

ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА ВАРЛАМОВА

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
varlamova@karelia.ru

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ДОРШАКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
ndorshakova@mail.ru

ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА КАРАПЕТЯН

доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
kara@karelia.ru

ВИРУСЫ КАК КОФАКТОРЫ ПРОЦЕССА НАРУШЕНИЙ АУТОИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ*

Вирусы способны изменять генетическую информацию пораженного организма, включая свои нуклеотиды в генетический код хозяина. В организме человека постоянно осуществляется контроль за индивидуальным клеточно-молекулярным составом. Под влиянием вирусов возможен срыв врожденной толерантности к собственным антигенам с развитием аутоиммунной патологии. Наиболее изучена взаимосвязь с аутоиммунными заболеваниями таких вирусов, как цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса, Эпштейн-Барр вирус (ЭБ), гепатита В вирус, энтеровирусы. Связь вирусов и аутоиммунных заболеваний подтверждается наличием у больных высоких титров антител к РНК- и ДНК-вирусам, субвирусным частицам и антигенам, перекрестных антигенов между вирусами и тканями человека, самих вирусов и вирусных антигенов в тканях и клетках периферической крови.

Ключевые слова: вирусы, энтеровирусы, геном, иммунная система, аутоиммунные заболевания

В природе существует огромное разнообразие вирусов, роль которых в эволюции человека огромна. Вирусы, проникая в организм, распространяются по кровеносной, лимфатической, нервной системам и приводят к развитию патологических процессов, которые могут закончиться летальным исходом. Вызывая спорадические и эпидемические заболевания человека, животных и растений, они наносят значительный экономический ущерб. Живой организм может быть заражен сразу несколькими вирусами, что приводит к появлению новых рекомбинантных форм возбудителя.

Циркулирующие в природе вирусы меняются, в результате мутаций появляются новые разновидности с модифицированным геномом. Они способны изменять генетическую информацию пораженного организма, включая свои нуклеотиды в генетический код хозяина, в результате чего происходит возникновение заболеваний совершенно другой природы.

Защита от вирусной инфекции на ранних стадиях осуществляется механизмами врожденного иммунитета: интерферонами, натуральными клетками, макрофагами, а также адаптивным иммунитетом. Антитела совместно с системой комплемента способны ограничить распространение вируса и предупредить реинфекцию. Т-клетки опосредуют клеточный иммунитет разными путями: цитотоксические Т-лимфоциты (CD 8+) поражают инфицированные клетки; Т-клетки (CD 4+) выступают как клетки-эффекторы.

В организме человека постоянно осуществляется контроль за индивидуальным клеточно-молекулярным составом. При нарушении иммунобиологического надзора может развиваться состояние усиленной реактивности иммунной системы, при котором иммунный ответ развивается в отношении собственных клеток, тканей и молекул организма. Срыв толерантности к собственным антигенам возможен в генетически предрасположенном организме под влиянием неблагоприятных факторов окружающей сре-

ды, среди которых ведущая роль принадлежит вирусам.

Большое количество исследований посвящено роли вирусов в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Наиболее изучена взаимосвязь с аутоиммунной патологией таких вирусов, как цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса, Эпштейн-Барр вирус (ЭБ), также гепатита В вирус. Все они имеют широкую распространенность в человеческой популяции и могут вызывать хроническое носительство. Так, на сегодняшний день установлена связь между латентной ЦМВ-инфекцией и развитием аутоиммунного тиреоидита. Выявлена высокая корреляция между носительством герпес-вируса, ЦМВ и развитием аутоиммунного антифосфолипидного синдрома у женщин с невынашиванием беременности.

Связь вирусов и аутоиммунной патологии подтверждается наличием у больных высоких титров антител к РНК- и ДНК-вирусам, субвирусным частицам и антигенам (ЦМВ, ЭБ, Коксаки, миксо- и парамиксовирус), перекрестных антигенов между вирусами и тканями человека, самих вирусов и вирусных антигенов в тканях и клетках периферической крови, что выявляется с помощью полимеразно-цепной реакции, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии.

Установлено несколько механизмов срыва врожденной толерантности к собственным антигенам при аутоиммунных заболеваниях. В соответствии с гипотезой молекулярной мимикрии инфекционный агент имеет антигенные детерминанты, сходные по строению с компонентами тканевой организации. В результате перекрестного реагирования активированные лимфоциты действуют против антигенов вирусов и аутоантигенов. Вторым механизмом в запуске аутоиммунных реакций является неадекватная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на инфицированных клетках. Следующим возможным механизмом является запуск вирусами локального воспалительного процесса в пораженном органе, что приводит к повышению продукции гамма-интерферонов, которые стимулируют экспрессию молекул главного комплекса. Первоначально иммунный ответ ограничен антигенными детерминантами, присутствующими в иммуногене, в дальнейшем при повреждении тканевой высвобождаются тканеспецифические собственные антигены, которые могут вызвать активацию клонов лимфоцитов, специфичных к другим эпитопам данного белка или ткани. Это приводит к распространению иммунного ответа с эпитопов вируса на эпитопы собственной ткани и запуску аутоиммунной реакции, которая продолжается даже после элиминации вируса. Это так называемое эпитопное распространение ответного ответа. Также существует механизм поликлональной активации лимфоцитов. Вирусы продуцируют белки, которые присоединяются к

антигенраспознающему рецептору и молекулам главного комплекса гистосовместимости, вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов, пролиферацию клонов В-лимфоцитов, которые синтезируют IgM в отсутствие Т-хелперов, и запускают аутоиммунный ответ. Так, при инфекции, вызванной ЭБ-вирусом, синтезируются аутоантитела против различных антигенов, в том числе и против Т- и В-лимфоцитов, антиядерные антитела и ревматоидный фактор. Вирусы, находящиеся в антигенпредставляющих клетках, могут формировать ко-стимулирующие сигналы для аутореактивных лимфоцитов, что вызывает их пролиферацию, активацию и нарушение механизмов иммунологической толерантности.

Одним из наиболее изученных аутоиммунных заболеваний является сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа). В последние годы во всем мире наблюдается всплеск заболеваемости этой патологией, максимально выраженный среди детского и подросткового населения. Больные СД 1 типа составляют гетерогенную группу. Гетерогенность проявляется не только особенностями клинического течения заболевания, но и разнообразием этиологических факторов, участвующих в сложных механизмах его развития. До сих пор точно не установлено, что именно запускает каскад аутоиммунных реакций, приводящих к развитию СД 1 типа.

В происхождении СД 1 типа существенное значение имеют два взаимосвязанных фактора – генетический и аутоиммунный. Первый подготавливает основу для аутоиммунных процессов, возникающих под влиянием вирусной инфекции и, возможно, химических цитотоксических воздействий, различных по своей природе и оказывающих повреждающее действие на б-клетки островков поджелудочной железы [12].

В развитии заболевания принято выделять несколько стадий:

1-я стадия определяется генетической предрасположенностью к СД 1 типа, обусловленной генами, относящимися к комплексу HLA (DR 3/4) [2], [5], [14].

2-я стадия – гипотетический пусковой момент. Рост числа новых случаев СД 1 типа у генетически предрасположенных лиц за последние полтора века был связан с многочисленными экологическими «триггерами» или стимуляторами, такими как энтеровирусы, диеты, и, совсем недавно, с кишечными микроорганизмами. Действие различных факторов внешней среды может быть установлено у 60 % больных с впервые выявленным СД 1 типа. Триггеры вызывают разрушение бета-клеток путем прямого цитолитического эффекта или путем активации аутоиммунной реакции [20].

В исследованиях не было выявлено единого пускового механизма у всех пациентов с СД 1 типа. Особое внимание обращают на микрофлору

кишечника, так как на уровне желудочно-кишечного тракта происходит взаимодействие иммунной системы, микроорганизмов и питания. Сбой в микрофлоре кишечника приводит к нарушению интегративной системы и, вероятно, к возникновению СД 1 типа [4].

Роль вирусных инфекций в патогенезе СД 1 типа связана с их способностью поражать бета-клетки островков поджелудочной железы. Особое значение здесь имеют вирусы краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, Коксаки В4, инфекционного мононуклеоза, инфекционного гепатита и ЦМВ [3], [6], [9], [12], [24]. Эпидемиологические исследования показали, что у больных с впервые выявленным СД 1 типа определяются титры вирус-специфических IgM, что говорит в пользу возможной роли вируса в качестве триггера этой патологии [19].

Подтверждением «вирусной теории» в развитии заболевания является тот факт, что СД 1 типа чаще развивается зимой и ранней весной (79 % от всех наблюдений), когда отмечается сезонный всплеск большинства из указанных вирусных инфекций.

Экологические факторы играют важную роль в патогенезе СД 1 типа и являются привлекательными объектами для создания профилактических мероприятий. Несколько исследований показали, что вирусы могут вызывать диабет у животных, что указывает на их потенциал в качестве кандидатов на экологически инициирующие агенты. Тем не менее исследования на людях были затруднены сложным характером патогенеза заболевания, в результате чего вопрос о вирусной этиологии пока остается без окончательного ответа. Значительный прогресс был достигнут в последнее время путем поиска вирусов среди образцов ткани поджелудочной железы. Появляется все больше доказательств для группы энтеровирусов, выступающих в качестве возможных основных триггеров окружающей среды в развитии СД 1 типа [9].

Энтеровирусы, однонитевые РНК-вирусы, повсеместно встречаются по всему миру. Эти вирусы обычно вызывают бессимптомные или легкие лихорадочные заболевания, но могут провоцировать серьезную патологию, такую как СД 1 типа, панкреатит, паралич, миокардит или гепатит. Энтеровирус обладает антигенной мимикрией, может экспрессировать Т-клеточные рецепторы, что способствует возникновению аутоиммунного процесса [16]. Вирусы могут быть вовлечены в патогенез СД 1 типа, по крайней мере, двумя различными путями: индуцируя аутоиммунитет против β -клеток или оказывая прямое повреждающее действие на β -клетки. Что касается вирус-опосредованного аутоиммунитета, то обсуждается участие ретровирусов, реовирусов, ротавирусов, вируса эпидемического паротита, краснухи, ЦМВ и ЭБ [1], [9]. Таким образом, ин-

фекции в детском возрасте считаются потенциальным пусковым механизмом СД 1 типа.

Энтеровирусы имеют тропизм к клеткам панкреатических островков, могут вызывать повреждение бета-клеток. Кроме того, был обнаружен полиморфизм гена, кодирующего врожденный иммунитет для энтеровирусов. Основываясь на данных выводах, интерес к возможной разработке вакцин против этих вирусов увеличился. Тем не менее в настоящее время не хватает информации, необходимой для разработки вакцины против диабетогенных энтеровирусов, например касающейся идентификации их конкретных серотипов и причинно-следственной связи между этими вирусами и началом диабета [18]. Наибольшее значение в дебюте СД 1 типа в раннем возрасте играют энтеровирусы по сравнению с Коксаки вирусами [17]. В работе С. Р. Smith и др. представлены данные по близнецам, у которых в возрасте 14 месяцев после перенесенной энтеровирусной инфекции развился СД 1 типа. Клиническая картина диабета проявилась у близнецов с интервалом 12 дней. Энтеровирусная инфекция была обнаружена у каждого близнеца при диагностике с помощью полимеразной цепной реакции. Выявлен был ЕСНО-вирус 6 типа. В дальнейшем, через 5 месяцев, ПЦР на энтеровирусы были отрицательными у обоих детей [21].

В работе К. W. Kim и др. показано, что энтеровирусы нарушают подавление РНК-направленного действия провоспалительных факторов в пределах бета-клеток, таким образом приводя к усилению противовирусного иммунного ответа, что способствует разрушению β -клеток и, в конечном итоге, к развитию СД 1 типа [11].

Энтеровирусная инфекция может не только инициировать, но и ускорять процесс повреждения бета-клеток, ведущих к развитию СД 1 типа. Исследования последних лет позволяют предположить, что это может произойти задолго до появления диабета и даже в утробе матери. М. Lönnrot описал ребенка, у которого манифестация диабета произошла в возрасте 14 месяцев. Он перенес энтеровирусную инфекцию: первую до 3 месяцев, а вторую в возрасте от 9 до 12 месяцев. Первая инфекция, вероятно, произошла при рождении, когда у ребенка были симптомы респираторной инфекции и изначально отмечался низкий уровень материнских антител против энтеровирусов. Этот случай согласуется с текущей гипотезой, что энтеровирусные инфекции могут вызвать аутоиммунный сахарный диабет, если инфицирование происходит на ранних этапах жизни [15]. Согласно современным предположениям, увеличение частоты СД 1 типа может быть вызвано изменением эпидемиологии энтеровирусной инфекции как одного из основных кандидатов на экологический триггер повреждения β -клеток [8], [12], [22], [23].

Клеточная реакция на вирусную инфекцию зависит от врожденных противовирусных механизмов, которые различны среди тканей организма и даже типов клеток. Некоторые данные указывают на то, что альфа-клетки панкреатических островков обладают более эффективным противовирусным ответом на диабетогенные вирусы по сравнению с бета-клетками. Поэтому альфа-клетки способны уничтожить вирусные инфекции и не подвергаются апоптозу. Эта разница может объяснить, почему бета-клетки являются мишенью аутоиммунной реакции и погибают во время развития СД 1 типа.

В настоящее время нет убедительных доказательств в пользу или против ассоциации между Коксаки вирусной инфекцией и СД 1 типа [7], [17].

Парвовирусная инфекция также рассматривается как пусковой механизм аутоиммунных реакций в организме человека. Парвовирус является одноцепочечным ДНК-вирусом, который обычно вызывает инфекционную эритему, артралгии, гибель плода, преходящий апластический кризис. Менее распространенные клинические проявления включают атипичные кожные высыпания, неврологические и кардиологические синдромы, а также различные цитопении. Парвовирус В19 также был связан с развитием множества

различных аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматологических, неврологических, нервно-мышечных, сердечно-сосудистых, гематологических, нефрологических и метаболических. Механизмы парвовирус В19-ассоциированного аутоиммунитета включают молекулярную мимикрию (IgG-антител к белкам парвовируса В19 могут перекрестно реагировать с различными аутоантигенами тканей человека, в том числе с коллагеном, кератином, рецепторами ангиотензина II типа 1, миелином, кардиолипином и гликопротеинами мембран тромбоцитов) [10].

Недавние исследования показали, что вирус гриппа может увеличить риск развития СД 1 типа [13].

Таким образом, в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности СД 1 типа, пусковым механизмом срыва врожденной толерантности к собственным антигенам могут являться вирусы. При этом, несмотря на достижения современной науки, она пока еще далека от возможности профилактики развития данной патологии, что определяет важность поиска новых, патогенетически обоснованных превентивных мероприятий в дополнение к существующим стандартным подходам. В этой связи очень перспективно изучение роли вирусных инфекций как кофакторов процесса нарушений аутоиммунной толерантности.

* Исследование поддержано РГНФ, проект № 14-06-00313.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харлашина Е. А., Шаповальянц О. С. Дебют сахарного диабета 1 типа на фоне инфекционного мононуклеоза // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 126–128.
2. Awa W. L., Boehm B. O., Kapellen T., Rami B., Rupprath P., Marg W., Becker M., Holl R. W. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 163. № 1. P. 97–104.
3. Bach J. F. Infections and autoimmune diseases // J. Autoimmun. 2005. Vol. 25. P. 74–80.
4. Bibbò S., Dore M. P., Pes G. M., Delitala G., Delitala A. P. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? // Ann. Med. 2016. № 8. P. 1–25.
5. Bjørnvold M., Undlien D. E., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P. R., Akselsen H. E., Gervin K., Rønningen K. S., Stene L. C. Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51. № 4. P. 589–596.
6. Cinek O., Witsø E., Jeansson S., Rasmussen T., Drevinek P., Wetlesen T., Vavrinec J., Grinde B., Rønningen K. S. Longitudinal observation of enterovirus and adenovirus in stool samples from Norwegian infants with the highest genetic risk of type 1 diabetes // J. Clin. Virol. 2006. Vol. 35. № 1. P. 33–40.
7. Green J., Casabonne D., Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 6. P. 507–514.
8. Hyöty H., Taylor K. W. The role of viruses in human diabetes // Diabetologia. 2002. Vol. 45. P. 1353–1361.
9. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. 2016. Vol. 17. P. 56–64.
10. Kerr J. R. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease // J. Clin. Pathol. 2016. Vol. 69. № 4. P. 279–291.
11. Kim K. W., Ho A., Alshabee-Akil A., Hardikar A. A., Kay T. W., Rawlinson W. D., Craig M. E. Coxsackievirus B5 Infection Induces Dysregulation of microRNAs Predicted to Target Known Type 1 Diabetes Risk Genes in Human Pancreatic Islets // Diabetes. 2016. Vol. 65. № 4. P. 996–1003.
12. Knip M., Hyöty H., Dabelea D., Klingensmith G. J. Environmental determinants: The role of viruses and standard of hygiene // Epidemiology of Pediatric and Adolescent Diabetes. 2008. P. 63–64.
13. Kondrashova A., Nurminen N., Patrikainen M., Huhtala H., Lehtonen J., Toppari J., Ilonen J., Simell O. G., Veijola R., Knip M., Hyöty H. Influenza A virus antibodies show no association with pancreatic islet autoantibodies in children genetically predisposed to type 1 diabetes // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 11. P. 2592–2595.
14. Larsson H. E., Lynch K., Lernmark B., Nilsson A., Hansson G., Almgren P., Lernmark A. Diabetes-associated HLA genotypes affect birthweight in the general population // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 8. P. 1484–1491.

15. Lönnrot M., Knip M., Roivainen M., Koskela P., Akerblom H. K., Hyöty H. Onset of type 1 diabetes mellitus in infancy after enterovirus infections // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 5. P. 431–434.
16. Massilamy C., Koenig A., Reddy J., Huber S., Buskiewicz I. Autoimmunity in picornavirus infections // *Curr. Opin. Virol.* 2016. Vol. 16. P. 8–14.
17. Nairn C., Galbraith D. N., Taylor K. W., Clements G. B. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 6. P. 509–513.
18. Nurminen N., Oikarinen S., Hyöty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes // *Rev. Diabet. Stud.* 2012. Vol. 9. № 4. P. 260–271.
19. Oikarinen M., Tauriainen S., Honkanen T. Detection of enteroviruses in intestine of type 1 diabetic patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2008. Vol. 151. P. 71–75.
20. Rodriguez-Calvo T., Sabouri S., Anquetil F., von Herrath M. G. The viral paradigm in type 1 diabetes: Who are the main suspects? // *Autoimmun. Rev.* 2016. Vol. 15. № 10. P. 964–969.
21. Smith C. P., Clements G. B., Riding M. H., Collins P., Bottazzo G. F., Taylor K. W. Simultaneous onset of type 1 diabetes mellitus in identical infant twins with enterovirus infection // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 6. P. 515–517.
22. Tauriainen S., Oikarinen S., Oikarinen M., Hyöty H. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Semin. Immunopathol.* 2011. Vol. 33. P. 45–55.
23. Yeung W. C., Rawlinson W. D., Craig M. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies // *B. M. J.* 2011. Vol. 342. P. 35.
24. Viskari H., Ludvigsson J., Uibo R., Salur L., Marciulionyte D., Hermann R., Soltesz G., Fuchtenbusch M., Ziegler A. G., Kondrashova A., Romanov A., Knip M., Hyöty H. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: results from the EPIVIR project // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 72. № 4. P. 610–617.

Varlamova T. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)
Dorshakova N. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)
Karapetyan T. A., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

VIRUSES AS COFACTORS OF AUTOIMMUNE TOLERANCE VIOLATION PROCESS

Viruses can alter any genetic information of the affected organism through the process of nucleotides invasion into the genetic code of the host. A human body constantly monitors individual cells' molecular composition. Under the influence of invaded viruses a process of disruption of inherent tolerance to self-antigens together with the development of autoimmune pathology may evolve. Correlations of autoimmune diseases with such viruses as cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus, Epstein-Barr virus (EB), hepatitis B virus, enterovirus were thoroughly studied. Communication between viruses and autoimmune diseases is confirmed by the frequent occurrence of high antibody titres to DNA and RNA viruses, subviral particles and antigens, cross antigens between viruses and human tissue, viruses themselves and virus antigens and peripheral blood cells.

Key words: viruses, enterovirus, the gene, the immune system, autoimmune diseases

REFERENCES

1. Kharlashina E. A., Shapoval'yants O. S. Debut of type 1 diabetes in the background of infectious mononucleosis [Debyut sakharnogo diabeta 1 tipa na fone infeksionnogo mononukleoz]. *Sakharnyy diabet.* 2010. № 1. P. 126–128.
2. Awa W. L., Boehm B. O., Kapellen T., Rami B., Rupprath P., Marg W., Becker M., Holl R. W. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 163. № 1. P. 97–104.
3. Bach J. F. Infections and autoimmune diseases // *J. Autoimmun.* 2005. Vol. 25. P. 74–80.
4. Bibbò S., Dore M. P., Pes G. M., Delitala G., Delitala A. P. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? // *Ann. Med.* 2016. № 8. P. 1–25.
5. Bjørnvold M., Undlien D. E., Jøner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P. R., Akselsen H. E., Gervin K., Rønningen K. S., Stene L. C. Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2008. Vol. 51. № 4. P. 589–596.
6. Cinek O., Witsø E., Jeansson S., Rasmussen T., Drevinek P., Wetlesen T., Vavrínek J., Grinde B., Rønningen K. S. Longitudinal observation of enterovirus and adenovirus in stool samples from Norwegian infants with the highest genetic risk of type 1 diabetes // *J. Clin. Virol.* 2006. Vol. 35. № 1. P. 33–40.
7. Green J., Casabonne D., Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 6. P. 507–514.
8. Hyöty H., Taylor K. W. The role of viruses in human diabetes // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. P. 1353–1361.
9. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* 2016. Vol. 17. P. 56–64.
10. Kerr J. R. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease // *J. Clin. Pathol.* 2016. Vol. 69. № 4. P. 279–291.
11. Kim K. W., Ho A., Alshabee-Akil A., Hardikar A. A., Kay T. W., Rawlinson W. D., Craig M. E. Coxsackievirus B5 Infection Induces Dysregulation of microRNAs Predicted to Target Known Type 1 Diabetes Risk Genes in Human Pancreatic Islets // *Diabetes.* 2016. Vol. 65. № 4. P. 996–1003.
12. Knip M., Hyöty H., Dabelea D., Klingensmith G. J. Environmental determinants: The role of viruses and standard of hygiene // *Epidemiology of Pediatric and Adolescent Diabetes.* 2008. P. 63–64.

13. Kondrashova A., Nurminen N., Patrikainen M., Huhtala H., Lehtonen J., Toppari J., Ilonen J., Simell O. G., Veijola R., Knip M., Hyöty H. Influenza A virus antibodies show no association with pancreatic islet autoantibodies in children genetically predisposed to type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58. № 11. P. 2592–2595.
14. Larsson H. E., Lynch K., Lernmark B., Nilsson A., Hansson G., Almgren P., Lernmark A. Diabetes-associated HLA genotypes affect birthweight in the general population // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. № 8. P. 1484–1491.
15. Lönnrot M., Knip M., Roivainen M., Koskela P., Akerblom H. K., Hyöty H. Onset of type 1 diabetes mellitus in infancy after enterovirus infections // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 5. P. 431–434.
16. Massilamany C., Koenig A., Reddy J., Huber S., Buskiewicz I. Autoimmunity in picornavirus infections // *Curr. Opin. Virol.* 2016. Vol. 16. P. 8–14.
17. Nairn C., Galbraith D. N., Taylor K. W., Clements G. B. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 6. P. 509–513.
18. Nurminen N., Oikarinen S., Hyöty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes // *Rev. Diabet Stud.* 2012. Vol. 9. № 4. P. 260–271.
19. Oikarinen M., Tauriainen S., Honkanen T. Detection of enteroviruses in intestine of type 1 diabetic patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2008. Vol. 151. P. 71–75.
20. Rodriguez-Calvo T., Sabouri S., Anquetil F., von Herrath M. G. The viral paradigm in type 1 diabetes: Who are the main suspects? // *Autoimmun. Rev.* 2016 Vol. 15. № 10. P. 964–969.
21. Smith C. P., Clements G. B., Riding M. H., Collins P., Bottazzo G. F., Taylor K. W. Simultaneous onset of type 1 diabetes mellitus in identical infant twins with enterovirus infection // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 6. P. 515–517.
22. Tauriainen S., Oikarinen S., Oikarinen M., Hyöty H. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Semin. Immunopathol.* 2011. Vol. 33. P. 45–55.
23. Yeung W. C., Rawlinson W. D., Craig M. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies // *B. M. J.* 2011. Vol. 342. P. 35.
24. Viskari H., Ludvigsson J., Uibo R., Salur L., Marciulionyte D., Hermann R., Soltesz G., Fuchtenbusch M., Ziegler A. G., Kondrashova A., Romanov A., Knip M., Hyöty H. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: results from the EPIVIR project // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 72. № 4. P. 610–617.

Поступила в редакцию 05.09.2016