

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА Т-ХЕЛПЕРОВ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ LADA-ДИАБЕТА

Кардашина А. Д.¹, Хижа В. В.²

Научный руководитель – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Козлова Д. И.²

¹Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого

²ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук

kardashina.ad@spbstu.ru

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ 075-00625-26-00.

Введение

Латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA) — гетерогенная форма диабета, сочетающая черты аутоиммунного процесса 1 типа и метаболические особенности 2 типа. Медленная деструкция β -клеток при LADA часто ведет к ошибочной диагностике сахарного диабета 2 типа (СД2) на ранних этапах [1]. В основе патогенеза лежит утрата иммунной толерантности, инициирующая сложный каскад реакций. Актуальность исследования обусловлена поиском специфичных биомаркеров для дифференциальной диагностики и изучением роли холинергического противовоспалительного пути, который в норме ограничивает системное воспаление.

Основная часть

Патофизиология LADA связана с нарушением гомеостаза Т-хелперов [2]. Установлено, что аутоиммунная агрессия сопровождается смещением баланса в сторону провоспалительных субпопуляций Th1 и Th17. Th1-клетки через секрецию интерферона-гамма активируют макрофаги, а Th17 через продукцию ИЛ-17 и ИЛ-23 поддерживают деструкцию островкового аппарата. Одновременно наблюдается супрессия регуляторного звена (Th2 и Treg). Зафиксировано повышение активности факторов роста (VEGF, EGF), что облегчает инфильтрацию панкреатической ткани иммунокомпетентными клетками. Центральное значение имеет активация провоспалительного пути через холинергическую систему [3]. Гиперактивность бутирилхолинэстеразы (БХЭ) ведет к ускоренному гидролизу ацетилхолина, что инактивирует вход ионов кальция в макрофаги. В отсутствие кальциевого сигнала разблокируется транскрипционный фактор NF- κ B, запускающий синтез цитокинов *de novo*. Это замыкает порочный круг нейроиммунного воспаления и ведет к гибели β -клеток.

Для оценки возможности использования показателей активности бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и профиля провоспалительных медиаторов (ИЛ-17, ИЛ-23) и факторов роста (VEGF, EGF) в качестве биомаркеров для дифференциальной «да-нет» диагностики LADA от СД2 в исследовании приняли участие 140 человек: 47 пациентов с LADA (возраст $38 \pm 19,64$ лет, длительность диабета 18 лет); 60 пациентов с СД2 (возраст $53 \pm 12,31$ лет, длительность 15 лет); 33 здоровых добровольца (контроль). Плазма крови была стандартизирована по белку. Активность типичной и атипичной форм БХЭ определяли модифицированным методом Элмана с ингибиторным анализом. Определение уровней цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-23) и факторов роста (VEGF, EGF) проводилось методом мультиплексного иммуноанализа с использованием коммерческих наборов Millipore (USA). Статистическая обработка проводилась в PRISM8 с использованием критерия Манна-Уитни.

Выводы

В результате работы выявлено достоверное повышение активности БХЭ в группе LADA по сравнению с СД2 и контролем ($p < 0,05$). Гиперактивность фермента прямо коррелировала с уровнями VEGF, EGF, ИЛ-17 и ИЛ-23, что подтверждает роль БХЭ в подавлении холинергического противовоспалительного сигнала. Установлено, что при LADA дефицит ацетилхолина блокирует кальциевые каналы макрофагов, активируя путь NF-κB. Данный механизм специфичен для аутоиммунного воспаления и практически не вовлекается в патогенез СД2. Анализ чувствительности и специфичности подтвердил эффективность использования БХЭ в алгоритмах дифференциальной диагностики для верификации типа диабета у взрослых.

Результаты имеют фундаментальное значение, подтверждая, что прогрессирование LADA обусловлено дисбалансом Th1/Th17 и дефицитом холинергического контроля через ось «БХЭ — кальций — NF-κB». Сочетание гиперактивности БХЭ с гиперпродукцией ИЛ-17, ИЛ-23 и факторов роста формирует уникальный профиль аутоиммунной деструкции. В практическом аспекте внедрение оценки активности БХЭ обеспечивает надежную дифференциальную диагностику LADA и СД2, что необходимо для своевременной персонализации терапии и поиска методов восстановления нейроиммунного гомеостаза.

Литература

1. Голодников И. И., Русяева Н. В., Никонова Т. В. [и др.] Латентный аутоиммунный диабет взрослых – современное представление // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 3. С. 262–274. <https://doi.org/10.14341/DM12994>.
2. Hu J., Zhang R., Zou H. [et al.] Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy // Frontiers in Endocrinology. 2022. Vol. 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>.
3. Pohanka M. Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Meet Immunity // International Journal of Molecular Sciences. 2014; 15(6):9809-9825. <https://doi.org/10.3390/ijms15069809>.