

Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу¹

В.В. Попова,
Н.В. Гетьман,
Я.І. Лабанець,
Г.В. Куліковська,
О.В. Фурманова,
К.П. Зак

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

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений проспективним довгостроковим клініко-імунологічним дослідженням. Створено Реєстр ДААт-позитивних дітей із прогнозованим розвитком цукрового діабету 1-го типу (ЦД1). Численними клінічними дослідженнями на сьогодні встановлено, що вітамін D₃ бере активну участь у модулюванні функцій імунної системи при розвитку ЦД1. Проте, механізм цієї дії наразі достеменно не вивчений. **Мета** — виявлення імунологічних механізмів патогенезу ЦД1, починаючи з латентного доклінічного періоду та на подальших етапах перебігу захворювання за допомогою імунологічних маркерів, що предиктують розвиток ЦД1, до яких належать діабетасоційовані автоантитіла (ДААт) до острівців Лангерганса (insulin autoantibodies, IAA), антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (Glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA), автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази (autoantibodies to protein tyrosine phosphatase isoforms IA-2, IA-2A) та транспортер цинку T-8 (Zinc transporter 8, ZnT8), а також аналіз проспективних клініко-імунологічних даних у дітей, позитивних за наявності ДААт із доклінічним періодом розвитку ЦД1 та в дітей із прогнозованим дебютом цукрового діабету (ЦД) з пероральним прийманням вітаміну D₃ порівняно з аналогічними групами дітей без приймання вітаміну D₃. **Матеріал і методи:** загальноклінічні, лабораторні, статистичні, дослідження продукції ДААт, лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів і цитокінів у периферичній крові. Об'єкт дослідження: стан імунітету в дітей у доклінічний та клінічний періоди розвитку цукрового ЦД1 із різними прогнозованими термінами дебюту захворювання. **Результати.** Виконані дослідження є продовженням багаторічної проспективної Програми «Імунітет у доклінічний період розвитку ЦД1», на базі якої створено Реєстр маркерпозитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1. У результаті виконаних досліджень встанов-

¹ Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100643).
© В.В. Попова, Н.В. Гетьман, Я.І. Лабанець, Г.В. Куліковська, О.В. Фурманова, К.П. Зак

лено, що в 179 (53,5%) із 334 (48,0%) ДААТ-позитивних нормоглікемічних дітей впродовж 20 років спостереження дебютував ЦД1. Встановлено, що в осіб зі швидшою клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання менш як 3 роки виявляють превалювання значень підвищених титрів IA-2A, GADA та ZnT8 як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1 порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів із тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 років до 5 років і в пацієнтів із вперше виявленим ЦД1, в яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад 5 років. Продовжували вивчення адаптованого та вродженого імунітету на латентній доклінічній стадії розвитку ЦД1. Впроваджено в клініку розроблений алгоритм доклінічної діагностики та розвитку ЦД1 у здорових нормоглікемічних дітей за допомогою визначення різних видів ДААТ (GADA, IA-2A та ZnT8). У клінічних дослідженнях наразі встановлено, що вітамін D₃ бере активну участь у модулюванні функцій імунної системи за розвитку ЦД1 та має протективний ефект щодо ризику розвитку ЦД1. Проаналізовано вплив вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на значення титрів і рівні цитокінів у групі ДААТ+ дітей відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 у ДААТ+ дітей. Встановлено, що гальмування автоімунної агресії шляхом застосування вітаміну D₃ на етапах розвитку ЦД1 може слугувати патогенетично-протекторним терапевтичним чинником щодо подальшого формування захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, предіабет, імунітет, лейкоцитарний склад крові, діабетасоційовані автоантитіла, цитокіни, вітамін D₃.

У 2021 році минуло 100 років із моменту відкриття інсуліну. У 2022 році виповнилося 100 років із того часу, як перший пацієнт отримав інсулін. Революційне відкриття Frederick Grant Banting і Charles Herbert Best інсуліну в 1921 році дало мільйонам людей із ЦД1 другий шанс на життя та ознаменувало нову еру для пацієнтів, які живуть із ЦД1, коли ін'єкції інсуліну ефективно запобігали смерті від тяжкої інсулінової недостатності. За наступні 100 років ЦД1 перетворився з колись неминучого смертного вироку на керований хронічний стан. За ці 100 років, що минули, значно розширилися знання та розуміння патогенезу ЦД1, що відкриває перспективи для терапії, яка втручається в патогенез захворювання для запобігання, зворотного розвитку або затримки прогресування втрати β-клітин.

Паралельно значно розширилися знання та розуміння патогенезу ЦД1, що відкриває перспективи для терапії, яка втручається в патогенез захворювання для запобігання, реверсу або затримки прогресування втрати β-клітин. Нині досягнення в патофізіології та лікуванні ЦД1 здійснили революцію в клінічній діабетології. Глибоке знання патогенезу ЦД1 має вирішальне значення для розуміння того, як потенційні терапевтичні превентивні заходи можуть заблокувати розвиток ЦД1 [1].

Глибоке знання патогенезу ЦД1 має вирішальне значення розуміння того, як прецизійна медицина може застосовуватися за ЦД1. Етіологічна основа інсулінодефіцитного типу захворювання не була ідентифікована як автоімунна за походженням до того часу, коли Willy Gepts повідомив про наявність імунологічних інфільтратів у підшлунковій залозі у вперше діагностованих дітей із ЦД, що було підкріплено ідентифікацією автоантитіл до острівцевих клітин Gian Franco Bottazzo в 1974 році. Імунологічні інфільтрати, ідентифіковані Willy Gepts у 1965 році в підшлунковій залозі в дітей із вперше діагностованим ЦД були визнані як патогномічні гістологічні ознаки захворювання та як етіологічна основа інсулінодефіцитного типу захворювання, яка є автоімунною за своїм походженням [1-3].

Ці відкриття лягли в основу сучасного розуміння патофізіології ЦД1. Наукова спільнота швидко прийняла цей зсув парадигми, що призвело до величезного прогресу в розумінні етіології ЦД1 протягом кількох років. Дослідження близнюків у дітей та молодих людей наприкінці 1960-х та на початку 1970-х років показали близько 50% конкордантності ЦД в монозиготних парах (імовірно ЦД1) порівняно з >90% конкордантністю ЦД в тих, у кого діагностовано в старшому віці [4-6].

Фундаментальні дослідження

На додаток до цих знахідок описи критичної ролі генів HLA-презентації антигену в умовах трансплантації призвели до асоціації цих генів з автоімунними захворюваннями [7]. Ідентифікація асоціацій HLA в поєднанні з відкриттям автоантитіл острівцевих клітин встановила, що ці гени передають тенденцію до розвитку ЦД1, але не саме захворювання [7]. Ці висновки були узагальнені G. Eisenbarth у 1986 році в широко поширеній моделі G. Eisenbarth, яка окреслила, що генетично схильні особи стикаються з гіпотетичною тригерною подією, яка починає процес автоімунного поступального руйнування β -клітин, що призводить до дефіциту інсуліну [8].

Сьогодні ЦД1 є однією із найгостріших медико-соціальних проблем, що належить до першочергових пріоритетів національних програм охорони здоров'я практично всіх країн світу. Актуальність проблеми зумовлена прогресивною драматичною поширеністю захворюваності на ЦД, що має характер пандемії. Глобальна кількість хворих на ЦД у 2022 році у світі, згідно з даними IDF, досягла понад 450 млн випадків, а за прогнозом вона може збільшитися до 643 млн у 2030 р. та до 783 млн у 2045 р. Хоч кількість хворих на ЦД становить до 10% від загальної кількості хворих, тенденція до різкого зростання частоти захворюваності на ЦД1, особливо в дитячому віці, невинно прогресує. Статистичні дослідження, які були виконані останніми роками в різних країнах, свідчать про збільшення захворюваності на ЦД1 серед дітей та підлітків [9-18].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, виконаними за Програмою EURODIAB (The EURODIAB Prospective Complications Study), в якій брали участь 23 наукові центри з 19 країн Європи, вірогідно було встановлено, що останні два десятиріччя захворюваність на ЦД1 серед дітей Європи віком до 15 років щорічно зростає в середньому на 3,5% [19]. Останні десятиріччя подібне збільшення частоти захворюваності на ЦД1 майже у 2 рази спостерігається серед дітей віком від 0 до 14 років також у США, де кількість хворих на ЦД1 досягла 1%, тобто 1/300 всієї загальної популяції дітей країни та 1/20 таких, що мають родичів, хворих на ЦД1 1 лінії, (батьки, матері, сибси) та в половини однойцевих близнюків [20, 21].

Кількість хворих на ЦД в Україні також прогресивно зростає. У 2020 році, порівняно з 2000 роком, захворюваність на ЦД, згідно з офіційними даними, зросла у 2 рази, тобто від 131,6 на 100 тис. населення до 272,0 на 100 тис. населення, та складає наразі 1 млн 380 тисяч. Серед них ЦД1 складає близько 8% від усіх хворих, тобто кількість хворих на ЦД1 в Україні складає приблизно 109 тисяч. Водночас серед дітей віком до 14 років захворюваність на ЦД1 зросла від 9,3 на 100 тис, у 2002 р. до 16,4 на 100 тис дитячого населення у 2020 році. У 2020 році зареєстровано 9387 нових випадків захворювання на ЦД1 у дітей віком від 0 до 14 років [22].

Різне підвищення захворюваності на ЦД1 та його тяжкі макро- та мікросудинні ускладнення (діабетичні ретинопатії, нефропатії, нейропатії) як результат значних імунних і метаболічних порушень, призводить до величезних соціальних проблем, у зв'язку з інвалідизацією великої кількості людей молодого та працездатного віку й значного збільшення смертності. У зв'язку з цим, суспільство несе колосальні витрати на лікування ЦД1 та його тяжких ускладнень [23-25]. Так, у 2012 р. тільки на забезпечення хворих інсуліном та іншими цукрознижувальними препаратами у світі було витрачено 48 млрд доларів, а у 2022 р. ця цифра збільшилась майже утричі [12].

Попри поширеність на нашій планеті епідемії ЦД, яка супроводжується тяжкими соціальними наслідками, природа цього захворювання залишається недостатньо вивченою і наше уявлення про неї знаходиться переважно на рівні гіпотез. У зв'язку з цим одним із найактуальніших питань сьогодення як у галузі ендокринології, так і всієї медицини, залишається вивчення етіопатогенезу ЦД, без чого неможлива розробка науково обґрунтованих методів його профілактики та лікування, а також вдосконалення методів імунної інтервенційної терапії цього захворювання. Це також гальмує розробку вірогідних методів передбачення та профілактики можливості розвитку ЦД ще в практично «здорових» людей.

Як відомо, наразі найпоширенішою є гіпотеза вперше запропонована відомим американським вченим G. Eisenbarth у 1986 році, що ЦД1 є автоімунним захворюванням, при якому в результаті взаємодії генетичної схильності

та чинників довкілля відбувається поступова селективна імунозумовлена деструкція панкреатичних β -клітин антигенпрезентуючими Т-лімфоцитами, що призводить до зменшення їхньої маси та зниження продукції інсуліну аж до повного припинення його надходження в циркуляцію [26-30].

Модель G. Eisenbarth продовжує інформувати про стратегії профілактики захворювань, а останнім часом і про підходи до точної медицини. Модель була оновлена R.A. Insel та його колегами у 2015 році [31] на основі знакового метааналізу кількох когорт, який показав, що >80% дітей, в яких виробляються два або більше острівцевих автоантитіл, прогресують до ЦД1 до року [32]. Острівцеві автоантитіла можуть допомогти в класифікації, і нещодавні рекомендації Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) рекомендують тестування острівцевих автоантитіл під час діагностики в усіх дорослих із клінічною підозрою на ЦД1 [33].

Нещодавно також було показано, що оцінки генетичного ризику ЦД1 допомагають розрізнити ЦД1, цукровий діабет 2-го типу та інші форми ЦД в дослідницьких умовах [34, 35]. Нещодавня робота показала, що ці клінічні ознаки та біомаркери найбільше відрізняють тип ЦД, коли їх об'єднати та змодельовати як безперервні змінні в діагностичних моделях [33-37].

Зараз визнано, що існують три чіткі стадії ЦД1, які передують клінічній діагностиці: стадія 1 – коли острівцевий автоімунний стан вимірюється за наявністю кількох автоантитіл; стадія 2 – коли спостерігається вимірна дисглікемія; і стадія 3 – коли порушення рівня глюкози відповідають критеріям клінічної діагностики ЦД. На кожному з цих трьох етапів з'явилося розширення дедалі точніших підходів, що охоплюють прогнозування, профілактику, діагностику та лікування ЦД1.

Індивідуалізоване прогнозування дає можливість ранньої діагностики та профілактики прогресування ЦД 2 стадії, а для тих, у кого встановлено ЦД 3 стадії, існує безліч підходів, які можна адаптувати для оптимізації догляду за людиною, із багатьма точнішими підходами,

методами та лікуванням на горизонті. Специфічні автоантитіла до острівців є більш специфічним показником розвитку автоімунітету, а наявність острівцевих автоантитіл є основою нещодавно переглянutoї парадигми визначення стадії ЦД1 [24].

Комбінований аналіз великих скринінгових досліджень може дозволити цілеспрямоване вимірювання острівцевих автоантитіл у ключові моменти часу в дитинстві, щоб забезпечити максимальну чутливість і специфічність для виявлення майбутніх випадків ЦД1, можливо, шляхом інтеграції скринінгу з іншими відвідуваннями лікаря в ранньому віці [38, 39].

Основні біомаркери, які зараз використовуються для прогнозування майбутнього розвитку ЦД1, включають генетику, кількість, типи та титри автоантитіл і вік, в якому вони з'являються, дисглікемію та рівні С-пептиду. Ці маркери можна використовувати окремо, але вони забезпечують більшу прогностичну силу, якщо використовувати їх у комбінації [40].

У майбутньому зростальна доступність генетичної інформації в поєднанні з доведеною здатністю скринінгу автоантитіл для виявлення ЦД1 на ранній стадії може призвести до ери точного прогнозування, коли ми зможемо передбачити ЦД1 та перехопити до і запобігти або відстрочити початок хвороби. Існує чітке вікно для запобігання початку ЦД1 на 2 стадії, коли очевидні сероконверсія та дисглікемія, але в іншому пацієнти безсимптомні. Застосування терапії в межах профілактичного вікна може забезпечити довгострокову профілактику подальшої втрати маси та функції β -клітин, змінюючи типову траєкторію зниження маси та функції β -клітин, що призводить до розвитку ЦД1 [41].

Визначення етіопатогенезу ЦД1 як складного автоімунного захворювання, як це підсумовано моделлю G. Eisenbarth майже 40 років тому, відкрило можливість кращого прогнозування, діагностики та, потенційно в майбутньому, профілактики ЦД1.

Прошло вже майже 30 років від того часу, коли G. Eisenbarth вперше запропонував свою модель патогенезу ЦД1 в людини [8]. За цей час, особливо впродовж останнього десятиріччя, було опубліковано низку нових оригінальних досліджень патогенезу ЦД1 в людини, що

Фундаментальні дослідження

дозволило внести значні зміни та корекцію в цю модель [29, 42-44]. Так, було встановлено, що розвиток ЦД1 супроводжується інфільтрацією підшлункової залози як клітинами адаптивного імунітету, (CD4⁺-, CD8⁺T-клітини), так і клітинами природного імунітету (моніцитами/макрофагами, дендритними клітинами та особливо нейтрофілами). Причому запальний процес виявляється не тільки в ендокринних острівцях Лангерганса (ОЛ), але й в екзокринній частині панкреатичної залози. Була також зруйнована теперішня догма, що при тривалому перебігу ЦД1 в людини всі β-клітини в підшлунковій залозі пацієнтів остаточно загублені. Проте при гістологічних дослідженнях підшлункової залози пацієнтів, які хворіють майже 50 років, були виявлені резидуальні β-клітини, навіть здатні секретувати інсулін, що має дуже велике значення для вибору імунної терапії в цей період розвитку захворювання [43, 45, 46].

ЦД1 в людини може виникнути в будь-якому віці, але найбільша ймовірність його розвитку спостерігається в пацієнтів до 30 років, головним чином у дітей та підлітків віком до 15 років. Багаторічне проспективне вивчення цієї проблеми на величезному клінічному матеріалі показало, що пік сероконверсії та експресії автоантитіл до ОЛ та виникнення ЦД1 найчастіше спостерігається в молодшому дитячому віці та в пубертаті [47-49].

Однак етіологія ЦД1 в людини, попри велику кількість публікацій, залишається нез'ясованою. Більшість авторів [50-52] висловлюють думку про поліетіологічну природу цього захворювання, тобто, що тригерами апоптозу β-клітини, крім генетичної схильності, можуть бути різні чинники довкілля. У генетично схильної людини раптовий тригер призводить до дисфункції β-клітин або аномальної активації імунної системи. Зрештою це призводить до руйнування β-клітин. Дисфункція β-клітин також може викликати (здорову) імунну відповідь для очищення дисфункціональних β-клітин. Подібним чином руйнування β-клітин імунною системою спричинить стрес для інших β-клітин, що призведе до подальшого апоптозу β-клітин [53].

У генетично схильної особи невизначені фактори провокують розвиток ЦД1 через індукцію β-клітинного стресу, що призводить до

компенсаторних реакцій, які зрештою є шкідливими для β-клітин, і через активацію відповідних імунних реакцій на β-клітини (стадія 0). Підшлункові β-клітини руйнуються, порочне коло розвивається в результаті вивільнення (нео)антигенів і цитокінів/хемокінів (стадії 1-2), що посилює автоімунні відповіді та сприяє (повному) руйнуванню функціональних β-клітин підшлункової залози (стадія 3). Постійна взаємодія між β-клітинами та імунною системою може відрізнятись в окремих осіб із групи ризику, що призводить до гетерогенності захворювання [54].

Останніми роками особлива увага в етіології ЦД1 надається вірусам і «кишковій мікробіоті». Під терміном «кишкова мікробіота» розуміють комплекс мікробної асоціації в організмі, що здатний впливати на здоров'я людини завдяки дії на живлення, попередження колонізації патогенами господаря, а також на розвиток і підтримку імунної системи [55-58].

У дослідженнях, що присвячені ролі довкілля (пренатального, перинатального й подальшого періодів) в етіології ЦД1 встановлено, що у виникненні ЦД1 потенційну роль можуть відігравати такі чинники, як стать батьків, маса тіла новонародженого (понад 4 кг), тяжкі пологи (кесарів розтин), постнатальний ріст, вірусні інфекції, кишкова мікробіота та токсини [59].

Велику роль у з'ясуванні патогенезу ЦД1 відіграло відкриття цитокінів та хемокінів — низькомолекулярних білкових і поліпептидних гормональних або гормоноподібних імуномодуляторів, які мають ключове значення в регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів, зокрема й у механізмах деструкції β-клітин та підтримці гомеостазу інсуліну в організмі [60-63].

Проте, багато чого в механізмах патогенезу ЦД1, особливо на самих ранніх етапах його розвитку, після дії тригерів довгий час залишалось у людини маловідомим. Це було зумовлено тим, що не існувало прижиттєвих, нетравматичних доступних методів виявлення автоімунного процесу в ОЛ ще здорової людини в прихований, латентний доклінічний період виникнення захворювання, який триває певний час — від кількох місяців до кількох років [64].

Револьюційним етапом у вивченні автоімунного процесу в підшлунковій залозі в

латентний, прихований період розвитку ЦД1 в людини стало нещодавнє відкриття методів прижиттєвого, нетравматичного визначення автоантитіл до антигенів ОЛ — ДААт (IAA, GADA, IA-2A та ZnT8), які мають високу чутливість і специфічність. Як відомо, до останнього часу автоімунний процес в ОЛ досліджували переважно на автопсії у хворих на ЦД. Завдяки відкриттю ДААт стало можливим як передбачення виникнення ЦД1 ще в здорових людей задовго до встановлення клінічно діагностованого ЦД1, так і вивчення імунних механізмів, що передують його виникненню [65, 66]. Антитіла до острівцевих автоантитіл розвиваються після ініціації острівцевого автоімунітету й використовуються як прогностичні та діагностичні маркери. Профілактика ЦД1 класифікується залежно від часу їх виникнення щодо клінічного дебюту ЦД1 на первинну профілактику (до розвитку автоімунітету до острівцевих автоантигенів), вторинну профілактику (після розвитку острівцевого автоімунітету) та третинну профілактику [67].

Поява стандартизованих методів визначення ДААт у людини стимулювала також створення тривалих багаторічних проспективних міжнародних і національних Програм із вивчення та можливого їхнього використання для діагностики в клінічній ендокринології. До них, у першу чергу, належать такі довгострокові масштабні авторитетні Програми, очолювані відомими вченими, що включають десятки тисяч обстежених, як міжнародні BABYDIAB, URUDIAB, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), The Antibody Standardization Program (DASP)), так і національні — у США (The Diabetes Autoimmunity in the Young Study (DAISY), The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)), Фінляндії (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention, DIPP), Швеції (All Babies of Southeast Sweden, ABIS), Бельгії (Background diabetic retinopathy, BDR), Італії (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes, NIRAD) та інших країнах світу. Завдання цих Програм полягає також у виявленні частоти ДААт-позитивних осіб серед населення різних країн, національностей, етнічних і вікових груп, а також відсоток та час виникнення й конверсії ДААт

в осіб з уже клінічно діагностованим ЦД1. Виконання таких довгострокових проспективних міжнародних Програм показало, що в дітей із генетичним ризиком позитивних за наявності ДААт (IAA, GADA, IA-2A та ZnT8) клінічно діагностований ЦД1 розвивається майже в 90% випадків [38, 68-70].

До недавнього часу такої Програми в Україні не існувало. У 1998 році в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» була створена Програма «Імунітет в доклінічну стадію розвитку ЦД1» [71]. Згідно з планом цієї Програми проводиться багаторічне проспективне визначення кількості осіб, позитивних до ДААт, серед нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД1 в низці регіонів нашої країни, а також дослідження уродженого та адаптивного імунітету в прихований період, який передуює клінічній маніфестації захворювання, тобто одержання інформації про найбільш ранній етап ЦД1 в людини.

Основною метою Програми стало:

1. За допомогою використання стандартизованих методів визначення різних видів ДААт (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8) встановити кількість позитивних щодо ДААт нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю до ЦД1 в Україні та відсоток тих із них, у яких у майбутньому відбудеться клінічний дебют захворювання. У зв'язку з цим одночасно підтвердити або спростувати можливість використання тесту на визначення ДААт як вірогідного методу найбільш раннього передбачення виникнення ЦД1 ще в здорових дітей та можливість його використання в клінічній діабетології нашої країни.
2. Вивчити стан уродженого та адаптивного імунітету організму в латентний, прихований період, який передуює клінічній маніфестації ЦД1, тобто одержання недоступної раніше інформації про найбільш ранній етап патогенезу цього захворювання в людини, що необхідно для розробки науково обґрунтованих методів профілактики та завчасного передбачення розвитку захворювання.

Згідно з цим, у звітний період було продовжено подальше виконання Програми, яке включало щорічне проспективне дослідження частоти зустрічаємості випадків

Фундаментальні дослідження

ДААт-позитивних дітей та підлітків (віком від 7 до 15 років) серед населення України з обтяженою спадковістю, які вже внесені до реєстру та контрольної групи дітей. Одночасно з цим, у частини таких дітей було визначено низку показників імунітету в доклінічний період, який передуює виникненню ЦД1 в майбутньому.

Результати власних досліджень

Науково-дослідна робота «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» є проспективним довгостроковим клініко-імунологічним дослідженням.

Створено Реєстр ДААт-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1. Мета роботи — аналіз проспективних клініко-імунологічних показників у дітей, позитивних за наявності ДААт+ із доклінічним періодом розвитку ЦД1 до 10 років (14 дітей) та в дітей із прогнозованим дебютом ЦД (13 дітей) із пероральним прийманням вітаміну D₃ порівняно з аналогічними групами дітей без приймання вітаміну D₃. Було продовжено подальше вивчення продукції ДААт, а саме GADA, автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази (IA-2A) і автоантитіл до транспортера цинку як нового, інформативнішого маркера фінальної стадії деструкції β-клітин.

На ранній стадії розвитку ЦД1 відмічалось лише підвищення титрів GADA та IA-2A, антитіла до транспортера цинку не визначалися. На пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 рівень антитіл до транспортера цинку був підвищений лише в дітей молодшого віку — 21,04 Од/мл. У дітей же старшого віку в цей хронологічний період розвитку ЦД1 превалювали антитіла до тирозинфосфатази, які домінували й у подальші хронологічні періоди розвитку ЦД1. У групі дітей із дебютом підвищення титрів зберігало аналогічну тенденцію за віковими групами: до 10-річного віку домінували автоантитіла до транспортера цинку, після 10 років — автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази, що дозволило внести корективи в алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 більше ніж 5 років як для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації поєднано підвищених титрів IA-2A і GADA на різних

етапах розвитку ЦД1, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл, який визначався в групі дітей молодшого віку до 10 років, і вищий його титр предиктує вкрай лабільний та агресивний перебіг ЦД [72].

Таким чином, отримані нами дані надають нові можливості для гальмування прогресії ЦД1, відкриваючи терапевтичне вікно застосування різних видів імуномодуляторів, зокрема вітаміну D₃, у ДААт+ дітей на ранній стадії з доклінічним періодом розвитку ЦД1 понад 5 років, на стадії, коли ще не існують постпрандіальна та препрандіальна дисглікемії й секреція С-пептиду як базального, так і стимульованого перебуває в межах норми.

Було продовжено дослідження про- та протизапальних цитокінів IL-1β, IL-4, IL-6, IFNγ, фактор некрозу пухлин α, IL-8, IL-10 та цитокіну IL-17 у кореляції з предикторними значеннями підвищених титрів автоантитіл IA-2A, GADA та ZnT8 у ДААт+ дітей із тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД1, понад 5 років та в дітей із дебютом ЦД1. Було також уточнено раніше отримані нові дані про вміст IL-17 та IL-6, що дозволить глибше вивчити роль цих прозапальних цитокінів у патогенезі як доклінічних, так і подальших клінічних стадій ЦД1 [73].

Було розгорнуто розпочаті раніше пілотні дослідження впливу вітаміну D₃ як ефективного імуномодулятора на значення титрів ДААт та рівні цитокінів, а також як можливого патогенетичного протекторного фактора щодо ризику розвитку ЦД1 у групах ДААт+ дітей із тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД1 понад 5 років. Також було продовжено нещодавно ініційоване дослідження впливу вітаміну D₃ на імунофенотип лімфоцитів у різні хронологічні періоди еволюції захворювання, що співзвучно з останніми даними дослідження із застосування вітаміну D₃ у пацієнтів із ЦД1, в якому були встановлені ефекти: підвищення рівня Treg-клітин, зниження рівня автоантитіл GADA, глікованого гемоглобіну та уповільнення зменшення С-пептиду [74, 75].

Продовжено дослідження впливу вітаміну D₃ на вуглеводний обмін та С-пептид. Згідно з рекомендаціями ADA 2022 року, було застосовано перорально вітамін D₃ в добовій дозі 1000 МО/добу на ранній стадії та 2000 МО/

добу — на пізній стадії та в дебюті ЦД1, що відповідає терапевтичній тактиці щодо корекції недостатності та дефіциту вітаміну D₃. У групах дітей на ранніх доклінічних стадіях було виявлено відносну недостатність вітаміну D₃, у групах дітей на прогнозованих пізніх доклінічних стадіях ЦД1 та в групах дітей із дебютом із різною тривалістю доклінічного періоду розвитку захворювання — дефіцит вітаміну D₃. Через шість місяців застосування вітаміну D₃, рівні 25-гідроксихолекальциферолу в крові пацієнтів були нормалізовані. Вірогідне зниження підвищених титрів IA-2A, GADA та ZnT8 через 6 місяців після перорального застосування вітаміну D₃ спостерігалось в групі ДААт+ дітей на пізній стадії з предиктованим дебютом понад 5 років — зазначалося вірогідне зниження рівнів IA-2A, GADA та ZnT8 щодо групи ДААт+ дітей без приймання вітаміну D₃. Виявлений ефект зниження титрів спостерігався і в групі ДААт+ дітей із прогнозованим дебютом ЦД1, що співзвучно з даними останніх закордонних публікацій. Таким чином, виявлений нами вплив перорального використання вітаміну D₃ на рівень титрів ДААт дозволяє застосовувати вітамін D₃ на всіх етапах доклінічної еволюції захворювання з метою можливого запобігання дебюту ЦД1.

При аналізі впливу застосування вітаміну D₃ у дозі 1000 Од/добу на прогнозовано ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 та в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у ДААт+ пацієнтів у преклінічному періоді, відзначалося зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α , IL-17, IL-6 та підвищення рівня протекторного цитокіну IL-10, а також підвищення абсолютної кількості CD3, CD4+, CD56+ щодо групи ДААт+ дітей без приймання холекальциферолу з аналогічними групами ДАА дітей із дебютом ЦД1 та здоровими дітьми. Дані виконаних нами досліджень підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії та можливої превенції розвитку ЦД1 шляхом застосування вітаміну D₃ на етапах розвитку ЦД1 і, очевидно, можуть слугувати патогенетично-протекторним терапевтичним фактором щодо подальшого формування захворювання та створення алгоритмів для curaції пацієнтів на різних стадіях прогресії ЦД1.

Продовжено було нещодавно ініційоване дослідження впливу вітаміну D₃ на імунофенотип лімфоцитів у різні хронологічні періоди еволюції захворювання. Пролонговані були дослідження впливу вітаміну D₃ на вуглеводний обмін та інсулінсекреторну функцію β -клітин. Як клінічні критерії були використані С-пептид, базальна та постпрандіальна глікемія у 2-годинному тесті з навантаженням глюкозою для ідентифікації виду дисглікемії, а також глікозилований гемоглобін. Згідно з рекомендаціями ADA 2022 року використовували перорально вітамін D₃ в добовій дозі 1000 Од/добу на ранній стадії та 2000 Од/добу на пізній стадії та в дебюті ЦД1, що відповідає терапевтичній тактиці щодо корекції недостатності та дефіциту вітаміну D₃. Виконані дослідження підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії та можливій превенції розвитку ЦД1.

Було продовжено дослідження протизапального та імуномодулюючого ефекту терапії метформіном у хворих на ЦД 2-го типу з різною масою тіла, а також поглиблене дослідження імунологічного фенотипу, рівня цитокінів у кореляції з метаболічними показниками та індексом маси тіла (ІМТ). У попередніх дослідженнях було показано, що через 3 місяці після застосування метформіну в більшості хворих на ЦД2 відбувається зниження лейкоцитів, індексу запалення співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів (СНЛ), абсолютної кількості моноцитів та CD4+Т-клітин, особливо в пацієнтів з ІМТ вищим ніж 30 кг/м². Одночасно спостерігається виражене зниження рівня прозапальних цитокінів та особливо IL-1 β та фактора некрозу пухлин α , що корелювало з вірогідним зниженням рівня глікозилизованого гемоглобіну [73]. Таким чином, дослідження підтверджують гіпотезу, що ефект метформіну при ЦД2 полягає в його імуномовленій протизапальній дії.

Згідно з сучасними уявленнями, ЦД2 є хронічним низькоградієнтним запаленням. Майже у 80% хворих на ЦД2 супроводжується ожирінням. Однак такі важливі біомаркери запалення як лейкоцитарний склад крові та індекс запалення СНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ступенем ожиріння залишаються маловивченими.

Фундаментальні дослідження

Обстежено 108 хворих із вперше виявленим ЦД2 та 72 нормоглікемічних осіб із різним ІМТ. Встановлено, що для хворих на ЦД2 характерне вірогідне збільшення загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості нейтрофілів і моноцитів, а також індексу СНЛ. При поділі загальної групи хворих на ЦД2 на чотири підгрупи залежно від величини ІМТ було виявлено, що лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та індекс СНЛ у хворих на ЦД2 корелював з величиною ІМТ. При ІМТ $\leq 25,5$ кг/м² кількість лейкоцитів у хворих на ЦД2 порівняно з такими в здорових осіб була вірогідно підвищена на 11,5%, нейтрофілів на 20,7%, моноцитів на 11,1% та індексу ГНЛ на 19,4%. При ІМТ 25,9 – 29,9 кг/м² кількість лейкоцитів була підвищена на 19,2%, нейтрофілів на 27,6%, моноцитів на 38,8% та індексу СНЛ на 29,7%. При ІМТ 30,0-34,9 кг/м² кількість лейкоцитів була підвищеною на 48,1%, нейтрофілів – на 58,6%, моноцитів – на 105% та індексу ГНЛ – на 32,6%, а при ІМТ >35 кг/м² лейкоцити збільшилися на 67,3%, нейтрофіли – на 93%, моноцити – на 97% та індекс СНЛ – на 54,9%. У здорових осіб спостерігали подібні зміни величини лейкоцитарного складу в залежності від ІМТ, але менш виражені.

Таким чином, було встановлено, що рівень лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу та індексу СНЛ у хворих на ЦД2 багато в чому залежить від величини їх маси тіла. При ожирінні відбувається посилення запального процесу шляхом підсумовування факторів, специфічних для патогенезу ЦД2 та надмірної маси тіла, що необхідно враховувати при виборі терапії у хворих на ЦД2, ускладненим ожирінням [76, 77].

Висновки

1. Виконані дослідження підтверджують попередні наші дані про високу діагностичну цінність панкреатичних ДААт для передбачення ризику виникнення ЦД1 в людини.
2. Проспективними спостереженнями при виконанні Програми встановлено, що з 48,0% ДААт+ нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю в 53,5% із них у терміни від 6 місяців до 20 років ($30,9 \pm 3,2$) місяців розвивається ЦД1, тоді як у ДААт дітей ЦД1 маніфестує лише в 0,8% дітей, що співзвучно з даними міжнародних багаточентрових Програм.
3. Одночасне визначення двох видів ДААт (GADA і ІА-2А) є надійним предиктором передбачення розвитку ЦД1 ще в практично здорових дітей і може бути рекомендовано для широкого застосування в нашій країні.
4. Максимальна сероконверсія титрів ІА-2А і GADA протягом перших 3 років доклінічної стадії ЦД1 у ДААт+ дітей дозволяє досить точно прогнозувати швидкість дебюту ЦД1 та тяжкість його перебігу.
5. В осіб із прискороною клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку цього захворювання менш як 3 роки виявляється більш значуще підвищення титрів ІА-2А і GADA як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1, порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів із тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 до 5 років та в пацієнтів із вперше виявленим ЦД1, у яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад 5 років.
6. Визначено вірогідне превалювання підвищення титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл ІА-2А і GADA на різних стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання до 5 років.
7. Визначено вірогідне превалювання підвищення титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл ІА-2А і GADA на пізній стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання від 5 до 10 років. Проте на ранній стадії розвитку ЦД1 відзначалось лише підвищення титрів GADA та ІА-2А, антитіла до транспортера цинку не визначалися, що розширює алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 та відкриває нові можливості для застосування імуномодуляторів, зокрема вітаміну D₃.
8. На пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання від 5 до 10 років рівень антитіл до транспортера цинку був підвищеним лише в дітей молодшого віку – 21,04 Од/мл. У дітей же старшого віку в цей хронологічний період розвитку ЦД1 превалювали

антитіла до тирозинфосфатази, які домінували й у подальші хронологічні періоди розвитку ЦД1. У групі дітей із дебютом підвищення титрів зберігало аналогічну тенденцію за віковими групами: до 10-річного віку домінували автоантитіла до транспортера цинку, після 10 років – автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази, що дозволило внести корективи до алгоритму доклінічної діагностики ЦД1 для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації поєднано підвищених титрів IA-2A і GADA на різних етапах розвитку ЦД1, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл, який визначався в групі дітей молодшого віку до 10 років і вищий його титр предиктує вкрай лабільний та агресивний перебіг ЦД.

9. При аналізі часу маніфестації ЦД1 в пацієнтів із наявністю підвищених титрів ДААт встановлено, що в 44,69% із них клінічний дебют ЦД1 відбувся протягом 3 років із моменту першого визначення підвищених титрів ДААт, у 24,58% виникнення захворювання було діагностовано в терміни від 3 до 5 років після включення пацієнтів у групу ДААт+ дітей, у 16,20% вперше виявлений ЦД1 діагностували через 5 років після первинної детекції одночасно підвищених титрів двох із трьох видів досліджуваних ДААт у крові пацієнтів та в 14,55% дітей ЦД1 дебютував через 10 років після встановлення ДААт-позитивного статусу.
10. У латентний період розвитку ЦД1 в ДААт+ дітей спостерігається підвищення рівня абсолютної кількості моноцитів, зниження абсолютної кількості лімфоцитів внаслідок зменшення абсолютного числа CD3+T-, CD4+T-, CD8+T-лімфоцитів та CD56+/VGL-клітин, а також підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 та зниження рівня антизапального протидіабетичного цитокіну адипонектину.
11. Ранній доклінічний період розвитку ЦД1 в дітей із наявністю підвищених титрів ДААт характеризувався наявністю дисглікемії у вигляді підвищеної глікемії через 2 години після виконання тесту толерантності до глюкози й нерізким зниженням секреції стимульованого С-пептиду. У пізньому доклінічному періоді в ДААт+ дітей додатково розвивалася дисглікемія у вигляді порушеної глікемії натще, а також спостерігалось зниження як базальної, так і стимульованої секреції С-пептиду, що свідчило про поступово наростаєльне зниження потенційних секреторних можливостей β-клітин ОЛ у доклінічний період розвитку ЦД1.
12. Встановлено протективний ефект вітаміну D₃ щодо ризику розвитку ЦД1: при аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на значення титрів ДААт у групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до 3 років відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 в ДААт+ дітей, було визначено вірогідне превалювання зниження рівнів ДААт. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 2000 Од/добу на значення титрів у групі ДААт+ дітей із вперше виявленим ЦД1, було визначено найбільше превалювання зниження титрів ДААт як тандемної комбінації IA-2A і GADA в ДААт+ пацієнтів із дебютом ЦД1 та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до 3 років. Також було визначено вірогідне превалювання зниження титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл IA-2A і GADA на цій же стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1.
13. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у групі ДААт+ дітей із різними прогнозованими тривалостями доклінічної стадії ЦД1 відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 в ДААт+ дітей, було визначено вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα та ІЛ-1β та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну ІЛ-10. Аналогічне вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα, ІЛ-1β,

Фундаментальні дослідження

IL-17 та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 відмічалось на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 в групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до 3 років. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 2000 Од/добу на титри цитокінів у групі ДААт+ дітей із вперше виявленим ЦД1, було визначено найбільше превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNF α та IL-1 β і значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 у ДААт+ пацієнтів із дебютом ЦД1 та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до 3 років. Як і в групі ДААт+ дітей із прогнозованою тривалістю доклінічного періоду розвитку ЦД1 до 3 років на пізній стадії відмічалось зниження рівня цитокінів IL-1 β більше ніж у 5 разів, а TNF α — у десятки разів відносно групи ДААт+ дітей перед прийманням вітаміну D₃ (p<0,05, p<0,001). Аналогічне вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNF α , IL-1 β , IL-17 та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 відмічалось на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 в групі ДААт+ дітей із прогнозованим дебютом ЦД1 до 3 років.

14. Виявлений ефект зниження титрів ДААт і рівнів прозапальних цитокінів TNF α та IL-1 β й значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 спостерігався і в інших групах ДААт+ дітей із клінічним дебютом ЦД1 з різними термінами тривалості доклінічних стадій розвитку ЦД1, що свідчить про патогенетичну роль холекальциферолу в процесах пригнічення автоімунної агресії та можливу участь у превенції розвитку ЦД1.
15. На основі виконаних клініко-фундаментальних досліджень, а саме, на підставі вивчення клініко-імунологічних аспектів патогенезу ЦД1, чинників природного та набутого імунітету, моніторингу процесів автоімунної деструкції інсулінпродукуючих β -клітин, проспективного стану гормональних, метаболічних показників, характеру вуглеводного обміну та встановленого протективного ефекту вітаміну D₃ щодо

ризиків розвитку ЦД1 було розроблено алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 і схему вживання вітаміну D₃ на різних стадіях прогресування захворювання та було теоретично узагальнено й надано розв'язання науково-практичної проблеми ендокринології — встановлення імунологічних механізмів розвитку ЦД1 на різних стадіях його формування в осіб молодого віку, зокрема в різні терміни після клінічного дебюту захворювання, а також удосконалені підходи до алгоритму доклінічної діагностики захворювання, що дозволить чіткіше окреслити групу маркерпозитивних дітей із обтяженою спадковістю та прогнозованим ризиком розвитку ЦД1, що, своєю чергою, дасть змогу рекомендувати нові схеми діагностики, профілактики та терапії як самого захворювання, так і його ускладнень.

Список використаної літератури

1. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021 Apr 15;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242.
2. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes.* 1965 Oct;14(10):619-33. doi: 10.2337/diab.14.10.619.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.* 1974 Nov 30;2(7892):1279-83. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90140-8.
4. Tattersall RB, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Lancet.* 1972 Nov 25;2(7787):1120-5. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92720-1.
5. Gottlieb MS, Root HF. Diabetes mellitus in twins. *Diabetes.* 1968 Nov;17(11):693-704. doi: 10.2337/diab.17.11.693.
6. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1154-1164. doi: 10.1038/s41591-021-01418-2.
7. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001 Feb;50(2):217-26. doi: 10.2337/diabetes.50.2.217.
8. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1360-8. doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
9. Тронько МД. Досягнення та перспективи розвитку сучасної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України). *Ендокринологія.* 2019; 23(1):5–15. (Tron'ko MD. Achievements and prospects of the development of modern endocrinology in Ukraine (to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine). *Endokrynolohiya.* 2019; 23(1):5–15. Ukrainian).
10. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. Diabetes. Immunity. Cytokines. 2015. Kyiv: Knyha-plyus. 485 p. Russian.
11. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
12. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

13. Vipin VP, Zaidi G, Watson K, G Colman P, Prakash S, Agrawal S, et al. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2021 Feb;22(1):47-51. doi: 10.1111/pedi.13066. Erratum in: *Pediatr Diabetes*. 2022 Jun;23(4):527.
14. Sandy JL, Besançon S, Sidibé AT, Minkailou M, Togo A, Ogle GD. Rapid increases in observed incidence and prevalence of type 1 diabetes in children and youth in Mali, 2007-2016. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun;22(4):545-51. doi: 10.1111/pedi.13191.
15. Chae HW, Seo GH, Song K, Choi HS, Suh J, Kwon A, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus among Korean children and adolescents between 2007 and 2017: An epidemiologic study based on a national database. *Diabetes Metab J*. 2020 Dec;44(6):866-74. doi: 10.4093/dmj.2020.0212.
16. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, Kapellen T, Menzel U, Kordonouri O, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes*. 2022 Dec;14(12):840-50. doi: 10.1111/1753-0407.13339.
17. Maffei C, Mancioffi V, Piona C, Avossa F, Fedeli U, Marigliano M. Type 1 diabetes prevalence and incidence rates in the pediatric population of Veneto Region (Italy) in 2015-2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Sep;179:109020. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109020.
18. Abela AG, Fava S. Why is the incidence of type 1 diabetes increasing? *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(8):e030521193110. doi: 10.2174/1573399817666210503133747.
19. Svensson J, Ibfelt EH, Carstensen B, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Age-period-cohort modelling of type 1 diabetes incidence rates among children included in the EURODIAB 25-year follow-up study. *Acta Diabetol*. 2022 Oct 7. doi: 10.1007/s00592-022-01977-x.
20. Shapiro MR, Thirawatananond P, Peters L, Sharp RC, Ogundare S, Posgai AL, et al. De-coding genetic risk variants in type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol*. 2021 May;99(5):496-508. doi: 10.1111/imcb.12438.
21. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021 Aug 24;326(8):717-27. doi: 10.1001/jama.2021.11165.
22. Зелінська НБ, Погадаєва НЛ, Лантух ЛО, Чорна НВ, Шульга НВ. Цукровий діабет 1 типу в дітей: сучасні рішення. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» 2020 березень;6 (475) (Zelins'ka NB, Pohadayeva NL, Lantukh LO, Chorna NV, Shul'ha NV. Type 1 diabetes in children: modern solutions. *Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya» 2020 March;6 (475). Ukrainian).*
23. Wong B, Deng Y, Rascati KL. Healthcare utilization, costs, and adverse events of real-time continuous glucose monitoring versus traditional blood glucose monitoring among US adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Nov;16(6):1393-400. doi: 10.1177/19322968211031519.
24. Perkins BA, Lovblom LE, Lanctôt SO, Lamb K, Cherney DZI. Discoveries from the study of longstanding type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1189-200. doi: 10.1007/s00125-021-05403-9.
25. Crossen S, Xing G, Hoch JS. Changing costs of type 1 diabetes care among US children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2020 Jun;21(4):644-8. doi: 10.1111/pedi.12996.
26. Fichna M, Żurawek M, Bogusz-Górna K, Małcki PP, Niechciał E, Sidoruk A, et al. STAT4 sequence variant and elevated gene expression are associated with type 1 diabetes in Polish children. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(1):22-8. doi: 10.5114/ceji.2019.92492.
27. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 2;11:248. doi: 10.3389/fendo.2020.00248.
28. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, Hagopian W, Vatish M, Bendor-Samuel O, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):506-10. doi: 10.1126/science.abi4742.
29. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):226-38. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
30. Vallianou NG, Stratigou T, Geladari E, Tessier CM, Mantzoros CS, Dalamaga M. Diabetes type 1: Can it be treated as an autoimmune disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):859-76. doi: 10.1007/s11154-021-09642-4.
31. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, 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):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
32. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
33. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609-2652. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3. Erratum in: *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):255.
34. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones 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.
35. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, De Franco E, Colclough K, Shepherd M, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: A novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):2094-2099. doi: 10.2337/db15-1690.
36. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015 Nov 2;5(11):e009088. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009088.
37. Lynam A, McDonald T, Hill A, Dennis J, Oram R, Pearson E, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. *BMJ Open*. 2019 Sep 26;9(9):e031586. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031586.
38. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG, Anand V, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):589-96. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
39. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dinstheimer D, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020 Jan 28;323(4):339-51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
40. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark E, Rewers MJ, She JX, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1247-1255. doi: 10.1038/s41591-020-0930-4.
41. Brawerman G, Thompson PJ. Beta cell therapies for preventing type 1 diabetes: From bench to bedside. *Biomolecules*. 2020 Dec 16;10(12):1681. doi: 10.3390/biom10121681.
42. Wong FS, Tree TI. Historical and new insights into pathogenesis of type 1 diabetes (2). *Clin Exp Immunol*. 2021 May;204(2):165-6. doi: 10.1111/cei.13597.
43. Martinov T, Fife BT. Type 1 diabetes pathogenesis and the role of inhibitory receptors in islet tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Feb;1461(1):73-103. doi: 10.1111/nyas.14106.
44. Taylor GS, Shaw A, Scragg JH, Smith K, Campbell MD, McDonald TJ, et al. Type 1 diabetes patients with different residual beta-cell function but similar age, HBA1c, and cardiorespiratory fitness have differing exercise-induced anagenic cell mobilisation. *Front Endocrinol*. 2022;797438. doi: 10.3389/fendo.2022.797438.
45. Richardson SJ, Pugliese A. 100 YEARS OF INSULIN: Pancreas pathology in type 1 diabetes: an evolving story. *J Endocrinol*. 2021 Dec 9;252(2):R41-R57. doi: 10.1530/JOE-21-0358.
46. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):150-61. doi: 10.1038/s41574-020-00443-4.
47. Vera F, Jofré P, Rodríguez D, Lagos R, Quiroga T, Grassi B, Pollak F. Marcadores inmunológicos de diabetes tipo 1: análisis de 4.164 perfiles en un centro de salud de Chile [Analysis of 4,164 type 1 diabetes antibody profiles in a Chilean health centre]. *Rev Med Chil*. 2021 Mar;149(3):330-8. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872021000300330.

Фундаментальні дослідження

48. Gu Y, Merriman C, Guo Z, Jia X, Wenzlau J, Li H, et al. Novel autoantibodies to the β -cell surface epitopes of ZnT8 in patients progressing to type-1 diabetes. *J Autoimmun.* 2021 Aug;122:102677. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102677.
49. Bauer W, Gyenesei A, Krętownski A. The multifactorial progression from the islet autoimmunity to type 1 diabetes in children. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 13;22(14):7493. doi: 10.3390/ijms22147493.
50. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care.* 2019 Feb;42(2):200-7. doi: 10.2337/dc18-1785.
51. de Boer P, Pirozzi NM, Wolters AHG, Kuipers J, Kusmartseva I, Atkinson MA, et al. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2020 May 18;11(1):2475. doi: 10.1038/s41467-020-16287-5.
52. So M, Speake C, Steck AK, Lundgren M, Colman PG, Palmer JP, et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: Beyond a simple count. *Endocr Rev.* 2021 Sep 28;42(5):584-604. doi: 10.1210/edrv/bnab013.
53. Mathieu C, Martens PJ. Arresting type 1 diabetes: are we there yet? Obstacles and opportunities. *Metab Target Organ Damage.* 2022;2:15. <http://dx.doi.org/10.20517/mtod.2022.16>.
54. Pieter-Jan Martens, Chantal Mathieu. Arresting or curing type 1 diabetes: An elusive goal, but closing the gap. *J Endocrinol.* 2021 May; 249(2):T1-T11. doi:10.1530/JOE-20-0552.
55. Pang H, Lin J, Luo S, Huang G, Li X, Xie Z, Zhou Z. The missing heritability in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Oct;24(10):1901-11. doi: 10.1111/dom.14777.
56. Deligne C, You S, Mallone R. Personalized Immunotherapies for Type 1 Diabetes: Who, What, When, and How? *J Pers Med.* 2022 Mar 29;12(4):542. doi: 10.3390/jpm12040542.
57. Elliott RB, Crossley JR, Berryman CC, James AG. Partial preservation of pancreatic beta-cell function in children with diabetes. *Lancet.* 1981 Jul 4;2(8236):1-4. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90249-x.
58. Silverstein J, Maclaren N, Riley W, Spillar R, Radjenovic D, Johnson S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988 Sep 8;319(10):599-604. doi: 10.1056/NEJM198809083191002.
59. Eisenbarth GS, Srikanta S, Jackson R, Rabinow S, Dolinar R, Aoki T, Morris MA. Anti-thymocyte globulin and prednisone immunotherapy of recent onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res.* 1985 Nov;2(6):271-6.
60. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, Carel JC, Frament N, Boitard C, et al. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes.* 1990 Oct;39(10):1264-72. doi: 10.2337/diab.39.10.1264.
61. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586.
62. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med.* 2018 Aug;24(8):1108-12. doi: 10.1038/s41591-018-0089-4.
63. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes.* 2012 Apr;61(4):848-56. doi: 10.2337/db11-0955.
64. Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, Tahrali I, Akdeniz N, Gelmez MY, Deniz G. The role of natural killer cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Feb 25;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
65. Van Aelst S, Gillard P, Weets I, Dillaerts D, Billen J, Mathieu C, Bossuyt X. Pancreas islet cell-specific antibody detection by ELISA. *J Appl Lab Med.* 2022 Jan 5;7(1):66-74. doi: 10.1093/jalm/jfab141.
66. Nieto J, Castillo B, Astudillo M, Tosur M, Balasubramanyam A, Pietropaolo M, Redondo MJ. Islet autoantibody types mark differential clinical characteristics at diagnosis of pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2021 Sep;22(6):882-8. doi: 10.1111/pedi.13238.
67. Kawasaki E. Combined intervention for the tertiary prevention of type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016 May;7(3):300-2. doi: 10.1111/jdi.12404.
68. Salami F, Tamura R, You L, Lernmark E, Larsson HE, Lundgren M, et al. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1586-93. doi: 10.1111/pedi.13413.
69. Toppari J, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):2066-73. doi: 10.2337/dc19-2547.
70. Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, Leete P, Wyatt RC, Russell LA, et al. Circulating C-peptide levels in living children and young people and pancreatic β -cell loss in pancreas donors across type 1 diabetes disease duration. *Diabetes.* 2022 Jul 1;71(7):1591-6. doi: 10.2337/db22-0097.
71. Тронько МД. Аналіз, пріоритети, шляхи вирішення Державної програми «Цукровий діабет» в Україні на 2009-2013 роки. *Ендокринологія.* 2010; 15 (додаток): 7. (Tron'ko MD. Analysis, priorities, solutions of the State Program «Diabetes» in Ukraine for 2009-2013. *Endokrynolohiya.* 2010; 15 (dodatok): 7).
72. Тронько МД, Маньковський БМ, Попова ВВ, Зак КП. Концентрація діабетасоційованих автоантитіл до острівцевих автоантителів (IA-2A, GADA, IAA), рівні базальної й постпрандіальної глікемії та секреторний стан базального й стимульованого С-пептиду в доклінічному періоді розвитку ЦД 1 типу в дітей та підлітків як імунологічні, метаболічні та гормональні предиктори клінічного дебюту захворювання. *Журнал НАМН України.* 2019;25(3):285-95 (Tron'ko MD, Man'kov's'kyu BM, Popova VV, Zak KP. The concentration of diabetes-associated autoantibodies to islet autoantigens (IA-2A, GADA, IAA), the levels of basal and postprandial glycemia, and the secretory state of basal and stimulated C-peptide in the preclinical period of the development of type 1 diabetes in children and adolescents as immunological, metabolic, and hormonal predictors of clinical debut disease. *Zhurnal NAMN Ukrainy.* 2019;25(3):285-95. Ukrainian).
73. Zak KP, Furmanova OV, Popova VV, Sayenko YaA. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-17A and TNF α in the blood of patients with type 2 diabetes after therapy with metformin. *Ukr Biochem J.* 2020 Nov-Dec; 92(6): 105-12. <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.105>.
74. Фурманова ОВ, Куліковська АВ, Попова ВВ, Зак КП, Тронько МД. Імунофенотип лімфоцитів крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2021; 17 (2), 108-15 (Furmanova OV, Kulikov's'ka AV, Popova VV, Zak KP, Tron'ko MD. Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes with normal body weight and obesity. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2021; 17 (2), 108-15. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564.
75. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185.
76. Furmanova OV, Zak KP, Popova VV, Tron'ko ND. Leukocyte composition and index of the ratio of neutrophils and lymphocytes in the blood in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the amount of overweight/obesity. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2020;16(7):526-33. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006.
77. Zak KP, Popova VV, Orlenko VL, Furmanova OV, Tron'ko ND. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the amount of overweight/obesity (analysis of literature and own research). *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2021;17(7):534-51. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969.

Список скорочень

ДААг — діабетасоційовані автоантитіла

ІМТ — індекс маси тіла

ОЛ — острівці Лангерганса

CHЛ — співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

GADA — автоантитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти

IAA — автоантитіла до інсуліну

IA-2A — автоантитіла до антигену острівців-2

ZnT8 — транспортер цинку T-8

The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes

V.V. Popova, N.V. Het'man, Ya.I. Labanets,

H.V. Kulikov's'ka, O.V. Furmanova, K.P. Zak

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The article summarizes and analyzes the material on prospective long-term clinical and immunological studies. The Register of DAA-positive children with the predicted development of type 1 diabetes has been created. Numerous clinical studies to date have established that vitamin D₃ is actively involved in modulating the functions of the immune system in the development of type 1 diabetes (T1D). However, the mechanism of this action is not yet fully understood. **The aim** — to identify the immunological mechanisms of T1D pathogenesis, starting from the latent pre-clinical period and at subsequent stages of the disease course, using immunological markers that predict the development of T1D, which include diabetes associated autoantibodies (DAA) to the islets of Langerhans (IAA, GADA, ZnT8), and as well as the analysis of prospective clinical and immunological data in children positive for DAA presence with preclinical period of T1D development and in children with a predicted onset of diabetes with oral intake of vitamin D₃ compared to similar groups of children without vitamin D₃. **Material and methods:** general clinical, laboratory, statistical, studies of the production of diabetes-associated autoantibodies, blood leukocyte composition, lymphocyte immunophenotype and cytokines in peripheral blood. Object of study: the state of immunity in children in the preclinical and clinical periods of the development of T1D with different predicted terms of the onset of the disease. **Results.** The performed studies are a continuation of the long-term prospective Program «Immunity in the preclinical period of T1D development», on the basis of which the Register of marker-positive children with predicted development of T1D was created. As a result of the studies, it was found that in 179 (53.5%) out of 334 (48.0%) DAA-positive normoglycemic children, T1D debuted within 20 years of observation. It has been established that in individuals with the earliest clinical manifestation of T1D and the duration of the preclinical stage of the development of the disease for less than 3 years, the prevalence of elevated titers of IA-2A, GADA and ZnT8 both at the early and final stages of the pre-clinical period of T1D development is revealed compared to simi-

lar indicators in patients with the duration of the preclinical stage of disease from 3 years to 5 years and in patients with newly diagnosed T1D, in whom the latent stage of the disease development lasted more than 5 years. The study of adapted and innate immunity at the latent stage of preclinical development of T1D was continued. An algorithm for preclinical diagnosis and development of T1D in healthy normoglycemic children has been introduced into the clinic by determining various types of DAA (GADA, IA-2A and ZnT8). In clinical studies, it has been established that vitamin D₃ is actively involved in modulating the functions of the immune system in the development of T1D and has a protective effect on the risk of its developing. The influence of vitamin D₃ consumption at a dose of 1000 IU/day at the predicted early preclinical stages of T1D development and at a dose of 2000 IU/day at the late stages of the preclinical period of T1D formation on the titers and cytokine levels in the DAA+ group of children was analyzed in accordance with the combined algorithm for predicting the timing of the T1D debut in DAA+ children. It has been established that the inhibition of autoimmune aggression by the use of vitamin D₃ at the stages of development of T1D can serve as a pathogenetic and protective therapeutic factor in the further development of the disease.

Keywords: type 1 diabetes, prediabetes, immunity, blood leukocyte composition, diabetes-associated autoantibodies, cytokines, vitamin D₃.

Для цитування: Попова ВВ, Гетьман НВ, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Фурманова ОВ, Зак КП. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):36-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36.

Адреса для листування: Попова Вікторія Василівна, porovavv27@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Попова Вікторія Василівна, д-р мед. наук, завідувач відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Гетьман Наталія Владиславівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Лабанець Яна Ігорівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Куліковська Ганна Володимирівна, молодш. наук співроб. відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Фурманова Ольга Валентинівна, наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761; Зак Костянтин Петрович, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Попова В.В. — керівництво роботою, редагування статті та переклад реферату; Куліковська Г.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Фурманова О.В. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення; Зак К.П. — обговорення отриманих результатів і редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100643).

Фундаментальні дослідження

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 07.03.2023 р.; перероблена 15.03.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Popova VV, Het'man NV, Labanets YaI, Kulikovs'ka HV, Furmanova OV, Zak KP. The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes. *Endokrynologia*. 2023;28(1):36-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36.

Correspondence address: Popova Victoria Vasylivna, popovavv27@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Popova Viktoria Vasylivna, Dr Sci. (Medicine), Sciences, Head of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Het'man Nataliya Vladyslavivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Labanets Yana Ihorivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Kulikovs'ka

Hanna Volodymyrivna, Junior Researcher of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Zak Kostyantyn Petrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Popova V.V. — work management, analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Kulikovs'ka H.V., Het'man N.V., Labanets Ya.I., Furmanova O.V. — analysis of literary sources, writing, design; Zak K.P. — discussion of the obtained results, editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Clinical and immunological study of the mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100643).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received March 07, 2023; revised February March 15, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.