

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА – АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ?

Асфандиярова Н.С.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Рязань, Россия

**Резюме.** Последние годы обсуждается принадлежность сахарного диабета 2 типа (СД) к аутоиммунным заболеваниям. Участие врожденного иммунитета в развитии воспаления при ожирении и инсулинорезистентности, обуславливающих развитие СД 2 типа, общеизвестно. Эти изменения, наряду с глюко- и липотоксичностью, приводят к гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, появлению аутоантигенов и развитию аутоиммунных реакций как гуморального, так и клеточного типа. Эффективность ряда препаратов, используемых в лечении аутоиммунных заболеваний, также приводит некоторых авторов к заключению, что СД 2 типа можно отнести к аутоиммунным заболеваниям. Однако большинство исследователей полагают, что наличие аутоиммунного компонента является побочным эффектом воспаления, и не рассматривают СД 2 типа как аутоиммунное заболевание.

Представлен альтернативный вариант участия аутоиммунных реакций в патогенезе СД 2 типа: вирусная инфекция способствует развитию противовирусного иммунитета, однако при наличии перекрестно-реагирующих антигенов с инсулином наблюдается формирование аутоиммунной реакции. У большинства пациентов при наличии эффективно работающей системы иммунитета клон аутоагрессивных клеток, сенсibilизированных к инсулину, разрушается. У небольшой части больных с дефектом иммунной системы сенсibilизированные к инсулину лимфоциты не погибают, и это приводит к деструкции островковых клеток поджелудочной железы и развитию СД 1 типа. У остальных пациентов система иммунитета также не может удалить клон клеток с признаками аутоагрессии, но она пытается подавить этот эффект путем блокировки инсулиновых рецепторов на иммунокомпетентных клетках. Ей этот маневр удается, супрессия обратима. Однако инсулиновые рецепторы располагаются в большом количестве не только на сенсibilизированных лимфоцитах, но и на клетках печени, мышцах, жировой ткани. Эффект блокировки инсулиновых рецепторов в инсулинчувствительных тканях способствует развитию первичной инсулинорезистентности, которая предшествует и способствует развитию ожирения. В последующем, при избыточном поступлении жиров с пищей, ожирение прогрессирует, происходит вовлечение в патологический процесс всего каскада воспалительных реакций. Это, в свою очередь, способствует формированию вторичной инсулинорезистентности, которая и обуславливает развитие СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.

СД 2 типа не относится к аутоиммунным заболеваниям, однако супрессированные аутоиммунные реакции по отношению к инсулину играют роль в развитии инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, патогенез, воспаление, инсулинорезистентность, аутоиммунные реакции, вирусы семейства *Paramyxoviridae*

### Адрес для переписки:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна  
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный  
медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ  
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.  
Тел.: 8 (4912) 98-40-67.  
E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

### Address for correspondence:

Asfandiyarova Nailya S.  
Ryazan State I. Pavlov Medical University  
390026, Russian Federation, Ryazan,  
Visokovoltnaya str., 9.  
Phone: 7 (4912) 98-40-67.  
E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

### Образец цитирования:

Н.С. Асфандиярова «Сахарный диабет 2 типа – аутоиммунное заболевание?» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 1. С. 9-18.  
doi: 10.46235/1028-7221-001-TDM  
© Асфандиярова Н.С., 2020

### For citation:

N.S. Asfandiyarova "Type 2 diabetes mellitus – an autoimmune disease?", *Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 9-18.  
doi: 10.46235/1028-7221-001-TDM  
DOI: 10.46235/1028-7221-001-TDM

## TYPE 2 DIABETES MELLITUS – AN AUTOIMMUNE DISEASE?

Asfandiyarova N.S.

Ryazan State I. Pavlov Medical University, Ryazan, Russian Federation

**Abstract.** In recent years, the association of type 2 diabetes mellitus (DM) to autoimmune diseases has been discussed. Participation of innate immunity in the development of inflammation in obesity and insulin resistance, which determine the development of type 2 DM is well known. These changes, along with gluco- and lipotoxicity, lead to the destruction of the pancreatic  $\beta$  cells, emergence of autoantigens and development both humoral and cell type autoimmune reactions. The effectiveness of drugs used in the treatment of autoimmune diseases also leads some authors to the conclusion that type 2 diabetes can be referred to autoimmune diseases. However, most researchers believe that the presence of an autoimmune component is a side effect of inflammation and do not consider type 2 diabetes as an autoimmune disease.

Alternatively, autoimmune reactions may take part in the pathogenesis of type 2 diabetes because: a viral infection contributes to the development of antiviral immunity, however, in the presence of insulin-cross-reactive antigens, an autoimmune reaction is observed. Most patients with uncompromised immune system, the clone of auto-aggressive cells sensitized to insulin is destroyed. In a small percentage of patients with impaired immune system, insulin-sensitized lymphocytes do not die that leads to destruction of pancreatic islet cells and development of type 1 diabetes. In other patients, on the one hand, the immune system is also unable to remove the cell clone exerting signs of autoaggression, but it tries to suppress this effect by blocking insulin receptors on immunocompetent cells. This maneuver succeeds, and suppression is reversible. However, insulin receptors are abundant not only on sensitized lymphocytes, but also on liver cells, muscles, and adipose tissue. The effect of blocking insulin receptors in insulin-sensitive tissues contributes to the development of primary insulin resistance, which precedes and contributes to the development of obesity. Subsequently, excessive intake of dietary fats results in obesity progression, so that the entire cascade of inflammatory reactions is involved in the pathological process. This, in turn, contributes to the formation of secondary insulin resistance, which accounts for the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases and so on.

Type 2 diabetes does not belong to autoimmune diseases, but suppressed autoimmune reactions with respect to insulin play a role in the development of insulin resistance.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, pathogenesis, inflammation, insulin resistance, autoimmunity, Paramyxoviridae viruses

### Введение

Увеличение роста распространенности сахарного диабета (СД) во всем мире, и в Российской Федерации в том числе, сопровождается значительным социальным ущербом [5, 6, 18, 23], что требует проведения фундаментальных исследований для разработки новых концепций патогенеза и, соответственно, лечения.

Система иммунитета — одна из систем, определяющих гомеостаз организма, ранее практически не рассматривалась как возможный участник развития патологического процесса при СД 2 типа. Появление новых технологий позволило определить значимость воспалительных реакций в развитии ожирения и инсулинорезистентности, обуславливающих развитие СД 2 типа [27, 29, 41]. Доказано участие в генезе заболевания как реакций врожденного, так и адаптивного иммунитета [17, 20]. Вместе с тем исследование показателей последнего у больных СД 2 типа вы-

явило наличие изменений, характерных для аутоиммунитета, позволивших предположить участие аутоиммунных реакций в развитии патологического процесса, что привело к некоторому замешательству диабетологов: СД 2 типа — аутоиммунное заболевание?! И если принадлежность СД 1 типа к аутоиммунным заболеваниям является доказанным фактом и никем не оспаривается [4], то предположение о принадлежности СД 2 типа к этой группе заболеваний вызвало многочисленные дискуссии. Сторонники участия аутоиммунитета в развитии заболевания, приводя аргументы, свидетельствующие о выявлении аутоиммунных реакций у пациентов с этой формой диабета, осторожно высказываются об их значимости в генезе заболевания, рассматривая аутоиммунный феномен либо как первопричину СД, либо как следствие  $\beta$ -клеточной деструкции [25, 45]. Противники этой гипотезы, не оспаривая очевидный факт наличия аутоиммунных реакций у пациентов СД 2 типа, рассматривают их лишь

как обычный компонент, сопровождающий гибель  $\beta$ -клеток вследствие воспаления, глюко- и липотоксичности.

Какова же роль системы иммунитета в развитии патологического процесса при СД 2 типа, ассоциированного с ожирением?

### Участие системы иммунитета в развитии воспаления и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа, ассоциированного с ожирением

Висцеральная жировая ткань уже давно не рассматривается как энергетический склад организма. Установлено, что она является активным эндокринным органом, оказывающим влияние на все ткани и системы организма. Воспаление жировой ткани отражается на работе всех органов, включая и систему иммунитета [8].

Вокруг погибших адипоцитов начинают скапливаться макрофаги, рекрутируемые из кровеносных сосудов. Чем больше жировой ткани, тем большее количество макрофагов инфильтрирует ее. Как известно, макрофаги подразделяются на 2 группы, условно обозначаемые как M1 и M2. Макрофаги с фенотипом M1 оказывают провоспалительное действие, запуская процесс воспаления, вторые оказывают противовоспалительный эффект, завершая воспаление. При ожирении в ткани присутствуют главным образом макрофаги с фенотипом M1. Как сами адипоциты, так и макрофаги начинают синтезировать различные хемокины и цитокины, что приводит к развитию хронического вялотекущего воспаления [38]. Использование различных технологий в эксперименте (нокаут, химеры костного мозга, трансгенные животные) показало роль макрофагов жировой ткани и их цитокинов в развитии не только воспаления, но и инсулинорезистентности (ИР). Доказано, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа ( $\text{TNF}\alpha$ ), интерлейкины ( $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ), интерферон-гамма ( $\text{IFN}\gamma$ ) влияют на сигнальный путь инсулина [31, 34]. Подавление синтеза  $\text{IL-6}$ , одного из провоспалительных цитокинов, приводило к подавлению развития ИР в печени при приеме пищи, содержащей большое количество жира [39]. Влияние на синтез СРБ,  $\text{IL-6}$  показывает их значимость в развитии воспаления стенок сосудов и их деструкции. Другой провоспалительный цитокин ( $\text{TNF}\alpha$ ), помимо эскалации воспаления, действия на эндотелий сосудов, влияет и на рецепторы инсулина посредством активизации серинкиназы, необходимой для фосфорилирования

серина. Он также снижает активность тирозинкиназы, обуславливая снижение активности фосфоинозитол-3-киназы, что в конечном итоге приводит к развитию ИР. Следует учесть и эффект  $\text{TNF}\alpha$  на высвобождение жирных кислот из печени и подавление образования адипонектина, что усугубляет ИР [15, 21, 22, 24, 42, 46, 48]. Исследование не только экспериментальных животных, но и пациентов также показало, что провоспалительные цитокины являются предикторами развития СД 2 типа.

Цитокины, хемокины, адипокины привлекают большое количество клеток системы иммунитета в жировую ткань, усиливая воспаление. Этому способствует и дисбаланс в системе Т-хелперов ( $\text{Th}$ ,  $\text{CD4}^+$ ), принимающих участие в генезе СД 2 типа [37]. В зависимости от синтезируемых цитокинов,  $\text{Th}$  подразделяются на  $\text{Th1}$ ,  $\text{Th2}$ ,  $\text{Th17}$ ,  $\text{Treg}$ , каждый из которых выполняет важную работу не только в развитии воспаления, но и развитии аутоиммунных реакций:  $\text{Th1}$  отвечают за хроническое воспаление, защищая от внутриклеточной инфекции;  $\text{Th2}$ , являясь антагонистом  $\text{Th1}$ , принимают участие в развитии аллергии и защите от внеклеточной инфекции;  $\text{Th17}$  защищают от внеклеточной инфекции, принимают участие в развитии аллергии и аутоиммунных реакций;  $\text{Treg}$  (регуляторные клетки,  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$ ) оказывают супрессорный эффект, снижая риск развития аллергии, аутоиммунных заболеваний, в то же время они снижают интенсивность воспаления и противоинфекционный иммунитет. Дисбаланс в системе  $\text{Th}$  оказывает мощное влияние как на развитие воспаления, так и развитие аутоиммунных реакций [16, 26, 27, 32, 37, 43, 51, 53].  $\text{CD8}^+$  клетки (эффекторные Т-лимфоциты) также принимают участие в развитии воспаления при ожирении; доказано, что они предшествуют появлению макрофагов в жировой ткани, и истощение пула этих клеток в эксперименте снижало воспаление и ИР [33].

Следует подчеркнуть, что появлению макрофагов в жировой ткани предшествует появление в ней нейтрофилов, Т-лимфоцитов и/или В-лимфоцитов [28]. Алгоритм очереди инфильтрации висцеральной жировой ткани характерен для любого воспаления, однако первопричина развития воспаления остается неясной.

В развитии воспаления играют роль и Toll-подобные рецепторы (TLR), они в большом количестве были обнаружены и в жировой ткани. TLR относятся к важным регуляторам иммунного ответа, координируя реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, иницируя синтез провоспалительных цитокинов, активацию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.



Они являются первыми сигнальными молекулами, распознающими соответствующие лиганды (липополисахариды, бактериальные липопотеины, пептидогликаны, РНК и ДНК вирусов, насыщенные жирные кислоты), могут провоцировать воспаление жировой ткани, а в дальнейшем и развитие ИР. Этот факт не исключает роли инфекции в развитии патологического процесса при СД 2 типа, ассоциированного с ожирением.

Таким образом, основными факторами патогенеза СД 2 типа при ожирении являются воспаление жировой ткани, приводящее к нарушению синтеза адипокинов и усилению синтеза провоспалительных цитокинов, способствующих развитию ИР; метаболические процессы в адипоцитах; активация оксидативного стресса; дисфункция  $\beta$ -клеток [9].

Общепринятая точка зрения на патогенез СД 2 типа заключается в следующем: генетическая предрасположенность и факторы внешней среды (избыточное поступление пищи, содержащей жир; малоподвижный образ жизни и пр.) способствуют развитию висцерального ожирения, воспаления и ИР, что и обуславливает развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания.

Нарушение сигнального пути инсулина под влиянием воспаления и дисфункция  $\beta$ -клеток являются основными причинами развития СД 2 типа. Ожирение без воспаления не приводит к ИР и, соответственно, нарушению углеводного обмена. Все происходит на фоне генетической предрасположенности. Однако этот замкнутый круг не позволяет понять первопричину событий.

## Участие аутоиммунных реакций в развитии сахарного диабета 2 типа, ассоциированного с ожирением

Последние годы появляются исследования, свидетельствующие об участии в генезе СД 2 типа не только врожденного, но и адаптивного иммунитета. Главным отличием этих реакций иммунной системы является наличие при последнем варианте определенного антигена, сенсибилизация к которому определяет развитие изменений в организме, и если этот антиген принадлежит самому организму, то это свидетельствует о формировании аутоиммунной реакции.

Принадлежность того или иного заболевания к аутоиммунным заболеваниям обычно определяется критериями Witebsky, которые были разработаны в середине прошлого века. Критерии включают потерю толерантности к собственным антигенам, что приводит к появлению аутоантител и/или сенсибилизации

лимфоцитов, возможность перенести заболевание с помощью аутоантител или иммунных клеток, эффективность иммунодепрессивной терапии [50]. Veloso и соавт. [47] к вышеуказанным критериям добавляют еще и наличие ассоциации заболевания с генами, регулирующими иммунный ответ, такими как антигены гистосовместимости (HLA).

Круг классических аутоиммунных заболеваний ограничен и включает около 30 заболеваний, среди которых находится и СД 1 типа. И несмотря на то что причина развития аутоиммунных заболеваний остается неясной, патогенез обычно не вызывает сомнений: деструкция соответствующих клеток под воздействием аутоантител и/или лимфоцитов. Для СД 1 типа участие аутоиммунных реакций характеризуется появлением аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD, анти-GAD), островковым клеткам (ICA — Islet Cell Antibodies), к инсулину (IAA — Insulin Autoantibodies), антител к тирозинфосфатазе (IA-2), наличием сенсибилизированных лимфоцитов к собственным антигенам поджелудочной железы, круглоклеточной инфильтрацией островков Лангерганса. При развитии аутоиммунных реакций имеет значение и дисбаланс в системе иммунорегуляторных клеток с преобладанием дефицита супрессорной активности и пр. Вместе с тем и до настоящего времени не установлен антиген, индуцирующий каскад этих реакций. Одним из них может быть глутаматдекарбоксилаза. GAD — это один из ферментов, необходимых для синтеза тормозного медиатора нервной системы гамма-аминомасляной кислоты. Фермент присутствует только в нейронах и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [7]. Полагают, что GAD выступает в роли аутоантигена при развитии СД 1 типа, однако анти-GAD не являются непосредственной причиной СД, а свидетельствуют о текущей деструкции  $\beta$ -клеток. То же самое можно сказать и об антителах к островковым клеткам: они не являются причиной гибели островковых клеток, а лишь являются ее следствием. Антитела к инсулину, возможно, играют определенную роль в патогенезе СД, однако полагают, что именно реакции клеточного иммунитета являются ведущими в развитии патологического процесса при СД 1 типа. Несмотря на доказанный факт принадлежности этой формы диабета к аутоиммунным заболеваниям, до настоящего времени не установлен триггер патологического процесса.

СД 2 типа ранее рассматривался как метаболическое заболевание, однако работы последних лет позволили пересмотреть данное утверждение. Уже доказано участие воспаления в развитии ожирения и ИР, играющих

ведущую роль в развитии СД 2 типа. Появляются и исследования, показывающие значимость аутоиммунных реакций в развитии патологического процесса, что может быть обусловлено взаимосвязью между ними и воспалением. При ожирении, способствующему развитию СД 2 типа, первыми клетками, появляющимися в жировой ткани, являются В- и/или Т-лимфоциты, и если изъять их из организма или блокировать действие, ИР не развивается. Winer D.A. и соавт. [49] показали значимость В-лимфоцитов в патогенезе развития воспаления висцеральной жировой ткани и ИР у мышей. Удаление В-лимфоцитов не приводило к развитию ИР и нарушению углеводного обмена, несмотря на увеличение веса. Перенос IgG, синтезируемых В-лимфоцитами и обладающих уникальными свойствами, от одной особи другой приводило к развитию ИР. Все это может свидетельствовать о роли аутоиммунных реакций в генезе заболевания.

Первые работы, доказывающие значимость аутоиммунных реакций при СД 2 типа, появились еще в 70-х годах прошлого столетия. Это позволило говорить об их роли в генезе СД 2 типа у части пациентов: была выделена особая группа, характеризующаяся наличием аутоиммунных реакций, поздним началом диабета, быстрым развитием потребности в инсулине, впоследствии этот тип диабета был классифицирован как латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults). Этот тип диабета отличается от СД 1 типа не только тем, что фенотипически больные больше похожи на пациентов с СД 2 типа, но также и более поздней манифестацией клинических симптомов. Некоторое различие наблюдается и при идентификации аутоантител (их разнообразие более выражено при СД 1 типа), а также в сроках развития потребности в лечении инсулином [35]. Вместе с тем выделение примерно 10-15% больных СД 2 типа с участием аутоиммунных реакций в генезе заболевания никем не оспаривается, хотя и остается неясным триггер патологического процесса, как и при СД 1 типа.

Большой интерес вызывает возможность участия аутоиммунных реакций в генезе остальных пациентов с СД 2 типа, не относящихся к LADA. В частности, аутоантитела определяются не только при СД 1 типа и LADA, но и при классическом варианте СД 2 типа [36]. Частота выявления аутоантител и их разнообразие при СД 2 типа значительно ниже, чем при СД 1 типа, однако имеются наблюдения, показывающие аутоантитела, характерные именно для СД 2 типа: Buzzetti R. и соавт. [14] выделили подтип антител IA-2 [IA-2(256-760)], несколько отличающийся от

классических тем, что они встречались главным образом при СД 2 типа, ассоциированного с ожирением, и, в отличие от анти-GAD, частота их выявления коррелировала с ИМТ и низкой потребностью в инсулине.

Участие аутоиммунных реакций в генезе СД 2 типа подтверждается и обнаружением сенсibilизированных Т-лимфоцитов к антигенам островковых клеток [12, 13]. Нарушение толерантности к собственным клеткам, возможно, обусловлено снижением количества Treg, обладающих супрессорной активностью и поддерживающих толерантность к собственным антигенам.

Другим подтверждением участия аутоиммунных реакций в генезе СД 2 типа, с точки зрения исследователей, поддерживающих гипотезу их значимости, является гипогликемическая эффективность иммунорегулирующих препаратов, таких как анакинра, абатацепт. Высокие дозы салицилатов также влияют на углеводный обмен [25]. Однако не исключено, что гипогликемический эффект этих препаратов является следствием воздействия на воспаление, а не результатом супрессии лимфоцитов. Вместе с тем описано улучшение инсулиновой чувствительности у пациента с ревматоидным артритом, леченного абатацептом. Оно совершенно не повлияло на воспаление, поэтому авторы заключили, что снижение ИР обусловлено влиянием именно на Т-клетки.

Не исключается и то, что аутоиммунные реакции являются следствием взаимодействия Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9), которых много в жировой ткани, с их лигандами (липополисахариды инфекционных агентов или жирные кислоты). Это приводит к снижению супрессорной функции Treg и/или активации эффекторных Т-лимфоцитов, что способствует потере толерантности к собственным антигенам. Возможна и реакция без участия аутоиммунитета, когда Т-клеткам презентуются экзогенные и/или эндогенные липиды и они реагируют на саму жировую ткань. Закрывая обзор литературы по участию системы иммунитета в генезе СД 2 типа, авторы придерживаются точки зрения большинства исследователей о маловероятном участии аутоиммунитета в генезе СД 2 типа [47].

Если кратко суммировать аргументы в пользу участия аутоиммунных реакций в патогенезе СД 2 типа, то можно отметить, что исследователи очень осторожны в своих высказываниях о принадлежности СД 2 типа к аутоиммунным заболеваниям. В пользу своей точки зрения они приводят данные о дисбалансе в системе иммунорегуляторных клеток с дефицитом клеток с супрессорной активностью, что способствует появлению аутоан-

тител и/или сенсibilизации лимфоцитов к антигенам клеток поджелудочной железы или развитию аутоиммунной реакции на липиды; не исключается роль и TLR в индукции аутоиммунных реакций, предполагается роль микробиоты в развитии заболевания.

Высказывается предположение, что менее агрессивное течение аутоиммунных реакций при СД 2 типа, ассоциированного с ожирением, объясняется появлением Т-лимфоцитов, характерных для старения [40].

Очевидный факт наличия аутоиммунных реакции при СД 2 типа никто не отрицает, различие точек зрения на данное явление заключается в его интерпретации. Одни исследователи полагают, что аутоиммунные реакции являются следствием деструкции  $\beta$ -клеток, другие весьма осторожно высказываются об их значимости в индукции развития СД 2 типа. Вне зависимости от взгляда на проблему аутоиммунитета, открытыми остаются множество вопросов: кто является триггером патологического процесса, являются ли эти феномены следствием или причиной дисфункции  $\beta$ -клеток при СД 2 типа, имеется ли связь появления аутоиммунных феноменов с антигенами гистосовместимости. Не менее важным является вопрос о первопрочине развития инсулинорезистентности, именно он составляет основу развития большинства случаев СД 2 типа.

Мы согласны с мнением большинства исследователей, что по строгим канонам, предложенным сначала Witebsky [50], а затем дополненными Veloso и соавт. [47], СД 2 типа нельзя отнести к аутоиммунным заболеваниям, но, с нашей точки зрения, аутоиммунным реакциям принадлежит важная роль в генезе заболевания, при этом мы попытались в нашей гипотезе предположить триггер патологического процесса, объяснить первопричину инсулинорезистентности, обусловленной участием аутоиммунных реакций, и согласовать имеющиеся разногласия по участию аутоиммунных феноменов в развитии заболевания.

В основе СД 2 типа лежит инсулинорезистентность и дисфункция  $\beta$ -клеток. Вопрос о первопрочине развития ИР остается открытым. Мы полагаем, что его развитие обусловлено наличием перекрестно-реагирующих антигенов между инфекционными агентами и антигенами, расположенными на поверхности островковых клеток. Инфекционная теория развития ожирения, а в дальнейшем воспаления ИР и СД 2 типа имеет большую доказательную базу [10]. Мы полагаем, что инициатором развития аутоиммунных реакций являются вирусы, возможно, вирусы семейства *Paramyxoviridae* (вирусы кори, паротита, парагриппа) [3], хотя не исключены

и другие варианты (вирусы герпеса, энтеровирусы, аденовирусы, хламидии, хеликобактер пилори и пр.) [19, 38]. Не исключается возможность оказания непосредственного цитопатического действия микроорганизмов на  $\beta$ -клетки, однако такой вариант больше характерен для развития СД 1 типа. У генетически предрасположенных лиц, при сходстве антигенов вирусов и антигенов  $\beta$ -клеток (с нашей точки зрения, это инсулин) [11], развивается аутоиммунная реакция. Подтверждением тому, что именно инсулин может быть тем антигеном, который запускает развитие аутоиммунитета, являются работы ряда исследователей [30, 44]. При этом развивается либо СД 1 типа, и, учитывая, что это инфекция, характерная для детского возраста (корь, паротит), процесс начинается рано, и при гибели s-части островковых клеток происходит манифестация заболевания у большей части больных до 30 лет. Либо развивается аутоиммунный диабет взрослых, у которых манифестация заболевания начинается значительно позже. И именно в последней группе, которая первоначально часто ошибочно трактуется как СД 2 типа, отмечается непосредственное участие аутоиммунных реакций в деструкции  $\beta$ -клеток. Причина столь поздней манифестации заболевания остается неясной, возможно, играют роль генетически обусловленные особенности развития аутоиммунитета. У большинства пациентов, перенесших инфекции детского возраста при нормально работающей иммунной системе, развивается противоинфекционный иммунитет. Однако у пациентов с генетической предрасположенностью к дефекту иммунной системы, которая не в состоянии радикально элиминировать клоны клеток, дающих аутоиммунную реакцию, она пытается подавить реакцию на инсулин путем блокады инсулиновых рецепторов на иммунокомпетентных клетках. И это системе иммунитета удастся: аутоиммунная реакция лимфоцитов на инсулин блокирована, и инкреторная функция поджелудочной железы не страдает. Но инсулиновые рецепторы находятся и в инсулинчувствительных тканях, это приводит к тому, что они автоматически также блокируются, и это способствует развитию первичной инсулинорезистентности (следует подчеркнуть, что блокада является обратимой). Полагаем, что именно первичная ИР предшествует и способствует развитию ожирения. В последующем, при избыточном поступлении жиров с пищей, ожирение прогрессирует, происходит последующее вовлечение в патологический процесс всего каскада воспалительных реакций. Это, в свою очередь, способствует



формированию вторичной инсулинорезистентности, которая и обуславливает развитие СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Деструкция  $\beta$ -клеток обусловлена воспалением, глюко- и липотоксичностью, но не участием аутоиммунных реакций, она носит не столь массовый характер, как при СД 1 типа, однако рано или поздно это приводит к развитию дисфункции островковых клеток и появлению потребности в инсулине. Демаскировка аутоантигенов способствует появлению аутоантител и сенсибилизации лимфоцитов, что поддерживает вялотекущий воспалительный процесс. Адекватное лечение, способствующее снижению уровня глюкозы и липидов, благоприятно отражается на функции  $\beta$ -клеток, снижает их деструкцию и, соответственно, выход аутоантигенов в общий кровоток, что уменьшает стимуляцию иммунной системы. Использование препаратов, влияющих на супрессорные клетки, приводит к снятию блокады инсулиновых рецепторов, что оказывает положительный эффект на уровень глюкозы крови и снижает частоту развития макроангиопатий [2].

С нашей точки зрения, аутоиммунные реакции, безусловно, принимают участие в развитии патологического процесса при СД 2 типа, однако вариант их участия является не прямым, а опосредованным, когда супрессия аутоиммунной реакции способствует развитию ИР и формированию ряда заболеваний, в том числе и СД 2 типа. В связи с этим его никак нельзя отнести к аутоиммунным заболеваниям, учитывая альтернативный вариант участия аутоиммунитета. Патогенез СД 2 типа мы представляем следующим образом (рис. 1):

СД 2 типа представляет собой гетерогенную группу с различным генезом, в связи с этим участие системы иммунитета весьма различается, и именно это определяет варианты СД 2 типа с различием в клинических проявлениях [1]. У части пациентов (примерно у 10%) отмечается реальное участие аутоиммунных реакций как клеточного, так и гуморального типа в деструкции островковых клеток и развитии потребности в инсулинотерапии в течение 5 лет. Эти больные относятся к группе пациентов с так называемым латентным аутоиммунным диабетом взрослых. У большей части пациентов аутоиммунные реакции присутствуют, однако они супрессированы, вследствие чего деструкция  $\beta$ -клеток если и наблюдается, то обусловлена воспалением, глюко- и липотоксичностью, поэтому и не носит столь массовый характер, как при СД 1 типа. Однако супрессированная аутоиммунная реакция не проходит бесследно для организма, она способствует развитию ИР, являющейся первопричиной развития

СД 2 типа. Супрессорные клетки, подавляя (либо сами, либо продуцируя супрессивные факторы, возможно, это IgG [49]) лимфоциты, сенсибилизированные к инсулину, способствуют блокаде инсулиновых рецепторов, находящихся в печени, жировой ткани, скелетной мускулатуре, что и приводит к развитию ИР. У лиц с отсутствием любой реакции на инсулин (прямой, косвенной) развивается панкреатогенный СД, который может быть обусловлен различными причинами (алкоголь, кисты, опухоль поджелудочной железы, панкреатит и пр.).

В большинстве гипотез, объясняющих патогенез СД 2 типа, описывают события следующим образом: ожирение приводит к стрессу адипоцитов, которые начинают синтезировать провоспалительные цитокины, которые активируют Т-, В-клетки и макрофаги с последующим развитием воспаления, ИР и аутоиммунных реакций, сопровожда-

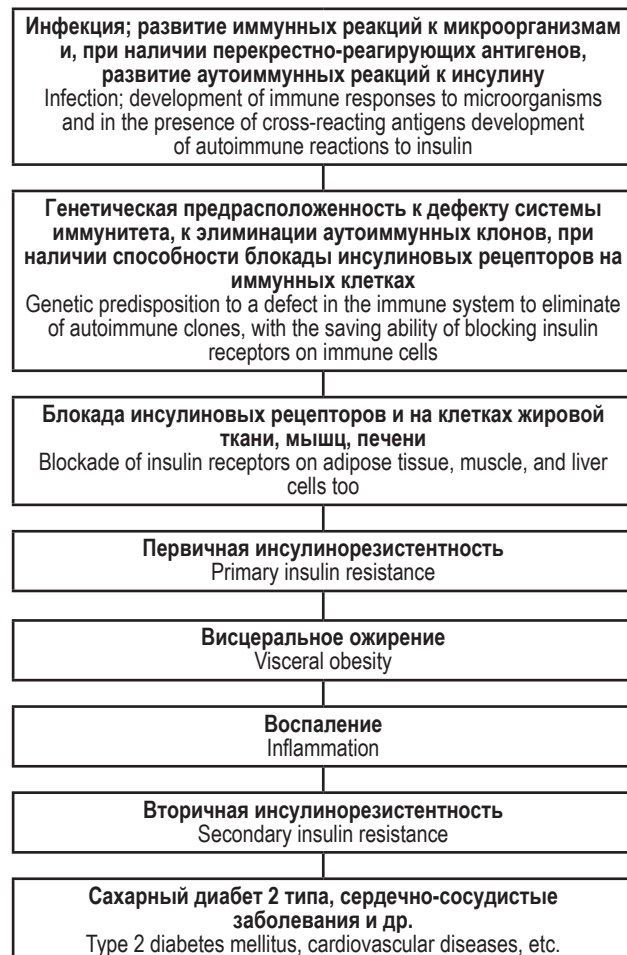


Рисунок 1. Схема развития сахарного диабета 2 типа и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, где триггером является инфекция

Figure 1. Scheme development of type 2 diabetes and other diseases associated with obesity, wherein the trigger is an infection

ющих (но не инициирующих!) процесс. Однако факт появления Т- и В-клеток раньше макрофагов в жировой ткани остается неясным, и только наша гипотеза может объяснить, почему это происходит.

Отвечая на неясные вопросы о патогенезе СД 2 типа, можно предположить, что основным антигеном, сенсибилизация к которому обуславливает развитие заболевания, является инсулин, однако супрессия аутоиммунитета не приводит к гибели β-клеток, а способствует развитию инсулинорезистентности. Триггером патологического процесса является инфекция, антигены микроорганизмов дают перекрестную реакцию с инсулином, и, возможно, именно этим объясняются безуспешные попытки найти антигены гистосовместимости, характерные для СД 2 типа, несмотря на явную генетическую предрасположенность заболевания. Необходимо определять антигены HLA дифференцированно, в зависимости от характера реакции на инсулин и антигены микроорганизмов.

## Заключение

Стереотипный взгляд на СД 2 типа как глубоко метаболическое заболевание уже меняется, так как доказана роль воспаления в его развитии, выявлены аутоиммунные компоненты, сопровождающие деструкцию β-клеток. Нами предложен альтернативный вариант участия аутоиммунных реакций в развитии заболевания, когда их супрессия приводит к развитию инсулинорезистентности. Все это требует переосмысления и, возможно, разработки новых гипотез развития патологического процесса, что, безусловно, будет способствовать предложению новых методов лечения и, соответственно, профилактики. А о том, что назрела настоятельная необходимость пересмотра патогенеза, лечения и профилактики, свидетельствует катастрофическое нарастание числа больных СД 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличение инвалидности и смертности от них.

## Список литературы / References

1. Асфандиярова Н.С. Гетерогенность сахарного диабета 2 типа: клиническая характеристика 4 подтипов // Терапевтический архив, 2011. Т. 83, № 10. С. 27-31. [Asfandiyarova N.S. Heterogeneity of type 2 diabetes mellitus: clinical characteristics of 4 subtypes. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2011, Vol. 83, no. 10, pp. 27-31. (In Russ.)]
2. Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Журавлева Н.С., Колдынская Э.И., Гиривенко А.И. Нестероидные противовоспалительные средства в лечении остеоартроза у больных сахарным диабетом 2 типа // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2013. № 12. С. 330-335. [Asfandiyarova N.S., Nizov A.A., Zhuravleva N.S., Koldynskaya E.I., Girivenko A.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of osteoarthritis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aktualnye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk = Actual Problems of the Humanities and Natural Sciences*, 2013, no. 12, pp. 330-335. (In Russ.)]
3. Асфандиярова Н.С., Шатров В.В., Гарипов Г.К. Сенсибилизация лимфоцитов к антигенам вирусов семейства *Paramyxoviridae* при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии, 2006. Т. 52, № 6. С. 18-21. [Asfandiyarova N.S., Shatrov V.V., Garipov G.K. Lymphocytic sensitization to antigens of viruses of the family *Paramyxoviridae* in diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2006, Vol. 52, no. 6, pp. 18-21. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 442 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 442 p.]
5. Драенкова Ф.Р., Пустынкина Л.С., Лесовой А.Е. Динамика и тенденции первичной инвалидности взрослого населения Рязанской области // Наука молодых, 2013. № 4. С. 117-121. [Draenkova F.R., Pustynkina L.S., Lesovoy A.E. Dynamics and trends in primary disability. *Nauka molodykh = Science of the Young*, 2013, no. 4, pp. 117-121. (In Russ.)]
6. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карапыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова, 2011. № 4, С. 99-102. [Dubinina I.I., Urasev O.M., Karapysh T.V. Assessment of quality of life and correlation of carbohydrate metabolism, hormonal spectrum in patients with type 2 diabetes mellitus with primary hypothyroidism complicated by distal neuropathy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. I.P. Pavlova = I. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2011, no. 4, pp. 99-102. (In Russ.)]
7. Самойлова Ю.Г., Новоселова М.В., Жукова Н.Г., Тонких О.С. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет, 2014. № 2. С. 83-90. [Samoylova Yu.G., Novoselova M.V., Zhukova N.G., Tonkikh O.S. The study of the brain in a patient with 1 type diabetes mellitus using techniques of magnetic resonance imaging. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2014, no. 2, pp. 83-90. (In Russ.)]
8. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии, 2009. Т. 5, № 4. С. 44-49. [Swartz V.Ya. Adipose tissue inflammation. Part 1.]



Morphological and functional manifestations. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2009, Vol. 55, no. 4, pp. 44-49. (In Russ.)]

9. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 2). Патогенетическая роль при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии, 2009. Т. 55, № 5. С. 43-48. [Schwartz V.Ya. Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2009, Vol. 55, no. 5, pp. 43-48. (In Russ.)]

10. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии, 2011. Т. 57, № 5. С. 63-71. [Schwartz V.Ya. Inflammation of adipose tissue. Part 4. Obesity – new infectious disease? *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2011, Vol. 57, no. 5, pp. 63-71. (In Russ.)]

11. Asfandiyarova N.S. Cell-mediated immunity to insulin: A new criterion for differentiation of type 2 diabetes mellitus? *Med. Hypoth.*, 2012, Vol. 78, pp. 402-406.

12. Brooks-Worrell B., Narla R., Palmer J.P. Islet autoimmunity in phenotypic type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes. Metab.*, 2013, Vol. 15, no. 3, pp. 37-40.

13. Brooks-Worrell B.M., Reichow J.L., Goel A., Ismail H., Palmer J.P. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.*, 2011, Vol. 34, no. 1, pp. 168-173.

14. Buzzetti R., Spoletini M., Zampetti S., Campagna G., Marandola L., Panimolle F., Dotta F., Tiberti C., NIRAD Study Group (NIRAD 8). Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2 (256-760) autoantibodies, the only marker of islet autoimmunity that increases by increasing the degree of BMI in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, Vol. 38, no. 3, pp. 513-520.

15. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., Shoelson S.E. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.*, 2005, Vol. 11, pp. 183-190.

16. Chang X., Xiaoquan R., Jixin Z. Role of T lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation (Review article). *J. Diab. Res.*, 2017, Vol. 2017, 6494795. doi: 10.1155/2017/6494795.

17. Cho K.W., Morris D.L., DelProposto J.L., Geletka L., Zamarron B., Martinez-Santibanez G., Meyer K.A., Singer K., O'Rourke R.W., Lumeng C.N. An MHC II-dependent activation loop between adipose tissue macrophages and CD4<sup>+</sup> T cells controls obesity-induced inflammation. *Cell Rep.*, 2014, Vol. 9, no. 2, pp. 605-617.

18. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2016, Vol. 115, pp. 90-95.

19. Ehses J.A., Perren A., Eppler E., Ribaux P., Pospisilik J.A., Maor-Cahn R., Gueripel X., Ellingsgaard H., Schneider M.K., Biollaz G., Fontana A., Reinecke M., Homo-Delarche F., Donath M.Y. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007, Vol. 56, no. 9, pp. 2356-2370.

20. Guzmán-Flores J.M., López-Briones S. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. [Cells of the innate and adaptive immunity in type 2 diabetes mellitus and obesity (Review)]. *Gac. Med. Mex.*, 2012, Vol. 148, no. 4, pp. 381-389.

21. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995, Vol. 95, pp. 2409-2415.

22. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, Vol. 259, pp. 87-91.

23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: IDF, 2017, 8<sup>th</sup> ed.

24. Itani S.I., Ruderman N.B., Schmieder F., Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes*, 2002, Vol. 51, pp. 2005-2011.

25. Itariu B.K., Stulnig T.M. Autoimmune aspects of type 2 Diabetes Mellitus – a mini-review. *Gerontology*, 2014, Vol. 60, pp. 189-196.

26. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Hasturk H., Apovian C.M., Nikolajczyk B.S. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 2, pp. 1162-1172.

27. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes (Review). *Nature*, 2006, Vol. 444, no. 7121, pp. 840-846.

28. Kintscher U., Hartge M., Hess K., Foryst-Ludwig A., Clemenz M., Wabitsch M., Fischer-Posovszky P., Barth T.F., Dragun D., Skurk T., Hauner H., Blüher M., Unger T., Wolf A.M., Knippschild U., Hombach V., Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, Vol. 28, pp. 1304-1310.

29. Kohlgruber A., Lynch L. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 2015, Vol. 15, no. 11, 92. doi: 10.1007/s11892-015-0670-x.

30. MacCuish A.C., Jordan J., Campbell C.J., Duncan L.J.P., Irvine W.J. Cell-mediated immunity in diabetes mellitus; lymphocyte transformation by insulin and insulin fragments in insulin-treated and newly-diagnosed diabetes. *Diabetes*, 1975, Vol. 24, no. 1, pp. 36-43.

31. Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metabolism*, 2013, Vol. 17, no. 6, pp. 851-859.

32. Morris D.L., Cho K.W., Delproposto J.L., Oatmen K.E., Geletka L.M., Martinez-Santibanez G., Singer K., Lumeng C.N. Adipose tissue macrophages function as antigen-presenting cells and regulate adipose tissue CD4<sup>+</sup> T cells in mice. *Diabetes*, 2013, Vol. 62, no. 8, pp. 2762-2772.

33. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 914-920.

34. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 85-97.
35. Piatkiewicz P., Hajduk J.L., Chow K.L., Kowrach M., Kuszyk J.C. Autoimmunity markers in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Diabetes Pract.*, 2016, Vol. 1, 107. doi:10.4172/jcdp.1000107.
36. Pietropaolo M., Barinas-Mitchell E., Pietropaolo S.L., Kuller L.H., Trucco M. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2000, Vol. 49, no. 1, pp. 32-38.
37. Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Review Article. *Cytokine*, 2015, Vol. 74, no. 1, pp. 5-17.
38. Richardson S.J., Willcox A., Bone A.J., Foulis A.K., Morgan N.G. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, Vol. 52, no. 8, pp. 1686-1688.
39. Sabio G., Das M., Mora A., Zhang Z., Jun J.Y., Ko H.J., Barrett T., Kim J.K., Davis R.J. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*, 2008, Vol. 322, pp. 1539-1543.
40. Shirakawa K., Yan X., Shinmura K., Endo J., Kataoka M., Katsumata Y., Yamamoto T., Anzai A., Isobe S., Yoshida N., Itoh H., Manabe I., Sekai M., Hamazaki Y., Fukuda K., Minato N., Sano M. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 12, pp. 4626-4639.
41. Shu C.J., Benoist C., Mathis D. The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes. *Semin. Immunol.*, 2012, Vol. 24, no. 6, pp. 436-442.
42. Solinas G., Vilcu C., Neels J.G., Bandyopadhyay G.K., Luo J.L., Naugler W., Grivnick S., Wynshaw-Boris A., Scadeng M., Olefsky J.M., Karin M. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab.*, 2007, Vol. 6, pp. 386-397.
43. Strissel K.J., DeFuria J., Shaul M.E., Bennett G., Greenberg A.S., Obin M.S. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, Vol. 18, no. 10, pp. 1918-1925.
44. Tittanen M. Immune response to insulin and changes in the gut immune system in children with or at risk for type 1 diabetes [dissertation]. Helsinki: University of Helsinki, 2006.
45. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X.S., Winer Sh., Winer D.A. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*, 2015, Vol. 64, no. 6, pp. 1886-1897.
46. Tuncman G., Hirosumi J., Solinas G., Chang L., Karin M., Hotamisligil G.S. Functional *in vivo* interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, pp. 10741-10746.
47. Velloso L.A., Eizirik D.L., Cnop M. Type 2 diabetes mellitus – an autoimmune disease? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013, Vol. 9, pp. 750-755.
48. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 1999, Vol. 282, pp. 2131-2135.
49. Winer D.A., Winer S., Shen L., Wadia P.P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M.G., Alonso M.N., Leong H.X., Glassford A., Caimol M., Kenkel J.A., Tedder T.F., McLaughlin T., Miklos D.B., Dosch H.M., Engleman E.G. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 5, pp. 610-617.
50. Witebsky E., Rose N.R., Terplan K., Paine J.R. Egan R.W. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *JAMA*, 1957, Vol. 164, pp. 1439-1447.
51. Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Ravussin A., Gimble J.M., Greenway F., Stephens J.M., Mynatt R.L., Dixit V.D. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 3, pp. 1836-1845.
52. Zhang C., Xiao C., Wang P., Xu W., Zhang A., Li Q., Xu X. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Hum. Immunol.*, 2014, Vol. 75, no. 4, pp. 289-296.
53. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C., Andrade S.M., Cua D.J., Kraemer F.B., Butcher E.C. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 11, pp. 6947-6959.

**Автор:**

Асфандиярова Н.С. – д.м.н., старший научный сотрудник, доцент ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, г. Рязань, Россия

**Author:**

Asfandiyarova N.S., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Associate Professor, Ryazan State I. Pavlov Medical University, Ryazan, Russian Federation

Поступила 28.11.2018

Отправлена на доработку 05.09.2019

Принята к печати 11.11.2019

Received 28.11.2018

Revision received 05.09.2019

Accepted 11.11.2019