

УДК 616.379

DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403

Тронько Н.Д. , Зак К.П. 

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

## Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(6):422-434. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403

**Резюме.** Обзор посвящен развитию и достижениям в последние десятилетия нового научного направления в медицине, которое изучает патогенез различных заболеваний у человека, — клинической патофизиологии. Благодаря использованию клинической патофизиологией новейших малотравматичных прижизненных методов исследования иммунологических процессов, которые протекают в организме больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, удалось установить, что этиология и патогенез этих заболеваний у человека значительно отличаются от таковых у животных с экспериментальным диабетом. Это дало возможность получить более точную информацию, касающуюся причин и естественного течения сахарного диабета у человека, что способствует созданию новых методов его диагностики, особенно доклинической стадии развития, а также стимулировать разработку более эффективных лечебных препаратов для его профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** клиническая патофизиология; сахарный диабет 1-го и 2-го типа у человека; диагностика; патогенез; обзор

### Введение

Последние годы ознаменовались большими успехами в области клинической патофизиологии, т.е. в прижизненном изучении этиологии и патогенеза многих заболеваний у человека, что показало их значительное различие с моделями на животных. Это стало возможным в связи с разработкой новейших генетических, биохимических, физиологических, иммунологических и субмикроскопических методов исследования, применяемых у человека. К примеру, в настоящее время мы располагаем сверхточными методами определения многих жизненно важных показателей функций различных систем организма буквально в капле периферической крови (ПК), а также малотравматичными способами исследования тканей внутренних органов у больного человека. Комплексирование фундаментальных и клинических методов исследования от-

крывает новые пути для более глубокого понимания патофизиологических механизмов развития и прогрессирования сахарного диабета 1-го (СД1) и 2-го (СД2) типа у человека, начиная со скрытой доклинической стадии его развития, что крайне необходимо для его более точной диагностики и разработки новых эффективных методов предупреждения и терапии заболевания.

### Особенности СД1 и СД2 у человека по сравнению с животными

Глобальное драматическое увеличение количества больных СД1 и СД2 во всех странах мира, носящее характер пандемии, вызывает огромную обеспокоенность человечества. За последние 25 лет количество больных СД на нашей планете, согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), увеличилось более чем в 4 раза, составляя в

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Зак Константин Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией гормональной регуляции, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, г. Киев, 04114, Украина; e-mail: kpkzak2017@gmail.com

For correspondence: K. Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal regulation, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpkzak2017@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

2017 году 425 млн человек, и к 2045 году достигнет 627 млн [1]. Согласно последним данным, общее количество фатальных исходов в связи с СД в мире в 2017 году составляло приблизительно 4 млн человек. На его лечение, по данным Американской диабетической ассоциации [2], общество тратит колоссальные средства — около 325 млрд долларов ежегодно.

Как известно, наши знания о патогенезе СД1 и СД2 основаны преимущественно на моделях экспериментального диабета у лабораторных животных (в основном мышей и крыс), часто с использованием посмертной аутопсии. Вместе с тем результаты исследований, проведенных на экспериментальных животных, при всей их научной ценности не могут быть полностью экстраполированы на заболевания у человека ввиду различной генетической, видовой специфичности [3, 4], особенностей иммунной системы [5–8], длительности жизни, социальных и этических факторов [5, 9]. Кроме того, недавно было показано, что количество и масса бета-клеток, фенотип и функция островков Лангерганса (ОЛ) у мышей NOD, наиболее частой экспериментальной модели СД1, и человека различны [10, 11]. Обнаружено также изменение секреции глюкагона, соматостатина и инсулина [12–14]. В 2019 году N.J. Hart и A.C. Powers опубликовали метаанализ, основанный на большом количестве работ, посвященных сравнительному изучению биологии ОЛ у человека и грызунов, в котором подтверждено их значительное гистологическое и функциональное различие. В то же время, согласно данным В.О. Рое и М.А. Atkinson (2004), из 195 медикаментозных препаратов, оказывающих выраженное лечебное действие у лабораторных животных с экспериментальным СД, только несколько были результативными у больных СД2.

Как известно, в последние годы для лечения СД стали использовать иммунологическую интервенцию, т.е. препараты, непосредственно блокирующие различные звенья аутоиммунного процесса в ОЛ (теплизумаб, ритуксимаб, канакинумаб, анти-тимоцитарный глобулин и др.). Эти препараты оказались весьма эффективными для восстановления иммунологической толерантности и реверсии уровня гипергликемии, предупреждения и лечения СД1 и СД2 у животных. Однако они были результативными не у всех больных людей и к тому же имели кратковременный эффект, что вызывало разочарование и пессимизм [15, 16]. Последние исследования объясняют это тем, что СД1 и СД2 у человека в отличие от моделей сахарного диабета у животных генетически и иммунологически гетерогенны и имеют индивидуальную специфику [13, 18–21].

## Сахарный диабет 1-го типа

Общепризнано, что СД1 у человека является хроническим аутоиммунным заболеванием, обусловленным аутоиммунной деструкцией панкреатических бета-клеток и приводящим к пожизненному снижению секреции инсулина как результату

взаимодействия генетической предрасположенности и факторов внешней среды [21–24].

Последние статистические данные показывают, что СД «помолодел», особенно это касается СД1 у детей и подростков, составляющего в настоящее время около 10 % всех случаев СД в мире [1]. Ежегодно количество больных СД1 в возрасте от 0 до 10 лет, по данным ADA, неуклонно увеличивается [25] и в настоящее время достигает 5 % среди всего населения США [20].

Революционным этапом в прижизненном нетравматическом выявлении аутоиммунного процесса в панкреатических островках у человека является открытие аутоантител к их антигенам: инсулину (IAA), инсулин-связываемому антигену-2 (IA-2A), декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) и транспортеру цинка-8 (ZnT8). Благодаря наличию этих биомаркеров удается получить детальную информацию о патофизиологических иммунных процессах, происходящих в панкреатических бета-клетках человека *in vivo*.

Появление стандартизированных островковых аутоантител (ОАА) способствовало изучению иммунных механизмов, осуществляемых в скрытой доклинической стадии патогенеза СД1, и стало неоспоримым биомаркером диагностики и предсказания возможного риска возникновения СД1 у еще практически здоровых лиц задолго до появления у них клинических признаков заболевания [26–29]. Выпуск различными фирмами стандартизированных наборов реактивов для определения ОАА у человека стимулировал создание во многих странах мира международных, национальных и региональных программ по изучению ранней диагностики и предсказания риска развития СД1 с самого раннего до пожилого возраста, а также изучение природы и патофизиологических механизмов развития предиабета, что способствовало выяснению роли различных генетических и внешних факторов в патогенезе СД. Для контроля и консультаций относительно методов определения ОАА у человека под эгидой ВОЗ был создан специальный рабочий комитет «Стандартизация диабетических антител» (DASP), включающий 43 лаборатории в 15 странах мира [30].

Многочисленными исследованиями, проведенными по этим программам на огромном клиническом материале, четко показано, что определение величины титра ОАА является надежным биомаркером выявления асимптомной скрытой доклинической стадии СД1 у нормогликемических лиц задолго до манифестации заболевания. По мнению одного из пионеров изучения ОАА E. Bonnifacio (2015), СД1 может развиваться и быть диагностированным в любом возрасте. Установлено, что начальное повышение титра ОАА (сероконверсия) обнаруживается в самом молодом возрасте, т.е. между 1-м и 3-м годами после рождения (очень редко — до 6 мес.). Обычно первыми, т.е. между 9-м и 24-м мес., появляются антитела к инсулину (IAA), но риск возникновения СД1 повышается лишь по-

сле обнаружения второго вида ОАА — IA-2A. Другие два вида ОАА (GADA и ZnT8) идентифицируются значительно позже [24].

При выявлении у ребенка или подростка двух или более видов ОАА (особенно GADA и IA-2A) у него развивается состояние, которое характеризуется как точка пути в одном направлении без возврата, т.е. в дальнейшем, даже спустя многие годы, не исключая пожилого возраста, у него обязательно разовьется СД1 [18, 19, 21, 24, 31]. Процент возникновения СД1 обратно пропорционален возрасту пациента и прямо пропорционален количеству видов ОАА, используемых при тестировании: чем их больше, тем выше процент предсказания СД1. При повышенном титре двух ОАА (особенно GADA и IA-2A) СД1 развивается примерно в 60 % случаев [24, 32], при трех видах ОАА (IAA + GADA + IA-2A) — почти в 76 % [33], а при четырех и пяти видах ОАА, включая ICA и ZnT8, степень риска развития СД1 достигает 80–90 % [31]. Важное влияние на степень прогрессирования заболевания наряду с величиной титра ОАА имеют аффинность, специфичность антигена и алгоритм появления ОАА [21]. Причем определение повышенного титра IA-2A и ZnT8 указывает на бесспорность прогрессирования заболевания [29]. Предиабетическая стадия у детей и подростков с еще нормальным уровнем глюкозы в ПК обычно колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет [21]. В последние годы при предсказании риска возникновения СД1 особо важное значение придается определению IA-2A. Причем недавно были опубликованы данные Trial Net Study Group T1D (2019) о том, что при удлинении и реконструкции молекулы IA-2A в виде IA-2Avar чувствительность этого вида ОАА становится очень высокой. IA-2Avar дает возможность предсказать время прогрессии СД1 даже при исследовании только одного IA-2Avar, а также у родственников с очень низким риском.

В 2019 году ведущие диabetологи из разных стран мира совместно с математиками разработали новый «волнообразный» (wavelet) алгоритм для оценки комплексной эффективности определения позитивного титра ОАА (IAA, GADA, IA-2A) с целью установления риска и прогрессирования СД1 у детей. Наблюдения были проведены проспективно на большой когорте детей (n = 600) в течение длительного времени (медиана — 6,5 года) начиная с рождения по международной программе TEDDY. Проведенные исследования [21] показали, что у детей с сероконверсией в раннем периоде жизни (медиана < 2 лет) при стабильно повышенном титре IAA и IA-2A отмечается наиболее высокий риск развития клинических симптомов СД1. В то же время такой риск отсутствовал при статусе GADA в пределах 5 лет. Среди детей со стабильно негативным GADA было больше всего мальчиков и лиц с низкой частотой аллелей HLA-DR. Полученные данные, по мнению авторов, объясняют комплексный механизм участия различных ОАА в развитии заболевания и имеют значение для понимания этиологии СД1.

В октябре 1998 г. впервые в Украине и практически на всей территории бывшего Союза в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» была создана проспективная научная программа «Иммунитет в доклиническую стадию развития сахарного диабета 1-го типа» (ИДСД), которая выполнялась более 20 лет и продолжается в настоящее время [34, 35].

Задача ИДСД заключалась в выявлении в Украине детей и подростков с отягощенной наследственностью (родственники первой линии которых больны СД1), позитивных к ОАА, с последующим их обследованием в динамике вплоть до манифестации заболевания. Одновременно с клиническим обследованием у этих детей систематически определялись показатели естественного и адаптивного иммунитета до и после возникновения СД1 [34, 35].

В результате выполнения программы ИДСД к настоящему времени нами обследовано 459 нормогликемических детей Украины с генетической склонностью к СД1. На основании комплексного определения титра к двум ОАА (IA-2A и GADA) они были разделены на две подгруппы: позитивных (n = 162) и негативных (n = 297) к ОАА. Контрольная группа состояла из здоровых детей, генетически отрицательных к СД1 и негативных к ОАА (n = 153). У 96 (59,2 %) детей с отягощенной наследственностью, позитивных к двум ОАА (IA-2A + GADA), в течение проспективного наблюдения дебютировал СД1. Проведенные исследования показали, что одновременное повышение титра IA-2A и GADA представляет собой достоверный тест для предсказания развития СД1. Сочетанная встречаемость и повышенные значения титров IA-2A и GADA прогнозируют как длительность доклинической стадии развития заболевания, так и скорость дебюта СД1. У лиц с более быстрой клинической манифестацией СД1, т.е. укороченной по времени доклинической стадией развития заболевания, отмечался более высокий титр IA-2A и GADA. Из детей контрольной группы СД1 за этот же период времени возник только у одного человека [32, 36]. Полученные нами результаты по программе ИДСД полностью согласуются с данными большинства европейских программ (TEDDY, DAISY, DT1 Trial Net Study Group и др.).

Согласно исторической модели патогенеза СД1Т, предложенной еще George Eisenbarth, клиническое проявление СД1 у человека наступает только после того, как все бета-клетки уже разрушены. Однако в последнее время эту догму удалось поколебать. Было показано, что у ряда пациентов, длительно болеющих СД1, даже в отдаленные сроки после инсулинотерапии некоторые бета-клетки сохраняются и способны продуцировать С-пептид [22, 37]. Эти данные вселяют оптимизм, так как дают надежду, что в будущем возможна разработка способов, направленных на повышение пролиферативной функции сохранившихся резидуальных бета-клеток, приводящее к нормализации продукции инсулина у больных.

Основываясь на имеющейся в настоящее время информации о естественном развитии (Natural history) СД1, группа известных диабетологов [19, 22, 31, 38] предложила новую концепцию для его диагностики. Эти авторы считают, что диагностировать СД1 необходимо не тогда, когда уже обнаруживаются клинические симптомы заболевания, т.е. на стадии почти уже полной деструкции инсулярного аппарата, а значительно ранее, т.е. в более ранний бессимптомный доклинический период, тогда как у пациентов еще наблюдается нормогликемия, но они позитивны не менее чем к двум ОАА — следовательно, когда аутоиммунный процесс в ОЛ только начался. Это дает возможность контролировать течение аутоиммунного процесса и сделать попытку не допустить его развития.

Благодаря открытию ОАА наряду с неопределимым значением для предсказания риска возникновения СД1 у еще здорового человека, точной диагностики его скрытой доклинической стадии развития и прогрессирования заболевания одновременно стало реальным прижизненное изучение функции естественного и адаптивного иммунитета у человека в асимптомный период патогенеза СД1, что ранее было невозможно осуществить. Однако публикаций о функции иммунной системы в организме человека в скрытой стадии развития СД1 немного.

Использование ОАА показало, что характерной особенностью доклинической и ранней клинической стадии СД1 у ОАА-позитивных детей и подростков является снижение абсолютного числа нейтрофилов в ПК, впервые описанное нами еще в 2002 г. [39]. В 2013 г. большая группа авторов из различных зарубежных научных центров на огромном клиническом материале полностью подтвердила наши данные, что нейтрофилопения является постоянным признаком доклинической и клинической стадии СД1 у детей [40]. В дальнейшем в исследованиях, проведенных по программе TEDDY, было обнаружено, что выраженная нейтрофилопения у ОАА-позитивных детей прямо пропорциональна количеству определяемых видов ОАА [41]. Собственные электронно-микроскопические и ультрацитохимические исследования нейтрофилов ПК у ряда ОАА-позитивных детей и детей с впервые выявленным СД1 обнаружили выраженные изменения ультраструктуры этих клеток, особенно заключающиеся в деструкции цитоплазматических гранул и их вакуолизации, что дает основание говорить об изменении их функции [30, 43].

Для ряда ОАА-позитивных детей в доклиническую и начальную клиническую стадии СД1 характерны небольшой моноцитоз и увеличение числа пероксидазоположительных гранул, выявленных нами на ультрацитохимическом уровне [30, 44], что согласуется с публикациями, в которых на функциональном уровне показано, что у таких больных обнаружена повышенная активность моноцитов/макрофагов, в частности усиление секреции провоспалительных цитокинов [45, 46].

Особую важность представляют исследования, в которых было установлено, что у больных СД1 имеются существенные изменения со стороны количества и функции Т- и В-клеток иммунной системы. Как известно, Т-лимфоциты считаются центральными клетками в процессе аутоиммунной деструкции бета-клеток [47]. Высказывается даже мнение о том, что проточноцитометрическое определение иммунофенотипа лимфоцитов и функции их различных субпопуляций в ПК может служить одним из дополнительных важных биомаркеров характеристики доклинической асимптомной стадии СД1, степени поражения бета-клеток, прогрессирования и прогноза заболевания и результатов лечения [47–49]. При этом ключевое значение придается ряду субпопуляций Т- и В-клеток иммунитета. Так, в настоящее время показано [50, 51], что особую роль в патогенезе СД1 играют потомки наивных CD4<sup>+</sup>-клеток, которые путем дифференцировки под воздействием различных транскрипционных факторов STAT 1–6 превращаются в Th1-, Th2-, Th17-, Tfh- и Treg-клетки.

К примеру, установлено, что субпопуляции Th17<sup>+</sup>- и Tfh<sup>+</sup>-клеток, число которых значительно повышено у ОАА-позитивных детей и больных СД1, имеет кардинальное значение в деструкции бета-клеток и хорошо коррелирует со степенью снижения С-пептида [52, 53], в то время как субпопуляции регуляторных CD4<sup>+</sup>-, CD25<sup>+</sup>-, FOXP3<sup>+</sup>-клеток обладают защитным противодиабетическим действием [49, 54]. ИФН $\gamma$ -стимулированные Т-лимфоциты секретируют противодиабетические цитокины ИЛ-10. Имеются также публикации о том, что уровень гипергликемии коррелирует с увеличением числа CD8<sup>+</sup> Т-клеток в ПК человека [55].

В наших исследованиях количества лимфоцитов различного иммунологического фенотипа ПК с помощью проточноцитометрического FACS-метода было обнаружено, что у ОАА-позитивных детей, у которых в дальнейшем развился клинически выраженный СД1, наблюдалось небольшое снижение абсолютного количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток и CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с таковыми у здоровых нормогликемических детей. При электронно-микроскопическом и ультрацитохимическом исследовании иммунологически однородной суспензии CD4<sup>+</sup> Т-клеток ПК, полученной с помощью ее сегрегации FACS-методом, было обнаружено, что в части клеток этой субпопуляции содержится уникальный субмикроскопический цитоплазматический органоид — тельце Голла, ультраструктура которого у ОАА-позитивных детей и детей с впервые выявленным СД1 резко отличалась от таковой у здоровых детей [30, 43, 56]. Какая именно из иммунологически маркированных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-клеток содержит комплекс Гольджи, только предстоит выяснить.

Вместе с тем необходимо отметить, что в механизме возникновения и прогрессирования СД1 имеют значение и другие клеточные элементы им-

мунной системы, в частности дендритные клетки, моноциты/макрофаги, естественные клетки-киллеры, В-лимфоциты, однако их роль в патогенезе СД1 у человека еще недостаточно выяснена [30, 47].

При этом наиболее демонстративные изменения иммунной системы на доклинической и клинической стадии СД1 у человека отмечались при исследовании различных видов цитокинов и хемокинов. Причем самым выраженным среди них было достоверное повышение содержания и активности провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17А и ФНО $\alpha$ . Так, у ОАА-позитивных нормогликемических детей и детей с начальной стадией развития СД1 нами и другими авторами было обнаружено достоверное увеличение ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с ОАА-негативными и здоровыми детьми [30, 32, 57–61]. Имеется также значительное число публикаций, обнаруживших выраженное повышение содержания ИЛ-6, т.е. главного регулятора иммунитета и кроветворения, у лабораторных животных *in vitro* и *in vivo* на различных стадиях СД1 [30]. Однако данные о повышении содержания ИЛ-6 в ПК больных СД1 приводятся только в единичных работах [62, 63]. В собственных исследованиях, проведенных у ОАА-позитивных детей, было обнаружено достоверное повышение содержания ИЛ-6 как на доклинической стадии развития СД1, так и при его клинической манифестации. При особо высоком уровне ИЛ-6 наблюдался более агрессивный характер течения заболевания и развитие осложнений [32]. В ряде работ описано также повышение уровня в циркуляции провоспалительных макрофагальных цитокинов ФНО $\alpha$  у больных СД1, особенно в начальной стадии развития заболевания по сравнению с его длительным течением [64]. В наших исследованиях ОАА-позитивных детей наиболее высокое содержание ФНО $\alpha$  в ПК обнаруживалось задолго до развития СД1 и удерживалось в ранний период клинического дебюта заболевания и особенно при возникновении сосудистых осложнений (нефро- и ретинопатии) [32], что подтверждается недавними данными о резком повышении уровня провоспалительных цитокинов при диабетической ретинопатии в гуморальной жидкости [66]. Кардинальное значение в патогенезе СД1 у человека имеет также недавно открытый провоспалительный цитокин ИЛ-17, секретируемый Th17-клетками [65], что подтверждается недавними данными о резком повышении уровня провоспалительных цитокинов при диабетической ретинопатии [66]. Показано, что он, подобно CD8<sup>+</sup>-клеткам, способен оказывать непосредственное цитотоксическое действие на панкреатические бета-клетки [50].

Проведенными исследованиями также показано, что у больных СД1, особенно на доклинической стадии, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов, обычно предшествуя дебюту заболевания, происходит повышение содержания в циркуляции различных видов хемокинов: CCL2, CCL4, CCL5, CXCR1, CXCL8, CXCL10 [15, 59].

Впервые в литературе нами [30, 70] были опубликованы данные о том, что у нормогликемических ОАА-позитивных детей с отягощенной наследственностью наблюдается повышенный уровень хемокина ИЛ-16 в ПК по сравнению с контролем, который часто может нормализоваться после развития клинически выраженного заболевания, что подтверждается и другими авторами [59, 66–70].

Вместе с тем в организме человека существует и защитный физиологический механизм, осуществляемый противовоспалительными регуляторными цитокинами, особенно ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др., который препятствует развитию СД1. Имеется ряд публикаций, в которых обнаружено снижение уровня цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в ПК на доклинической и клинической стадиях развития СД1 [15, 71, 72]. В связи с этим появилась гипотеза о том, что у здорового нормогликемического человека существует баланс между продиабетическими (провоспалительными) и антидиабетическими (антивоспалительными) цитокинами. При развитии СД1 происходит нарушение этого баланса в пользу провоспалительных цитокинов [5, 49].

Таким образом, благодаря успехам в развитии клинической патофизиологии, в особенности открытию биомаркеров аутоиммунного процесса в ОЛ, стало доступным прижизненное выявление иммунных механизмов патогенеза СД1 у человека, что сделало возможными диагностику скрытой бессимптомной стадии развития СД1 и появление надежного теста для предсказания риска его развития у здорового человека с нормогликемией задолго до появления клинических симптомов заболевания. При детальном клинико-иммунологическом обследовании ОАА-позитивных лиц в доклинической стадии СД1 были обнаружены значительная нейтрофилопения, изменение иммунофенотипа лимфоцитов и повышенное содержание в ПК провоспалительных цитокинов и хемокинов при сниженном количестве иммунорегуляторных противовоспалительных цитокинов, что наводит на мысль, что в организме больного человека происходит дисбаланс цитокинов в сторону продиабетических. На основании этих данных высказывается мнение, что диагностировать СД1 у человека необходимо не тогда, когда уже произошла почти полная деструкция инсулинпродуцирующих бета-клеток, а еще на доклинической нормогликемической стадии, при стабильном определении повышенного титра не менее чем к двум ОАА (особенно IA-2A и GADA). ОАА-позитивные нормогликемические дети должны находиться под постоянным наблюдением врача, что дает возможность полностью устранить внезапное развитие кетоацидоза и сохранить жизнь ребенку. Установлено, что СД1 у человека в отличие от лабораторных животных является иммунологически гетерогенным заболеванием [73]. При его естественном развитии (*natural history*) функция естественного и адаптивного иммунитета у различных лиц может быть неодинаковой [74] ввиду нару-

шения различных звеньев цитокиновых сигнальных путей, активации и нарушения многочисленных транскрипционных факторов STAT 1–6 (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции [50, 51], т.е. больные СД1 требуют особого подхода при выборе им вида иммунологической интервенции, нормализации нарушенной функции иммунитета. Высказывается также мнение, что не может существовать какого-либо одного лекарственного средства, блокирующего аутоиммунный процесс в ОЛ различных людей с этим заболеванием.

## Сахарный диабет 2-го типа

Количество больных СД в мире в 2017 году, по данным IDF [1], как уже упоминалось, достигло огромных цифр — 425 млн человек, среди которых около 90 % составляют больные СД2, и их число продолжает неуклонно расти. К примеру, по данным Центра по контролю и предупреждению заболеваний в США, в настоящее время 9 % американцев больны СД2.

Согласно современным представлениям, СД2 является хроническим полигенетическим иммунологическим гетерогенным заболеванием воспалительной природы [75–78]. В настоящее время считается, что к хроническим низкоградиентным (low grade) воспалениям наряду с СД2 необходимо относить также ожирение, атеросклероз, сердечно-сосудистые, почечные, офтальмологические заболевания, которые очень часто сопровождают развитие СД2, ухудшают его течение и являются причиной повышенной смертности [79]. Особенно часто СД2 наблюдается у тучных больных и при сердечно-сосудистых осложнениях.

Этиология и патогенез СД2 весьма сложны и у человека еще недостаточно изучены. Считают, что риск развития СД2 включает ассоциацию полигенетических факторов, т.е. генов, регулирующих уровень инсулина, гипofункцию бета-клеток и др. [77], и воздействия внешней среды (снижение физической активности, нарушение стиля жизни, избыточное и нездоровое питание, курение, стресс) [15, 80]. Недавно было показано, что важную роль в патогенезе СД2 кроме инсулина играют также другие контррегуляторные гормоны, участвующие в поддержании уровня и метаболизма глюкозы в циркуляции (гликоген, глюкагон, ГПП-1 и др.), секретируемые L- и K-клетками тонкого кишечника [81–83].

ОАА наряду с их использованием для диагностики и изучения патогенеза доклинической стадии СД1 приобрели также важное значение как биомаркеры при дифференциальной диагностике в сложных случаях отличия аутоиммунного диабета (СД1) у взрослых (LADA) от СД2, так как LADA часто маскируется под СД2 и его обычно трудно отличить от последнего, не применив тесты на ОАА. Осуществление такого теста имеет важное значение для правильного назначения соответствующего лечения [84, 85], так как количество больных LADA в

настоящее время резко возросло и составляет около 10 % всех случаев диабета [86].

Использование методов клинической патофизиологии совместно с традиционными клиническими наблюдениями имело важное значение для получения ранее недоступной информации о патогенезе предиабета и СД2 у человека и способствовало созданию новых активных гипогликемических средств первой, второй и третьей линии лечения СД1, в том числе метформина [87], инкретинотропов (ГПП-1 и др.) [82] и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT и др.) [88].

В результате проспективных иммунологических исследований, проведенных на огромном количестве пациентов, в том числе и наших, было установлено, что для больных с предиабетом (ИР, метаболический синдром) и с уже клинически развившимся СД2 характерен умеренный лейкоцитоз за счет повышения абсолютного содержания нейтрофилов и моноцитов в ПК (особенно у лиц с ожирением) [30, 42, 89, 90]. При этом наблюдается повышение индекса воспаления или риска смертности, т.е. отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) [87, 91, 92], что еще раз подтверждает гипотезу о воспалительной природе СД2 и ожирения [75]. В то же время при электронно-микроскопическом исследовании нейтрофилов и моноцитов ПК у больных СД2 нами были выявлены выраженные изменения их ультраструктуры, что указывает на значительные изменения не только количества, но и функции этих видов лейкоцитов при СД2 [30, 93].

Среди худых больных с впервые диагностированным СД2 при проточно-цитометрическом определении иммунофенотипа лимфоцитов в ПК повышенное количество CD4<sup>+</sup> T- и CD8<sup>+</sup> T- клеток было обнаружено только у отдельных лиц, в то время как среди тучных пациентов с высоким ИМТ увеличение числа этих клеток в ПК отмечается почти у всех обследуемых ( $p < 0,05$ ) [30, 89, 94–97].

Наиболее наглядная информация о дисфункции иммунитета при ИР, а также на доклинической и клинической стадии СД2 была получена при исследовании у больных концентрации различных видов цитокинов и хемокинов в ПК, что указывает на их ключевую роль в патогенезе СД2. Многочисленными исследованиями, проведенными на большом клиническом материале, в том числе и нашими, было установлено, что для пациентов с предиабетом (ИР, МС, ожирение, дислипидемия) и клинически выраженным СД2 характерен повышенный уровень провоспалительных цитокинов [30, 94, 95, 98–100]. Так, рядом авторов [98, 100, 101] описано повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и снижение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра) на доклинической и клинической стадии СД2. Подобные изменения содержания ИЛ-1 $\beta$  при СД2 наблюдались и в наших исследованиях [89]. Подтверждением того, что ИЛ-1 $\beta$  играет ключевую роль при СД2, является также то, что его блокада с

помощью ИЛ-1Ра у индивидуумов с МС и ожирением приводит к снижению систолического кровяного давления и сердечно-сосудистых осложнений, а также перехода доклинической стадии диабета в клиническую [102].

В проспективных исследованиях, проведенных по программе MONICA на 8 тысячах пациентов, было установлено, что повышенный уровень ИЛ-6 в ПК предшествует развитию СД2 и может служить биомаркером его развития [103]. Аналогичные данные были получены и при выполнении программы EPIC, включающей обследование 27 тысяч участников [104]. Метаанализ всех опубликованных работ по этому вопросу подтвердил представленные выше данные [105].

Вместе с тем на основании исследований, проведенных на моделях экспериментального СД2, высказывается мнение, что ИЛ-6 может обладать и противоположным регуляторным воздействием на уровень инсулина в организме посредством стимулирования секреции инсулина К- и L-клетками тонкого кишечника [106]. Однако эти данные требуют клинического подтверждения.

Большинство авторов [30, 94, 95, 107, 108] отмечали также повышение концентрации провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  у больных с предиабетом и СД2, особенно осложненным ожирением [109–111], которое наблюдается почти у 80 % больных диабетом [112]. При этом важно отметить, что прогрессирующий рост частоты заболеваемости СД2 ассоциируется с повышением количества людей с избыточной массой тела во всех странах мира [113], в том числе и в Украине [30, 114].

Кардинальную роль при СД2 играет также недавно идентифицированный провоспалительный цитокин ИЛ-17, который секретируется Th17-клетками. Семейство ИЛ-17 состоит из 6 членов (А, В, С, D, E, F). Наиболее активным из них является ИЛ-17А. Пока имеются немногочисленные данные о повышении содержания ИЛ-17А в ПК при ИР и СД2 [115, 116]. Повышение уровня ИЛ-17А в ПК больных с впервые выявленным СД2 и его снижение после терапии метформином, приводящей к нормализации уровня HbA $1c$  и ИМТ, наблюдалось и нами [117]. Высказывается мнение, что ИЛ-17 оказывает потенцирующее воздействие на воспаление в панкреатических островках и способствует деструкции бета-клеток, осуществляемой субпопуляцией CD8 $^+$  T-клеток.

Кардинальное значение в патогенезе ИР и СД2 у человека, особенно тучного, имеют также хемокины — низкомолекулярные цитокины, которые являются хемоаттрактантами, контролирующими миграцию и транспорт различных видов лейкоцитов из сосудистого русла в стенки сосудов, а затем в ткани [56]. Имеются публикации о повышении уровня многих видов хемокинов (CCL2, CCL4, CCL5, CXCL8, CXCL10, CX3CL1) и их участии в аутоиммунном процессе в панкреатических островках [118–121].

Впервые в литературе нами [122, 123] было сообщено о том, что в патогенезе СД2 важную роль играет также хемокин ИЛ-16. В сыворотке ПК больных СД2, особенно в сочетании с МС, был обнаружен высокий уровень ИЛ-16, который положительно коррелировал с величиной ИМТ и содержанием триглицеридов в ПК.

В последние годы, как видно из вышесказанного, особенно важное значение в возникновении и прогрессировании СД2 и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений придается наличию избыточной массы жировой ткани (ЖТ) — ожирению, также считающемуся одним из видов низкоградиентного воспаления. Одновременно ЖТ, согласно современным представлениям, является мощным эндокринным органом, адипоциты и макрофаги которого секретируют большое количество различных цитокинов и хемокинов (адипокинов), обладающих как диабетическим (провоспалительные цитокины), так и антидиабетическим действием (иммунорегуляторные цитокины, адипонектин).

Среди цитокинов адипоциты ЖТ, особенно в большом количестве, секретируют ИЛ-6 [106]. Между жиробусловленной ИР и повышением ИЛ-6 у человека установлена положительная корреляция [124]. В то же время показано, что ИЛ-6 стимулирует повышение образования ГПП-1 К- и L-клетками тонкого кишечника, который стимулирует инсулин, т.е. участвует в контррегуляторных механизмах, противодействующих ИР при ожирении [105]. Само по себе одно только ожирение активирует многие показатели естественного и адаптивного иммунитета [125], изменяет иммунофенотип и функциональные особенности лимфоцитов [126, 127]. Кроме того, показано, что у пациентов с ожирением (медиана ИМТ = 36 кг/м $^2$ ) и признаками МС наблюдается значительное высвобождение АКТГ и повышение уровня кортизола в ПК и слюне, близкое к таковому при болезни Иценко — Кушинга, которое сопровождается повышением уровня ИЛ-1. После введения исследуемым антагониста рецептора ИЛ-1Ра (анакинара), блокирующего ИЛ-1, происходили уменьшение содержания АКТГ, кортизола и редукция систолического кровяного давления, а также нормализация ряда показателей сердечно-сосудистой системы [102].

Имеются также данные о том, что при соблюдении правильного стиля жизни и низкокалорийной диеты в течение 3 мес. у нормогликемических тучных людей (ИМТ  $\geq$  30 кг/м $^2$ ) происходит достоверная нормализация количества лейкоцитов и снижение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в ПК [128]. Аналогичное явление, т.е. снижение уровня провоспалительных цитокинов и нормализация лейкоцитарного состава крови, наблюдается и в результате бариатрической хирургии у лиц с ожирением [30, 94, 95]. При этом то, в какой мере наблюдаемые изменения показателей естественного и адаптивного иммунитета при СД2 являются специфическими, т.е. следствием

самого заболевания СД2 или следствием сопровождающего ожирения, еще требует дополнительных исследований.

Итак, обобщая все вышеизложенное, можно прийти к заключению, что клиническая патофизиология, т.е. использование нетравматичных прижизненных методов исследования различных показателей жизненно важных процессов, протекающих в организме человека, сыграла кардинальную роль в решении многих вопросов клинической диабетологии. Было показано, что этиология, патогенез и естественное течение СД1 и СД2 у человека значительно отличаются от моделей СД у животных, с объяснением, почему многие гипогликемические препараты, препятствующие гибели бета-клеток, эффективные у животных, оказались недейственными у человека. Благодаря открытию биомаркеров аутоиммунного процесса в панкреатических островках стали осуществимыми невозможная ранее диагностика доклинической стадии развития СД1 и предсказание риска его возникновения у нормогликемических лиц задолго до появления клинической манифестации заболевания. В результате этого было обнаружено, что в скрытой асимптомной стадии СД1 в организме человека происходят коренные изменения естественного и адаптивного иммунитета, проявляющиеся в значительном изменении иммунотипа лимфоцитов и содержания различных цитокинов и хемокинов. Следовательно, начинать лечение СД1 необходимо не тогда, когда уже произошла значительная деструкция бета-клеток и появились клинические признаки заболевания, а гораздо ранее, в асимптомной стадии, чтобы не допустить необратимого процесса. Вместе с тем было обнаружено, что СД1 у человека весьма гетерогенен, и поэтому его лечение должно быть строго индивидуальным.

Весьма важная информация в последние годы была получена при клинко-патофизиологических исследованиях ИР, СД2 и его осложнений. Опубликованные на сегодняшний день данные полностью подтверждают существующую гипотезу о том, что СД2 является хроническим гетерогенным низкоградиентным воспалением, в патогенезе которого центральная роль принадлежит иммунной системе. Предиабет и клинически диагностируемый СД2 характеризуются нарушением количества и функции лимфоцитов различного иммунотипа, повышением содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижением уровня противовоспалительных цитокинов. Подтверждением гипотезы, что СД2 во многом относится к воспалительным заболеваниям, является также то, что терапия больных СД2 метформином и SGLT<sub>i</sub>, приводящая к снижению содержания HbA<sub>1c</sub> и оказывающая выраженное благотворное воздействие на сердечно-сосудистые осложнения и ожирение, сопровождается снижением уровня провоспалительных цитоки-

нов. Важным, но пока еще не решенным остается вопрос о том, в какой мере изменение показателей иммунитета, наблюдаемое при СД2, обусловлено его спутником — ожирением.

Дальнейшее развитие и усовершенствование методов клинической патофизиологии СД1 и СД2 имеет большие перспективы в выяснении этиологии и патогенеза этих заболеваний у человека, без чего невозможно создание более эффективных специфических способов их профилактики, предупреждения и лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## References

1. Cho NH, Kirigia J, 2. Mbanja CJ, et al. *IDF Diabetes Atlas 8th edition*. Brussels, Belgium: IDF; 2017. 150 p.
2. American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Abridged for Primary Care Provide*. *Clinical Diabetes*. 2019 Jan;37(1):11-34. doi: 10.2337/cd18-0105.
3. Benner C, van der Meulen T, Cacères E, et al. *The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression*. *BMC Genomics*. 2014 Jul 22;15:620. doi: 10.1186/1471-2164-15-620.
4. Dai C, Brissova M, Hang Y, et al. *Islet-enriched gene expression and glucose-induced insulin secretion in human and mouse islets*. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):707-18. doi: 10.1007/s00125-011-2369-0.
5. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. *The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus*. *Biomed Pharmacother*. 2018 May;101:287-292. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
6. Drexhage HA, Dik WA, Leenen PJM, Versnel MA. *The immune pathogenesis of type 1 diabetes: Not only thinking outside the cell but also outside the islet and out of the box*. *Diabetes*. 2016 Aug;65(8):2130-2133. doi: 10.2337/dbi16-0030.
7. Leiter EH, von Herrath M. *Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 2. In opposition to this proposal*. *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1657-1660. doi: 10.1007/s00125-004-1518-0.
8. Roep BO, Atkinson M. *Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 1. In support of this proposal*. *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1650-1656. doi: 10.1007/s00125-004-1517-1.
9. Rossini AA. *From beast to bedside: a commentary*. *Diabetologia*. 2004;47(10):1647-1649. doi:10.1007/s00125-004-1519-z.
10. Chmelova H, Cohrs CM, Chouinard JA, et al. *Distinct roles of  $\beta$ -cell mass and function during type 1 diabetes onset and remission*. *Diabetes*. 2015 Jun;64(6):2148-2160. doi: 10.2337/db14-1055.
11. Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C. *Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead?* *Diabetologia*. 2019 Apr;62(4):567-577. doi: 10.1007/s00125-019-4822-4.
12. Benninger RKP, Hodson DJ. *New understanding*



- of  $\beta$ -cell heterogeneity and in situ islet function. *Diabetes*. 2018 Apr;67(4):537-547. doi: 10.2337/dbi17-0040.
13. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide and Reduces A1c in New Onset Type 1 Diabetes: Two Year Clinical Trial Data. *Diabetes*. 2019 Jun;68(6):1267-1276. doi: 10.2337/db19-0057.
14. Hart NJ, Powers AC. Use of human islets to understand islet biology and diabetes: progress, challenges and suggestions. *Diabetologia*. 2019 Feb;62(2):212-222. doi: 10.1007/s00125-018-4772-2.
15. Zak KP, Popova VV. Immune intervention in the treatment of diabetes mellitus (analytical review). *Diabet, ožirinná, metaboličnij sindrom*. 2015;4(6):31-44. (in Russian).
16. Battaglia M, Atkinson MA. The streetlight effect in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015 Apr;64(4):1081-1090. doi: 10.2337/db14-1208.
17. Lernmark Å. The streetlight effect - is there light at the end of the tunnel? *Diabetes*. 2015 Apr;64(4):1105-1107. doi: 10.2337/db15-0011.
18. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-2479. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
19. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, Rafkin LE, Atkinson MA, Greenbaum CJ. Type 1 diabetes TrialNet: A multifaceted approach to bringing disease-modifying therapy to clinical use in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):653-661. doi: 10.2337/dc17-0806.
20. Purcell AW, Sechi S, DiLorenzo TP. The evolving landscape of autoantigen discovery and characterization in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2019 May;68(5):879-886. doi: 10.2337/dbi18-0066.
21. Endesfelder D, Zu Castell W, Bonifacio E, et al. Time-resolved autoantibody profiling facilitates stratification of preclinical type 1 diabetes in children. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):119-130. doi: 10.2337/db18-0594.
22. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes--considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):979-988. doi: 10.2337/dci15-0144.
23. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-1974. doi: 10.2337/dci15-1419.
24. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017 Aug;60(8):1370-1381. doi: 10.1007/s00125-017-4308-1.
25. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044. doi: 10.2337/dci18-0023.
26. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990 Sep 13;347(6289):151-6. doi: 10.1038/347151a0.
27. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974 Nov 30;2(7892):1279-1283. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90140-8.
28. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983 Dec 23;222(4630):1337-1339. doi: 10.1126/science.6362005.
29. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 23;104(43):17040-17045.
30. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. Sakharnyi diabet. Immunitet. Tsitokiny [Diabetes. Immunity. Cytokines]. Kyiv: Knyga-pljus; 2015. 485 p. (in Russian).
31. Bonifacio E, Mathieu C, Nepom GT, et al. Re-branding asymptomatic type 1 diabetes: the case for autoimmune beta cell disorder as a pathological and diagnostic entity. *Diabetologia*. 2017 Jan;60(1):35-38. doi: 10.2337/dci15-0101.
32. Popova VV, Zak KP, Melnichenko SV, et al. Results of twenty years studies on immunity at the preclinical phase of type 1 diabetes mellitus development in children according to the IPDM program: 2. Content of various types of cytokines and chemokines in the blood. *Endokrynologia*. 2018;23(2):109-121. (in Russian).
33. Xu P, Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Prognostic classification factors associated with development of multiple autoantibodies, dysglycemia, and type 1 diabetes - A recursive partitioning analysis. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):1036-1044. doi: 10.2337/dci15-2292.
34. Tron'ko ND, Popova VV, Zak KP, Mankovsky BN. About the scientific research prospective program on Immunity in the preclinical period of the development of type 1 diabetes created at the State Institution VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. *Endokrynologia*. 2010;15(2):180-191. (in Russian).
35. Popova VV, Zak KP, Tron'ko ND. Contemporary ideas about pathophysiological mechanisms of immunity destruction in the preclinical stage of type 1 diabetes. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2019;(3):136-144. (in Russian).
36. Muz NM, Popova VV, Orlenko VL, Ivaskiva KY, Sayenko YA, Tron'ko KM. Effect of vitamin D therapy on immunological parameters at stages of development of type 1 diabetes in children and adolescents. In: Abstracts of the 54th EASD Annual Meeting: Berlin, Germany, 1-5 October 2018. *Diabetologia*. 2018;61(Suppl 1):A-293. doi: 10.1007/s00125-018-4693-0.
37. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62(4):655-664. doi: 10.1007/s00125-018-4786-9.
38. Ziegler AG, Bonifacio E, Powers AC, Todd JA, Harrison LC, Atkinson MA. Type 1 diabetes prevention: A goal dependent on accepting a diagnosis of an asymptomatic disease. *Diabetes*. 2016 Nov;65(11):3233-3239. doi: 10.2337/db16-0687.
39. Zak KP, Afanasyeva VV, Khruzov MA. Quantity and ultrastructure of lymphocytes of different immunophenotype in blood of elderly patients with type 2 diabetes with different body weight. In: Proceeding of the II International Conference on Microcirculation and Its Age-Related Changes. 2002, May 22-24; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2002. 118-119 pp. (in Ukrainian).
40. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013 Jun;62(6):2072-2077. doi: 10.2337/db12-1345.

41. Salami F, Lee HS, Freyhult E, et al. Reduction in white blood cell, neutrophil, and red blood cell counts related to sex, HLA, and islet autoantibodies in Swedish TEDDY children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2018 Nov;67(11):2329-2336. doi: 10.2337/db18-0355.
42. Zak KP, Orlenko VL, Popova VV, et al. The role of the immune system in mechanism of metformin therapeutic effect in patients with type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2017;13(5):340-346. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110024.
43. Zak KP, Popova VV, Gruzov MA, et al. Results of twenty years studies of immunity at preclinical asymptomatic phase of developing type 1 diabetes in children on the program IPDM: 1. Leukocyte composition and immune phenotype of blood lymphocytes. *Endokrynologia*. 2017;22(3):201-210. (in Russian).
44. Afanasyeva VV, Zak KP, Efimov AS. Blood monocytes in type 1 diabetes: electron-microscopic and ultra-cytochemical studies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1988;60(5):95-98. (in Russian).
45. Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells. *J Immunol*. 2009 Oct 1;183(7):4432-4439. doi: 10.4049/jimmunol.0900576.
46. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006 Mar;55(3):774-779. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1417.
47. Ahmed S, Cerosaletti K, James E, et al. Standardizing T-cell biomarkers in type 1 diabetes: challenges and recent advances. *Diabetes*. 2019 Jul;68(7):1366-1379. doi: 10.2337/db19-0119.
48. Habib T, Long SA, Samuels PL, et al. Dynamic immune phenotypes of B and T helper cells mark distinct stages of T1D progression. *Diabetes*. 2019 Jun;68(6):1240-1250. doi: 10.2337/db18-1081.
49. Mathieu C, Lahesmaa R, Bonifacio E, Achenbach P, Tree T. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018 Nov;61(11):2252-2258. doi: 10.1007/s00125-018-4726-8.
50. Zak KP, Popova VV. The role of IL-17 in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2018;14(5):514-521. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690. (in Russian).
51. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4<sup>+</sup> T cells. *Science*. 2010 Feb 26;327(5969):1098-1102. doi: 10.1126/science.1178334.
52. Heuts F, Edner NM, Walker LSK. Follicular T helper cells: a new marker of type 1 diabetes risk? *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):258-260. doi: 10.2337/db16-0062.
53. Viisanen T, Ihanola EL, Nantö-Salonen K, et al. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ follicular T helper cells are increased close to the diagnosis of type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):437-447. doi: 10.2337/db16-0714.
54. Hull CM, Peakman M, Tree TIM. Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1839-1850. doi: 10.1007/s00125-017-4377-1.
55. Lee YH, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):156-162. doi: 10.2337/db17-1218.
56. Khomenko BM, Gruzov MA, Shliakhovenko VS, Zak KP. The content and ultrastructure of blood CD4<sup>+</sup> lymphocytes in healthy people and patients with type 1 diabetes. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 1989;35(5):31-38. (in Russian).
57. Popova VV, Zak KP, Tronko ND. Contemporary ideas about pathophysiological mechanisms of immunity destruction in the preclinical stage of type 1 diabetes. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2019;(69):136-143. (in Russian).
58. Chen YG, Cabrera SM, Jia S, et al. Molecular signatures differentiate immune states in type 1 diabetic families. *Diabetes*. 2014 Nov;63(11):3960-73. doi: 10.2337/db14-0214.
59. Gabbay MA, Sato MN, Duarte AJ, Dib SA. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Clin Exp Immunol*. 2012 Apr;168(1):60-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04538.x.
60. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996 Jan;39(1):60-9. doi: 10.1007/bf00400414.
61. Mandrup-Poulsen T. Interleukin-1 antagonism: a study companion for immune tolerance induction in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):1833-5. doi: 10.2337/db14-0371.
62. Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M, Zaldívar FP, Larson J, Pescatello A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2006 Feb;7(1):16-24. doi: 10.1111/j.1399-543X.2006.00140.x.
63. Pham MN, Hawa MI, Pflieger C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*. 2011 Jul;54(7):1630-1638. doi: 10.1007/s00125-011-2088-6.
64. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3766-3774. doi: 10.2337/db13-0345.
65. Fores JP, Crisostomo LG, Orri NM, et al. Th17 pathway in recent-onset autoimmune diabetes. *Cell Immunol*. 2018 Feb;324:8-13. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.11.005.
66. Feng S, Yu H, Yu Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- $\alpha$  in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018 Apr 4;2018:8546423. doi: 10.1155/2018/8546423.
67. Milicic T, Lalic NM, Jotic A. CXCR3<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup>T memory cells and chemokine levels: comparison between recent onset type 1 diabetics and nondiabetic first degree relatives. In: Abstracts of the 48th EASD Annual Meeting: Berlin, Germany, 1-5 October 2012. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl 1):A-475. doi: 10.1007/s00125-012-2688-9.
68. Takahashi K, Masaya M, Takahashi T. Serum CXCL1 levels are elevated in subjects with type 1 diabetes mellitus and possibly reflect the rate of C-peptide loss. In: Abstracts of the EASD: Stockholm 2010. *Diabetologia*. 2010;53(Suppl 1):A-448. doi: 10.1007/s00125-010-

1872-z.

69. Zak KP, Popova VV, Melnychenko SV, Mankovsky BN. The level of circulating cytokines and chemokines in the preclinical and early clinical stages of the development of type 1 diabetes. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;82(10):147-153. (in Russian).

70. Popova VV, Zak KP. Chemokines for type 1 diabetes in humans (literature review and own data). *Ukrainian Medical Journal*. 2008;(68):1-14. (in Russian).

71. Eising S, Skogstrand K, Carstensen B. Elevated IL-4 levels at birth may predict type 1 diabetes mellitus. In: *Abstracts of the 42nd EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia*. 2006;49(Suppl 1)0234:147-148. doi: 10.1007/s00125-006-0358-5.

72. Hedman M, Ludvigsson J, Faresjö MK. Nicotinamide reduces high secretion of IFN-gamma in high-risk relatives even though it does not prevent type 1 diabetes. *J Interferon Cytokine Res*. 2006 Apr;26(4):207-213. doi:10.1089/jir.2006.26.207.

73. Sims EK, Evans-Molina C, Tersey SA, Eizirik DL, Mirmira RG. Biomarkers of islet beta cell stress and death in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018 Nov;61(11):2259-2265. doi: 10.1007/s00125-018-4712-1.

74. Skyler JS. Prevention and reversal of type 1 diabetes - past challenges and future opportunities. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):997-1007. doi: 10.2337/dc15-0349.

75. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):679-682. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z.

76. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jun;13(6):465-476. doi: 10.1038/nrd4275.

77. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1107-1112. doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.

78. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(Suppl 2):S244-252. doi: 10.2337/dcS15-3015.

79. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):826-831. doi: 10.1038/ni.3790.

80. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

81. Orlenko VL, Zak KP. Treatment with glucagon-like peptide-1 analogues - a breakthrough in diabetes mellitus type 2 therapy. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2014;(60):112-117. doi: 10.22141/2224-0721.4.60.2014.76690. (in Russian).

82. Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Knop FK. Glucagon and amino acids are linked in a mutual feedback cycle: the liver- $\alpha$ -cell axis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):235-240. doi: 10.2337/db16-0994.

83. Sun EW, de Fontgalland D, Rabbitt P, et al. Mechanisms controlling glucose-induced GLP-1 secretion in human small intestine. *Diabetes*. 2017 Aug;66(8):2144-2149. doi: 10.2337/db17-0058.

84. Achenbach P, Hawa MI, Krause S, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia*. 2018 Jul;61(7):1644-1649.

doi: 10.1007/s00125-018-4605-3.

85. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):337-44. doi: 10.2337/dc15-1111.

86. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):908-13. doi: 10.2337/dc12-0931.

87. Zak KP, Furmanova OV. Immune and anti-inflammatory factors in the mechanism of therapeutic effect of metformin in type 2 diabetes mellitus (analytical review including the results of own researches). *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2018;14(2):173-181. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130564. (in Russian).

88. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1561-1565. doi: 10.1007/s00125-017-4343-y.

89. Saienko YaA, Zak KP, Popova VV, Semionova TA. Leukocyte composition and immunophenotype of the blood lymphocytes in women with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2016;(77):13-19. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748. (in Russian).

90. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):80-87. doi: 10.1007/s00125-011-2284-4.

91. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):456-460. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009.

92. Tron'ko MD, Furmanova OV, Popova VV, et al. Anti-inflammatory and immune-mediated effects of metformin therapy in patients with type 2 diabetes. In: *54th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Berlin, Germany, 1-5 October 2018*. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(Suppl 1):A-542. doi: 10.1007/s00125-018-4693-0.

93. Afanasyeva VV, Zak KP, Kondratska IM, Semionova TA. Content, ultrastructure and function of blood monocytes in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Endokrynologia*. 2009;14(2):201-218. (in Ukrainian).

94. Zak KP, Mankovsky BN, Kondratska IN, et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant metabolic syndrome/obesity. *Communication 1. Composition of blood leukocytes, immunophenotype of lymphocytes, and ultrastructure of neutrophils*. *Endokrynologia*. 2013;18(1):27-36. (in Russian).

95. Zak KP, Mankovsky BN, Melnichenko SV, et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus in complex with concomitant metabolic syndrome/obesity. *Communication 2. Role of adipocytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin and adiponectin)*. *Endokrynologia*. 2013;18(2):26-32. (in Russian).

96. Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, et al. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1992 Feb;19(2):77-80.

97. Stentz FB, Kitabchi AE. Activated T lymphocytes in type 2 diabetes: implications from in vitro studies. *Curr Drug Targets*. 2003 Aug;4(6):493-503. doi:10.2174/1389450033490966.

98. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010 May;59(5):1222-1227. doi: 10.2337/db09-1199.
99. Guarino D, Antonioli L, Fornai M, Pellegriny C, Blandizzi C, Anselmino M, et al. Diabetes, obesity and inflammation: persistence of elevated IL-1b after bariatric surgery. In: Abstracts of the 53rd EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Lisbon, Portugal, 11-15 September 2017. *Diabetologia*. 2017;60(Suppl 1):97. doi: 10.1007/s00125-017-4350-z.
100. Herder C, Brunner E, Tabak A. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) precede, but do not prevent, the onset of type 2 diabetes (The Whitehall II Study). In: Minutes of The 43rd General Assembly of The European Association for The Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(Suppl 1):313. doi: 10.1007/s00125-008-1117-6.
101. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
102. Urwiler SA, Schuetz P, Ebrahimi F, Donath MY, Christ-Crain M. Interleukin-1 antagonism decreases cortisol levels in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1712-1718. doi: 10.1210/jc.2016-3931.
103. Thorand B, Kolb H, Baumert J, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2932-2938. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2932.
104. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003 Mar;52(3):812-817. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.
105. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):166-175. doi: 10.2337/dc12-0702.
106. Wueest S, Laesser CI, Böni-Schnetzler M, et al. IL-6-type cytokine signaling in adipocytes induces intestinal GLP-1 secretion. *Diabetes*. 2018 Jan;67(1):36-45. doi: 10.2337/db17-0637.
107. Kopecky J, Krusinova., Wohl P. Effect of 24-hour hypertriglyceridaemia on tumor necrosis factor alpha and resistin in type 2 diabetes and healthy subjects. In: Minutes of The 43rd General Assembly of The European Association for The Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(Suppl 1):A-322. doi: 10.1007/s00125-008-1117-6.
108. Lindmark S, Burén J, Eriksson JW. Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels: potential impact for glucotoxicity in vivo. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Sep;65(3):301-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02593.x.
109. Hotamisligil GS. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999 Jun;245(6):621-625. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00490.x.
110. Monroy A, Kamath S, Chavez AO, et al. Impaired regulation of the TNF- $\alpha$  converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2169-2181. doi: 10.1007/s00125-009-1451-3.
111. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, et al. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system reduces TNF- $\alpha$ -induced apoptosis and autophagy in human visceral adipocytes. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):3038-3050. doi: 10.1007/s00125-012-2671-5.
112. Kumar S, Wilson B, Watson L, Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes. In: Minutes of the 44th Genral Assembly of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(Suppl 1):1-550. doi: 10.1007/s00125-009-1445-1.
113. Nolan JJ, Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2863-2867. doi: 10.1007/s00125-012-2684-0.
114. Tron'ko ND, Zak KP. Obesity and diabetes. *Lik Sprava*. 2013 Dec;(8):3-21. (in Russian).
115. Chen C, Shao Y, Wu X, Huang C, Lu W. Elevated interleukin-17 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Biochem Physiol*. 2016;(5):206. doi: 10.4172/2168-9652.1000206.
116. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Siddiqui SS, Moin S, Owais M. Emerging role of interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of type 2 Diabetes: association with age and gender in human subjects. *Int J Biol Macromol*. 2017 Dec;105(Pt 1):1279-1288. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.155.
117. Furmanova OV, Muz NN, Popova VV, Sayenko YaA, Orlenko VL et al. Proinflammatory cytokines as biomarkers of effective therapy in patients with type 2 diabetes by metformin. In: Abstracts of the 55th EASD Annual Meeting: Barcelona, Spain, 16-20 September 2019. *Diabetologia*. 2019;62(Suppl 1):A-48. doi: 10.1007/s00125-019-4946-6.
118. Herder C, Baumert J, Thorand B, Martin S, Löwel H, Kolb H, Koenig W. Elevated systemic chemokine concentrations precede the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Sep;26(9):2147-2152. doi: 10.1161/01.ATV.0000235691.84430.86.
119. Müller S, Martin S, Koenig W, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- $\alpha$  or its receptors. *Diabetologia*. 2002 Jun;45(6):805-812. doi: 10.1007/s00125-002-0829-2.
120. Ouwens DM, Bekaeri M, Lapauw B, Lehr S, Hartwig S, Herzfeld de Wiza D. Sex steroid-induced changes in circulating monocyte chemoattractant protein-1 levels may contribute to metabolic dysfunction in obese men. In: Abstracts of the 48th EASD Annual Meeting: Berlin, Germany, 1-5 October 2012. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl 1):A-654. doi: 10.1007/s00125-012-2688-9.
121. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, et al. Fractalkine is a novel human adipokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1512-1518. doi: 10.2337/db10-0956.
122. Zak KP, Kondratska IN, Melnychenko SV, Popova VV. The level of circulating IL-16 in the blood of patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Lik sprava*. 2007;(5-6):46-9. (in Russian).
123. Kondratska IN, Zak KP, Mankovsky BN. The level of circulating leptin in the blood in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2009;(2):30-33. (in Russian).
124. Almuraikhy S, Kafienah W, Bashah M, et al.

*Interleukin-6 induces impairment in human subcutaneous adipogenesis in obesity-associated insulin resistance. Diabetologia. 2016 Nov;59(11):2406-2416. doi: 10.1007/s00125-016-4031-3.*

125. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925.*

126. Van der Weerd K, Dik WA, Schrijver B, et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes. 2012 Feb;61(2):401-408. doi: 10.2337/db11-1065.*

127. Womack J, Tien PC, Feldman J, et al. Obesity and

*immune cell counts in women. Metabolism. 2007;56(7):998-1004. doi: 10.1016/j.metabol.2007.03.008.*

128. Chae JS, Paik JK, Kang R, et al. Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification. *Nutr Res. 2013 Mar;33(3):195-203. doi: 10.1016/j.nutres.2013.01.005.*

Получено/Received 19.08.2019

Рецензовано/Revised 30.08.2019

Принято в печать/Accepted 05.09.2019 ■

#### Information about authors

M. Tronko, MD, PhD, Professor, Academician of NAS, Head of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

K. Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal regulation, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1107>

Тронько М.Д., Зак К.П.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

### Сучасні досягнення клінічної патофізіології у вивченні патогенезу цукрового діабету 1-го і 2-го типу в людини

**Резюме.** Огляд присвячений розвитку і досягненням в останні десятиліття нового наукового напрямку в медицині, що вивчає патогенез різних захворювань людини, — клінічної патофізіології. Завдяки використанню патофізіологією новітніх малотравматичних прижиттєвих високочутливих методів дослідження життєво важливих фізіологічних та імунологічних процесів, що мають місце в організмі хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типу, вдалося показати, що етіологія та патогенез цих захворювань

у людей значно відрізняються від таких у тварин з експериментальним діабетом. Це дало можливість отримати точнішу інформацію про причини і природний перебіг цукрового діабету в людини, що сприяє створенню нових методів його діагностики, особливо доклінічної стадії розвитку, і стимулювало розробку ефективніших лікарських препаратів для його профілактики і лікування.

**Ключові слова:** клінічна патофізіологія; цукровий діабет 1-го і 2-го типу в людини; діагностика; патогенез; огляд

M.D. Tronko, K.P. Zak

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### Current advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans

**Abstract.** The review deals with the development and achievements in a new scientific direction in medicine studying the pathogenesis of various human diseases — clinical pathophysiology over the last decades. The latest low-traumatic intravital highly sensitive research methods used in pathophysiology for studying the important vital physiological and immunological processes in an organism of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus made it possible to show that the etiopathogenesis of these diseases in humans significantly differs from that in

animals with experimental diabetes mellitus. This made it possible to obtain more accurate information about the causes and natural course of diabetes mellitus in humans that requires the development of new methods for its diagnosis, especially at the preclinical stage of development and to stimulate the development of more effective agents for the prevention and treatment of this disease.

**Keywords:** clinical pathophysiology; diabetes mellitus type 1 and 2 in a human; diagnosis; pathogenesis; review