoerythrin) - labeled CD14 +. It was revealed that imbalance of immunoregulatory subpopulations, activation of components of innate immunity are associated with the risk of development of microangiopathies. Conclusion: An increase in the number of NK cells, monocytes expressing TLR-2, TLR-4, can be considered as early markers for the development of microangiopathy, and further study of immune mechanisms will allow detection of preclinical signs of vascular lesions and timely use of appropriate therapeutic measures.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, adolescents, microangiopathy, innate and adaptive immunity.

Инсулинзависимый сахарный диабет (СД1) – самое частое из эндокринных заболеваний у подростков. В последние годы в РФ отмечается стабильный рост количества детей с СД1 во всех возрастных группах [1]. Как было показано в ходе фундаментальных исследований Diabetes Control and Complications Trial и Epidemiology of Diabetes Interventions

and Complications, достижение максимально близких к нормальным показателей гликемии в дебюте заболевания имеет решающее значение в профилактике отдаленных осложнений СД1, приводящих к инвалидизации и значительно ухудшающих качество жизни молодых пациентов. Между тем СД1 у подростков характеризуется лабильным течением, что связано как с проявлением пубертатной инсулинорезистентности на фоне повышенной продукции контринсулярных гормонов, так и с ранним возникновением специфических микро- и макрососудистых осложнений [2; 3].

Несмотря на то что в педиатрической популяции диабетические микроангиопатии протекают субклинически, начальные проявления диагностируются уже спустя несколько лет после манифестации заболевания и часто прогрессируют в периоде пубертата. Вместе с тем значительная часть сосудистых изменений у детей и подростков являются обратимыми, а ранняя диагностика и коррекция выявленных осложнений позволит предотвратить их дальнейшее прогрессирование во взрослом возрасте.

Общими патофизиологическими механизмами формирования микроангиопатий являются метаболические нарушения, включающие гипергликемию, дислипидемию, избыток гликозилированных белков, приводящих к изменению ультраструктуры базальной мембраны капилляров вследствие кумуляции мукополисахаридов и липидов. Структурным изменениям сосудистой стенки предшествуют функциональные нарушения: повышение капиллярной проницаемости, гемодинамические и реологические нарушения, дисфункция тромбоцитов. Однако у части подростков, несмотря на целевой уровень гликемии и гликированного гемоглобина, нормолипидемию и высокую приверженность лечению, диабетические ангиопатии развиваются в кратчайшие сроки после дебюта СД и отличаются злокачественным течением, что предполагает наличие сопутствующих механизмов повреждения сосудистой стенки, таких как генетическая предрасположенность и иммуновоспалительный компонент [4].

Известно, что дисфункция иммунной системы, ассоциированная с СД1, не только индуцирует процесс аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, но также участвует в формировании микрососудистых осложнений. Иммуновоспалительные реакции, затрагивающие сосудистую стенку, возникают в результате воздействия на эндотелий повреждающих факторов, к которым относятся, прежде всего, гипергликемия, дислипидемия, окислительный стресс, нарушения коагуляционной системы [5]. Важная роль в этом патологическом процессе отводится активированным моноцитам, а также цитокинам, хемокинам, молекулам адгезии, осуществляющим межклеточную кооперацию. На сегодняшний день существуют только единичные работы, посвященные изучению клеточного звена адаптивного иммунитета у подростков с СД1 и ассоциированными с ним

осложнениями.

Необходимо отметить, что абсолютная инсулиновая недостаточность в период бурного физического и полового развития может изменять адаптационные возможности иммунной системы. Активация гипоталамо-гипофизарной системы в период пубертата способствует увеличению продукции соматотропного, тиреоидных гормонов, половых стероидов и глюкокортикоидов. Указанные изменения приводят не только к последовательному становлению репродуктивной сферы, но и оказывают выраженное влияние на углеводный, липидный обмен, иммунный статус, что и определяет необходимость выделения подростков в особую группу наблюдения. В совокупности гормонального воздействия пубертатный период, по мнению А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной (2006), характеризуется снижением иммунной реактивности организма, ингибированием макрофагов, подавлением продукции ими монокинов [6].

Исследования, проведенные с участием взрослых пациентов, продемонстрировали нарушение функции иммунокомпетентных клеток при СД как в сторону их активации, так и в сторону ингибирования. По мере прогрессирования заболевания увеличивалось количество клеток и структур, продуцирующих цитокины [7]. При этом отмечался дисбаланс в сторону гиперпродукции провоспалительных субстанций, обладающих деструктивным действием на сосудистую стенку и нервную ткань.

В то же время характер и выраженность иммунных отклонений у подростков с СД1, их влияние на развитие хронических осложнений изучено недостаточно, а понимание патогенеза сосудистых осложнений СД может способствовать профилактике, ранней диагностике и эффективному лечению выявленных нарушений. В этой связи целью исследования явилось определение роли факторов врожденного и адаптивного иммунитета в формировании микроангиопатий при СД1 у подростков.

В исследование были включены 140 пациентов с СД1 и 36 соматически здоровых подростков с нормальной массой тела, не имеющих нарушений углеводного обмена и отягощенной по сахарному диабету наследственности (контрольная группа). Наблюдаемые пациенты с СД1 были распределены на две группы: I группа – подростки с декомпенсацией СД1 (n=65); II группа – с оптимальным и субоптимальным гликемическим контролем (n=75). Проведенный в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (протоколами) по ведению детей с эндокринными заболеваниями (2014) скрининг на выявление начальных признаков микрососудистых осложнений позволил диагностировать диабетическую ангиопатию у 43,1% обследованных в I и 30,7% во II группе, диабетическую периферическую нейропатию у 43,1% в I и 33,33% во II группе, нефропатию в стадии микроальбуминурии у 20,0% в I и 9,3% во II группе соответственно. В зависимости от

наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений группы были подразделены на подгруппы: Ia (n=50), IIa (n=38) – с наличием микроангиопатий; Ib (n=15), IIb (n=37) – с неосложненным течением заболевания.

Критерии включения: пациенты с диагнозом сахарный диабет 1 типа, установленным согласно «Алгоритмам медицинской специализированной помощи больным сахарным диабетом» (2017); возраст пациентов от 14 до 18 лет; длительность заболевания и продолжительность заместительной инсулинотерапии более 6 месяцев. Критерии исключения: обострение хронических очагов инфекции или появление острых воспалительных заболеваний; тяжелая сопутствующая патология.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровень экспрессии Toll-like рецепторов (TLR) определяли методом лазерной проточной цитофлуориметрии, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США), FITC (изотиоцианатфлуоресцеин) – меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+, CD284+, HLADR+ и PE (фикоэритрин)-меченые CD14+. Пробоподготовку для удаления эритроцитов проводили с использованием лизирующего раствора OptiLise C фирмы Immunotex (Франция). Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре BECKMAN COULTER EPICS XL-II (США) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и его фракций: липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), β -липопротеидов (β -ЛП), исследовали энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе «САПФИР-400» реагентами фирмы Randox (Великобритания). При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп при допустимом уровне первого рода.

Сравнительный анализ особенностей течения заболевания у подростков изучаемых подгрупп выявил зависимость между уровнем гликемического контроля, длительностью СД1 и наличием осложнений.

Средняя продолжительность диабета в Ia подгруппе составила 7,25 (5,5;9) года, что в 2,5 раза превышало данный показатель в Ib ($p < 0,05$). Большая часть подростков подгруппы Ia (60%) имела продолжительность СД 5-10 лет, у 18% пациентов длительность СД составила менее 5 лет, 22,0% болели СД1 более 10 лет. У 73,33% подростков подгруппы Ib стаж СД1 не превышал 5 лет. У всех пациентов подгруппы Ia, болеющих СД1 более 10 лет, выявлены ранние признаки сосудистых осложнений, что подтверждает данные литературы о несомненном влиянии длительной декомпенсации заболевания на развитие осложнений [8].

Средняя продолжительность заболевания в подгруппах IIa и IIb составила 9 (6;11) лет

и 4 (1,7;6) соответственно. Стаж диабета менее 5 лет имели 18,42% подростков в подгруппе Па, и в 3 раза больше пациентов в подгруппе Пб ($p < 0,05$). Длительность заболевания более 10 лет регистрировалась у 42,11% пациентов Па подгруппы и в 7,8 раза реже у обследованных в подгруппе Пб ($p < 0,05$). Продолжительность СД 5-10 лет была сопоставимой в Па и Пб подгруппах. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания увеличивалась доля пациентов с диабетическими микрососудистыми осложнениями.

Принимая во внимание значительное возрастание риска развития диабетических ангиопатий у пациентов с дислипидемией, был проведен анализ наиболее значимых компонентов липидограммы.

По результатам исследования в группе декомпенсации СД (I группа) прослеживалась тенденция к повышению концентраций атерогенных фракций липидов у подростков с осложненным течением СД1. Так, средние значения ТГ составили в Ia подгруппе 1,2 (0,84;1,87) ммоль/л, в Ib – 1,03 (0,71;1,66) ммоль/л. Концентрация β -ЛП у пациентов Ia подгруппы превышала его уровень у подростков Ib подгруппы на 8,3%, однако достоверных различий по этим параметрам не обнаружено. Вместе с тем средний уровень ОХС у пациентов Ib подгруппы превосходил популяционные нормативы и средние значения данного параметра у обследуемых Ia подгруппы на 13,7% ($p > 0,05$). Изучение содержания ЛПВП и ЛПНП, КА позволило установить примерно равные средние концентрации у пациентов с осложненным и неосложненным течением СД1 в группе декомпенсации.

Оценка показателей жирового обмена в группе компенсации СД1 (II группа) установила, что у подростков с осложненным течением заболевания регистрировались достоверно более высокие уровни ОХС, ТГ и β -ЛП. Концентрация ОХС в подгруппе Па достигала верхней границы референсных значений - 5,15 (4,33;5,74) ммоль/л и превышала аналогичный показатель в подгруппе Пб в 1,2 раза ($p < 0,05$). Средние значения атерогенных ТГ и β -ЛП в подгруппе Па не выходили за пределы нормы, однако были выше таковых в подгруппе Пб в 1,5 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Следовательно, высокий уровень атерогенных фракций липидов на фоне абсолютного дефицита инсулина является дополнительным фактором, способствующим ранней инициации сосудистых осложнений.

Сахарный диабет 1 типа характеризуется наличием реактивных аутоантител и цитотоксических Т-лимфоцитов, вовлеченных в процесс деструкции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютному дефициту инсулина. Проведенный нами анализ показал, что развитие сосудистых осложнений при СД1 сопровождалось значительными изменениями иммунного статуса. Результаты исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у подростков с различной тяжестью СД1 приведены в таблице 1. В группе декомпенсации СД1 у пациентов с осложненным течением

по сравнению с подростками без ангиопатий и контрольной группой отмечено увеличение содержания CD3+ лимфоцитов ($p < 0,05$). В обеих подгруппах I группы относительное количество CD4+ нарастало по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,05$), при этом максимальный уровень регистрировался в подгруппе Ia. Содержание Т-хелперов было выше в подгруппах IIa и IIб, чем в контрольной группе, в 1,4 и 1,1 раза соответственно ($p < 0,05$), что подтверждает данные [9] о том, что Т-лимфоциты участвуют в регуляции воспалительного каскада при сосудистых осложнениях СД1.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у пациентов исследуемых групп

	I группа		II группа		Контроль (n= 36)
	Ia (n= 50)	Iб (n= 15)	IIa (n= 38)	IIб (n= 37)	
CD3, %	75,6 (70,3;80,2)* ▲	71,7 (68,7;75,2)	70,25 (67,85;73)	68,4 (66,3;70,2)	70 (65,2;70,6)
CD4, %	55,9 (54,2;59,6)* ▲	51,1 (45,05;53,75)*	55,4 (51,55;57,7)* Δ	45,6 (40,2;50,2)*	40,2 (38,7;42,6)
CD8, %	20,1 (18,45;18,45)	20,1 (19,25;21,65)	20,3 (18,95;18,95)	20,1 (19,3;21)	20,4 (20,1;22,3)
CD16, %	10,2 (7,9;12,3)* ▲	6,1 (4;7,95)	8,8 (7,7;12,3)* Δ	4,8 (3,8;6,4)	4,3 (2,8;5,6)
CD19, %	9,8 (8,6;10,9)*	9,05 (7,25;10,55)*	8,75 (7,7;9,55)*	8,3 (6,3;8,7)	5,9 (5,6;8,3)
HLA-D, %	10,3 (8,8;11)*	9,4 (7,6;11,15)*	8,95 (8;9,8)*	8 (6,6;9)	6,7 (5,6;8)

Примечание:

* $< 0,05$ по сравнению с контролем;

▲ $< 0,05$ между Ia и Ib подгруппой;

Δ $< 0,05$ между II a и II б подгруппой.

Натуральные киллерные клетки (НК) представляют собой основной источник IFN- γ , действующего как главный регулятор иммунного ответа. Повышение уровня IFN- γ способствует сдвигу иммунного ответа в сторону Th1 типа, приводя к иммунологически опосредованному разрушению тканей поджелудочной железы. У пациентов обеих подгрупп с микроваскулярными осложнениями (Ia, IIa) уровень CD16+ превышал данный показатель у подростков соответствующих групп без ангиопатий и обследованных контрольной группы. У пациентов Ia подгруппы по сравнению с подростками Ib и контрольной группой выявлено увеличение содержания НК-клеток в 1,7 и 2,4 раза соответственно ($p < 0,05$). В группе удовлетворительного контроля содержание CD16+ было выше у подростков IIa подгруппы, чем у пациентов IIб и контрольной группы, в 1,8 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$), что согласуется с данными [10; 11] о том, что НК-клетки оказывают повреждающее действие на сосудистый эндотелий при СД1.

У пациентов обеих подгрупп I группы уровень В-лимфоцитов был значительно выше,

чем у обследованных контрольной группы ($p < 0,05$). Пациенты IIa подгруппы также продемонстрировали увеличение содержания CD19+ лимфоцитов в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными [12] о роли В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины против β -клеток поджелудочной железы, в патогенезе сосудистых осложнений при СД1.

Определение уровня маркера поздней активации HLA-DR позволило установить более высокие значения у пациентов I группы с осложненным и неосложненным течением заболевания при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У подростков II группы с ангиопатиями уровень HLA-DR лимфоцитов превышал показатели контрольной группы в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Традиционно СД1 считается заболеванием клеточного звена адаптивного иммунитета, но существуют доказательства того, что компоненты врожденной иммунной системы, такие как Toll-like рецепторы (TLR), участвуя в распознавании микробных инфекций и эндогенных сигналов, таких как гипергликемия, дислипотеинемия, приводят к активации сигнальных путей, экспрессии воспалительных медиаторов и индукции иммунных реакций [13].

Таблица 2

Экспрессия TLR рецепторов у пациентов исследуемых групп

	I группа		II группа		Контроль (n= 36)
	Ia (n=50)	Iб (n=15)	IIa (n= 38)	IIб (n= 37)	
TLR-2 (CD14+CD282+)	65,4 (62,5;68,5)*▲	39,45 (30,95;43,7)	66,1 (62,3;70,1)*Δ	35 (30,2;40,2)	35,6 (30,6;40,2)
TLR-4 (CD14+CD284+)	39,8 (36,5;43,4)*▲	21,35 (19,1;24,8)	38,9 (35,4;40,25)Δ	21,55 (18,3;22,3)	20,2 (18,6;22,4)

Примечание:

- * $< 0,05$ по сравнению с контролем;
- ▲ $< 0,05$ между Ia и Ib подгруппой;
- Δ $< 0,05$ между II a и IIb подгруппой.

В нашей работе в подгруппе Ia с подгруппой Ib и контрольной группой выявлены достоверные экспрессии TLR – 2 () и TLR – 4 (CD284+) на периферической крови ($p < 0,05$). В подгруппе IIa количество моноцитов, экспрессирующих TLR–2, превышало показатели в подгруппе IIб и контрольной группе в 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Аналогичные сдвиги выявлены и по содержанию CD14+CD284+. Их уровень в подгруппе IIa превышал контрольную группу в 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 2), что согласуется с данными [14; 15] о том, что TLR-2 и TLR-4 играют критическую роль в развитии СД1 и формировании эндотелиальной дисфункции и микроваскулярных осложнений при этом заболевании.

Таким образом, медиаторами эндотелиального воспалительного ответа, играющего

важную роль при микрососудистых осложнениях, являются молекулы врожденного иммунитета (TLR-2 и TLR-2), экспрессия которых увеличивается на фоне гипергликемии и гиперлипидемии. Выявленная активация факторов врожденной и адаптивной иммунной системы при СД1 может вызывать каскад внутриклеточных сигнальных событий, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, выбросу вазоактивных молекул, прокоагулянтных белков и повреждению эндотелия, являющегося органом-мишенью и конечной точкой воздействия для всего спектра провоспалительных субстанций.

Следовательно, повышение количества НК-клеток, моноцитов, экспрессирующих TLR-2, TLR-4, может рассматриваться как ранние маркеры развития микроангиопатии, а дальнейшее изучение иммунных механизмов позволит выявлять доклинические признаки поражения сосудов и своевременно использовать адекватные лечебные мероприятия.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Лаптев Д.Н., Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю. Сахарный диабет у детей и подростков, по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 6. С. 392-402. DOI: 10.14341/DM9460.
2. Воропай А.А., Левкович М.А., Галкина Г.А. Предикторы раннего развития микрососудистых осложнений у подростков с сахарным диабетом 1 типа // Аллергология и иммунология. 2017. Т. 18. № 1. С. 59-60.
3. Cho Y.H., Craig M.E., Donaghue K.C. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes*. 2014. Vol. 15. № 1. P.18-26. DOI: 10.1111/pedi.12112.
4. Левкович М.А., Галкина Г.А., Воропай А.А. Иммунопатогенез сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 3. С. 115-116.
5. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 1. С. 38–44.
6. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство / под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 432 с.
7. Безбородова Т.А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике диабетической ангиопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Волгоград, 2013. 26 с.

8. Demirel F., Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr Endocrinol.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 145-149. DOI: 10.4274/Jcrpe.994.
9. Маммадова Г.Г. Показатели клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической нефропатией // *Медицинские новости.* 2015. № 4. С. 57–58.
10. Paul P., Picard C., Sampol E. Genetic and Functional Profiling of CD16-Dependent Natural Killer Activation Identifies Patients at Higher Risk of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Circulation.* 2018. № 137. P. 1049-1059.
11. Parisi L., Bassani B., Tremolati M. Natural Killer Cells in the Orchestration of Chronic Inflammatory Diseases // *J Immunol Res.* 2017. Vol. 2017. 4218254. DOI 10.1155/2017/4218254.
12. Van Belle T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // *Physiological Reviews.* 2011. Vol. 91. № 1. P. 79–118. DOI: 10.4236/jdm.2016.64025.
13. Левкович М.А., Галкина Г.А., Крукиер И.И., Воропай А.А., Григорянц А.А. Значение экспрессии TLRs и полиморфизма их генов в развитии сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Медицинская иммунология.* 2017. Т. 19. С. 118-119.
14. Devaraj S. Demonstration of increased toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 expression in monocytes of type 1 diabetes mellitus patients with microvascular complications. *Metabolism.* 2011. Vol 60. № 2. P. 256-259. DOI: 10.1016/J.Metabol.L.2010.01.005.
15. Rajamani U., Jialal I. Hyperglycemia induces Toll-like receptor-2 and -4 expression and activity in human microvascular retinal endothelial cells: implications for diabetic retinopathy. *J. Diabetes Res.* 2014. Vol. 2014. 790902. DOI: 10.1155/2014/790902.