

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА\*

Попова В. В., Зак К. П., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина  
olgaoppul@gmail.com*

Одной из величайших трагедий человечества нынешнего столетия является неуклонный глобальный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) как 1-го (СД1Т), так и 2-го (СД2Т) типов во всем мире. За последние 25 лет количество больных СД на нашей планете, согласно данным Международной Диабетической Федерации (IDF), увеличилось более чем в 4 раза, составляя в 2017 году 425 млн. человек и достигнет в 2045 году 627 млн. человек [1]. Диабетическая пандемия коснулась и нашей страны. Количество больных СД в Украине за последние 15 лет увеличилось на 42% и насчитывает сейчас примерно 1 млн. 300 тысяч человек [2].

Особенностью СД является то, что его течение сопровождается тяжелыми кардиоваскулярными, церебральными, нефрологическими, офтальмологическими и стоматологическими осложнениями, поражением стоп и др., которые значительно утяжеляют течение заболевания и сокращают про-

должительность жизни больных. Согласно последним данным IDF, общее количество фатальных исходов у больных СД с осложнениями в мире составляло в 2017 году приблизительно 4 млн. человек, так что СД по смертности занимает одно из первых мест среди других тяжелых заболеваний. На лечение СД общество тратит колоссальные финансы. По данным ADA, ежегодно они составляют около 325 миллиардов долларов [3].

Недавние статистические данные показывают, что СД «помолодел». Это особенно касается СД1Т у детей и юношей, который в настоящее время составляет около 10 % всех случаев СД [1]. Причем ежегодно количество больных СД1Т в возрасте от 0 до 19 лет неуклонно возрастает [4].

Революционным событием последних десятилетий в медицине стало открытие прижизненного, нетравматического метода выявления аутоантител к антигенам бета-клеток островков Лангерганса (ОЛ) подже-

\* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности. Рукопись поступила в редакцию 27.02.2019.

лудочной железы человека, т.е. островковых аутоантител (ОАА): IAA, IA-2A, GADA и ZnT8. Это дало возможность детально исследовать с их помощью патофизиологические особенности скрытой бессимптомной стадии развития СД1Т, что ранее было осуществимо только на лабораторных животных. Благодаря этому также появилась уникальная возможность предсказания возникновения СД1Т у еще практически здоровых лиц задолго (иногда за годы) до развития у них первых клинических симптомов заболевания.

Многочисленными исследованиями четко установлено, что определение титра ОАА является надежным иммунологическим биомаркером выявления асимптомной доклинической скрытой стадии развития СД1Т, т.е. дающей возможность заранее предсказать возникновение клинического развития СД1Т почти в 100% случаев [7]. Согласно этим исследованиям, СД1Т может возникнуть в любом возрасте. Причем повышенный титр ОАА в сыворотке ПК (сероконверсия) обнаруживается в самом молодом возрасте, т.е. между 1–3 годами после рождения ребенка [13], когда впервые обнаруживается IAA, но риск возникновения СД1Т происходит лишь после появления второго вида ОАА — IA-2A [8, 9]. При выявлении у ребенка или подростка двух и более ОАА, у них развивается состояние, являющееся точкой пути в одном направлении без возврата и в дальнейшем спустя многие годы, даже в пожилом возрасте, обязательно возникнет СД1Т [6, 7].

Установлено, что процент возникновения СД1Т обратно пропорционален возрасту и прямо пропорционален количеству используемых при тестировании видов ОАА. Чем их больше, тем выше процент предсказания развития СД1Т у человека. При повышенном титре двух аутоантител (GADA+IA-2A) СД1Т возникал почти в 60 % случаев [11], а при высоком титре этих ОАА достигал 70 % [12]. При использовании трех видов ОАА (GADA+IA-2A+IAA) процент предсказания СД1Т равнялся 80 %, а при четырех ОАА (GADA+IA-2A+IAA+ZnT8) и особенно пяти (GADA+IA-2A+IAA+ZnT8+ICA) достигал 90 % [7, 9, 13].

Преиабетический доклинический период у нормогликемических пациентов обычно колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет. При повторном определении только одного вида ОАА у 80 % людей СД1Т в течение пяти лет вовсе не развивается [6]. По последним публикациям ADA, развитие СД1Т состоит из 3-х стадий. Асимптомная стадия СД1Т распознается по наличию  $\geq 2$  ОАА и состоит из двух стадий: 1 стадия (стартовая) с нормальной толерантностью к глюкозе и 2 (пресимптомная, дисгликемическая) с аномальной толерантностью к глюкозе. 3 стадия (клиническая), характеризуется стойкой гипергликемией и типичными клиническими симптомами [4, 6, 7, 14–16].

Согласно последним данным [6] показано, что у ряда длительно болеющих СД1Т некоторые  $\beta$ -клетки сохраняются и способны продуцировать С-пептид. Эти данные вселяют оптимизм, так как дают надежду, что в будущем возможна разработка способов, направленных на повышение пролиферативной функции сохранившихся резидуальных бета-клеток, приводящих к нормализации продукции инсулина у больных.

Основываясь на имеющейся в настоящее время информации о естественном развитии СД1Т группа известных диабетологов [6–8, 17] предложила новую концепцию для диагностики СД1Т. Эти авторы считают, что диагностировать СД1Т необходимо не тогда, когда обнаруживаются уже клинические симптомы заболевания, т.е. на стадии почти уже полной деструкции инсулярного аппарата, а значительно ранее, еще в самый ранний бессимптомный доклинический период, у еще нормогликемических пациентов, позитивных не менее чем к двум ОАА — следовательно, когда аутоиммунный процесс в ОЛ только начался. Кроме того, это дает возможность контролировать течение аутоиммунного процесса и недопустить его развития.

В октябре 1998 года впервые в нашей стране в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» была создана проспективная многолетняя Программа «Иммунитет в доклиническую стадию развития

сахарного диабета 1 типа» (ИДСД) [18]. Согласно этой программы в течение двадцатилетнего периода было проведено систематическое клиничко-иммунологическое обследование, включающее многократный скрининг трех аутоантител к ОЛ (IAA, IA-2A, GADA) у 457 детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 18 лет с отягощенной наследственностью к СД1Т. У одной части из них у 162 обследуемых (%) при повторном тестировании был определен повышенный титр к двум и более ОАА, в то время как у другой части обследуемых он не выявлялся ни к одному из ОАА. Контрольная группа состояла из 155 ОАА-негативных нормогликемических здоровых сверстников без отягощенной наследственности [19].

Полученные нами результаты являются подтверждением высокой диагностической ценности использования ОАА для достоверного предсказания риска развития СД1Т у нормогликемических лиц [20–22]. При этом было установлено, что для достоверной диагностики доклинической стадии развития СД1Т и риска возникновения заболевания СД1Т достаточен положительный результат (при повторном сочетанном определении) только двух ОАА, особенно IA-2A и GADA, что согласуется с последними работами других авторов [23].

В связи с этим, основной задачей программы ИДСД стало, одновременное изучение иммунного статуса организма у человека в скрытую стадию развития СД1Т. С этой целью были исследования ряда показателей иммунитета: количества и ультраструктуры различных видов лейкоцитов ПК, иммунофенотипа лимфоцитов (CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+T и CD56+ клеток) и содержания различных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ), и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) у ОАА-положительных, ОАА-негативных детей.

Собственными исследованиями было установлено, что в доклиническую стадию СД1Т ОАА-положительные дети, по сравнению с ОАА-негативными, и, особенно, здоровыми нормогликемическими детьми характеризуется статистически достоверным снижением общего количества лейко-

цитов в ПК, которое удерживается и после дебюта заболевания, во многом обусловленное уменьшением абсолютного числа нейтрофилов. Причем следует отметить, что данные о нейтрофилопении, наблюдаемой у ОАА-положительных детей и больных СД1Т, впервые были опубликованы нами еще в 2002 году [24]. В 2013 году большая группа авторов [25] полностью подтвердила наши результаты. В редакционной статье журнала «Diabetes» утверждается, что полученные данные являются значительным открытием, «сюрпризом». В 2018 г. при исследованиях, проведенных по Программе TEEUDY было также обнаружено, что для ОАА-положительных детей в возрасте 4–12 лет с генетической склонностью к СД1Т характерна выраженная нейтрофилопения. Причем степень ее выраженности прямо пропорциональна количеству определяемых ОАА [26].

Проведенные нами электронно-микроскопические и ультрацитохимические исследования нейтрофилов ПК у ряда ОАА-положительных детей, особенно, после уже развившегося СД1Т, были обнаружены выраженные изменения ультраструктуры этих клеток особенно в виде деструкции цитоплазматических пероксидазоположительных гранул и их вакуолизации [27, 28]. Это указывает на то, что у таких детей наряду со снижением числа нейтрофилов происходит и изменение их функции, что подтверждается исследованиями, проведенными с GCSF [29].

Обнаруженное уменьшение количества и нарушение функции нейтрофилов и CD56+ клеток может быть одним из объяснений причин ослабления противовирусной защиты детского организма против характерных для этого возраста энтеровирусных и инфекционных заболеваний, способствующих развитию диабета [30, 31].

Для латентной доклинической стадии СД1Т у ОАА-положительных детей и больных СД1Т характерен небольшой моноцитоз, который сопровождается, как показывают наши электронно-микроскопические и ультрацитохимические исследования [20, 32], значительным увеличением числа пероксидазоположительных цитоплазматических

гранул в моноцитах у ОАА-позитивных детей и больных СД1Т, что согласуется с работами, в которых отмечается, повышенное число и активность моноцитов (CD14+ клеток) в ПК больных с недавно диагностированным СД1Т [33], а также усиление секреторной активности моноцитами ПК провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) [34–36]. Показано также, что мононуклеары ПК у детей с недавно дебютировавшим СД1Т обладают повышенной экспрессией генов, регулирующих ФНО $\alpha$  [37].

В последние годы было установлено, что определение количества и функции некоторых субпопуляций CD4+Т-лимфоцитов в ПК является надежным биомаркером степени поражения  $\beta$ -клеток и прогноза СД1Т, что имеет кардинальное значение для назначения индивидуальной терапевтической иммунологической интервенции [23]. Так, показано, что количество фолликулярных CD4+Т лимфоцитов (Tfh) очень хорошо коррелирует со степенью снижения С-пептида [39]. Особый интерес приобретает открытие того, что определение субпопуляции наивных CD4+Т-клеток, реактивных к бета-клеточным антигенам, которые секретируют в больших количествах провоспалительные цитокины. Эта циркулирующая субпопуляция способна проникать в ОЛ и приводить к деструкции бета-клеток путем повышения концентрации провоспалительных цитокинов и цитотоксических ферментов [9, 23, 40].

В наших исследованиях количества лимфоцитов различного иммунологического фенотипа ПК, было обнаружено, что у ОАА-позитивных детей в доклиническую стадию СД1Т, наблюдалось небольшое, но достоверное уменьшение абсолютного количества CD3+Т-клеток, обусловленное снижением ее основных субпопуляций — CD4+Т клеток ( $p < 0,01$ ) и CD8+Т клеток ( $p < 0,05$ ), по сравнению с таковыми у здоровых нормогликемических детей. В 2019 г. появилась публикация [41] о том, что уровень гипергликемии у человека достоверно коррелирует с увеличением числа CD8+Т-клеток в ПК.

При электронно-микроскопическом исследовании суспензии клеток, обогащенной

CD4+Т лимфоцитами, было обнаружено, что большинство лимфоцитов в этой фракции содержит в цитоплазме уникальное образование, видимое только при субмикроскопическом исследовании — тельце Голла [42]. Как показали наши исследования, в доклиническую стадию СД1Т наблюдаются значительные изменения ультраструктуры телец Голла, что указывает на функциональные изменения CD4+лимфоцитов, содержащих эти тельца.

Все же наиболее выраженные изменения функции иммунной системы у ОАА-позитивных детей в доклиническую стадию СД1Т были обнаружены со стороны содержания различных видов цитокинов и хемокинов в ПК. Так, у ОАА-позитивных детей на стадии предиабета и в раннем периоде развития диабета отмечалось достоверное повышение уровня обеих видов ИЛ-1 (ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) в ПК по сравнению с ОАА-негативными и нормогликемическими здоровыми детьми.

При этом важно отметить, что в доступной нам литературе [16] удалось обнаружить только одну публикацию, касающуюся изучения ИЛ-1 $\alpha$  при СД1Т [44], так как предполагается, что главным киллером бета-клеток является преимущественно ИЛ-1 $\beta$  [45, 46]. Вместе с тем, недавно [47] были полностью подтверждены наши данные [22, 48] о том, что у детей с генетической предрасположенностью к СД1Т и позитивных к островковым аутоантителам (IAA, IA-2A, GADA, и ZnT8) имеется достоверное увеличение содержания также и ИЛ-1 $\alpha$ .

В доклиническую и раннюю клиническую стадии развития СД1Т у ОАА-позитивных детей наблюдалось также значительное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ПК, причем у детей с очень повышенным уровнем ИЛ-6 в ПК нередко развивалась диабетическая ретинопатия [20, 48].

Клинической манифестации СД1Т также предшествовало повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  [49]. У обследуемых нами ОАА-позитивных детей имелось достоверное повышение содержания ФНО $\alpha$  как в доклиническую,

так и в клиническую стадию СД1Т. Причем очень высокий уровень ФНО $\alpha$  в крови ОАА+ детей предсказывал ускорение развития клинической стадии и возможности появления диабетических осложнений [22].

Следовательно, повышение концентрации провоспалительных цитокинов в ПК у детей с предиабетом и диабетом может служить достоверным биомаркером тяжести заболевания и развития возможных осложнений. Интересно также отметить, что по нашим данным [50], применение витамина D в доклиническую стадию СД1Т у ОАА-позитивных детей, приводит к снижению повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ .

Вместе с тем, согласно последним сообщениям, в механизме иммунологического действия на бета-клетки принимает участие также недавно описанный провоспалительный цитокин ИЛ-17 и другие цитокины (ИЛ-22 и ИЛ-23), вызывающие усиление воспалительной реакции в ОЛ [48, 51]. В то же время, проведенные исследования показали, что подъем уровня провоспалительных цитокинов сопровождается одновременным повышением содержания хемокинов ИЛ-8 и ИЛ-16 в ПК, способствуя рекрутации нейтрофилов в воспаленные ОЛ, а также их адгезию к сосудистой стенке и миграцию через нее [20, 52]. У ОАА-позитивных детей по сравнению с ОАА-негативными детьми и контролем нами наблюдалось значительное повышение уровня ИЛ-8 с последующим сохранением повышенного содержания при клиническом проявлении заболевания [22], что согласуется с имеющимися данными литературы [53].

В 2004 году нами впервые в литературе [22] были опубликованы данные о достоверном повышении ИЛ-16 в циркуляции у ОАА-позитивных нормогликемических детей в доклинической стадии СД1Т и у больных с недавно выявленным СД1Т, которые цитируются в зарубежной литературе.

У ОАА-позитивных детей в доклиническую асимптомную стадию, согласно проведенных исследований, отмечалось также снижение уровня регуляторных противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, т.е. явление противоположное повышению про-

воспалительных цитокинов и хемокинов [20, 22]. Полагают, что механизм их действия заключается в препятствии развития воспалительного процесса в ОЛ [54–56].

На основании имеющихся на сегодня данных, ряд авторов выдвигает гипотезу о том, что у здорового человека с нормальной аутоиммунной толерантностью существует позитивный баланс между Th1 и Th17 клетками, секретирующими провоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО $\alpha$  и др.), и Th2 и CD4+CD25+FOXP3+клетками, продуцирующими противовоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.). При СД1Т возникает нарушение баланса между этими двумя типами клеток, т.е. превалирование провоспалительного спектра цитокинов и хемокинов [23, 57].

Таким образом, обобщая результаты собственных 20-летних исследований, касающихся состояния иммунитета в доклиническую стадию развития СД1Т у нормогликемических ОАА-позитивных детей с генетической склонностью к диабету, проведенными по программе ИДСД, и данными современной литературы можно прийти к заключению, что в асимптомной стадии возникновения СД1Т наблюдаются характерные изменения ряда показателей естественного и адаптивного иммунитета. Они заключаются в появлении нейтрофилопении, снижении абсолютных количеств CD3+T, CD4+T, CD8+T лимфоцитов, значительном повышении уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и ИЛ-17) и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16), а также снижении содержания противовоспалительных регуляторных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). Причем у детей с особенно высоким содержанием провоспалительных цитокинов повышается скорость клинического дебютирования заболевания и чаще наблюдаются осложнения. Ввиду этого, по нашему мнению, определение повышенного содержания провоспалительных цитокинов в ПК при предиабете может служить хорошим биомаркером, указывающим на тяжесть заболевания и возможность развития осложнений. Полученные результаты согласуются с недавно высказанной

гипотезой, что при развитии СД1Т происходит нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в пользу провоспалительных цитокинов и хемокинов. Имеющиеся данные дают основание присоединиться к мнению, что диагноз СД1Т следует ставить не тогда, когда уже произошла полная гипопункция бета-клеток и появились клинические признаки заболевания, т.е. когда аутоиммунный процесс приобретает уже необратимый характер. Следовательно,

предотвращать и лечить СД1Т следует начинать еще в доклинический период. В связи с этим необходимо всячески поддерживать те научные достижения, которые направлены на создание новых способов торможения или блокады самых ранних механизмов патогенеза СД1Т, т.е. в асимптомный период заболевания в виде персонифицированной иммунологической интервенции, чтобы не допустить необратимых патологических последствий.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. IDF. Diabetes Atlas. 8th Edition. 2017.
2. Tron'ko MD. *Endokrynolohiya* 2018; 23(1): 5-15.
3. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 917-928. doi: 10.2337/dci18-0007.
4. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 2026-2044. doi: 10.2337/dci18-0023.
5. Zak KP, Popova VV. *Diabet. Ozhyrinnya Metabolichnyy syndrome* 2015; 6(IV): 31-44.
6. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, et al. *Diabetes Care* 2018; 41(4): 653-661. doi: 10.2337/dc17-0806.
7. Bonifacio E, Mathieu Ch, Nepom GT, et al. *Diabetologia* 2017; 60(1): 35-38. doi: 10.1007/s00125-016-4144-8.
8. Ziegler AG, Bonifacio E, Powers AC, et al. *Diabetes* 2016; 65(11): 3233-3239. doi: 10.2337/db16-0687.
9. Endesfelder D, Zu Castell W, Bonifacio E, et al. *Diabetes* 2019; 68(1): 119-130. doi: 10.2337/db18-0594.
10. Grubb AL, McDonald TJ, Rutters F, et al. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 208-214. doi: 10.2337/dc18-0431.
11. Regnell SE, Lernmark E. *Diabetologia* 2017; 60(8): 1370-1381. doi: 10.1007/s00125-017-4308-1.
12. Xu P, Krischer JP. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 1036-1044. doi: 10.2337/dc15-2292.
13. Ziegler AG, Bonifacio E. *Diabetologia* 2012; 55(7): 1937-1943. doi: 10.1007/s00125-012-2472-x.
14. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1964-1974. doi: 10.2337/dc15-1419.
15. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. *Diabetes Care* 2015; 38(2): 271-276. doi: 10.2337/dc14-1813.
16. Nathan BM, Boulware D, Geyer S, et al. *Diabetes Care* 2017; 40(11): 1494-1499. doi: 10.2337/dc17-0916.
17. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 979-988. doi: 10.2337/dc15-0144.
18. Tron'ko ND, Popova VV, Zak KP, Man'kovsky BN. *Endokrynolohiya* 2010; 15(2): 180-191.
19. Popova V, Zak K, Gruzov M, et al. *Diabetologia* 2006; 49(1): 280-281.
20. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. *Diabetes. Immunity. Cytokines, Kyiv*, 2015: 485 p.
21. Zak KP, Popova VV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2016; 7(79): 11-21.
22. Popova VV, Zak KP, Mel'nichenko SV, et al. *Endokrynolohiya* 2018; 23(2): 109-121.
23. Mathieu C, Lahesmaa R, Bonifacio E, et al. *Diabetologia* 2018 Nov; 61(11):2252-58. doi: 10.1007/s00125-018-4726-8.
24. Zak KP, Afanas'eva VV, Hruzov MA. Microcirculation and its age-related changes: II mizhnarodnoya konferentsiya, *Kyiv*, 2002: 118-119.
25. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. *Diabetes* 2013; 62(6): 2072-2077. doi: 10.2337/db12-1345.
26. Salami F, Lee HS, Freyhult E, et al. *Diabetes* 2018; 67(11): 2329-2336. doi: 10.2337/db18-0355.
27. Zak KP. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2016; 2(74): 130-139.
28. Zak KP, Popova VV, Grusov MA, et al. *Endokrynolohiya* 2017; 22(3): 201-210.
29. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. *J Clin Invest* 2015; 125(1): 448-455. doi: 10.1172/JCI78492.
30. Schneider D, Von Herrath MG. *Diabetologia* 2014; 57(10): 2009-2018. doi: 10.1007/s00125-014-3340-7.
31. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, et al. *Diabetes* 2014; 63(12): 4239-4248. doi: 10.2337/db14-0480.
32. Afanas'yeva VV, Zak KP, Yefimov AS. *Terapevt. Arkh* 1988; 60(5): 95-98.
33. Cipelletta C, Ryan KE, Hanna EV, Trimble ER. *Diabetes* 2005; 54(9): 2779-2786.
34. Molvig J, Pociot F, Baek L, et al. *Scand J Immunol* 1990; 32(3): 297-311. doi.org/10.1111/j.1365-3083.1990.tb02924.

35. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, et al. *Diabetes* 2006; 55(3): 774-779.
36. Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, et al. *J Immunol* 2009; 183(7): 4432-4439. doi: 10.4049/jimmunol.0900576.
37. Santos AS, Chevillard C, Gonfinetti NV, et al. *Diabetologia* 2018; 61(1): 304. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.090.
38. Viisanen T, Ihantola EL, Nanto-Salonen K, et al. *Diabetes* 2017; 66(2): 437-447. doi: 10.2337/db16-0714.
39. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, et al. *Sci Immunol* 2016; 1(5): aai7793. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7793.
40. Heninger AK, Eugster A, Kuehn D, et al. *Sci Transl Med* 2017; 9(378). pii: eaaf8848. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf8848.
41. Lee Yong-ho, Kim So Ra, Han Dai Hoon, et al. *Diabetes* 2018; 68(1): db171218. doi: 10.2337/db17-1218.
42. Gall. *Am J Med Sci* 1936; 191: 380-388.
43. Khomenko BM, Gruzov MA, Shlyakhovenko VS, Zak KP. *Fiziol Zhurn* 1989; 35 (5): 31-38.
44. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. *Diabetologia* 1996; 39(1): 60-69.
45. Mandrup-Poulsen T. *Diabetes* 2014; 63(6): 1833-1835. doi: 10.2337/db14-0371.
46. Mandrup-Poulsen T. *Diabetologia* 1996; 39(4): 1005-1029.
47. Chen YG, Cabrera SM, Jia S, et al. *Diabetes* 2014; 63(11): 3960-3973. doi: 10.2337/db14-0214.
48. Zak KP, Popova VV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2018; 14(5): 92-99. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690.
49. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. *Blood* 2012; 119(3): 651-665. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225.
50. Muz NM, Popova VV, Orlenko VL, et al. *Diabetologia* 2018; 61(1): 293.
51. Fores JP, Crisostomo LG, Orii NM, et al. *Cell Immunol* 2018; 324: 8-13. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.11.005.
52. Delves PJ, Roitt IM. *New Engl J Med* 2000; 343(1): 37-49.
53. Lo Hui-Chen, Lin Su-Chen, Wang Yu-Mei. *Clin Biochem* 2004; 37(8): 666-672. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.002.
54. Hedman M, Faresjo M, Axelsson S. *Diabetologia* 2007; 50(1): 191.
55. Tree TI, Lawson J, Edwards H, et al. *Diabetes* 2010; 59(6): 1451-1460. doi: 10.2337/db09-0503.
56. Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, et al. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 398-404. doi: 10.2337/dc16-1624.
57. Adel Abdel-Moneim, Heba H Bakery, Gamal Allam. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 287-292. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.103.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Попова В. В., Зак К. П., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина  
olgaoppul@gmail.com*

В работе обобщены результаты собственных исследований о роли иммунной системы в механизмах развития сахарного диабета 1 типа (СД1Т) у человека, которые были получены на протяжении 20 лет у нормогликемичных 612 детей Украины с отягощенной наследственностью позитивных и негативных к панкреатическим островковым аутоантителам (ОАА) по программе ИДСД. Подтверждены данные, что повышенный титр двух (особенно IA-2A и GADA) и более ОАА является достоверным биомаркером для диагностики наличия доклинической асимптомной стадии СД1Т и предсказания его возникновения заранее у еще здоровых лиц. Доклиническая стадия у ОАА-позитивных детей характеризуется умеренной нейтрофилопенией, моноцитозом с изменением их ультраструктуры, снижением абсолютного числа CD3+T, CD4+T и CD8+T-лимфоцитов и CD56+клеток. При этом наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1-β, ИЛ-6 и ФНОα, а также хемокинов ИЛ-8 и ИЛ-10 с одновременным снижением иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Полученные данные указывают на то, что уже в доклиническую стадию СД1Т значительно нарушен иммунитет, что согласуется с мнением, что диагноз СД1Т следует ставить не тогда, когда уже разрушено большинство β-клеток, а на стадии предиабета, когда еще возможна иммунологическая интервенция, предотвращающая прогрессию заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, иммунная система.

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ  
ПРО ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ІМУНІТЕТУ  
В ДОКЛІНІЧНІЙ СТАДІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ**

**Попова В. В., Зак К. П., Тронько М. Д.**

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна  
olgaoppul@gmail.com*

У роботі узагальнені результати власних досліджень про роль імунної системи в механізмах розвитку цукрового діабету 1 типу (ЦД1Т) у людини, які були отримані протягом 20 років у нормоглікемічних 612 дітей України з обтяженою спадковістю позитивних і негативних щодо панкреатичних острівцевих аутоантитіл (ОАА) за програмою ІДЦД. Підтверджено дані, що підвищений титр двох (особливо ІА-2А і GADA) і більше ОАА є достовірним біомаркером для діагностики наявності доклінічної асимптомної стадії ЦД1Т і передбачення його появи заздалегідь (іноді за роки) у ще здорових людей. Доклінічна стадія в ОАА-позитивних дітей характеризується помірною нейтрофілопенією, моноцитозом зі зміною їх ультраструктури, зниженням абсолютної кількості CD3 + T, CD4 + T і CD8 + T-лімфоцитів і CD56 + клітин. У субпопуляції CD4 + T клітин відбувається порушення субмікроскопічної організації тілець Голла. Одночасно при цьому спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНОα, а також хемокінів ІЛ-8 та ІЛ-10 з одночасним зниженням імунорегуляторних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10. Отримані дані вказують на те, що вже в доклінічну стадію ЦД1Т в організмі нормоглікемічних дітей значно порушений імунітет, що узгоджується з нещодавно висловленою думкою, проте що ЦД1Т необхідно діагностувати не тоді, коли вже зруйновано більшість бета-клітин, а на стадії предіабету, коли ще можлива імунологічна інтервенція, яка зможе запобігти прогресуванню захворювання.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, імунна система.

**CONTEMPORARY IDEAS  
ABOUT PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF IMMUNITY DESTRUCTION  
IN THE PRECLINICAL STAGE OF TYPE 1 DIABETES**

**V. V. Popova, K. P. Zak, N. D. Tron'ko**

*SI «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»,  
Kiev, Ukraine  
olgaoppul@gmail.com*

The results of own studies on the role of the immune system in mechanisms for development of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in humans that have been performed for 20 years in 612 normoglycemic children of Ukraine with a burden heredity which are positive and negative against pancreatic islet autoantibodies (OAA) are summarized in the article according to the program of the IPDM. There were confirmed data that the high titre of two (especially IA-2A and GADA) and more OAA is a reliable biomarker for diagnosing the presence of preclinical asymptomatic stage of T1DM and predicting its appearance in advance (sometimes for years) in still healthy people. The preclinical stage in OAA-positive children is characterized by moderate neutrophilopenia, monocytosis with a change in their ultrastructure, a decrease in the absolute number of CD3 + T, CD4 + T and CD8 + T lymphocytes and CD56 + cells. In the subpopulation of CD4 + T cells, a disorder of the submicroscopic organization of Holl's bodies is noted. At the same time, there is an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-1α, IL-1β, IL-6 and TNFα, as well as chemokines IL-8 and IL-10 and simultaneous decrease of immunoregulatory cytokines IL-4 and IL-10. The obtained data indicate that already in the preclinical stage of T1DM immunity is significantly impaired in the body of normoglycemic children, that is consistent with the recently expressed opinion that the T1DM should be diagnosed not only when most of the beta cells have been destroyed, but in the stage of pre-diabetes, when immune intervention preventing the progression of the disease is still possible.

**Key words:** immune system, type 1 diabetes mellitus.