

Участь ядерного чинника NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу

**В.М. Пушкар'юв,
Л.К. Соколова,
О.І. Ковзун,
В.В. Пушкар'юв,
М.Д. Тронько**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді аналізуються клітинні та молекулярні зв'язки між запаленням і таким метаболічним захворюванням, як діабет 1-го типу. Наведено дані про участь ядерного чинника NF-κB в активації Т-реактивних лімфоцитів та в запальних процесах у β-клітинах підшлункової залози, які призводять до їх дисфункції й апоптозу.

Ключові слова: ядерний чинник NF-κB, цукровий діабет 1-го типу, цитокіни, запалення, β-клітини, патогенез.

15d-PGJ2 — 15-дезокси-Δ-12,14-простагландин-J2
МНПК — мононуклеарні клітини периферичної крові
ЦД1, ЦД2 — цукровий діабет 1-го, 2-го типу
A1AT — α1-антитрипсин
ATF3 — activating transcription factor 3
ATM — ataxia telangiectasia mutated
ATP — аденозинтрифосфат
βTrCP — β-transducin repeat-containing protein
BAFF — активуючий чинник В-клітин
CBV5 — Коксакі вірус В5
CCL — C-C motif Chemokine Ligand
CCR4 — C-C chemokine receptor type 4
CD — cluster of differentiation
C/EBP — CCAAT/enhancer-binding protein
cIAP1, cIAP2 — cellular inhibitor of apoptosis proteins 1, 2
CK2 — кazeїнкiназа-2
с-Мус — клітинний онкоген мієлоцитоматозу
COX-2 — циклооксигеназа-2
с-Src — proto-oncogene tyrosine-protein kinase
CXCL — chemokine (C-X-C motif) ligand
CXCR — CXC chemokine receptor
DC — дендритні клітини
ER — endoplasmic reticulum
ERK — extracellular-signal-regulated kinase
15d-PGJ2 — 15-дезокси-Δ-12,14-простагландин-J2
FOXO — forkhead box protein O

GWAS — повногеномний пошук асоціацій
H3K4m — метилювання лізину-4 гістону H3
HbA1c — глікований гемоглобін
HEV — вірус гепатиту E
HGF — чинник росту гепатоцитів
HRK — активатор апоптозу-5 харакірі
IFN — інтерферон
IFIH — interferon induced, with helicase C domain 1
IGF-1 — insulin-like growth factor 1
IKZF1 — ikaros family zinc finger protein 1
IκB — інгібітор NF-κB
IKK — IκB-кіназа
IL — інтерлейкін
IL-1R — interleukin-1 receptor
iNOS (NOS2) — індукцiбельна синтаза оксиду азоту
IP-10 — IFNγ-induced protein 10
IPAF — IL-converting enzyme protease-activating factor
IRF — регуляторний чинник інтерферону
JNK — c-Jun N-terminal kinase
LDL — low density lipoprotein
LPS — ліпополісахариди
LSD1 — лізин-специфічна деметилаза
LTβ — β-лімфотоксин
LTB4 — лейкотрієн B4
MAPK — mitogen-activated protein kinase
MCP-1/CCL2 — monocyte chemotactic protein 1 / chemokine (C-C motif) ligand 2
MDA5 — melanoma differentiation-associated protein 5
MEK3 — кіназа, що активується мітогенами

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: zdovado@ukr.net

© В.М. Пушкар'юв, Л.К. Соколова, О.І. Ковзун, В.В. Пушкар'юв, М.Д. Тронько

Огляди

MIP-1 α /CCL3 — macrophage inflammatory protein 1 α / chemokine (C-C motif) ligand 3
 міРНК — мікроРНК
 MMP — матричні металопротеїнази
 NEMO — модулятор NF- κ B (IKK γ)
 NF- κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
 NIK — кінза, що індукує NF- κ B
 NLRP3, NLRP1 — NLR family pyrin domain containing 3, 1
 NLS — послідовність ядерної локалізації
 NOD — nucleotide-binding oligomerization domain receptors
 NOD (миші) — non-obese diabetic
 Nox-1 — NADPH oxidase 1
 PDK1 — 3-фосфоінозитид-залежна протеїнкіназа 1
 PDX-1/Ipf1 — pancreatic and duodenal homeobox 1 (insulin promoter factor 1)
 PGE2, PGD2 — простагландини E2, D2
 PI3K/Akt — phosphatidylinositol-3-kinase/ oncogene in the transforming retrovirus, AKT8
 PIDD — p53-індукований домен смерті
 PPAR γ — peroxisome proliferator-activated receptor γ
 PRR — pattern recognition receptors
 PUMA — p53-upregulated modulator of apoptosis
 RANTES/CCL5 — regulated on activation normal T cell expressed and secreted/chemokine (C-C motif) ligand 5
 RHD — N-кінцевий Rel-гомологічний домен
 RIG-1-подібні рецептори — retinoic acid-inducible gene 1 receptors
 RIP1 — receptor-interacting protein 1
 ROS — reactive oxygen species
 SCRF — Skp1-Culin-Roc1/Rbx1/Hrt-1-F-box
 SOD2 — superoxide dismutase 2, мітохондріальна
 STAT1, 3 — signal transducer and activator of transcription 1 та 3
 STZ — стрептозотонин
 Syk — spleen tyrosine kinase
 TAB2, TAB3 — TAK1-binding protein 2, 3
 TAD — C-кінцевий трансактиваційний домен
 TAK1 — TGF β -активована кінза
 TBK1 — TANK-зв'язуюча кінза 1
 TGF β — transforming growth factor β
 TLR — toll-like receptor
 TNF α , TNFR — tumor necrosis factor і його рецептор
 TNFAIP3 (A20) — tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
 TRADD — tumor necrosis factor receptor type 1 associated death domain protein
 TRAF2, TRAF5 — TNF receptor-associated factor 2, 5
 TRAIL — TNF-related apoptosis-inducing ligand
 UbcH5 — ubiquitin-conjugating enzyme E2 D1
 Ub-ліаза — ubiquitin ліаза (E3 ubiquitin ліаза)
 VEGF — vascular endothelial growth factor

Вступ

Серцево-судинні, онкологічні захворювання та цукровий діабет, підгрунтя патогенезу яких складають запальні процеси, є одними з основних причин смерті в усьому світі. Ключовою ланкою, що пов'язує запальний процес із цими тяжкими захворюваннями, є ядерний чинник NF- κ B.

Евкаріотичний чинник транскрипції NF- κ B було вперше виявлено як білок, зв'язаний зі специфічною послідовністю ДНК гена легкого κ -ланцюга імуноглобуліну у зрілих В-клітинах [1]. Згодом було показано, що NF- κ B міститься у більшості типів клітин, також було визначено специфічні локуси зв'язування NF- κ B, так звані κ B-сайти, у промоторах/енхансерах великої кількості індукбельних генів [2]. NF- κ B функціонує як один із найважливіших швидкодіючих внутрішньоклітинних месенджерів, що поєднує найрізноманітніші сигнали довкілля з експресією численних клітинних генів. NF- κ B оперативно регулює різні біологічні процеси — від росту клітин, їх виживання, розвитку тканин та органів до імунної реакції та запальних процесів. Порушення регулювання сигнальних механізмів, основою яких є NF- κ B, пов'язано з багатьма тяжкими хворобами людини, такими як рак, автоімунні захворювання, хронічні запалення, порушення обміну речовин, діабет обох типів та нейродегенеративні перетворення [2]. Отже, розуміння молекулярних механізмів, які регулюють передачу сигналів і функціонування NF- κ B, є важливим для пошуку нових терапевтичних підходів у лікуванні різноманітних хвороб людини.

Структура сигнального комплексу NF- κ B

Досімейства NF- κ B входять: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF- κ B1) і p52/p100 (NF- κ B2). Ці білки мають унікальний N-кінцевий Rel-гомологічний домен (RHD) для формування гетеро- або гомодимерів і зв'язування з ДНК. З C-кінцевим трансактиваційним доменом (TAD) p65, RelB і c-Rel функціонують як активатори таргетних генів при зв'язуванні з p50 або p52. Для самих p50 і p52 характерною є відсутність TAD, а їх гомодимери виступають репресорами транскрипції, які визначають поріг активації NF- κ B [3]. У більшості нормальних клітин у стані спокою димери NF- κ B утримуються в цитоплазмі інгібітором κ B (I κ B), який маскує так звану послідовність ядерної локалізації (NLS) у білках NF- κ B. Наразі визначено п'ять членів сімейства білків I κ B: I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ B ϵ і BCL-3. Висока афінність репресорних білків I κ B до NF- κ B забезпечує контроль активації цього сигнального шляху. Білки-попередники p105 і p100 діють подібно до білків I κ B, пригнічуючи та затримуючи NF- κ B у цитоплазмі [3].

Активация NF-κB

Широкий спектр позаклітинних лігандів і мембранозв'язаних рецепторів активує каскад NF- κ B. Насамперед це члени суперсімейств TNFR, TLR, IL-1R і рецепторів антигенів (**рис.**). Крім того, знаходять дедалі більше сигнальних шляхів, що регулюють активність NF- κ B у відповідь на внутрішньоклітинні стреси. Останні включають відповідь на пошкодження ДНК, утворення ROS, ендоретикулярний стрес (ER), розпізнавання внутрішньоклітинних патогенів та опосередковуються сімействами білків NOD- і RIG-1-подібних рецепторів [2, 4]. Активація

NF- κ B у відповідь на позаклітинну стимуляцію і внутрішньоклітинні стресорні події відбувається за канонічним і неканонічним сигнальними шляхами. Зокрема, це комплекс кінази I κ B (IKK), що складається з двох каталітичних субодиниць IKK1, IKK2 і регуляторного компонента NEMO (модулятор NF- κ B; IKK γ), який контролює канонічний шлях [2, 3, 5].

Канонічний шлях характеризується залученням димерів p50 із p65 або c-Rel і часто активується у відповідь на інфекцію, прозапальні ростові чинники та цитокіни, такі як TNF- α (рис.). Останній індукує тримери-

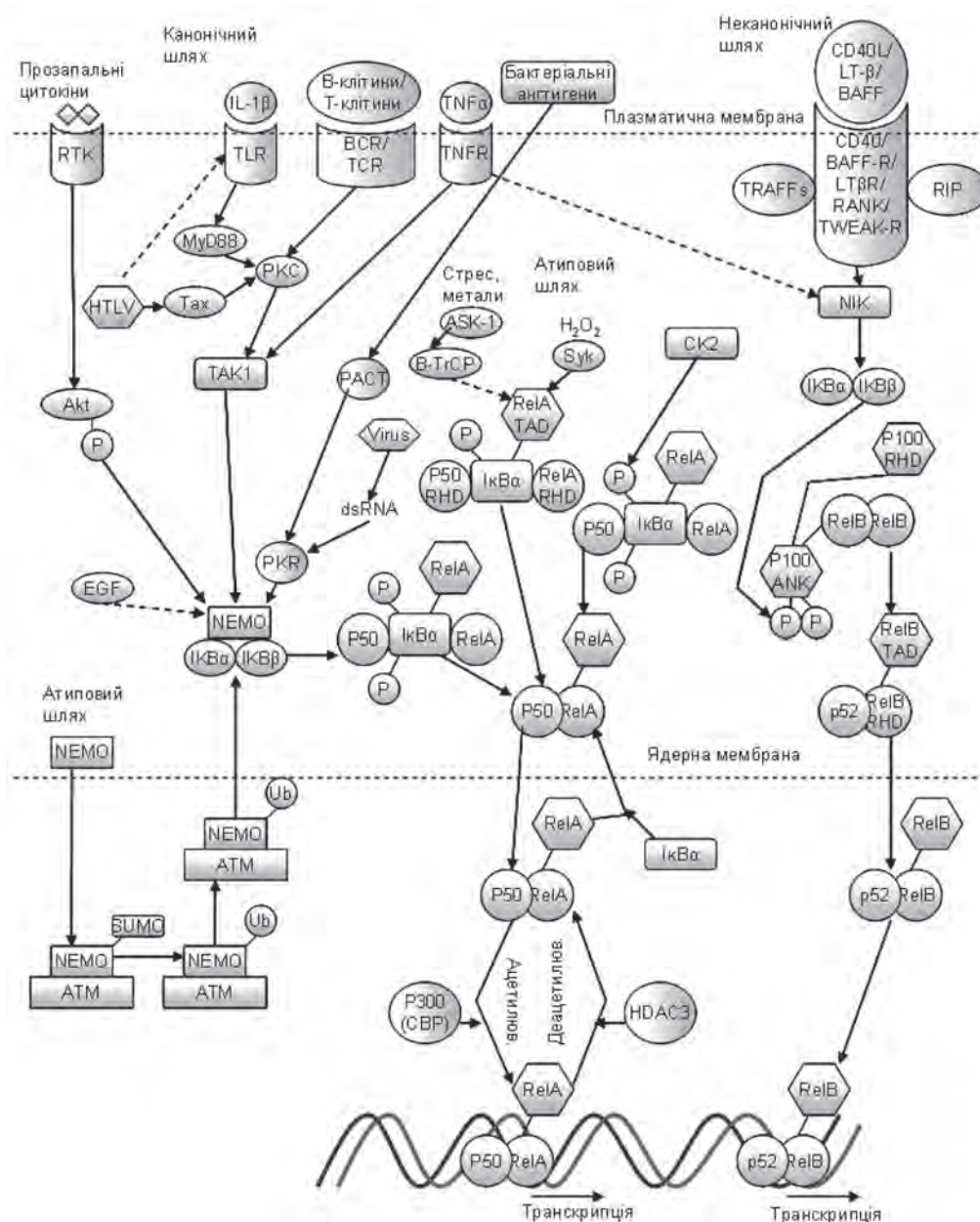


Рис. Схема структури й активації сигнального комплексу NF-κB (пояснення – в тексті).

зацію TNFR1 і мобілізацію адаптерних білків TRADD, Ub-лігаз TRAF2, TRAF5, cIAP1, cIAP2 і протеїнкінази RIPK1, що завершується фосфорилуванням й активацією IKK2. Активується IKK2 протеїнкіназами MEKK3 (кіназа, що активується мітогенами) та TGF β -активованою кіназою (комплекс TAK1-TAB2-TAB3) [3, 6, 7]. Активована IKK2 перемікається з TNFR1 до комплексу NF- κ B/I κ B, де фосфорилує білки I κ B по залишках серину 32 і 36, що призводить до розпізнавання його білками β TrCP. Це індукує K48-пов'язане поліубіквітинилування лігазами сімейства E3 (SCRF) з узгодженою дією з E2-ферментом UbcH5. Внаслідок цього I κ Bа деградує у протеасомах, що веде до вивільнення димерів NF- κ B. Комплекси I κ Bа: p65: p50 здатні до постійного «човникового» переміщення між ядром і цитоплазмою, а маскування NLS білка p65 у поєднанні з експортом його з ядер визначає цитоплазматичну локалізацію NF- κ B, запобігаючи зв'язуванню з ДНК. Звільнений від I κ Bа чинник NF- κ B експонує NLS на p65 і p50, що спричиняє переміщення NF- κ B (p65: p50) в ядро та зв'язування з κ B-сайтами ДНК у промоторах й енхансерах генів-мішеней [3, 8]. Вироджений характер послідовності κ B-сайту, здатність окремих NF- κ B субодиниць формувати гомодимери та гетеродимери, гетеротипова взаємодія з іншими чинниками транскрипції та регулювання транскрипційної активності шляхом посттрансляційних модифікацій субодиниць NF- κ B визначають як позитивну, так і негативну регуляцію транскрипції широкого спектра генів. Пригнічення транскрипції залежить не лише від ресинтезу білків I κ B, але й від видалення активних NF- κ B-димерів зі зв'язку з ДНК [9, 10].

Варіантом канонічного шляху також вважається активація NF- κ B-каскаду за умов пошкодження ДНК генотоксичними агентами. Порушення структури ДНК швидко активує трансд'юсер — протеїнкіназу ATM, яка фосфорилує NEMO, що утворює в ядрі комплекс, до складу якого входять RIP1, p53-індукований домен смерті (PIDD) і NEMO. Після модифікацій, що включають фосфорилування та сумоїлювання, NEMO мігрує з ядра в цитоплазму, де зв'язує й активує IKK2, яка, у свою чергу, фосфорилує I κ B за звичайним канонічним шляхом (див. рис.). До модифікації p65 в ядрі залучено

IKK ϵ [5, 8]. Канонічні сигнальні шляхи NF- κ B є тимчасовими й обмежуються авторегуляторними механізмами, що залучають NF- κ B-залежну індукцію негативних регуляторів, таких як I κ Bа або убіквітин-редагуючий фермент A20 (TNFAIP3), який інактивує IKK [11].

Неканонічний шлях залучає рецептори сімейства TNFR, які не належать до рецепторів смерті, такі як CD40, β -лімфотоксин (LT β) та активуючий чинник В-клітин — BAFF [12]. На відміну від канонічного шляху, неканонічний залежить від IKK1 і не залежить від NEMO. Активація IKK1 цитокінами приводить до фосфорилування p100 й утворення комплексів p52/RelB. На додаток до фосфорилування I κ B-білків важливо відзначити, що ключові ферменти NF- κ B шляху, IKK1 і IKK2 можуть опосередковувати перехресні взаємодії з іншими сигнальними шляхами, у тому числі з p53, MAPK, IRF, і безпосередньо регулювати процеси транскрипції [7]. Після активації рецепторів відповідним лігандом кіназа, що індукує NF- κ B (NIK), стабілізується через автофосфорилування та фосфорилує IKK1, яка спричиняє конформаційні зміни білка p100 і розщеплення його до p52. Формується гетеродимер NF- κ B із p52 і RelB, який транслокується в ядро. Білок-інгібітор апоптозу c-IAP, необхідний для активації канонічного шляху, пригнічує неканонічний через убіквітинилування та деградацію NIK [6].

Отже, канонічний і неканонічний шляхи за певних обставин координуються, що може забезпечувати «тонке» налаштування загальної активності NF- κ B у клітині.

Атипові шляхи ведуть до активації NF- κ B за різними механізмами (див. рис.). Так, для індукованої UVC-активації NF- κ B потрібною є казеїнкіназа-2 (CK2), а не IKK. У деградації I κ B беруть участь калпаїн-залежні механізми, а не протеасоми. Крім того, є дані, що фосфорилування I κ B кіназами c-Src або Syk становить підґрунтя механізму індукованої перекисом водню активації NF- κ B [8].

Процес запалення та його завершення

Гостре запалення є реакцією організму на інфекцію або пошкодження тканин, що приводить до відновлення гомеостазу, загоювання на клітинному та тканинному рівнях і вимагає як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді. Воно складається з прозапальної фази, фази

адаптації та фази вирішення (завершення) запалення [11, 13, 14]. Незавершене, хронічне запалення є основною ланкою патогенезу різних захворювань, таких як артрит, астма, запальні захворювання кишечника, діабет і рак. У запальному процесі беруть участь численні види клітин: гладенькі клітини, моноцити/макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли, дендритні клітини (DC), В- і Т-лімфоцити, які відіграють важливу роль у прогресі та завершальних фазах запалення [2, 14]. Ключовою подією під час запалення є мобілізація нейтрофілів, які діють на першій лінії імунного захисту проти інфекції. Міграція й активація нейтрофілів скеровується хемоатрактантами, що виробляються клітинами резидентних тканин. Макрофаги, гладенькі клітини та лейкоцити контролюють активацію нейтрофілів у процесі запалення за допомогою секреції цитокінів, хемокінів і похідного арахідонової кислоти — лейкотрієну B₄ (LTB₄) [2]. Однією з ознак важкого запального процесу є інфільтрація макрофагів. Функцію останніх пов'язано із секрецією запальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-12, TNF), хемокінів та оксиду азоту (NO), яка контролюється NF-κB [3, 15]. Макрофаги експресують індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) та інші маркери прозапального фенотипу. СС-хемокіни та їх рецептори відіграють важливу роль в активації лейкоцитів, сприяючи їх міграції з циркулюючої крові до місць запалення. Ключовим чинником у процесі запалення є хемокін MCP-1/CCL2, який продукують фібробласти, клітини ендотелію, моноцити та макрофаги. Цей білок бере участь у мобілізації та активації Т-лімфоцитів, гладеньких клітин і базофілів. MCP-1 та інші хемокіни, такі як RANTES/CCL5 і запальний білок макрофагів MIP-1α/CCL3, відіграють центральну роль у процесах запалення [16]. Із запаленням пов'язано і локальне посилення експресії COX-2 [17, 18]. COX-1, яка експресується конститутивно, та індукцибельна COX-2 забезпечують біосинтез простагландинів з арахідонової кислоти. Продукти COX, насамперед PGE₂, модулюють класичний перебіг запалення [17, 19, 20]. Іншими медіаторами запалення є лейкотрієни, які виробляються 5-ліпоксигеназним каскадом [21].

У нормі запальний процес із часом завершується за спеціальними механізмами, до яких часто залучено ті ж чинники, що формують за-

палення. Так, COX-2, яка виконує прозапальні функції, пов'язані з утворенням простагландину PGE₂, водночас є і протизапальним чинником. Експресія COX-2 стартує через 2 години після дії прозапальних стимулів, що збігається з підвищенням вмісту PGE₂ та інтенсифікацією запальних процесів [17, 19]. Повторна експресія COX-2 спостерігається через 48 годин, що збігається з мінімальним рівнем PGE₂, але підвищеним рівнем циклопентенону простагландину 15-дезоксид-Δ^{12,14}-простагландин-J₂ (15d-PGJ₂). Останній є ендogenousним лігандом для ядерних рецепторів PPARγ [22] і вважається одним із найважливіших протизапальних чинників.

Хоча макрофаги є медіаторами прозапального фенотипу, є дані, що ці клітини сприяють також згортанню запалення, оскільки наприкінці запального процесу продукують інгібітор рецептора IL-1, ростові чинники TGFβ, VEGF, IGF-1, секретують високі рівні протизапальних цитокінів IL-10 та IL-4 [18]. Апоптоз клітин, що беруть участь у запаленні, відіграє важливу роль у завершенні запалення з подальшою утилізацією лейкоцитів у стані апоптозу макрофагами [13, 23]. Відомими протизапальними медіаторами є ендogenousні глюкокортикоїди, які пригнічують NF-κB та індують експресію генів, що кодують білки протизапального спрямування. Такими є гени анексину-1 і ліпокортину-1, які гальмують утворення прозапальних простагландинів, і гени ліпоксинів, які пригнічують хемотаксис нейтрофілів, еозинофілів і сприяють активності макрофагів щодо утилізації апоптотичних клітин [13, 14]. Є дані, що у гальмуванні запалення бере участь NO, завдяки своїй здатності пригнічувати продукцію цитокінів [2].

Порушення механізмів завершення запальних процесів призводить до переходу запалення у хронічну форму та спричиняє виникнення численних хвороб людини, таких як артрит, атеросклероз, цукровий діабет, рак, гастрит тощо.

Участь NF-κB у процесах запалення

Вивчення активації NF-κB на різноманітних моделях запалення вказує на важливу роль цього чинника транскрипції у сприянні запаленню через посилення активності COX-2 та iNOS із подальшою продукцією PGE₂ і NO. Раннє застосування інгібіторів NF-κB на моделі плевриту щурів пригнічувало запальний

процес [2], водночас більш пізнє застосування інгібіторів призводило до формування стійкого запалення. Участь NF-κB у транскрипції генів ключових прозапальних агентів, таких як IL-1, IL-6, IL-8, COX-2, iNOS, кількох хемокинів, у тому числі і найпотужнішого хемоатрактанта моноцитів MCP-1, відповідає важливій ролі цього чинника у регулюванні запальної реакції. Руйнування сполучної тканини та продукція матричних металопротеїназ (ММР) в активованих моноцитах, які сприяють міграції запальних клітин, також регулюється через активацію NF-κB [24], яка, у свою чергу, контролюється сигнальним каскадом PI3K/Akt/IKK/NF-κB. Простагландини, такі як PGE₂, і лейкотрієни стимулюють транскрипційну активність NF-κB, проте, очевидно, не через регуляцію IKK, а за альтернативними шляхами [2]. Істотна роль NF-κB у промоції запалення може проявлятися через сприяння виживанню інвазійних запальних клітин. Так, показано, що NF-κB активується в прозапальних нейтрофілах, і ця активація зворотно корелює з активацією каспази-3. Було також показано, що згортання опосередковано нейтрофілами запалення відбувається через апоптоз, і пригнічення NF-κB у цих клітинах стимулює загибель клітин. Інгібітори NF-κB посилюють TNF-індукований апоптоз у нейтрофілах та еозинофілах. У цих клітинах на пізніх стадіях запалення утворення простагландину PGD₂ пригнічує активацію NF-κB [25]. Отже, NF-κB на початкових стадіях сприяє запаленню завдяки своїй здатності пригнічувати апоптоз, а пізніше, у фазі завершення запалення, NF-κB викликає власне гальмування за рахунок синтезу різних простагландинів.

Роль NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу

За діабету 1-го типу (ЦД1) β-клітини підшлункової залози є мішенню автоімунної атаки, яка частково опосередковується цитокинами, такими як інтерлейкін-1 (IL-1) та інтерферони I типу (IFN) [26]. Процеси запалення спричиняють індукцію та посилення імунного пошкодження β-клітин і на пізніших етапах — стабілізацію та підтримку інсуліту, сприяючи розвитку хвороби. Реакція β-клітин на стрес і запалення, як вважають, є критичним чинником, що визначає результат захворювання.

У β-клітинах у стані спокою не виявлено активності NF-κB, проте під дією IL-1 NF-κB активується і транслюється в ядро. Досліджен-

ня показали, що понад 60 генів модифікуються в β-клітинах під дією цитокінів, що призводить до дисфункції β-клітин й апоптозу, значна кількість цих генів є мішенями NF-κB [27]. Серед них гени, що кодують iNOS, проапоптотичний рецептор Fas, хемокін MCP-1 і супероксиддисмутаза (MnSOD), які можуть визначати життєздатність β-клітин. Активація NF-κB може вмикати про- або антиапоптотичні каскади, але більшість даних свідчать на користь апоптотичної дії NF-κB у β-клітинах [27]. Пригнічення індукованої цитокинами активації NF-κB запобігає загибелі клітин в острівцевих клітинах людини [26], β-клітинах щурів *in vitro* [28], а також у клітинах миші MIN6, що продукують інсулін [29]. Крім того, внутрішньовенне введення олігодезоксинуклеотидів, які нейтралізують NF-κB, гальмує індукований алоксаном апоптоз β-клітин і розвиток ЦД1 у мишей. Миші з дефіцитом NF-κB1 виявляли стійкість до індукції стрептозотоцином (STZ) діабету [30]. Пригнічення сигнального шляху NF-κB захищає β-клітини підшлункової залози від ініційованого цитокинами апоптозу *in vitro* та індукованого низькими дозами STZ-діабету *in vivo*. Отже, активація NF-κB визначає в основному проапоптотичні процеси в β-клітинах підшлункової залози. Важливо також відзначити, що гіперглікемія викликає стійку активацію NF-κB в ізольованих *ex vivo* моноклеарних клітинах периферичної крові (МНПК) у хворих на ЦД1 [27].

Традиційно ЦД1 вважається хворобою клітинного імунітету, але з'являється дедалі більше доказів, що й інші компоненти імунної системи відіграють важливу роль у його розвитку. Вроджена імунна система контролюється в основному через систему рецепторів TLR, які розпізнають специфічні патогени або ендогенні сигнали небезпеки, активуючи захисну запальну реакцію [31]. TLR, що наявні на поверхні клітин, розпізнають бактеріальні та грибові компоненти, тоді як внутрішньоклітинні TLR розпізнають вірусні та мікробні нуклеїнові кислоти. Крім того, TLR також взаємодіють з ендогенними лігандами, такими як oxLDL (окислені LDL), HSP (білки теплового шоку) 60 і 70, фібриноген і фібрoneктин, вміст яких також підвищується за діабету [32]. Є повідомлення про посилення експресії TLR2 і TLR4 у макрофагах, отриманих із кісткового мозку

діабетичних NOD-мишей (ЦД1), що корелює з активацією NF- κ B у відповідь на ендотоксини та збільшення концентрації прозапальних цитокінів. Крім того, у макрофагах, отриманих із кісткового мозку діабетичних NOD-мишей, виявлено підвищені рівні LPS-індукованих iNOS, IL-12p40 і TNF- α , на відміну від макрофагів мишей Balb/C або NOD-мишей у стані предіабету. Нещодавно було продемонстровано підвищену експресію TLR2 і TLR4, внутрішньоклітинну трансдукцію сигналу та TLR-опосередковане запалення в моноцитах із вірогідною кореляцією з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на ЦД [33].

Відповідь на патогени включає в себе продукцію цитокінів, таких як IL-1 β , які керують мобілізацією прозапальних клітин до островців й опосередковують прямий цитотоксичний вплив на β -клітини. Сигнальний шлях від активації TLR до секреції зрілого IL-1 β є досить складним. Активация внутрішньоклітинного сигнального шляху NF κ B посилює транскрипцію гена *IL1B*, що кодує про-IL-1 β , і, отже, підвищує внутрішньоклітинні рівні процитокіну. Подальший процесинг білка в NLRP3-інфламасомі здійснюється пов'язаним з апоптозом speck-подібним білком і каспазою-1, які розщеплюють про-IL-1 β до зрілого білка [34]. Хоча поряд із TLR-залежними існують також інші шляхи, які ведуть до продукції IL-1 β , такі як АТР-рецептор P2X7, та існують інші інфламасоми, такі як IPAF (IL-converting enzyme protease-activating factor) і NLRP1, які активують каспазу-1, основним є TLR-NLRP3-інфламасомний шлях.

Участь IL-1 β у розвитку ЦД1 була відомою, але з'явилися докази, що цитокін діє як ранній прозапальний сигнал у цьому процесі. IL-1 β також бере участь у патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), і значну кількість досліджень гіперглікемії та дії IL-1 β було пов'язано саме з ЦД2 [31].

Механізми, за допомогою яких IL-1 β сприяє патогенезу ЦД1, є неоднозначними. Острівцеві клітини демонструють аутокринне зростання IL-1 β у відповідь на глюкозу. Очевидно, IL-1 β викликає загибель β -клітин, діючи спільно з іншими цитокінами, оскільки в нормальних острівцевих клітинах людини в умовах інкубації їх з IL-1 β або IFN- γ апоптозу не спостерігалося. Одночасний вплив обох цитокінів при-

зводив до загибелі клітин внаслідок індукції активатора апоптозу-5 характері (HRK) [35, 36], що пов'язано з посиленням експресії PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis), яка контролюється NF κ B. Ці цитокіни також активують p38 MAPK, яка безпосередньо індукує апоптоз у β -клітинах. Інші дослідження виявили, що IL-1 β активує p38, ERK і JNK, але лише JNK стимулює апоптоз у культивованих клітинах [31, 37]. Крім того, IL-1 β разом з IFN- γ спричиняють ER-стрес в острівцевих клітинах щурів, проте це не пов'язано з апоптозом β -клітин [37].

У β -клітинах збільшення вмісту IL-1 β внаслідок гіперглікемії було пов'язано з активацією NF κ B і, в кінцевому підсумку, з дисфункцією β -клітин. Також показано, що β -клітини, попередньо проінкубовані з антагоністом рецептора інтерлейкіну-1 — IL1-RA, були захищеними від апоптозу. Застосування IL1-RA зменшує кількість iNOS та утворення NO в острівцевих клітинах людей і щурів. [31]

Канонічний сигнальний шлях IKK2/NF- κ B є головним регулятором запальної відповіді та вродженого імунітету [38], який активується вірусними та бактеріальними патогенами, різними цитокінами та чинниками стресу. Використання моделі мишей із конститутивною експресією активної алелі IKK2 у β -клітинах показало, що тривала активація IKK2/NF- κ B є достатньою, аби викликати інсуліт із гіперглікемією, гіперінсулінемією, а також зниження маси β -клітин у трансгенних тварин. Цікаво, що нокаут трансгена зупиняє розвиток цукрового діабету. Роль NF- κ B як медіатора індукованого цитокінами апоптозу β -клітин [39] і його активації в острівцях предіабетичних NOD-мишей можна вважати доведеною. Відповідно, стійкість до STZ-індукованого діабету досягається за рахунок специфічного пригнічення NF- κ B [26, 40]. Також різні натуральні продукти (куркумін), які пригнічують NF- κ B, гальмують розвиток індукованого STZ-діабету, захищаючи β -клітини від пошкодження [41]. Натомість пригнічення NF- κ B у β -клітинах нормальних мишей викликає гіперглікемію та порушення стимульованої глюкозою секреції інсуліну й прискорює розвиток діабету в NOD-мишей [39, 41]. Отже, рівень, контекст і час активації NF- κ B можуть визначати загальний результат дії чинника у патогенезі ЦД1.

Дані щодо експресії генів свідчать, що активації IKK2/NF-κB у β-клітинах досить, аби ініціювати різні клітинні механізми, які впливають на функції β-клітин та їх виживання, й індукувати діабет у людей і тварини [42]. Ці різноманітні чинники (TNF-α, ATF3, C/EBP-гомологічний білок, NOS2, с-Мус, Stat1, Noh-1), як відомо, викликають запалення, оксидативний стрес, стрес ER, продукцію NO, що разом спричиняє дисфункцію β-клітин та апоптоз. Не виключено й інші невідомі ефекти IKK2/NF-κB-сигналіну, які можуть перешкодити функціонуванню β-клітин і сприяти розвитку хвороби.

Профіль експресії генів у мишей із конститутивною експресією IKK2 додатково вказує на причетність вродженого імунітету й IFN I типу, що є характерним для вірусної інфекції та для острівців підшлункової залози за діабету, надто за тривалого перебігу хвороби [43]. Крім того, програма експресії генів, яка індукується ентеровірусною інфекцією острівців людини [44], також імітується у моделі IKK2-CA^{Pdx-1}. Вважається, що вірусні інфекції є ініціюючим чинником ЦД1 у людини та тварин [45], і, що важливо, вони активують TLR і NOD-подібні рецептори — індуктори NF-κB. Дійсно, сигнальний каскад NF-κB активується у β-клітинах за ентеровірусної інфекції та після обробки дволанцюговою РНК і опосередковує, принаймні частково, шкідливі ефекти цих чинників [44, 46]. Кількість Irf7, головного регулятора залежних від IFN I типу імунних реакцій, який залучений до патогенезу ЦД1, збільшується в моделі IKK2-CA^{Pdx-1}. Також підвищується кількість продукту *IFIH* (interferon induced, with helicase C domain 1) — іншого гена, пов'язаного з ЦД1, який експресується в острівцях та індукується запальними цитокінами й дволанцюговою РНК у β-клітинах щурів [47]. Отже, можна припустити, що сама по собі активація NF-κB у β-клітинах може ініціювати вроджену імунну реакцію, аналогічну противірусній, яка врешті призводить до розвитку автоімунного діабету. Автори, проте, не виключають можливу роль PDX-1-гаплонедостатності у схильності β-клітин до IKK2/NF-κB-індукованого запалення.

Визначення нових генів, пов'язаних із діабетом, показало, що найбільше активується CCL17 — хемокін, який бере участь в імунних

та алергічних запальних реакціях [42]. Його рання активація в умовах нормоглікемії дозволяє припустити, що це є важливий ефектор сигнального шляху IKK2/NF-κB, який сприяє розвитку діабету. Вірусна інфекція β-клітин людини індукує NF-κB-залежну експресію CCL17 і CCL22, а пригнічення IKK/NF-κB запобігає цитокін-індукованій продукції CCL17 у кератиноцитах. CCL17 в основному виробляється дендритними клітинами та відіграє важливу роль у розвитку Т-клітин, їх переміщенні й активації. CCL17 і CCL22 залучаються CD4+ Т-клітинами через рецептор CCR4. Клітини, що експресують CCL17, було виявлено в інфільтрованих острівцях від предіабетичних NOD-мишей, також відомо, що CCR4-позитивні Т-клітини беруть участь у розвитку автоімунного діабету. Крім того, нейтралізуючі антитіла до CCL22 інгібують інсуліт і діабет, тоді як трансгенна надекспресія CCL22 прискорює розвиток хвороби [48]. Проте, за іншими даними, CCL22-опосередковане залучення регуляторних Т-клітин запобігає розвитку автоімунного діабету. Не виявлено жодних істотних відмінностей у кількості CCL17 у плазмі крові хворих на ЦД1 порівняно зі здоровими особами [42, 49].

Для моделі IKK2-CA^{Pdx-1} також характерною є індукція гена *Ear*, який кодує підгрупу сімейства РНКаз А і секретується еозинофілами гризунів, а також експресується у макрофагах. *Ear* бере участь у захисті від бактеріальних та вірусних загроз і у хемотаксисі DC [50]. Активується також сімейство генів *Serpina1*, які кодують інгібітори серинових протеаз. У людини її представлено одним геном — α1-антитрипсину (A1AT), експресія якого посилюється прозапальними цитокінами в клітинах острівців. A1AT є білком гострої фази з проти-запальними, захисними й антиапоптотичними властивостями, який пролонгує виживання острівцевих аллотрансплантатів і пригнічує індукований STZ і цитокінами апоптоз у β-клітинах [51], а також розвиток діабету у NOD-мишей.

На відміну від даних про участь NF-κB в апоптотичних процесах, є повідомлення, які свідчать про захисну дію чинника. Було створено модель на трансгенних мишах, де NF-κB інгібується в острівцевих клітинах шляхом надекспресії IκB під контролем промотора

PDX-1/Irf1 [52]. Дорослі миші характеризувались гіперглікемією та порушеннями стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Тобто блокада NF-κB у процесі розвитку підшлункової залози знижувала як експресію ключових генів інсулін-секреторного шляху, так і кількість ендокринних клітин у підшлунковій залозі дорослих мишей. Такі ж результати отримано на острівцевих клітинах без активатора NF-κB — ІКК. Цікаво, що неактивність NF-κB прискорює розвиток діабету. Отже, NF-κB може відігравати антиапоптотичну, захисну роль у β-клітинах NOD-мишей і потенційно запобігати розвитку діабету. Тому перш ніж розглядати способи пригнічення NF-κB як стратегії для запобігання діабету 1-го типу, необхідно зрозуміти точні механізми регулювання генів, контрольованих NF-κB у β-клітинах [27].

Виникнення автоімунності раніше пов'язували з гіперактивністю NF-κB [53, 54]. Утім варто зазначити, що у цих дослідженнях, як правило, розглядалася активність NF-κB у цілому, часто після дії зовнішніх лігандів, таких як LPS. Хоча гетеродимеризація p50 субодиниці NF-κB1 із p65 після стимуляції TLR є прозапальним чинником, p50 може знаходитися в транскрипційно-репресивних гомодимерах у багатьох нестимульованих клітинах, у тому числі в DC. Відсутність NF-κB1 може мати різні функціональні наслідки у стимульованих і нестимульованих клітинах. Відповідно, на додаток до підвищеної реакції NF-κB після стимуляції, NOD-миші демонструють помітно меншу кількість p50 гомодимерів в ядрах у нестимульованих DC порівняно зі стійким до діабету штамом NOR/Lt. Bcl-3-дефіцитні миші, з порушенням балансу p50-гомомерів, також показали підвищену сприйнятливості до діабету в NOD-моделі [55, 56]. Ці результати узгоджуються з регулюючою функцією субодиниці p50 NF-κB1 щодо обмеження автоімунного діабету. Так, було продемонстровано участь NF-κB1 у негативній регуляції продукції TNF-α в DC у стані спокою та запобіганні подальшій індукції активності ефекторних CD8+ Т-клітин. Виявлено також поліморфізм у промоторній ділянці TNF-α, що призводить до зниження зв'язування з p50 гомодимерами. Цей поліморфізм пов'язано з різними автоімунними захворюваннями, в тому числі із ЦД1 [57].

Вірусні інфекції та NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу

Віруси (краснухи, епідемічного паротиту, ротавірус, ентеровіруси (HEV), вірус Епштейна-Барра, цитомегаловірус) є одними з найбільш імовірних чинників довкілля, що беруть участь у розвитку ЦД1. HEV вважаються найбільш перспективними кандидатами у тригери розвитку ЦД1. Проте деталі механізмів і сигнальних шляхів у процесі індукції вірусами автоімунних хвороб і деструкції β-клітин ще доведеться визначити [58]. Одним із таких механізмів може бути секреція інфікованих вірусом β-клітин хемокіну CXCL10, або IP-10 (IFNγ-induced protein 10) — потужного хемотрактанту автореактивних Т-клітин, що експресують CXCR3. У CXCR3-дефіцитних мишей спостерігається помітна затримка розвитку діабету. Згодом було показано на тій самій моделі, що серед CXCR3-лігандів, які включають CXCL9, -10, -11, лише CXCL10 справляє домінуючий вплив на рекрутування Т-клітин [59].

Дані досліджень свідчать, що HEV-індукований некроз у панкреатичних острівцях людини корелює з особливим профілем експресії генів. Останній включає підвищені рівні експресії генів прозапальних, контрольованих NF-κB цитокінів — IL-1α, IL-1β, TNF-α і TRAIL, які вважаються ключовими медіаторами індукованої цитокінами дисфункції β-клітин. Такий профіль експресії генів може бути пов'язаним із генерацією та підтримкою автоімунних реакцій, оскільки він поєднує в собі утворення прозапальних цитокінів і хемокінів із деструкцією β-клітин. Експресія генів прозапальних цитокінів та індуквана ними дисфункція β-клітин корелює з літичним потенціалом вірусу. Підвищені рівні експресії генів рецепторів розпізнавання дволанцюгової РНК, противірусних молекул, цитокінів і хемокінів було виявлено для всіх досліджених штамів вірусу. На тлі інфекції вірусом Коксаки В5 (CBV5)-DS також пригнічуються гени, що беруть участь у гліколізі та секреції інсуліну [44, 46].

Роль ентеровірусів як ключових тригерів ЦД1 зараз широко обговорюється у зв'язку з відсутністю однозначних доказів, що HEV є причиною захворювання, незважаючи на вірогідну асоціацію між HEV-інфекцією та автоімунними процесами у β-клітинах підшлункової залози й ЦД1 [60].

Серед штамів HEV, причетних до цих захворювань, групу вірусів Коксаки В (CVB) вивчено більш детально. Запропоновано декілька механізмів, за допомогою яких CVB може ініціювати або прискорити автоімунні процеси, в тому числі пряма індукція апоптозу β -клітин, сприяння продукції прозапальних цитокінів, активація TLR, молекулярна мімікрія (активація автореактивних Т- і В-клітин перехресно реагуючими епітопами інфекційного збудника), а також порушення регуляції міРНК господаря [61]. CVB5-інфекція може викликати в острівцях людини активацію багатьох генів імунної відповіді, в тому числі PRR (pattern recognition receptors). Так, рівні мРНК *IFIH1* і *TLR7* були значно підвищеними в CVB5-інфікованих клітинах порівняно з контрольними. Дослідження інших генів, пов'язаних із ризиком ЦД1, продемонстрували збільшення мРНК генів *SH2B3* та *IKZF1* [61].

Вивчення CVB5-інфікованих острівців людини показало порушення регуляції 33 міРНК протягом 7 днів після зараження. Це складає 2,2% від усіх охарактеризованих міРНК людини і 6,4% міРНК, що експресуються в здорових β -клітинах підшлункової залози [62]. Оскільки одна міРНК може потенційно регулювати сотні генів, порушення навіть невеликої кількості міРНК може значно вплинути на транскриптом і фізіологію клітини. Так, міРНК-155-5р і міРНК-181a-3р є важливими модуляторами імунної відповіді, контролюючи пригнічення утворення прозапальних цитокінів та активаторів NF- κ B-шляху [63]. У CVB5-інфікованих клітинах було підвищено рівень міРНК-155-5р, однією з мішеней якої є антиапоптотичний ген *GLIS3*. Втрата *GLIS3* сенсibiliзує клітини до опосередкованого цитокінами апоптозу [64]. Тому збільшення міРНК-155-5р може зменшувати експресію *GLIS3* і сприяти апоптозу β -клітин, тоді як зниження кількості міРНК-181a-3р буде викликати зворотний ефект.

Ці дані підтверджуються результатами, одержаними із застосуванням повногеномного пошуку асоціацій (GWAS). Аби визначити варіанти, пов'язані з ЦД1, було ресеквеновано екзони та сайти сплайсингу десяти генів-кандидатів у базі ДНК (480 пацієнтів і 480 контрольних осіб), а також перевірено їх асоціацію із захворюванням. Знайдено чотири рідкісні

варіанти, які незалежно один від одного знижують ризик ЦД1, у гені *IFIH1* (MDA5), розташованого в ділянці хромосоми, раніше асоційованої за даними GWAS із ЦД1. За прогнозами, ці варіанти характеризуються змінами експресії та структури *IFIH1*, цитоплазматичної гелікази, яка опосередковує індукцію інтерферону у відповідь на вірусну РНК. Останній факт підкреслює роль *IFIH1* і вірусів у розвитку ЦД1 [65].

Роль взаємодії мікроРНК та NF- κ B у патогенезі цукрового діабету

NF- κ B відіграє важливу роль у регуляції численних клітинних функцій і як універсальний чинник транскрипції є мішенню для великої кількості міРНК. Аномальна активність NF- κ B часто асоціюється зі змінами рівнів міРНК, які відіграють вирішальну роль у розвитку різних захворювань, зокрема діабету. Експресія й активність NF- κ B регулюються різними міРНК, NF- κ B, у свою чергу, також контролює експресію багатьох міРНК.

Панкреатичні β -клітини й тканини-мішені інсуліну експресують певний набір міРНК, значна частина з яких контролюється NF- κ B. Більшість міРНК не є клітинно специфічними. Винятком є міРНК-375, якою збагачені панкреатичні острівці і яка регулює експресію генів, що беруть участь у секреції гормонів і зростанні маси β -клітин. міРНК-375(-) миші характеризуються гіперглікемією та зниженою масою β -клітин [66]. У клонованій лінії β -клітин гризунів MIN6 виключення або надмірна експресія цієї міРНК впливає на стимульовану глюкозою секрецію інсуліну [67, 68]. Профіль експресії міРНК β -клітин і тканин-мішеней інсуліну змінюється у хворих на ЦД, що, ймовірно, сприяє порушенню функції цих тканин. Дійсно, острівці NOD-мишей — моделі ЦД1, містять підвищені рівні кількох міРНК, у тому числі міРНК-21, міРНК-34a, міРНК-29 і міРНК-146a, які негативно впливають на функцію β -клітин. Зміни профілю міРНК, пов'язаних із ЦД, також є характерними для тканин людини.

В острівцях діабетичних мишей інтенсивно експресуються міРНК-200, що призводить до ініціації в них апоптозу. міРНК-200 є негативним регулятором консервативної мережі антиапоптотичних і стрес-резистентних чинників, яка включає в себе основний для β -клітин шаперон Dnajs3 (p58IPK) та інгібітор каспаз XIAP. Дозування міРНК-200 в острівцях ми-

шей, хворих на діабет, позитивно контролює активацію супресора Trp53 і цим створює платформу для експресії проапоптотичних генів. Ці результати демонструють важливу роль сімейства міРНК-200 у виживанні β -клітин і патогенезі діабету [69].

Високий вміст глюкози підвищує експресію міРНК-23b-3р навіть після нормалізації глікемії. Мішенню міРНК-23b-3р виявилась мРНК SIRT1. Зниження експресії міРНК-23b-3р пригнічує експресію ацетилюваного NF- κ B, посилюючи експресію SIRT1. Високий вміст глюкози сприяє залученню p65 і посилює транскрипцію гена міРНК-23b-27b-24-1 [70].

Експресія міРНК-221 селективно знижується під впливом LPS *in vitro* та *in vivo*. Посилена експресія міРНК-221 значно збільшує продукцію прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 і посилює активацію NF- κ B і MAPK у відповідь на стимуляцію LPS. Дослідження показали, що безпосередньою мішенню міРНК-221 є A20 — важливий негативний регулятор канонічного сигнального шляху NF- κ B, який пригнічує запальну реакцію [71].

Отже, міРНК відіграють важливу роль у контролі функціонування β -клітин, порушення якого веде до діабету. Потенціал терапевтичного використання міРНК, що діють вище та нижче сигнального каскаду NF- κ B, як доступних мішеней для лікування діабету ще чекає своєї оцінки.

Інші чинники, пов'язані з NF- κ B, які беруть участь у патогенезі цукрового діабету 1-го типу

Епігенетичні модифікації. Епігенетичні дослідження розширили наші уявлення про важливість модуляції NF- κ B-залежного шляху, опосередкованого метилтрансферазою Set7, для виконання регулюючих функцій в острівцях підшлункової залози і цитокін-залежної регуляції активності NF- κ B-p65 шляхом метилювання лізинових залишків гістонів [72]. Гіперглікемія, навіть тимчасова, викликає тривалу мобілізацію метилтрансфери Set7 і H3K4-метилювання. Дослідження ділянки ендегенного промотору субодинаці p65 NF- κ B продемонстрували моно-метилювання лізину-4 гістону H3 (H3K4m1). Цікаво, що ди- або триметилювання цього амінокислотного залишку гістону H3 у відповідь на глюкозу не спостерігалось. Метилювання здійс-

нюється виключно Set7. Зв'язування інших H3K4-метилтрансфераз, таких як MLL180, з промоторною ділянкою p65 не відзначали. Метилювання H3K9 також змінюється залежно від гіперглікемії та пов'язано зворотною залежністю з експресією генів. Іншим чинником, який може впливати на стан NF- κ B, є РКС [73]. Використання інгібітору РКС бісіндоліл-малеїмід показало зменшення H3K4m1-метилювання гена p65 та індукованої глюкозою активації експресії гена p65. Гіперглікемія викликає також стійку мобілізацію лізин-специфічної деметилази 1 і деметилювання H3K9. Подальші дослідження визначили конкретні зміни в H3K9 за гіперглікемії та за нормальних рівнів глюкози. Показано, що гіперглікемію пов'язано з позитивною регуляцією експресії генів NF- κ B-p65 і зі специфічним зниженням метилювання H3K9 промоторної ділянки цього гена. Цікаво, що тимчасова гіперглікемія викликає стійке зниження ди- та триметилювання H3K9 (H3K9m2 і H3K9m3) промотору NF- κ B-p65, і ці події збігаються із залученням лізин-специфічної деметилази (LSD1) до ділянок промоторів [74]. Отримані результати дозволяють припустити, що у відповідь на гіперглікемію постійні епігенетичні транзакції визначають асиметричне метилювання лізінів K4 і K9 гістону H3 NF- κ B-p65 [72, 75].

Чинник росту гепатоцитів. В острівцях, інкубованих із цитокінами *in vitro*, та у мишей, яким вводили низькі дози STZ, значно збільшуються рівні чинника росту гепатоцитів і його рецептора (HGF і c-Met), що може свідчити про потенційну роль HGF/c-Met у виживанні β -клітин під дією діабетогенних агентів. Дорослі миші з нокаутуванням c-Met — Met(–) характеризуються нормальним вмістом глюкози та гомеостазом β -клітин, тобто втрата c-Met підшлунковою залозою не шкодить їх росту та функціонуванню у нормальних умовах. Натомість миші Met(–) були більш сприйнятливими до індукованого STZ-діабету. У них спостерігались більші рівні глюкози в крові, помітна гіпоінсулінемія та знижена маса β -клітин порівняно з мишами дикого типу. Також у мишей із неактивним c-Met посилюється інфільтрація клітин крові в острівці, відбувається підвищення рівня NO, продукції хемокинів та апоптоз β -клітин. Met(–)- β -клітини є чутливішими до цитокін-індукованої загибелі клітин *in vitro*, цей ефект

опосередковано активацією NF-κB та утворенням NO. І навпаки, наявність HGF гальмує активацію p65/NF-κB і цілком захищає β-клітини мишей і людини від цитокінів [76].

Ці результати демонструють, що HGF/с-Met є важливим чинником для виживання β-клітин шляхом ослаблення NF-κB-сигналіngu, та свідчать, що активація сигнального шляху HGF/с-Met може бути новою стратегією для посилення захисту β-клітин.

Транскрипційний чинник FOXO1. FOXO1 (forkhead box protein O1) експресується у більшості тканин, зокрема у підшлунковій залозі. Гіперглікемія індукує оксидативний, гіпоксичний і ER-стреси, а також збільшує рівні цитокінів у β-клітинах. Метаболічний стрес призводить до апоптозу, нездатності до проліферації, неконтрольованої автофагії та дедиференціювання β-клітин. FOXO1 пригнічує реплікацію β-клітин шляхом стимуляції експресії інгібіторів клітинного циклу та пригнічення транскрипції *Pdx1*. FOXO1 також пригнічує регенерацію β-клітин за рахунок взаємодії із сигнальним шляхом Notch і супресії транскрипції *NEUROG3* — гена, який кодує нейрогенін-3. FOXO1 захищає β-клітини від оксидативного стресу, стимулюючи експресію антиоксидантних ферментів, запобігає дедиференціюванню та підтримує ідентичність β-клітин шляхом пригнічення експресії нейрогеніну-3 [77]. Нові дані свідчать, що посередники й ефектори інсулін-IGF-1-сигнального шляху, в тому числі IRS2, PI3K, PDK1 (3-фосфоінозитид-залежна протеїнкіназа 1), FOXO1 і протеїнкіназа Akt відіграють важливу роль у рості та функціонуванні β-клітин [78]. Клітини ссавців експресують чотири ізоформи FOXO: FOXO1, FOXO3, FOXO4 і FOXO6, з яких FOXO1 є найбільш поширеною ізоформою в β-клітинах підшлункової залози [79]. FOXO фосфорилується Akt, що призводить до його транслокації з ядра в цитоплазму та втрати транскрипційної активності. Проте FOXO1 також фосфорилується іншими кіназами, в тому числі JNK, IKK, циклін-залежною кіназою 2 [80]. Стабільність та активність FOXO1 також можуть мінятися шляхом ацетилювання, убіквітинилування, глікування та метилювання [77].

Отже, ЦД1 є автоімунним захворюванням, за якого панкреатичні β-клітини зруйновано автореактивними Т-клітинами та запальними

процесами. NF-κB відіграє важливу, можливо, ключову роль у розвитку діабету 1-го типу. Останні дані показують, що NF-κB необхідний для активації автореактивних Т-клітин, і його гіперактивність у моноцитах і дендритних клітинах суттєво змінює секрецію цитокінів і презентацію антигену, що, врешті-решт, сприяє ініціації ЦД1. NF-κB також активує прозапальні цитокіни, які регулюють як виживання, так і загибель β-клітин. Вирішальна роль NF-κB у розвитку діабету 1-го типу робить його перспективною фармацевтичною мішенню в запобіганні цьому захворюванню, і подальше вивчення сигнального шляху NF-κB справлятиме важливий вплив на розвиток нових і безпечних терапевтичних стратегій.

Список використаної літератури

1. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences // *Cell*. — 1986. — Vol. 46, № 5. — P. 705-716.
2. Ghosh S. Handbook of transcription factor NF-kappaB. — LLC Boca Raton: CRC Press by Taylor & Francis Group, 2007. — 223 p.
3. Hayden M.S., Ghosh S. NF-kB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions // *Genes. Dev.* — 2012. — Vol. 26. — P. 203-234.
4. Skaug B., Jiang X., Chen Z.J. The role of ubiquitin in NF-kB regulatory pathways // *Annu. Rev. Biochem.* — 2009. — Vol. 78. — P. 769-796.
5. O'Dea E., Hoffmann A. NF-kB signalling // *WIREs Syst. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 1. — P. 107-115.
6. Gyrd-Hansen M., Meier P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF-kB, inflammation and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 561-574.
7. Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF-kB signalling pathways // *Nat. Immunol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 695-708.
8. Chen W., Li Z., Bai L., Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy // *Front. Biosci.* — 2012. — Vol. 16. — P. 1172-1185.
9. Wan F., Lenardo M.J. The nuclear signaling of NF-kappaB: current knowledge, new insights, and future perspectives // *Cell Res.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 24-33.
10. Zou Z., Huang B., Wu X., Zhang H., Qi J., Bradner J., Nair S., Chen L.F. Brd4 maintains constitutively active NF-kBin cancer cells by binding to acetylated RelA // *Oncogene*. — 2014. — Vol. 33, № 18. — P. 2395-2404.
11. Liu X., He F., Pang R., Zhao D., Qiu W., Shan K., Zhang J., Lu Y., Li Y., Wang Y. Interleukin-17 (IL-17)-induced microRNA 873 (miR-873) contributes to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting A20 ubiquitin-editing enzyme // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, № 42. — P. 28971-28986.
12. Sun D., Novotny M., Bulek K., Liu C., Li X., Hamilton T. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the adaptor TRAF5 and the splicing regulatory factor SF2 (ASF) // *Nat. Immunol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 853-860.
13. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view // *EMBO Mol. Med.* — 2013. — Vol. 5, № 5. — P. 661-674.
14. Aprile-Garcia F., Antunica-Noguerol M., Budziński M.L., Liberman A.C., Arzt E. Novel insights into the neuroendocrine control of inflammation: the role of GR and PARP1 // *Endocrine Connections*. — 2014. — Vol. 3. — P. R1-R12.
15. Blaylock R.L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: A hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control // *Surg. Neurol. Int.* — 2015. — Vol. 6, № 92. — P. 1-25.

16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 428-435.
17. Harris R.E., Casto B.C., Harris Z.M. Cyclooxygenase-2 and the inflammation of breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 677-692.
18. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 13. – P. e23.
19. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 8. – P. 511-523.
20. Nuvoli B., Galati R. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor, and aromatase signaling in inflammation and mesothelioma // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 844-852.
21. Knab L.M., Grippo P.J., Bentrem D.J. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 31. – P. 10729-10739.
22. Kapadia R., Yi J.H., Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1813-1826.
23. Bosca L., Zeini M., Través P.G., Hortelano S. Nitric oxide and cell viability in inflammatory cells: A role for NO in macrophage function and fate // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 208, № 2. – P. 249-258.
24. Lu Y., Wahl L. Production of matrix metalloproteinase-9 by activated human monocytes involves a phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/IKKalpha/NF-kappaB pathway // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, № 1. – P. 259-265.
25. Ward C., Walker A., Dransfield I., Haslett C., Rossi A.G. Regulation of granulocyte apoptosis by NF- κ B // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol. 32. – P. 465-467.
26. Eldor R., Yeffet A., Baum K., Doviner V., Amar D., Ben-Neriah Y., Christofori G., Peled A., Carel J.C., Boitard C., Klein T., Serup P., Eizirik D.L., Melloul D. Conditional and specific NF-kappaB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 5072-5077.
27. Patel S., Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 595-603.
28. Heimberg H., Heremans Y., Jobin C., Leemans R., Cardozo A.K., Darville M., Eizirik D.L. Inhibition of cytokine induced NF- κ B activation by adenovirus-mediated expression of a NF- κ B super-repressor prevents beta cell apoptosis // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2219-2224.
29. Baker M.S., Chen X., Cao X.C., Kaufman D.B. Expression of a dominant negative inhibitor of NF-kappaB protects MIN6 beta-cells from cytokine-induced apoptosis // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 97. – P. 117-122.
30. Mabley J.G., Hasko G., Liaudet L., Soriano F., Southan G.J., Salzman A.L., Szabo C. NFkB1(p50)-deficient mice are not susceptible to multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes // *J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 173. – P. 457-464.
31. Grisham E.K., White P.C., Savani R.C. Toll-like receptors, the NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 β in the development and progression of type 1 diabetes // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 71, № 6. – P. 626-632.
32. Dasu M.R., Ramirez S., Isseroff R.R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 203-214.
33. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 861-868.
34. Martinon F., Gaide O., Petrilli V., Mayor A., Tschopp J. NALP inflammasomes: a central role in innate immunity // *Semin. Immunopathol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 213-229.
35. Gurzov E.N., Ortis F., Cunha D.A., Gosset G., Li M., Cardozo A.K., Eizirik D.L. Signaling by IL-1beta+IFN-gamma and ER stress converge on DP5/Hrk activation: a novel mechanism for pancreatic β -cell apoptosis // *Cell Death Differ.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1539-1550.
36. Gurzov E.N., Germano C.M., Cunha D.A., Ortis F., Vanderwinden J.M., Marchetti P., Zhang L., Eizirik D.L. p53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) activation contributes to pancreatic beta-cell apoptosis induced by proinflammatory cytokines and endoplasmic reticulum stress // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 26. – P. 19910-19920.
37. Akerfeldt M.C., Howes J., Chan J.Y., Stevens V.A., Boubenna N., McGuire H.M., King C., Biden T.J., Laybutt D.R. Cytokine-induced beta-cell death is independent of endoplasmic reticulum stress signalling // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 3034-3044.
38. Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 13. – P. 11-22.
39. Zhao Y., Krishnamurthy B., Mollah Z.U., Kay T.W., Thomas H.E. NF- κ B in type 1 diabetes // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10. – P. 208-217.
40. Ueberberg S., Deutschbein T., Klein H.H., Dietrich J.W., Akin-turk S., Prochnow N., Schirmacher R., Schneider S. Protection from diabetes development by single-chain antibody-mediated delivery of a NF- κ B inhibitor specifically to b-cells in vivo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 301. – P. E83-E90.
41. Baumann B., Salem H.H., Boehm B.O. Anti-inflammatory therapy in type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* – 2012. – Vol. 12. – P. 499-509.
42. Salem H.H., Trojanowski B., Fiedler K., Maier H.J., Schirmbeck R., Wagner M., Boehm B.O., Wirth T., Baumann B. Long-term IKK2/NF- κ B signaling in pancreatic β -cells induces immune-mediated diabetes // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 960-975.
43. Planas R., Carrillo J., Sanchez A., de Villa M.C., Nuñez F., Verdager J., James R.F., Pujol-Borrell R., Vives-Pi M. Gene expression profiles for the human pancreas and purified islets in type 1 diabetes: new findings at clinical onset and in long-standing diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 23-44.
44. Ylipaasto P., Smura T., Gopalacharyulu P., Paananen A., Seppänen-Laakso T., Kajjalainen S., Ahlfors H., Korsgren O., Lakey J.R., Lahesmaa R., Piemonti L., Oresic M., Galama J., Roivainen M. Enterovirus-induced gene expression profile is critical for human pancreatic islet destruction // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 3273-3283.
45. Hober D., Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 279-289.
46. Ylipaasto P., Kutlu B., Rasilainen S., Rasschaert J., Salmela K., Teerijoki H., Korsgren O., Lahesmaa R., Hovi T., Eizirik D.L., Otonkoski T., Roivainen M. Global profiling of coxsackievirus and cytokine-induced gene expression in human pancreatic islets // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1510-1522.
47. Eizirik D.L., Sammeth M., Bouckennooghe T., Bottu G., Sisino G., Igoillo-Esteve M., Ortis F., Santin I., Colli M.L., Barthson J., Bouwens L., Hughes L., Gregory L., Lunter G., Marselli L., Marchetti P., McCarthy M.I., Cnop M. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002552.
48. Kim S.H., Cleary M.M., Fox H.S., Chantry D., Sarvetnick N. CCR4-bearing T cells participate in autoimmune diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1675-1686.
49. Montane J., Bischoff L., Soukhatcheva G., Dai D.L., Hardenberg G., Levings M.K., Orban P.C., Kieffer T.J., Tan R., Verchere C.B. Prevention of murine autoimmune diabetes by CCL22-mediated Treg recruitment to the pancreatic islets // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 3024-3028.
50. Gupta S.K., Haigh B.J., Griffin F.J., Wheeler T.T. The mammalian secreted RNases: mechanisms of action in host defence // *Innate Immun.* – 2013. – Vol. 19. – P. 86-97.
51. Koulmanda M., Bhasin M., Fan Z., Hanidziar D., Goel N., Putheti P., Movahedi B., Libermann T.A., Strom T.B. Alpha 1-antitrypsin reduces inflammation and enhances mouse pancreatic islet transplant survival // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 15443-15448.
52. Norlin S., Ahlgren U., Edlund H. Nuclear factor- κ B activity in β -cells is required for glucose-stimulated insulin secretion // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 125-132.
53. Dissanayake D., Hall H., Berg-Brown N., Elford A.R., Hamilton S.R., Murakami K., Deluca L.S., Gommerman J.L., Ohashi P.S. Nuclear factor- κ B1 controls the functional maturation of dendritic cells and prevents the activation of autoreactive T cells // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1663-1667.
54. Mollah Z.U., Pai S., Moore C., O'Sullivan B.J., Harrison M.J., Peng J., Phillips K., Prins J.B., Cardinal J., Thomas R. Abnormal NF- κ B function characterizes human type 1 diabetes dendritic cells and monocytes // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3166-3175.

55. Carmody R.J., Ruan Q., Palmer S., Hilliard B., Chen Y.H. Negative regulation of toll-like receptor signaling by NF- κ B p50 ubiquitination blockade // *Science*. — 2007. — Vol. 317. — P. 675-678.
56. Ruan Q., Zheng S.J., Palmer S., Carmody R.J., Chen Y.H. Roles of Bcl-3 in the pathogenesis of murine type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59. — P. 2549-2557.
57. Stayoussef M., Benmansour J., Al-Jenaidi F.A., Rajab M.H., Said H.B., Ourtani M., Rayana C.B., Mahjoub T., Almawi W.Y. Identification of specific tumor necrosis factor- α -susceptible and -protective haplotypes associated with the risk of type 1 diabetes // *Eur. Cytokine Netw.* — 2010. — Vol. 21. — P. 285-291.
58. Bergamin C.S., Dib S.A. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? // *World J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 6, № 6. — P. 828-839.
59. Coppieters K.T., Amiran N., Pagni P.P., Baca Jones C., Wiberg A., Lasch S., Hintermann E., Christen U., von Herrath M.G. Functional redundancy of CXCR3/CXCL10 signaling in the recruitment of diabetogenic cytotoxic T lymphocytes to pancreatic islets in a virally induced autoimmune diabetes model // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, № 7. — P. 2492-2499.
60. Coppieters K.T., Boettler T., von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 2, № 1. — P. a007682.
61. Kim K.W., Ho A., Alshabee-Akil A., Hardikar A.A., Kay T.W., Rawlinson W.D., Craig M.E. Cocksackievirus B5 infection induces dysregulation of microRNAs predicted to target known type 1 diabetes risk genes in human pancreatic islets // *Diabetes*. — 2015, pii: db150956.
62. Kameswaran V., Bramswig N.C., McKenna L.B., Penn M., Schug J., Hand N.J., Chen Y., Choi I., Vourekas A., Won K.J., Liu C., Vivek K., Naji A., Friedman J.R., Kaestner K.H. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets // *Cell metabolism*. — 2014. — Vol. 19. — P. 135-145.
63. Lu F., Weidmer A., Liu C.G., Volinia S., Croce C.M., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus-3 induced miR-155 attenuates NF-kappaB signaling and stabilizes latent virus persistence // *J. Virology*. — 2008. — Vol. 82. — P. 10436-10443.
64. Nogueira T.C., Paula F.M., Villate O., Colli M.L., Moura R.F., Cunha D.A., Marselli L., Marchetti P., Cnop M., Julier C., Eizirik D.L. GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic beta cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim // *PLoS Genet.* — 2013. — Vol. 9. — P. e1003532.
65. Nejentsev S., Walker N., Riches D., Egholm M., Todd J.A. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes // *Science*. — 2009. — Vol. 324, № 5925. — P. 387-389.
66. Poy M.N., Haussler J., Trajkovski M., Braun M., Collins S., Rorsman P., Zavolan M., Stoffel M. miR-375 maintains normal pancreatic α - and β -cell mass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — Vol. 106. — P. 5813-5818.
67. Van de Bunt M., Gaulton K.J., Parts L., Moran I., Johnson P.R., Lindgren C.M., Ferrer J., Gloy A.L., McCarthy M.I. The miRNA profile of human pancreatic islets and beta-cells and relationship to type 2 diabetes pathogenesis // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 1. — P. e55272.
68. Guay C., Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 9, № 9. — P. 513-521.
69. Belgardt B.F., Ahmed K., Spranger M., Latreille M., Denzler R., Kondratiuk N., von Meyenn F., Villena F.N., Herrmanns K., Bosco D., Kerr-Conte J., Pattou F., Rülcke T., Stoffel M. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes // *Nat. Med.* — 2015. — Vol. 21, № 6. — P. 619-627.
70. Zhao S., Li T., Li J., Lu Q., Han C., Wang N., Qiu Q., Cao H., Xu X., Chen H., Zheng Z. miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway // *Diabetologia*. — 2015. [Epub ahead of print].
71. Zhao D., Zhuang N., Ding Y., Kang Y., Shi L. miR-221 activates the NF- κ B pathway by targeting A20 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2015, pii: S0006-291X(15)30879-2.
72. Cooper M.E., El-Osta A. Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 107, № 12. — P. 1403-1413.
73. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. — 2001. — Vol. 414. — P. 813-820.
74. Tsukada Y., Fang J., Erdjument-Bromage H., Warren M.E., Borchers C.H., Tempst P., Zhang Y. Histone demethylation by a family of JmJC domain-containing proteins // *Nature*. — 2006. — Vol. 439. — P. 811-816.
75. Lan F., Zaratiegui M., Villen J., Vaughn M.W., Verdel A., Huarte M., Shi Y., Gygi S.P., Moazed D., Martienssen R.A. Spombe LSD1 homologs regulate heterochromatin propagation and euchromatic gene transcription // *Mol. Cell*. — 2007. — Vol. 26. — P. 89-101.
76. Mellado-Gil J., Rosa T.C., Demirci C., Gonzalez-Pertusa J.A., Velazquez-Garcia S., Ernst S., Valle S., Vasavada R.C., Stewart A.F., Alonso L.C., Garcia-Ocaña A. Disruption of hepatocyte growth factor/c-Met signaling enhances pancreatic beta-cell death and accelerates the onset of diabetes // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60, № 2. — P. 525-536.
77. Kitamura T. The role of FOXO1 in β -cell failure and type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 615-623.
78. Hashimoto N., Kido Y., Uchida T., Asahara S., Shigeyama Y., Matsuda T., Takeda A., Tsuchihashi D., Nishizawa A., Ogawa W., Fujimoto Y., Okamura H., Arden K.C., Herrera P.L., Noda T., Kasuga M. Ablation of PDK1 in pancreatic β cells induces diabetes as a result of loss of β cell mass // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 589-593.
79. Kitamura T., Nakae J., Kitamura Y., Kido Y., Biggs W.H. 3rd, Wright C.V., White M.F., Arden K.C., Accili D. The forkhead transcription factor FoxO1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic β cell growth // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1839-1847.
80. Huang H., Regan K.M., Lou Z., Chen J., Tindall D.J. CDK2-dependent phosphorylation of FOXO1 as an apoptotic response to DNA damage // *Science*. — 2006. — Vol. 314. — P. 294-297.

(Надійшло до редакції 19.05.2016)

Участие ядерного фактора NF- κ B в патогенезе диабета 1-го типа

**В.М. Пушкарев, Л.К. Соколова, Е.И. Ковзун,
В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко
НАМН Украины»

Резюме. В обзоре анализируются клеточные и молекулярные связи между воспалением и таким метаболическим заболеванием, как диабет 1-го типа. Приведены данные об участии ядерного фактора NF- κ B в активации Т-реактивных лимфоцитов и в воспалительных процессах в β -клетках поджелудочной железы, которые приводят к их дисфункции и апоптозу.

Ключевые слова: ядерный фактор NF- κ B, сахарный диабет 1-го типа, цитокины, воспаление, β -клетки, патогенез.

Involvement of nuclear factor NF- κ B in the pathogenesis of type 1 diabetes

**V.M. Pushkarev, L.K. Sokolov, E.I. Kovzun, V.V. Pushkarev,
N.D. Tron'ko**

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The cellular and molecular links between inflammation and metabolic disease such as type 1 diabetes are analyzed in the review. The data on the participation of nuclear factor NF- κ B in the activation of T-reactive lymphocytes and in inflammatory processes of pancreas β -cells, leading to their dysfunction and apoptosis are elucidated.

Keywords: nuclear factor NF- κ B, type 1 diabetes, cytokines, inflammation, β -cells, pathogenesis.