

УДК 616.379-008.64+612.017.11-097-008.64-06-08

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА — ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

© Павел Викторович Пятигорский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Павел Викторович Пятигорский — студент 4 курса педиатрического факультета. E-mail: patigor0311@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-6054>

Для цитирования: Пятигорский П.В. Сахарный диабет 1-го типа — иммунная дисрегуляция и новые стратегии лечения. *Forcipe*. 2025;8(1):31–42.

Поступила: 10.01.2025

Одобрена: 11.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — это заболевание, при котором сочетание генетических, средовых, инфекционных и других факторов приводит к аутоиммунному повреждению β -клеток поджелудочной железы. Самый высокий генетический риск для СД1 обусловлен гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II HLA-DR3-DQ2 и HLA-DR4-DQ8, а также различными последовательностями в гене инсулина. К химическим предрасполагающим факторам развития диабета относят некоторые вещества (бисфенол, фталаты и др.), которые входят в состав пластмассы, металлических банок и других материалов. Среди инфекционных агентов лидирующее положение занимает вирус Коксаки, который имеет несколько диабетогенных механизмов, а также способен персистировать в организме человека. Заболевание имеет определенную стадийность: клинические проявления появляются не сразу, а лишь после множественных положительных тестов на аутоантитела и эпизодов дисгликемии. В данной работе представлены иммунологические и биохимические нарушения, возникающие при воздействии вышеперечисленных факторов. Рассмотрено участие врожденного звена иммунного ответа (нейтрофилов) в развитии заболевания. Кроме того, был проведен анализ новых экспериментальных методик лечения, целями которых являлись остановка и предотвращение иммунопатологического процесса. Некоторые препараты, влияющие на различные пути иммунного ответа, показали хорошие результаты, а некоторые еще проходят клинические испытания. В работе рассмотрены механизмы действия, эффективность и другие особенности данных препаратов. Изучение этиологических и патогенетических аспектов, а также разработка новых лекарств способны внести существенный вклад в решение проблемы СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1-го типа, иммунная дисрегуляция, новые стратегии лечения, иммунотерапия

TYPE 1 DIABETES MELLITUS — IMMUNE DYSREGULATION AND NEW TREATMENT STRATEGIES

© Pavel V. Pyatigorsky

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Pavel V. Pyatigorsky — 4th year student of the pediatric faculty. E-mail: patigor0311@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-6054>

For citation: Pyatigorsky PV. Type 1 diabetes mellitus — immune dysregulation and new treatment strategies. *Forcipe*. 2025;8(1):31–42.

Received: 10.01.2025

Revised: 11.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a disease in which a combination of genetic, environmental, infectious and other factors leads to autoimmune damage to pancreatic B cells. The highest genetic risk for T1DM is due to human leukocyte antigen (HLA) class II haplotypes HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8, as well as different sequences in the insulin gene. Chemical predisposing factors for the development of diabetes include certain substances (bisphenol, phthalates, etc.) that are part of plastic, metal cans and other materials. Among infectious agents, the leading position is occupied by the Coxsackie virus, which has several diabetogenic mechanisms and is also able to persist in the human body. The disease has a certain staging: clinical manifestations of the disease do not appear immediately, but only after multiple positive tests for autoantibodies and episodes of dysglycemia. This paper presents immunological and biochemical disorders that occur when exposed to the above factors, and examines the involvement of the innate immune response (neutrophils) in the development of the disease. In addition, an analysis of new experimental treatment methods was conducted, the goals of which were to stop and prevent the immunopathological process. Some drugs that affect various pathways of the immune response have shown good results, while others are still undergoing clinical trials. The paper examines the mechanisms of action, effectiveness, and other features of these drugs. The study of etiological and pathogenetic aspects, as well as the development of new drugs, can make a significant contribution to solving the problem of type 1 diabetes.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, immune dysregulation, new treatment strategies, immunotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — это заболевание, связанное с повреждением β -клеток поджелудочной железы, которое приводит к гипергликемии вследствие абсолютной недостаточности инсулина. За период с 2014 по 2023 годы распространенность СД1 в России увеличилась с 238,6 до 374,2 случаев на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость среди детей в возрасте от 15 до 17 лет оказалась выше, чем у детей более младшего возраста. Наибольшее число новых случаев было зарегистрировано в Ненецком автономном округе, Санкт-Петербурге и Ленинградской области, а наименьшее — в Северо-Кавказском регионе. Согласно данным Международной федерации диабета, в мире насчитывается около 8,75 млн людей с СД1, из которых 1,5 млн — в возрасте до 20 лет, а число новых случаев в этой возрастной группе ежегодно составляет порядка 200 тыс. При этом заболеваемость СД1 отличается в зависимости от региона и континента [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить патофизиологические механизмы сахарного диабета 1-го типа и провести поиск новых методик лечения на разных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения систематического обзора современных данных о СД1 был осуществлен поиск литературы за последние 5 лет в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сахарный диабет 1-го типа — это хроническое заболевание, при котором сочетание генетических, средовых, инфекционных и других факторов приводит к запуску аутоиммунного повреждения поджелудочной железы (ПЖ). Существенная генетическая информация об этом заболевании была получена в ходе исследований на мышах с диабетом без ожирения (non-obese diabetes — NOD), у которых спонтанно развился СД1. Многие локусы риска как у мышей, так и у человека связаны с генами, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, включая CTLA4, IL2RA и др. Считается, что сниженная экспрессия IL-2RA приводит к дисфункции Т-регуляторов, которая наблюдается при СД1 [2]. Самый высокий генетический риск для СД1 обусловлен гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II HLA-DR3-DQ2 и HLA-DR4-DQ8, а также различными последовательностями в гене инсулина. Генетические исследования выявили более 100 участков

генома, которые связаны с предрасположенностью к СД1, включая почти 60 независимых генов-кандидатов. Полиморфизмы в генах иммунного ответа, такие как TLR2 (Toll-подобный рецептор 2), TLR3 (Toll-подобный рецептор 3), TYK2 (тирозинкиназа 2) и IFIN1 (интерферон, индуцированный с доменом геликазы С 1), вовлечены в риск развития СД1. Различные вариации в этих врожденных сенсорах иммунной системы могут обеспечить ключевую связь между генетикой и окружающей средой для инициации СД1 [3].

К химическим предрасполагающим факторам развития диабета относят некоторые вещества (бисфенол, фталаты и др.), которые, как считается, могут оказывать прямое патогенное действие на поджелудочную железу, прямое иммуномодулирующее действие или опосредованное через микробиоту кишечника [4].

Одна из ключевых ролей в патогенезе данного заболевания отведена вирусу Коксаки. Вирус Коксаки принадлежит к семейству *Picornaviridae* и роду *Enterovirus*. Это небольшие одноцепочечные РНК-вирусы, которые первоначально реплицируются в подслизистой лимфатической ткани дистального отдела тонкой кишки и верхних дыхательных путей. Обычно такие инфекции протекают бессимптомно, но иногда способны приводить к тяжелым заболеваниям, таким как менингит, энцефалит, миокардит и др. [5]. Вирус Коксаки имеет фекально-оральный путь передачи и β -клеточную перmissивность. Серотипы, которые чаще всего ассоциируются с диабетом первого типа, — это CVB1 и CVB4.

Первый диабетогенный механизм данного вируса определяется прямым патогенным воздействием на β -клетки, высвобождающие аутоантигены в воспалительную тканевую среду. Второй диабетогенный механизм может основываться на косвенном патогенном эффекте противовирусных иммунных реакций, направленных против инфицированных β -клеток, что также ведет к высвобождению аутоантигенов и праймингу иммунных клеток [6]. Третий механизм включает в себя эпителиальную мимикрию и перекрестную сенсибилизацию реактивных островковых Т-лимфоцитов, изначально рекрутированных вирусными антигенами. Например, один из белков вируса Коксаки имеет общую последовательность с ферментом декарбоксилазой глутаминовой кислоты 65 (GAD65), который экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы. Это говорит о том, что воздействие вируса может активировать GAD-специфи-

ческие Т-лимфоциты посредством молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия может быть как триггером, так и ускорителем патогенеза СД1 [3].

Как было сказано выше, энтеровирусы передаются в основном фекально-оральным путем и, в меньшей степени, через дыхательные пути. Эта особенность важна, поскольку панкреатические лимфатические узлы дренируют не только саму поджелудочную железу, но и части кишечника, тем самым обеспечивая идеальный перекрест иммунных клеток и вирусов. Персистенция вируса может обеспечиваться повторным заражением из резервуаров инфекции в кишечнике, поджелудочной железе и антигенпрезентирующих клетках (АПК). Вирус может персистировать в микрососудистых эндотелиальных клетках, не вызывая явных цитопатических эффектов, но повышая экспрессию молекул клеточной адгезии, которые могут способствовать привлечению лейкоцитов. Помимо этого, вирус Коксаки имеет довольно нестабильный геном, в котором происходят мутации, приводящие к снижению репликации вируса и постоянной слабовыраженной инфекции.

Вирус Коксаки проникает в β -клетки, связываясь со своим рецептором на их поверхности. Инфицированные β -клетки увеличивают синтез вирусных белков, что приводит к нарушению секреции инсулина. Далее β -клетки разрушаются, высвобождая вирусные частицы. В антигенпрезентирующих клетках через TLR-рецепторы происходит активация факторов ответа IFN (IRF) и секреция интерферона, что ингибирует репликацию вируса. Связывание интерферона с поверхностными рецепторами β -клеток усиливает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и апоптоз независимо от инфекции. Инфицированные β -клетки лизируются, а антигены захватываются антигенпрезентирующими клетками, тем самым способствуя праймингу как островково-реактивных, так и CVB-реактивных CD4+ и CD8+ Т-клеток [6]. Знание механизмов и последствий персистенции вируса в инициации и прогрессировании СД1 открывает перспективы для разработки фармакологических подходов, нацеленных на эти вирусы, для борьбы с СД1. Клинические испытания вакцин и препаратов могли бы в очередной раз доказать этиологическую роль этих вирусов в патогенезе СД1. Вакцины могут оказаться эффективными для первичной профилактики СД1, если их вводить детям на ранней стадии заболевания, до воздействия этих вирусов. Для вторичной профилактики противовирусное

лечение может быть назначено лицам, которые уже подверглись воздействию энтеровирусов и потенциально являются носителями персистирующей инфекции [7].

Сахарный диабет 1-го типа имеет некоторую стадийность и определенные закономерности развития. Сначала у пациентов в иммунологическом исследовании выявляются как минимум два островковых аутоантитела к некоторым из нижеперечисленных антигенов, но уровень глюкозы находится в пределах нормы. Затем обнаруживаются нарушения в результатах теста толерантности к глюкозе (ТТГ) на наличие дисгликемии. Пациенты проходят скрининг на наличие более двух аутоантител, и у них наблюдается непереносимость глюкозы из-за дисфункции и гибели β -клеток. Спустя некоторое время после дисгликемических событий (как правило, более года) уже появляются классические признаки заболевания, включающие потерю веса, повышенную утомляемость, полиурию, полидипсию. Данные биопсии ПЖ показывают наличие дендритных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в островках Лангерганса [8].

Рассмотрим антигены, к которым вырабатываются аутоантитела.

- 1) Декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65 (GAD65) — это фермент, который содержится в β -клетках ПЖ и участвует в синтезе нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Сродство аутоантител к этому антигену выше у лиц, которые являются носителями HLA-DR3. Наличие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты может указывать на высокий риск СД1.
- 2) IA-2 (IA2A) — аутоантиген с тирозинфосфатазоподобным доменом. Дети, у которых в раннем возрасте произошла сероконверсия (средний возраст <2 лет) и развились аутоантитела к инсулину и антигену 2, ассоциированному с инсулиномой (IA2A), имеют самый высокий риск прогрессирования СД1.
- 3) ZnT8 (ZnT8A) — переносчик цинка в β -клетках.
- 4) Инсулин и проинсулин — сродство аутоантител к этим антигенам выше у лиц, которые являются носителями HLA-DR4 [2].

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И ПРОГРЕССИЯ ПРОЦЕССА

Дендритные клетки в лимфатических узлах поджелудочной железы являются анти-

генпрезентирующими клетками, которые секретируют медиаторы воспаления, такие как IL-12 и IL-15, способствующие экспрессии костимулирующих молекул и активации аутореактивных Т-клеток [9]. Микроокружение в поджелудочной железе при СД1 способствует привлечению макрофагов. Резидентные островковые макрофаги при СД1 имеют дефектный фенотип и подавляют дифференцировку Т-регуляторов. Помимо этого они секретируют неадекватно высокие количества интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), потенцируя тем самым иммунную атаку на β -клетки поджелудочной железы [10]. Мыши с диабетом без ожирения (non obese diabetic mice — NOD) и люди с СД1 имеют более высокую экспрессию маркеров ответа на интерферон в островковых клетках, которая предшествует появлению островковых аутоантител у людей с СД1. Блокирование рецептора альфа-интерферона у молодых мышей NOD задерживало развитие диабета, подтверждая тем самым роль этого цитокина на ранних стадиях заболевания [11]. Альфа-интерферон способствует презентации собственных антигенов островковыми клетками и, следовательно, обнаружению этих клеток Т-киллерами. Он также индуцирует секрецию различных хемокинов, которые участвуют в рекрутировании иммунных клеток, таких как Т-клетки и NK-клетки. Предполагается, что В-лимфоциты также участвуют в развитии СД1, выполняя антигенпрезентирующую функцию. Однако аутоантитела не являются патогенным источником, а служат лишь маркером заболевания [2]. При СД1 цитокины приводят к нарушению экспрессии генов и белков путем активации путей STAT1, IRF1 и NF- κ B, что в конечном итоге приводит к гиперэкспрессии HLA класса I, а также к поверхностной экспрессии ингибирующих рецепторов. Из-за дисфункции Т-регуляторов лигирование этих рецепторов не приводит к остановке повреждения. В условиях стресса поглощение кальция митохондриями ведет к повышению проницаемости митохондрий, что предшествует высвобождению проапоптотических факторов (таких как активные формы кислорода, цитохром С и др.) [13].

В нормальных условиях синтез инсулина начинается с образования линейного полипептида препроинсулина, который вводится в просвет эндоплазматического ретикулума. Небольшой пептидный фрагмент, присутствующий в N-концевой области, удаляется сигнальной пептидазой с образованием про-

инсулина. Затем проинсулин переходит из ЭПР в цистерны аппарата Гольджи, где он упаковывается в пузырьки, содержащие инсулин и С-пептид (соединительный пептид). Позже, внутри везикулы, инсулин и С-пептид разделяются, и затем в эквимольных концентрациях попадают в цитоплазму β -клеток. Можно сделать вывод, что С-пептид является маркером секреции инсулина при диагностике СД1 [12].

В инсулиновых гранулах присутствует значительное содержание цинка. Цинк модулирует некоторые звенья врожденного и приобретенного иммунитета (например, стимулирует созревание дендритных клеток и активирует Т-лимфоциты) [14]. Таким образом, высвобождение цинка β -клетками вместе с инсулином может обеспечить сигнал, подобный адьюванту, благоприятствующий активации Т-хелперов и Т-киллеров [15].

СД1 влияет как на эндокринную, так и на экзокринную часть поджелудочной железы. Снижение массы и объема поджелудочной железы, а также снижение уровня экзокринных ферментов в сыворотке крови являются патогномоничными признаками недавно возникшего СД1. В экзокринной части образуются очаги перидуктального и междолькового фиброза. В недавно выявленных случаях СД1 отмечалось уменьшение объема поджелудочной железы примерно на 25–30%, а при длительном течении заболевания — на 30–50% по сравнению с контрольной группой. Топически поджелудочная железа поражается неравномерно: хвост и тело вовлекаются в патологический процесс чаще, чем головка [16].

В результате блокировки основных путей утилизации глюкозы усиливается метаболизм глюкозы по полиольному пути. Полиольный путь играет решающую роль в развитии осложнений: нефропатии, нейропатии и др. Он также вызывает окислительный стресс, снижая доступность НАДФН для глутатионредуктазы, которая поддерживает запас глутатиона. Избыток внутриклеточной глюкозы также попадает в другой патогенный канал, называемый гексозаминовым путем. Это биохимический путь, в результате которого глюкоза утилизируется до УДФ-N-ацетилглюкозамина. Это вещество действует как субстрат для O-GlcNAc-трансферазы при гликозилировании и участвует в добавлении сахара к белкам, что вызывает посттрансляционные модификации белка. В результате этих биохимических превращений излишне стимулируется экспрессия различных факто-

ров транскрипции, включая трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) и ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), что является причиной макрососудистых повреждений при диабете [12].

Помимо выяснения вопроса «классических» иммунных нарушений все больше растет интерес к роли нейтрофилов в патогенезе СД1. Нейтрофилы были обнаружены в поджелудочной железе доноров с СД1, но не у лиц без заболевания. Причем у доноров с положительным результатом на аутоантитела нейтрофилы локализовались в экзокринной части ПЖ [17, 18]. Раннее истощение нейтрофилов снижало диабетогенный Т-клеточный ответ и ингибировало развитие СД1 у мышей NOD. У лиц с предрасположенностью к СД1 наблюдается измененная проницаемость кишечника, а у пациентов с положительным результатом на аутоантитела, у которых развился СД1, проницаемость кишечника была выше, чем у лиц без прогрессирования. Непрочность кишечного барьера вызывает функциональные изменения, позволяя микробам и продуктам их жизнедеятельности проникать в кровоток, что способствует нетозу нейтрофилов [19–21]. В результате исследований была выдвинута гипотеза, в соответствии с которой неправильное питание в сочетании с генетической предрасположенностью может способствовать дисбактериозу кишечника, что приводит к патологическому накоплению и перемещению бактерий и вирусов. В ходе этого процесса повреждаются сосуды, на что организм реагирует попытками ремоделирования, которые приводят к изменению диаметра кровеносных сосудов и нарушению архитектоники ПЖ и выделению DAMP (damage-associated molecular pattern, молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями). В дальнейшем происходит активация DAMP-резидентных АПК ПЖ, выделение ими хемокинов и цитокинов на сигналы повреждения, стимуляция аутореактивных лимфоцитов и миграция новых АПК и их рекрутирование островковыми АПК. Помимо этого, нейтрофилы также вовлекаются в процесс. Происходит их накопление в местах выделения DAMP, а тромбоциты мигрируют в участки нарушения васкуляризации и усиливают воспаление. Образование агрегатов тромбоцитов и фибрина приводит к нетозу нейтрофилов. В результате патологического каскада тканевые АПК продолжают поглощать эндокринный и неэндокринный клеточный материал, что ведет к дальнейшей прогрессии процесса.

Таблица 1

Лейкоциты, обнаруженные внутри поджелудочной железы до накопления Т-клеток
(по данным Petrelli A. et al., 2021 [22])

Table 1

Leukocytes observed inside the pancreas prior to T-cell accumulation (according to Petrelli A. et al., 2021 [22])

Лейкоциты / Leukocytes	Специфично для диабета 1-го типа, но не диабета 2-го типа / Specific for diabetes mellitus type 1 but not diabetes mellitus type 2	Активирован / Activated	Локализуются в островках поджелудочной железы / Localized in the pancreatic islets	Локализуются в экзокринной части поджелудочной железы / Localized in the exocrine pancreas	Повышены у лиц с риском развития диабета 1-го типа / Elevated in subjects at risk for diabetes mellitus type 1
Макрофаги / Macrophages		X	X		
Дендритные клетки / Dendritic cells	X	X	X		
Нейтрофилы / Neutrophils	X	X		X	X
Естественные клетки-киллеры / Natural killer cells	X	X	X	X	

Исследования показали, что ингибиторы хемокинов (репариксин и ладариксин) ослабляют инсулит, снижают инфильтрацию нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов в поджелудочной железе и предотвращают развитие СД1 у мышей NOD. В условиях трансплантации блокада пути CXCR1/2 с использованием репариксина улучшила приживание островковых клеток у мышей и людей, получивших трансплантат островковых клеток. Молекулярные пути и ферменты, участвующие в нетозе, являются перспективными терапевтическими мишенями. В настоящее время разрабатывается ряд ингибиторов данных ферментов (табл. 1) [22].

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

На основании исследований СД1 были разработаны иммунотерапевтические подходы к изменению течения заболевания. Лечебное вмешательство до появления каких-либо признаков аутоиммунитета называется первичной профилактикой. Вторичная профилактика начинается после секреции аутоантител, но до наступления гипергликемии. Данные вмешательства направлены на остановку иммунопатологического процесса и на предотвращение или задержку развития клинической картины заболевания (рис. 1) [23].

1. Низкодозированный антитимоцитарный глобулин (АТГ)

АТГ является иммуномодулятором и сильным иммунодепрессантом с не до конца вы-

ясненным механизмом иммунорегуляции. Предполагается, что он снижает число циркулирующих Т-лимфоцитов, что, вероятно, является основным механизмом иммуносупрессии. Кроме того, предполагается его роль в изменении субпопуляций лимфоцитов, например изменение соотношения Т-хелперов и Т-киллеров. В пилотном исследовании использовалась низкая доза АТГ вместе с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) у лиц с установленным СД1 в возрасте от 12 до 45 лет. Через 12 месяцев после терапии уровень секреции С-пептида был значительно выше в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Наблюдалось менее выраженное снижение Т-лимфоцитов по сравнению с высокой дозой АТГ и значительно большее количество Т-регуляторов. Через 2 года концентрация С-пептида оставалась выше у пациентов, получавших лечение АТГ + Г-КСФ по сравнению с группой, получавшей плацебо, но разница была незначительной. Через 5 лет не было статистически значимых различий в секреции С-пептида при сравнении тех, кто получал АТГ/Г-КСФ с пациентами из группы плацебо [24]. В другом клиническом исследовании пациенты с недавно диагностированным СД1 в возрасте от 12 до 45 лет были разделены на три группы и получали только низкую дозу АТГ, комбинацию низкой дозы АТГ с Г-КСФ или плацебо. Низкая доза АТГ привела к значительно более высокой секреции

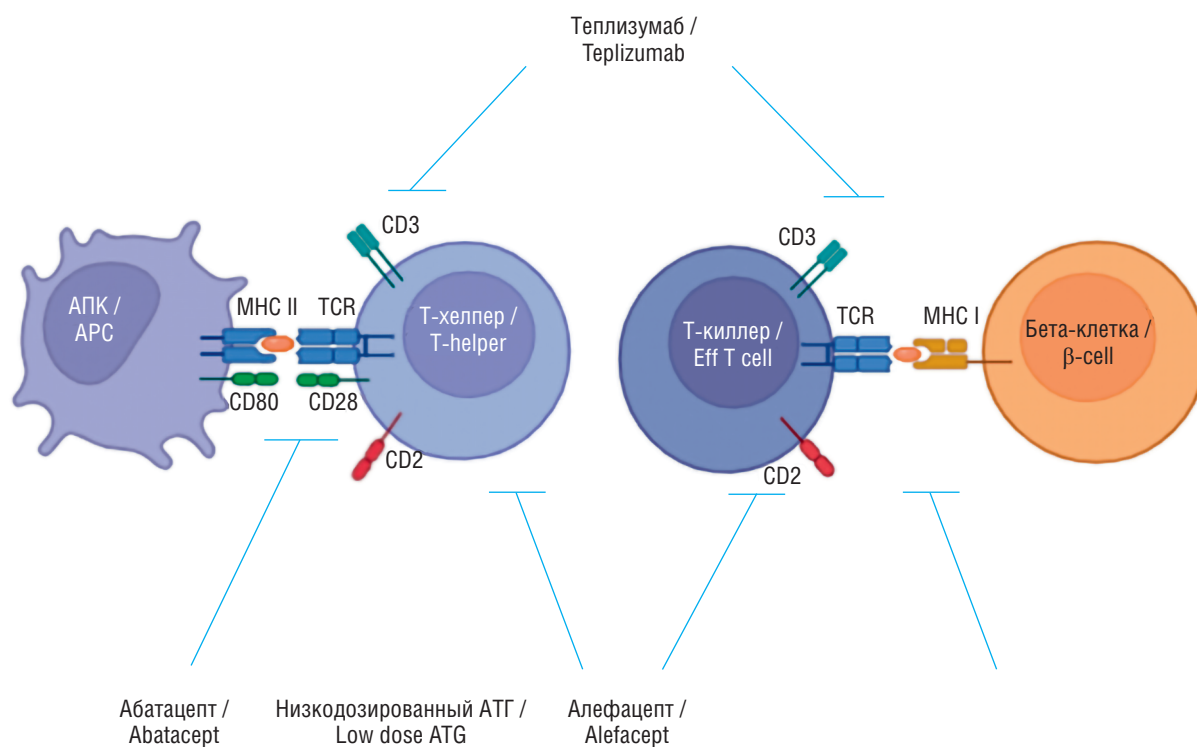


Рис. 1. Цели иммунного вмешательства при диабете 1-го типа: TCR — рецептор T-клеток; MHC — главный комплекс гистосовместимости

Fig. 1. Targets for immune intervention in type 1 diabetes: TCR — T-cell receptor; MHC — major histocompatibility complex

С-пептида через год. Добавление Г-КСФ не привело к повышению уровней С-пептида по сравнению с монотерапией низкой дозой АТГ. Данные результатов двухлетнего клинического исследования подтвердили устойчивый эффект низкой дозы АТГ на С-пептид. В исследуемой группе были зарегистрированы только кратковременные и полностью обратимые побочные эффекты, такие как синдром высвобождения цитокинов и сыровоточная болезнь. В настоящее время ведутся исследования на предмет поиска минимальной эффективной дозы АТГ и оценки его безопасности в различных возрастных группах.

2. Антитела к CD3

CD3 действует как корецептор Т-клеток, принимающий участие в активации и дифференцировке наивных Т-клеток. Моноклональные антитела анти-CD3 блокируют объединение CD3 с рецептором Т-клеток и впоследствии предотвращают активацию Т-клеток, особенно Т-киллеров, участвующих в разрушении β-клеток. Кроме того, анти-CD3 препараты увеличивают количество Т-регуляторов, тем самым способствуя аутоотолерантности.

Клиническое исследование теплизумаба показало отсрочку начала появления симптомов и инсулинозависимости примерно на

3 года. Половина тех, кто лечился теплизумабом, излечиваются от диабета по сравнению с 22% пациентов из группы плацебо. Самый длительный период наблюдения без диабета в группе теплизумаба составил более 8 лет. Сообщалось также, что лечение теплизумабом остановило снижение секреции С-пептида. Изменения в С-пептиде были связаны с увеличением частично истощенных Т-киллеров, которые показали снижение секреции гамма-интерферона и фактора некроза опухоли альфа [25]. В 2022 году теплизумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Федеральное управление США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств) для профилактики СД1 у детей от 8 лет и у взрослых со II стадией СД1.

3. Модуляторы костимуляции

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA4-Ig) абатацепт ингибирует CD28-опосредованную Т-клеточную костимуляцию путем связывания с CD80 на АПК, что препятствует активации, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов. Абатацепт является компонентом терапии нескольких аутоиммунных заболеваний человека, в частности ревматоидного артрита.

В конце периода лечения группа абатацепта имела более высокую секрецию С-пептида по сравнению с группой плацебо. Однако после 6 месяцев лечения наблюдалось прогрессирующее снижение секреции, аналогичное группе плацебо. Через 36 месяцев группа абатацепта сохраняла разницу в секреции С-пептида по сравнению с группой плацебо. Снижение секреции С-пептида наблюдалось в обеих группах, но с задержкой в 9,5 месяцев в группе абатацепта. На основе полученных результатов этот препарат может рассматриваться как возможное средство замедления патологического процесса.

Алефацепт — еще один блокатор кисти-муляции Т-клеток. Этот белок связывается с CD2 на Т-хелперах и Т-киллерах, ингибирует их активацию и индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов памяти. Результаты показали, что алефацепт значительно снизил эффекторные клетки и клетки памяти и показал заметное сохранение Т-регуляторов. Через 2 года уровни С-пептида были выше в группе алефацепта, чем в группе плацебо. Существенное снижение дозы инсулина на 50% наблюдалось у лиц, лечившихся алефацептом [23].

4. Терапия на основе аутоантигенов

Инсулин является ключевым антигеном при СД1. Поскольку антиген может вызывать снижение активности Т-лимфоцитов, а также активацию Т-регуляторов при столкновении со слизистой оболочкой полости рта или носа, антигенспецифическая иммунотерапия направлена на создание регуляторного иммунного ответа против инсулина. В нескольких исследованиях пероральный инсулин тестировался у лиц с положительным результатом на аутоантитела. Хотя ни одно из испытаний не достигло своих первичных конечных точек, в группах лечения наблюдалась некоторая задержка прогрессирования СД1 [26]. Группа, принимавшая инсулин перорально, имела значительно более высокое соотношение секреции С-пептида после 12 месяцев лечения [27].

Исследования показали, что низкие дозы АТГ и теплизумаба оказали наиболее значительный эффект на задержку секреции С-пептида у лиц с впервые выявленным СД1 [28]. Результаты свидетельствуют о том, что данные препараты могут использоваться в качестве высокоэффективного начального лечения для остановки иммунной атаки. Но поскольку мгновенная и длительная ремиссия заболевания маловероятна после прекращения лечения, иммуномодулирующие вмеша-

тельства, возможно, придется продолжать неопределенно долго [29]. Как показали результаты исследований, иммунотерапия оказалась эффективнее у лиц с более молодым возрастом начала заболевания.

5. Комбинированная иммунотерапия

Недавнее исследование, в котором использовалась комбинированная терапия антителами, продемонстрировало остановку процесса инфильтрации островковых иммунных клеток и диабетическую гипергликемию в модели человеческого СД1 у крыс. Данная комбинированная терапия представляет собой сочетание моноклональных антител к CD3-рецептору и к TNF α . Такая комбинация может привести к реконвалесценции без необходимости инъекций инсулина путем полного ограничения инфильтрации иммунных клеток в островках вместе с сохранением β -клеток и с их последующей пролиферацией. Она успешна, когда вмешательство для остановки апоптотического процесса начинается до того, как будет потеряно более 2/3 здоровой массы β -клеток.

При комбинированной терапии антитела анти-CD3 теплизумаб с антитела анти-TNF α адалимумаб внутривенное введение оказалось эффективнее подкожного. Два препарата не следует вводить одновременно, чтобы избежать взаимодействия между ними [30]. Критерием успешности лечения должно быть повышение концентрации С-пептида в плазме в направлении нормальных значений. Уровни С-пептида в плазме необходимо регулярно контролировать для выявления наиболее раннего снижения, которое будет указывать на рецидив иммунной атаки [31].

6. Ингибирование сигнального пути JAK-STAT

Путь JAK-STAT играет ключевую роль в передаче сигналов от воспалительных цитокинов, таких как интерферон и интерлейкины. Данный сигнальный путь является перспективной мишенью для остановки патогенеза СД1. Барицитиниб, ингибитор янус-киназы 1 и янус-киназы 2, одобренный FDA, показал многообещающие результаты в лечении ревматоидного артрита у людей [32]. В исследовании 2020 года барицитиниб смог существенно снизить *in vitro* гиперэкспрессию молекул HLA класса I, стресс ЭПР и апоптоз человеческих β -клеток, инициированный лечением интерфероном. Противовирусное действие барицитиниба интерферону после энтеровирусной инфекции открывает перспективы для вторичной профилактики СД1 [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема своевременной диагностики и лечения сахарного диабета 1-го типа представляет собой по-прежнему трудную и актуальную задачу. Растет заболеваемость СД1, а некоторые вопросы иммунной дисрегуляции до сих пор остаются открытыми. Было проведено значительное количество исследований для поиска оптимальных мишеней для лечения данного заболевания. Какие-то из них показали хорошие результаты, а некоторые еще необходимо оценить. Однако уже сейчас можно отметить, что распознавание заболевания на раннем этапе, а также его последующий контроль на дальнейших стадиях, способны замедлить развитие патологического процесса и улучшить клинические проявления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор разработал концепцию, провел исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Thereby, the **author** conceived the concept, conducted research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М., Кулаев А.Ш., Петеркова В.А. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(5):76–83. DOI: 10.14341/probl13515. EDN: HUGASC.
2. Herold K.C., Delong T., Ana Luisa Perdigo A.L., Noah Biru N., Brusko T.M., Walker L.S.K. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):435–451. DOI: 10.1038/s41577-023-00985-4.
3. Lloyd R.E., Tamhankar M., Lernmark Å. Enteroviruses and Type 1 Diabetes: Multiple Mechanisms and Factors? *Annu Rev Med*. 2022;73:483–499. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-015952.
4. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Ciancia S., Madeo S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2937. DOI: 10.3390/ijms21082937.
5. Marjomäki V., Flodström-Tullberg M. Cocksackie B virus. *Trends Microbiol*. 2022;30(6):606–607. DOI: 10.1016/j.tim.2022.01.016.
6. Carré A., Vecchio F., Flodström-Tullberg M., You S., Mallone R. Cocksackievirus and Type 1 Diabetes: Diabetogenic Mechanisms and Implications for Prevention. *Endocrine Reviews*. 2023;44(4):737–751. DOI: 10.1210/endrev/bnad007.
7. Nekoua M.P., Alidjinou E.K., Hober D. Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(8):503–516. DOI: 10.1038/s41574-022-00688-1.
8. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
9. Sun L., Xi S., He G., Li Z., Gang X., Sun C., Guo W., Wang G. Two to Tango: Dialogue between Adaptive and Innate Immunity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:4106518. DOI: 10.1155/2020/4106518.
10. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1080310. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1080310.
11. Rodrigues K.B., Dufort M.J., Llibre A., Speake C., Rahman M.J., Bondet V., Quiel J., Linsley P.S., Greenbaum C.J., Duffy D., Tarbell K.V. Innate immune stimulation of whole blood reveals IFN-1 hyper-responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(8):1576–1587. DOI: 10.1007/s00125-020-05179-4.
12. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
13. Roep B.O., Thomaïdou 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;17(3):150–161. DOI: 10.1038/s41574-020-00443-4.
14. Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J Immunol Res*. 2020;2020:9207279. DOI: 10.1155/2020/9207279.
15. Eizirik D.L., Szymczak F., Mallone R. Why does the immune system destroy pancreatic β-cells but

- not α -cells in type 1 diabetes? *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(7):425–434. DOI: 10.1038/s41574-023-00826-3.
16. Atkinson M.A., Mirmira R.G. The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: A disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas. *Cell Metab*. 2023; 35(9):1500–1518. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
17. De Boer P., Pirozzi N.M., Wolters A.H.G., Kuipers J., Kusmartseva I., Atkinson M.A., Campbell-Thompson M., Giepmans B.N.G. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2020;11:2475. DOI: 10.1038/s41467-020-16287-5.
18. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. EDN: YPFEXX.
19. Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьяна О.И. и др. Анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом. *Педиатр*. 2024;15(1): 5–18. DOI: 10.17816/PED1515-18.
20. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(3): 42–48.
21. You Q., He D.M., Shu G.F., Cao B., Xia Y.Q., Xing Y., Ni M., Chen J.F., Shi S.L., Gu H.F., Liu Y., Wu J. Increased formation of neutrophil extracellular traps is associated with gut leakage in patients with type 1 but not type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2019;11(8):665–673. DOI: 10.1111/1753-0407.12892.
22. Petrelli A., Atkinson M.A., Pietropaolo M., Giannoukakis N. Modulation of Leukocytes of the Innate Arm of the Immune System as a Potential Approach to Prevent the Onset and Progression of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(2):313–322. DOI: 10.2337/dbi20-0026.
23. Schweiger D.S. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023;96(6):631–645. DOI: 10.1159/000524866.
24. Lin A., Mack J.A., Bruggeman B., Jacobsen L.M., Posgai A.L., Wasserfal C.H., Brusko T.M., Atkinson M.A., Gitelman S.E., Gottlieb P.A., Gurka M.J., Mathews C.E., Schatz D.A., Haller M.J. Low-Dose ATG/GCSF in Established Type 1 Diabetes: A Five-Year Follow-up Report. *Diabetes*. 2021;70(5):1123–1129. DOI: 10.2337/db20-1103.
25. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K., Serti E., Lim N., Long S.A., Geyer S.M., Moran A., Greenbaum C.J., Evans-Molina C., Herold K.C. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
26. Jacobsen L.M., Schatz D.A. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):390–396. DOI: 10.1097/MED.0000000000000648.
27. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C., Schatz D.A., Haller M.J., Pugliese A., Cleves M., Geyer S., Rafkin L.E., Matheson D., Palmer J.P. Slowed Metabolic Decline After 1 Year of Oral Insulin Treatment Among Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) and TrialNet Oral Insulin Prevention Trials. *Diabetes*. 2020;69(8):1827–1832. DOI: 10.2337/db20-0166.
28. Jacobsen L.M., Bundy B.N., Greco M.N., Schatz D.A., Atkinson M.A., Brusko T.M., Mathews C.E., Herold K.C., Gitelman S.E., Krischer J.P., Haller M.J. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):948–953. DOI: 10.1089/dia.2020.0305.
29. Skyler J.S. New insights into halting type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):475–476. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00169-8.
30. Lenzen S., Jörns A. Therapy concepts in type 1 diabetes mellitus treatment: disease modifying versus curative approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2024;102(12):1451–1455. DOI: 10.1007/s00109-024-02494-w.
31. Warshauer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46–61. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
32. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., Durez P., Smolen J.S., Deberdt W., Issa M., Terres J.R., Bello N., Winthrop K.L. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2021;81(3):335–343. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.
33. Akhbari P., Richardson S.J., Morgan N.G. Type 1 Diabetes: Interferons and the Aftermath of Pancreatic Beta-Cell Enteroviral Infection. *Microorganisms*. 2020;8(9):1419. DOI: 10.3390/microorganisms8091419.
34. Apaolaza P.S., Balcacean D., Zapardiel-Gonzalo J., Nelson G., Lenchik N., Akhbari P., Gerling I., Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T. Islet expression of type I interferon response sensors is associated with immune infiltration and viral infection in type 1 diabetes. *Science Advances*. 2021;7(9):eabd6527. DOI: 10.1126/sciadv.abd6527.

REFERENCES

1. Laptev D.N., Bezlepina O.B., Sheshko E.L., Aleksandrova G.A., Chumakova O.V., Krestovskaya N.M., Kulaev A.Sh., Peterkova V.A. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. Problems of

- endocrinology. 2024;70(5):76–83. (In Russian). DOI: 10.14341/probl13515. EDN: HUGASC.
2. Herold K.C., Delong T., Ana Luisa Perdigoto A.L., Noah Biru N., Brusko T.M., Walker L.S.K. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(6):435–451. DOI: 10.1038/s41577-023-00985-4.
 3. Lloyd R.E., Tamhankar M., Lernmark Å. Enteroviruses and Type 1 Diabetes: Multiple Mechanisms and Factors? *Annu Rev Med.* 2022;73:483–499. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-015952.
 4. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Cancia S., Madeo S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2937. DOI: 10.3390/ijms21082937.
 5. Marjomäki V., Flodström-Tullberg M. Coxsackie B virus. *Trends Microbiol.* 2022;30(6):606–607. DOI: 10.1016/j.tim.2022.01.016.
 6. Carré A., Vecchio F., Flodström-Tullberg M., You S., Mallone R. Coxsackievirus and Type 1 Diabetes: Diabetogenic Mechanisms and Implications for Prevention. *Endocrine Reviews.* 2023;44(4):737–751. DOI: 10.1210/endrev/bnad007.
 7. Nekoua M.P., Alidjinou E.K., Hober D. Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):503–516. DOI: 10.1038/s41574-022-00688-1.
 8. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
 9. Sun L., Xi S., He G., Li Z., Gang X., Sun C., Guo W., Wang G. Two to Tango: Dialogue between Adaptive and Innate Immunity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:4106518. DOI: 10.1155/2020/4106518.
 10. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1080310. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1080310.
 11. Rodrigues K.B., Dufort M.J., Llibre A., Speake C., Rahman M.J., Bondet V., Quiel J., Linsley P.S., Greenbaum C.J., Duffy D., Tarbell K.V. Innate immune stimulation of whole blood reveals IFN- γ hyper-responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(8):1576–1587. DOI: 10.1007/s00125-020-05179-4.
 12. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
 13. Roep B.O., 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;17(3):150–161. DOI: 10.1038/s41574-020-00443-4.
 14. Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J Immunol Res.* 2020;2020:9207279. DOI: 10.1155/2020/9207279.
 15. Eizirik D.L., Szymczak F., Mallone R. Why does the immune system destroy pancreatic β -cells but not α -cells in type 1 diabetes? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(7):425–434. DOI: 10.1038/s41574-023-00826-3.
 16. Atkinson M.A., Mirmira R.G. The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: A disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas. *Cell Metab.* 2023;35(9):1500–1518. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
 17. De Boer P., Pirozzi N.M., Wolters A.H.G., Kuipers J., IKusmartseva I., Atkinson M.A., Campbell-Thompson M., Giepmans B.N.G. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2020;11:2475. DOI: 10.1038/s41467-020-16287-5.
 18. Abdulkhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Alexandrova G.F. i dr. *Endocrinology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russian). EDN: YPFEXX.
 19. Ivanov D.O., Ditkovskaya L.V., Maryina O.I. i dr. Anamnestic, clinical, laboratory, and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus. *Pediatrician.* 2024;15(1):5–18. (In Russian). DOI: 10.17816/PID 1515-18.
 20. Strukov E.L., Pokhlebkina A.A. Diabetes mellitus. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Bulletin.* 2020;2(3):42–48. (In Russian).
 21. You Q., He D.M., Shu G.F., Cao B., Xia Y.Q., Xing Y., Ni M., Chen J.F., Shi S.L., Gu H.F., Liu Y., Wu J. Increased formation of neutrophil extracellular traps is associated with gut leakage in patients with type 1 but not type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019;11(8):665–673. DOI: 10.1111/1753-0407.12892.
 22. Petrelli A., Atkinson M.A., Pietropaolo M., Giannoukakis N. Modulation of Leukocytes of the Innate Arm of the Immune System as a Potential Approach to Prevent the Onset and Progression of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(2):313–322. DOI: 10.2337/dbi20-0026.
 23. Schweiger D.S. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics.* 2023;96(6):631–645. DOI: 10.1159/000524866.
 24. Lin A., Mack J.A., Bruggeman B., Jacobsen L.M., Posgai A.L., Wasserfal C.H., Brusko T.M., Atkinson M.A., Gitelman S.E., Gottlieb P.A., Gurka M.J., Mathews C.E., Schatz D.A., Haller M.J. Low-Dose ATG/GCSF in Established Type 1 Diabetes: A Five-Year Follow-up Report. *Diabetes.* 2021;70(5):1123–1129. DOI: 10.2337/db20-1103.
 25. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K., Serti E., Lim N., Long S.A., Geyer S.M., Moran A., Greenbaum C.J., Evans-Molina C., Herold K.C. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk

- individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
26. Jacobsen L.M., Schatz D.A. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):390–396. DOI: 10.1097/MED.0000000000000648.
27. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C., Schatz D.A., Haller M.J., Pugliese A., Cleves M., Geyer S., Rafkin L.E., Matheson D., Palmer J.P. Slowed Metabolic Decline After 1 Year of Oral Insulin Treatment Among Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) and TrialNet Oral Insulin Prevention Trials. *Diabetes*. 2020;69(8):1827–1832. DOI: 10.2337/db20-0166.
28. Jacobsen L.M., Bundy B.N., Greco M.N., Schatz D.A., Atkinson M.A., Brusko T.M., Mathews C.E., Herold K.C., Gitelman S.E., Krischer J.P., Haller M.J. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):948–953. DOI: 10.1089/dia.2020.0305.
29. Skyler J.S. New insights into halting type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):475–476. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00169-8.
30. Lenzen S., Jörns A. Therapy concepts in type 1 diabetes mellitus treatment: disease modifying versus curative approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2024;102(12):1451–1455. DOI: 10.1007/s00109-024-02494-w.
31. Warshawer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46–61. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
32. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., Durez P., Smolen J.S., Deberdt W., Issa M., Terres J.R., Bello N., Winthrop K.L. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2021;81(3):335–343. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.
33. Akhbari P., Richardson S.J., Morgan N.G. Type 1 Diabetes: Interferons and the Aftermath of Pancreatic Beta-Cell Enteroviral Infection. *Microorganisms*. 2020;8(9):1419. DOI: 10.3390/microorganisms8091419.
34. Apaolaza P.S., Balcacean D., Zapardiel-Gonzalo J., Nelson G., Lenchik N., Akhbari P., Gerling I., Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T. Islet expression of type I interferon response sensors is associated with immune infiltration and viral infection in type 1 diabetes. *Science Advances*. 2021;7(9):eabd6527. DOI: 10.1126/sciadv.abd6527.