

© ГРЕЧУШКИНА Н.А., 2023
УДК 614.2

Гречушкина Н. А.

АКТУАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия

Точная этиология и механизмы, провоцирующие развитие сахарного диабета 1-го типа (СД1), до конца не изучены, но появляется всё больше научных данных, подтверждающих, что поражение островковых клеток (β -клеток) поджелудочной железы инициируется факторами окружающей среды у генетически восприимчивых людей. В настоящее время основная тактика лечения СД1 на стадии клинических проявлений строится на заместительной инсулинотерапии. Внедрение в медицинскую практику современных препаратов инсулина и устройств для его доставки, а также систем непрерывного мониторинга глюкозы не избавляет пациентов от необходимости пожизненного приёма этого гормона. Поэтому разработка методов профилактики СД1 остаётся главной задачей исследований в области диабета.

Целью этой статьи стал обзор современных превентивных стратегий, направленных на раннее предупреждение или приостановку прогрессирования СД1 у лиц с высоким риском.

Статья подготовлена на основе обзора актуальных публикаций из библиографической базы данных PubMed. В работе обсуждаются стратегии, нацеленные на устранение экологических триггеров, современные методы регулирования иммунного ответа, нецелевые эффекты вакцины БЦЖ, общие принципы персонализированной профилактики.

Ключевые слова: обзор литературы; диабет 1-го типа; профилактика; β -клетки; аутоиммунные заболевания

Для цитирования: Гречушкина Н. А. Стратегии профилактики сахарного диабета 1-го типа: обзор зарубежной литературы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(специальный выпуск 2):1189—1196. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1189-1196>

Для корреспонденции: Гречушкина Наталья Александровна; канд. биол. наук, аналитик ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». e-mail: grechushkinana@zdrav.mos.ru

Grechushkina N. A.

ACTUAL STRATEGIES FOR PREVENTING TYPE-1 DIABETES: INTERNATIONAL LITERATURE REVIEW

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 115088, Moscow, Russia

The exact etiology and mechanisms that trigger the development of type 1 diabetes mellitus (DM1) are not conclusively studied. However, there is increasing scientific evidence that damage to pancreatic islet cells (β -cells) in genetically predisposed individuals is initiated by environmental factors. Currently, the main tactic of DM1 treatment at the stage of clinical manifestations is based on insulin replacement therapy. The introduction of modern insulin drugs and devices for its delivery, as well as continuous glucose monitoring systems into medical practice does not relieve patients from the need to take this hormone for life. Therefore, the development of methods to prevent DM1 remains the main task of diabetes research.

The **purpose** of this article was to review current preventive strategies aimed at preventing or stopping the progression of DM1 in high-risk individuals.

This article was prepared based on a review of current publications from the PubMed bibliographic database. The article discusses strategies targeting environmental triggers, methods to regulate the immune response using current cellular approaches and novel autoantigens, as well as off-target effects of the BCG vaccine and general principles of personalized prevention.

Keywords: literature review; type-1 diabetes; prevention; β -cells; autoimmune diseases

For citation: Grechushkina N. A. Actual strategies for preventing type-1 diabetes: international literature review. *Problemy socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023;31(Special Issue 2):1189–1196 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1189-1196>

For correspondence: Natalia A. Grechushkina; e-mail: grechushkinana@zdrav.mos.ru

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 30.06.2023
Accepted 05.09.2023

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) представляет собой аутоиммунное заболевание, протекающее с поражением островковых клеток (β -клеток) поджелудочной железы, которое приводит к нарушению выработки инсулина. Точная этиология и механизмы, провоцирующие аутоиммунную деструкцию β -клеток, до конца не изучены, но появляется всё больше научных данных, подтверждающих, что па-

тологический процесс инициируется факторами окружающей среды у генетически восприимчивых людей.

В настоящее время основная тактика лечения СД1 на стадии клинических проявлений строится на заместительной инсулинотерапии. Внедрение в медицинскую практику современных препаратов инсулина и устройств для его доставки, а также систем непрерывного мониторинга глюкозы не избавляет пациентов от необходимости пожизненного

приёма этого гормона. Применение кардинальных методов лечения, таких как трансплантация поджелудочной железы и островковых клеток, сопряжено с рисками хронической иммуносупрессии и проблемами донорства. Поэтому разработка стратегий первичной и вторичной профилактики СД1 остаётся главной задачей исследований в области диабета.

Цель этой статьи — обзор актуальных стратегий профилактики, направленных на раннее предупреждение СД1 и (или) приостановку его прогрессирования у лиц с высоким риском.

Материалы и методы

В библиографической базе данных PubMed проведён поиск доступных публикаций за 2020—2023 гг. на основе ключевых слов: «type 1 diabetes», «prevention». Были найдены 287 публикаций, из которых отобрано 66 работ, непосредственно связанных с вопросами профилактики и лечения СД1, которые были систематизированы в зависимости от характеризуемой в них стратегии вмешательства. Из дальнейшего рассмотрения были исключены публикации, касавшиеся исключительно пациентов детского возраста, методов лечения клинической стадии СД1, разработки новых биомаркеров, мониторинга глюкозы, мер самоконтроля, психологической поддержки, повышения физической активности и профилактики вторичных осложнений. Остальные работы легли в основу написания этого обзора.

Результаты и обсуждение

Инсулинозависимый диабет (СД1) имеет прогрессирующий характер. Согласно трёхстадийной концепции доклинического СД1 1-я стадия определяется наличием 2 или более островковых аутоантител при нормальном уровне глюкозы в крови и отсутствии клинических симптомов; 2-я стадия — предсимптомная, отличается наличием антител и дисгликемией; 3-я стадия знаменует начало клинических проявлений [1]. Это стадирование играет важную роль при разработке новых методов лечения и профилактики [2].

Диагностика диабета

Разработка терапевтических методов, предупреждающих или замедляющих развитие СД1, остаётся сложной задачей. Одной из причин этого специалисты считают недостаток точных диагностических биомаркеров для раннего выявления СД1 и методов количественной оценки риска прогрессирования болезни до 3-й стадии [2].

В настоящее время в клинической практике в качестве биомаркеров используются антитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилаза (GAD65), островковый антиген 2 (IA-2), переносчик цинка 8 (ZnT8). В 2016 г. в качестве мишени аутоантител при СД1 был также идентифицирован тетраспанин-7 (Tspan7) [3]. В квалификационном заключении Европейского агентства по лекарственным средствам отмечено, что положительный тест как минимум на

2 из 4 утверждённых антител (IAA, GAD65, IA-2, ZnT8) в сочетании с дополнительными характеристиками пациентов (пол, возраст, уровни глюкозы согласно оральному глюкозотолерантному тесту и гликированного гемоглобина) может служить маркером СД1¹.

Важным также является выявление генетической предрасположенности пациентов. Предполагается, что лица, имеющие родственника первой степени родства с СД1 или экспрессирующие специфический гаплотип человеческого лейкоцитарного антигена, имеют более высокий риск развития СД1 [2].

Первичная профилактика и предупреждение манифестации СД1

Многофакторность СД1 и отсутствие достаточных знаний в отношении механизма его развития не позволяет практикам здравоохранения заявлять о существовании мер первичной профилактики этого заболевания. Однако результаты поиска внешних триггеров (инфекционных, алиментарных, химических и др.), запускающих островковый аутоиммунитет, дали исследователям повод для формирования «экологических» моделей первичной профилактики, суть которых сводится к устранению этих провоцирующих факторов.

Современные стратегии лечения СД1 на ранних стадиях, направленные на предупреждение или задержку манифестации диабета, включают различные методы регулирования иммунного ответа, а также технологии клеточной и генной терапии.

Зарубежные авторы [4, 5] всё больше говорят о «прецизионной» (персонализированной) профилактике, которая подразумевает применение «омических» подходов [6, 7] и новых биомаркеров, основанных, например, на сочетании генетической информации и сведениях об экологических факторах [8], для прогнозирования развития СД1 в группах с высоким риском.

Как отдельное профилактическое направление также можно выделить поведенческую профилактику, ориентированную на формирование здорового стиля поведения у лиц из группы риска.

Устранение экологических триггеров

Считается, что энтеровирусы, особенно вирусы Коксаки, вызывают или ускоряют формирование аутоиммунной деструкции островковых клеток у генетически восприимчивых людей [9—13]. Недавнее исследование американских учёных даёт основание предположить, что развитие СД1 обусловлено не столько воздействием энтеровирусов, сколько их комбинированием с клостридиями (и, возможно, сочетанием инфекций, вызванных вирусом

¹ EMA/CHMP/SAWP/186420/2022. Qualification Opinion of Islet Autoantibodies (AAs) as Enrichment Biomarkers for Type 1 Diabetes (T1D) Prevention Clinical Trials. — Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-islet-autoantibodies-aas-enrichment-biomarkers-type-1-diabetes-t1d-prevention_en.pdf

Эпштейна—Барр и стрептококком) [14]. Для лечения энтеровирусной инфекции в настоящее время применяется ряд противовирусных препаратов (другие находятся в разработке) [15]. В практику также внедрены эффективные вакцины против полиовирусов (вакцины против полиомиелита) [16] и энтеровируса 71-го типа [17]. Вакцины против вируса Коксаки ещё не одобрены, но проходят стадии клинических² и доклинических испытаний [18, 19]. Поэтому одна из стратегий профилактики СД1 — это борьба с инфекциями, провоцирующими развитие аутоиммунитета β -клеток.

Многие попытки выявить конкретные пищевые факторы, вызывающие или приостанавливающие развитие СД1, пока не увенчались успехом. Исследователи рассматривали влияние гидролизованного казеина, докозагексаеновой кислоты, глютена, витамина D и других пищевых компонентов на развитие островкового аутоиммунитета у детей в раннем возрасте. Однако до сих пор не было доказано, что какой-либо из них приводит к разрушению β -клеток или, напротив, способствует их сохранению у людей с высоким риском СД1 [20]. Тем не менее диетическая практика рассматривается как одна из стратегий первичной профилактики СД1.

Продолжаются и научные поиски в этом направлении. В настоящее время имеются сообщения о проявлении антидиабетических и антиоксидантных свойств ресвератрола (полифенол природного происхождения) при приёме пациентами с СД1 [21] и его профилактическом противодиабетическом эффекте у модельных животных [22], а также о предотвращении развития инсулита у пациента с положительными аутоантителами GAD65, получавшего в течение 9 мес экстракт смолы *Boswellia serrata* (босвеллиевые кислоты) [23].

Кроме того, внимание специалистов уже длительное время привлекает вопрос о влиянии дисбактериоза на формирование аутоиммунных заболеваний, включая СД1 [7, 24]. Наличие связи между комменсальной микробиотой и СД1 была установлена на мышиных моделях в ряде экспериментов ещё в 2010-е гг. [25—32]. Изучался также возможный механизм происходящих нарушений. В частности, было обнаружено, что микроорганизмы могут влиять на аутоиммунитет при СД1 посредством передачи сигналов через толл-подобные рецепторы, важной была признана и роль бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты [31]. Однако точный механизм участия кишечной микрофлоры в патогенезе СД1 остаётся дискуссионным.

Несмотря на это, управление микробиотой считается перспективным методом профилактики и лечения СД1. Применение пробиотиков, пребиотиков, диетических вмешательств, а также трансплантация микрофлоры может принести определённую

пользу людям с СД1 или с высоким риском его развития за счёт формирования сообщества полезных для сохранения здоровья иммунной системы симбионтов [7, 32]. А благодаря современным технологиям метагеномного анализа, которые позволяют не только установить таксономический состав бактериальной флоры (метод секвенирования гена 16S рРНК), но и получить расширенный функциональный профиль всего микробиома (полногеномный анализ³), эти лечебно-профилактические мероприятия могут быть персонализированы для каждого пациента [7].

Клеточные подходы

Разработка иммунных препаратов, способных предотвратить или приостановить развитие островкового аутоиммунитета, является ещё одной «горячей точкой» научно-исследовательского поля диабета. Здесь уже продолжительное время ведутся активная разработка и апробация препаратов для управления иммунным ответом. Ранее иммунотерапия СД1 преимущественно строилась на стратегиях иммуносупрессии. Современная парадигма иммунотерапии сместилась в сторону нацеливания на специфичные иммунные механизмы островковых клеток, участвующие в формировании иммунотолерантности. Считается, что это может позволить предотвратить или даже обратить вспять уже начавшееся заболевание, избегая при этом токсичности, характерной для иммунодепрессантов прошлых поколений [33].

Одной из стратегий такого нового Т-клеточного подхода стала направленная блокада CD3, которая после длительных доработок в результате дала первый разрешённый профилактический препарат — теплизумаб, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2022 г.⁴ Теплизумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное гуманизированное антитело к CD3-рецепторам Т-лимфоцитов. Препарат был апробирован в клиническом исследовании с участием родственников пациентов с СД1, имевших высокий риск развития диабета [34]. Отмечено, что один курс лечения (14 дней) теплизумабом может отсрочить начало СД1. Уточняющий анализ результатов этого исследования продемонстрировал, что теплизумаб сдерживает снижение количества β -клеток и улучшает метаболический статус через 3 мес после начала терапии в группе пациентов с высоким риском СД1, и этот эффект сохраняется по крайней мере в течение 6 мес после лечения [35].

Метаанализ 8 клинических испытаний с участием 866 пациентов с недавно развившимся СД1, проведённый A. Z. Nouredin и соавт. [36], выявил

³ В настоящее время этот метод из-за высокой стоимости имеет ограниченное применение.

⁴ U. S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug that can delay onset of type 1 diabetes. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>

² PROtocol for Coxsackievirus VaccinE in Healthy VoluNTteers. ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04690426?term=NCT04690426&draw=2&rank=1>

связь теплизумаба с более низким использованием инсулина и большей площадью под кривыми (area under a curve, AUC) С-пептида у таких пациентов без существенного влияния на уровень гликированного гемоглобина. Кроме того, этими авторами обнаружено, что применение теплизумаба сопровождается некоторыми побочными эффектами: лимфопенией и нарушениями со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки.

Завершившееся в 2021 г. 8-летнее клиническое исследование по программе профилактики TrialNet с использованием другого рекомбинантного препарата — абатацепта⁵, предотвращающего активацию Т-клеток, не показало значимого профилактического эффекта (замедление развития 2-й и 3-й стадии СД1) у пациентов в возрасте 6—45 лет с высоким риском [37]. При этом абатацепт оказал влияние на субпопуляции иммунных клеток и сохранение секреции инсулина, что позволяет предположить, что блокада ко-стимуляции Т-клеток может изменить прогрессирование СД1.

В настоящее время специалисты TrialNet запускают новый виток тестирования низких доз анти-timoцитарного глобулина (АТГ) для выяснения, сможет ли он отсрочить или предотвратить развитие 2-й или 3-й стадии СД1 у людей в возрасте 12—35 лет, у которых риск развития клинической стадии диабета составляет 50%. В предыдущем исследовании TrialNet низкие дозы АТГ сохраняли выработку инсулина и улучшали контроль уровня сахара в крови в течение 2 лет у пациентов, которым впервые был диагностирован СД1⁶. АТГ представляет собой ещё один «клеточный» подход, но менее специфичный, чем нацеливание на CD3 [33].

В качестве перспективной стратегии предупреждения СД1 или приостановки его развития на ранней стадии группой французских учёных заявлена нейромодуляция (электростимуляция нервов), нацеленная на блокирование В- и Т-клеток в лимфоузлах поджелудочной железы, что привело к снижению пролиферации аутореактивных Т-клеток и ингибированию выработки провоспалительных цитокинов у лабораторных животных [38].

Другим многообещающим подходом предотвращения СД1 является целенаправленная элиминация стареющих β-клеток. Американские исследователи показали, что делеция гена стрессовой реакции *IRE1α* в β-клетках мышинной модели NOD (лабораторные мыши с СД1 без ожирения) перед началом аутоиммунной инфильтрации приводит к временной потере зрелости β-клеток. Незрелые β-клетки демонстрируют сниженный уровень аутоантигенов и повышенную экспрессию маркеров ингибции иммунных клеток, что приводит к предотвращению

развития СД1 у мышей. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменение стрессовой реакции и идентичности β-клеток до начала инсулита может быть новой стратегией профилактики СД1 у лиц с высоким риском [39].

Антигенспецифичная иммунотерапия

Одним из подходов к разработке антигенспецифичной терапии СД1 стала пептидная иммунотерапия, в основе которой лежит идея о том, что воздействие специфичных для заболевания белковых соединений — аутоантигенов может вызывать экспансию регуляторных Т-клеток (Treg) и делецию (и/или анергию) патогенных Т-клеток, тем самым восстанавливая иммунную толерантность.

Первые испытания антигенспецифичной иммунотерапии у пациентов с клинической стадией СД1 с применением перорального [40] и интраназального инсулина [41], проинсулинового пептида [42], а также иммунизация с помощью GAD65 [43] не достигли намеченных целей. Тем не менее в рамках исследований Глобальной платформы по профилактике аутоиммунного диабета продолжают испытания эффективности перорального инсулина по предупреждению развития СД1 у младенцев с высоким риском [44].

Хотя ранее проведённые две апробации перорального инсулина⁷ не доказали его эффективности в профилактике, позднее J. M. Sosenko и соавт. отметили, что в группах пациентов с высоким риском СД1, получавших инсулин в рамках этих двух программ, показатель AUC С-пептида значительно увеличился после года терапии, в то время как в группе плацебо, напротив, заметно возрос уровень АС глюкозы [45]. Это позволило им сделать вывод, что пероральный инсулин в течение 1 года способен замедлить ухудшение метаболизма у людей с высоким риском развития СД1.

Более современные препараты для антигенспецифичной терапии вместо инсулина используют островковые аутоантигены или гибридные пептиды [46]. Например, китайские учёные недавно апробировали на мышинной модели NOD оптимизированную толерогенную вакцину (GAD-IN + CsA) с использованием 4 аутоантигенных пептидов островкового происхождения с циклоспорином А, которые индуцируют периферические Treg. Вакцина GAD-IN + CsA влечёт подавление ответов аутореактивных Т-клеток, что приводит к предотвращению СД1 у модельных животных [47]. Помимо регуляторных Т-клеток, мишенями могут служить антиген-презентирующие дендритные клетки, контролирующие иммунологическую толерантность [48], а также и те, и другие вместе [49].

Перспективными являются разработки нанопрепаратов, способных перепрограммировать род-

⁵ Абатацепт представляет собой рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG₁ человека. На практике применяется в терапии ревматоидного артрита.

⁶ ATG Prevention Study (STOP-T1D). URL: <https://www.trialnet.org/our-research/prevention-studies/atg-stop-t1d>

⁷ Исследование по профилактике СД1 (DPT-1) в США и Канаде в 2000-х гг. и испытание перорального инсулина, осуществлявшееся силами международной сети исследования СД1 TrialNet в 2007—2015 гг.

ственные аутоантигенные Т-клетки в регуляторные Т-клетки, подавляющие заболевание [50], а также векторных вакцин на основе ДНК, обеспечивающих более точный и индивидуальный способ нацеливания на аутореактивные Т-клетки [51].

Вакцина БЦЖ (бацилла Кальметта—Герена)

Актуальным исследовательским направлением по профилактике СД1 остаётся изучение нецелевых эффектов вакцины БЦЖ, применяемой для профилактики туберкулёза. Результаты многолетних клинических испытаний показывают, что вакцинация БЦЖ у взрослых способна предотвратить и остановить прогрессирование СД1: при аутоиммунных заболеваниях после вакцинирования препаратами БЦЖ у взрослых полноценный эффект достигается примерно через 3 года, у пациентов на поздних стадиях СД1 вакцина БЦЖ способна стабилизировать уровень глюкозы в крови и снизить использование инсулина на срок до 8 лет [52]. Изучение механизма воздействия бациллы Кальметта—Герена на иммунитет человека позволяет предположить, что она вызывает эпигенетические изменения рецептора Т-клеток человека, что ведёт к восстановлению их нормальной функции у людей с СД1 [53].

В недавнем исследовании японских и американских авторов, анализировавших эпидемиологические данные 204 стран и территорий, выявлено, что страны с обязательной политикой вакцинирования новорождённых БЦЖ имели более низкую заболеваемость СД1. Поэтому БЦЖ может играть положительную роль в профилактике этого заболевания [54].

Персонализированная профилактика

По мнению экспертов Американской ассоциации диабета и Европейской ассоциации по изучению диабета, многие испытываемые профилактические противодиабетические средства оказываются неэффективными, поскольку при их разработке не учитываются индивидуальный профиль риска развития СД1 и уникальный ответ на профилактическое вмешательство. Поэтому они рекомендуют опираться на персонализированную модель профилактики СД1, которая использует данные о генетическом и метаболическом статусе пациента в сочетании со сведениями из электронных медицинских карт, информацией об образе и условиях жизни, полученной благодаря мобильным цифровым устройствам, а также включает стратификацию групп населения (эндотипы), подверженных риску [6].

Заключение

Данные зарубежных исследований в области СД1 свидетельствуют об активной разработке усовершенствованных методов предупреждения этого заболевания, которые направлены на более раннюю и более персонализированную диагностику диабета с применением «омических» подходов и инновационных биомаркеров (например, сочетающих генетиче-

скую информацию и экологические данные), а также на борьбу с экологическими триггерами, управление кишечной микрофлорой человека.

Современные стратегии регулирования иммунного ответа в целях предотвращения или задержки развития клинической стадии СД1 используют клеточные подходы, вакцины на основе островковых и гибридных аутоантигенов. Эти и другие разработки, а также одобрение первого профилактического средства на основе моноклонального антитела к CD3, предназначенного для пациентов с высоким риском СД1, дают надежду на появление в медицинской практике принципиально новых подходов в лечении и предупреждении этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Insel R. A., Dunne J. L., Atkinson M. A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, N 10. P. 1964—1974. DOI: 10.2337/dc15-1419
2. Podichetty J. T., Lang P., O'Doherty I. M. et al. Leveraging real-world data for EMA qualification of a model-based biomarker tool to optimize type-1 diabetes prevention studies // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022. Vol. 111, N 5. P. 1133—1141. DOI: 10.1002/cpt.2559
3. McLaughlin K. A., Richardson C. C., Ravishanker A. et al. Identification of Tetrastatin-7 as a target of autoantibodies in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2016. Vol. 65, N 6. P. 1690—1698. DOI: 10.2337/db15-1058
4. Carr A. L. J., Evans-Molina C., Oram R. A. Precision medicine in type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2022. Vol. 65, N 11. P. 1854—1866. DOI: 10.1007/s00125-022-05778-3
5. Chung W. K., Erion K., Florez J. C. et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, N 9. P. 1671—1693. DOI: 10.1007/s00125-020-05181-w
6. Gradisteanu Pircalabioru G., Corcionivoschi N., Gundogdu O. et al. Dysbiosis in the development of type 1 diabetes and associated complications: from mechanisms to targeted gut microbes manipulation therapies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 5. P. 2763. DOI: 10.3390/ijms22052763
7. Alcazar O., Hernandez L. F., Nakayasu E. S. et al. Parallel multi-omics in high-risk subjects for the identification of integrated biomarker signatures of type 1 diabetes // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, N 3. P. 383. DOI: 10.3390/biom11030383
8. Xhonneux L. P., Knight O., Lernmark Å. et al. Transcriptional networks in at-risk individuals identify signatures of type 1 diabetes progression // *Sci. Transl. Med.* 2021. Vol. 13. P. eabd5666. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5666
9. Rodriguez-Calvo T. Enterovirus infection and type 1 diabetes: Unraveling the crime scene // *Clin. Exp. Immunol.* 2019. Vol. 195. P. 15—24. DOI: 10.1111/cei.13223
10. Faulkner C. L., Luo Y. X., Isaacs S. et al. The virome in early life and childhood and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Rev. Med. Virol.* 2020. P. e2209. DOI: 10.1002/rmv.2209
11. Blanter M., Sork H., Tuomela S., Flodström-Tullberg M. Genetic and environmental interaction in type 1 diabetes: a relationship between genetic risk alleles and molecular traits of enterovirus infection? // *Curr. Diabetes Rep.* 2019; Vol. 19. P. 82. DOI: 10.1007/s11892-019-1192-8
12. Puan A., Yau C., Meshkibaf S. et al. Association of HLA-dependent islet autoimmunity with systemic antibody responses to intestinal commensal bacteria in children // *Sci. Immunol.* 2019. Vol. 4. P. eaau8125. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau8125
13. Isaacs S. R., Foksett D. B., Maxwell A. J. et al. Viruses and type 1 diabetes: from enteroviruses to the virome // *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, N 7. P. 1519. DOI: 10.3390/microorganisms9071519

14. Root-Bernstein R., Chiles K., Huber J. et al. Clostridia and enteroviruses as synergistic triggers of type 1 diabetes mellitus // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, N 9. P. 8336. DOI: 10.3390/ijms24098336
15. Nekoua M. P., Mercier A., Alhazmi A. et al. Fighting enteroviral infections to prevent type 1 diabetes // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 768. DOI: 10.3390/microorganisms10040768
16. Ishmukhametov A. A., Siniugina A. A., Chumakov K. M. The development of polio vaccines: the current update (review) // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 200—215. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.22
17. Hu Y., Zeng G., Chu K. et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: a further observation // *Hum. Vaccines Immunother.* 2018. Vol. 14. P. 1517—1523. DOI: 10.1080/21645515.2018
18. Stone V. M., Hankaniemi M. M., Laitinen O. H. et al. A hexavalent Cocksackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates // *Sci. Adv.* 2020. Vol. 6, N 19. P. eaaz2433. DOI: 10.1126/sciadv.aaz2433
19. Hankaniemi M. M., Baikoghl M. A., Stone V. M. et al. Structural Insight into CVB3-VLP Non-Adjuvanted Vaccine // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, N 9. P. 1287. DOI: 10.3390/microorganisms8091287
20. Beik P., Ciesielska M., Kucza M. et al. Prevention of type 1 diabetes: past experiences and future opportunities // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, N 9. P. 2805. DOI: 10.3390/jcm9092805
21. Movahed A., Raj P., Nabipour I. et al. Efficacy and safety of resveratrol in type 1 diabetes patients: a two-month preliminary exploratory trial // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 161. DOI: 10.3390/nu12010161
22. Ku C. R., Lee H. J., Kim S. K. et al. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic β -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase // *Endocr. J.* 2012. Vol. 59, N 2. P. 103—109. DOI: 10.1507/endocr.jej11-0194
23. Franić Z., Franić Z., Vrkić N. et al. Effect of extract from *Boswellia serrata* gum resin on decrease of GAD65 autoantibodies in a patient with latent autoimmune diabetes in adults // *Altern. Ther. Health Med.* 2020. Vol. 26, N 5. P. 38—40.
24. Gavin P. G., Hamilton-Williams E. E. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019. Vol. 26, N 4. P. 207—212. DOI: 10.1097/MED.0000000000000483
25. Hansen C. H.F., Krych L., Nielsen D. S. et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 2285—2294.
26. Candon S., Perez-Arroyo A., Marquet C. et al. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0125448.
27. Hu Y., Jin P., Peng J. et al. Different immunological responses to early-life antibiotic exposure affecting autoimmune diabetes development in NOD mice // *J. Autoimmun.* 2016. Vol. 72. P. 47—56. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.05.001
28. Livanos A. E., Greiner T. U., Vangay P. et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice // *Nat. Microbiol.* 2016. Vol. 1, N 11. P. 16140. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.140
29. Zhang Y., Lee A. S., Shamel A. et al. TLR9 blockade inhibits activation of diabetogenic CD8+ T cells and delays autoimmune diabetes // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 5645—5653.
30. Gulden E., Ihira M., Ohashi A. et al. Toll-like receptor 4 deficiency accelerates the development of insulin-deficient diabetes in non-obese diabetic mice // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e75385. DOI: 10.1371/journal.pone.0075385
31. Alkanani A. K., Hara N., Lien E. et al. Induction of diabetes in the RIP-B7.1 mouse model is critically dependent on TLR3 and MyD88 pathways and is associated with alterations in the intestinal microbiome // *Diabetes*. 2013. Vol. 63. P. 619—631.
32. Zhou H., Sun L., Zhang S. et al. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms // *Front. Endocrinol.* 2020. Vol. 11. P. 125. DOI: 10.3389/fendo.2020.00125
33. Warshauer J. T., Bluestone J. A., Anderson M. S. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes // *Cell Metab.* 2020. Vol. 31, N 1. P. 46—61. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017
34. Herold K. C., Bundy B. N., Long S. A. et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, N 7. P. 603—613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226
35. Sims E. K., Cuthbertson D., Herold K. C., Sosenko J. M. The deterioration of rapid metabolic decline within 3 months after Teplizumab treatment in individuals at high risk for type 1 diabetes // *Diabetes*. 2021. Vol. 70, N 12. P. 2922—2931. DOI: 10.2337/db21-0519
36. Nourelden A. Z., Elshanbary A. A., El-Sherif L. et al. Safety and efficacy of Teplizumab for Treatment of type one diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021. Vol. 21, N 10. P. 1895—1904. DOI: 10.2174/1871530320999201209222921
37. Russell W. E., Bundy B. N., Anderson M. S. et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial // *Diabetes Care*. 2023. Vol. 46, N 5. P. 1005—1013. DOI: 10.2337/dc22-2200
38. Guyot M., Simon T., Ceppo F. et al. Pancreatic nerve electrostimulation inhibits recent-onset autoimmune diabetes // *Nat. Biotechnol.* 2019. Vol. 37, N 12. P. 1446—1451. DOI: 10.1038/s41587-019-0295-8
39. Thompson P. J., Shah A., Ntranos V. et al. Targeted elimination of senescent beta cells prevents type 1 diabetes // *Cell Metab.* 2019. Vol. 29, N 5. P. 1045—1060.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.021
40. Chaillous L., Lefevre H., Thivolet C. et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial // *Diabète Insuline Orale group. Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9229. P. 545—549. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02579-4
41. Fourlanos S., Perry C., Gellert S. A. et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes // *Diabetes*. 2011. Vol. 60, N 4. P. 1237—1245. DOI: 10.2337/db10-1360
42. Alhadj A. M., Liu Y. F., Arif S. et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes // *Sci. Transl. Med.* 2017. Vol. 9, N 402. P. eaaf7779. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7779
43. Ludvigsson J., Krisky D., Casas R. et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 5. P. 433—442. DOI: 10.1056/NEJMoa1107096
44. Ziegler A. G., Achenbach P., Berner R. et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, N 6. P. e028578. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028578
45. Sosenko J. M., Skyler J. S., Herold K. C. et al. 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. Vol. 69, N 8. P. 1827—1832. DOI: 10.2337/db20-0166
46. Ludvigsson J. Autoantigen treatment in type 1 diabetes: unsolved questions on how to select autoantigen and administration route // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 5. P. 1598. DOI: 10.3390/ijms21051598
47. Zhou X., Zhang S., Yu F. et al. Tolerogenic vaccine composited with islet-derived multi-peptides and cyclosporin A induces pTreg and prevents Type 1 diabetes in murine model // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020. Vol. 16, N 2. P. 240—250. DOI: 10.1080/21645515.2019.1616504
48. Khan F. U., Khongorzul P., Raki A. A. et al. Dendritic cells and their immunotherapeutic potential for treating type 1 diabetes // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 4885. DOI: 10.3390/ijms23094885
49. Phillips B. E., Garciafigueroa Y., Engman C. et al. Tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells at the clinical trials crossroad for the treatment of autoimmune disease; emphasis on type 1 diabetes therapy // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 148. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00148
50. Serra P., Santamaria P. Peptide-MHC-based nanomedicines for the treatment of autoimmunity: engineering, mechanisms, and diseases // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. P. 621774. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621774
51. Postigo-Fernandez J., Firdessa-Fite R., Creusot R. J. Preclinical evaluation of a precision medicine approach to DNA vaccination in type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022. Vol. 119, N 15. P. e2110987119. DOI: 10.1073/pnas.2110987119
52. Kühtreiber W. M., Faustman D. L. BCG therapy for type 1 diabetes: restoration of balanced immunity and metabolism // *Trends. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 30, N 2. P. 80—92. DOI: 10.1016/j.tem.2018.11.006
53. Takahashi H., Kühtreiber W. M., Keefe R. C. et al. BCG vaccinations drive epigenetic changes to the human T cell receptor: Re-

stored expression in type 1 diabetes // *Sci. Adv.* 2022. Vol. 8, N 46. P. eabq7240. DOI: 10.1126/sciadv.abq7240

54. Dias H. F., Mochizuki Y., Kühtreiber W. M. et al. Bacille Calmette Guérin (BCG) and prevention of types 1 and 2 diabetes: results of two observational studies // *PLoS One.* 2023. Vol. 18, N 1. P. e0276423. DOI: 10.1371/journal.pone.0276423

Поступила 30.06.2023
Принята в печать 05.09.2023

REFERENCES

1. Insel R. A., Dunne J. L., Atkinson M. A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964—1974. DOI: 10.2337/dc15-1419
2. Podichetty J. T., Lang P., O'Doherty I. M. et al. Leveraging real-world data for EMA qualification of a model-bodies in type 1 diabetes prevention studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;1115 (1):1133—1141. DOI: 10.1002/cpt.2559
3. McLaughlin K. A., Richardson C. C., Ravishanker A. et al. Identification of Tetraspanin-7 as a target of autoantibodies in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(6):1690—1698. DOI: 10.2337/db15-1058
4. Carr A. L. J., Evans-Molina C., Oram R. A. Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2022;65(11):1854—1866. DOI: 10.1007/s00125-022-05778-3
5. Chung W. K., Erion K., Florez J. C. et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(9):1671—1693. DOI: 10.1007/s00125-020-05181-w
6. Gradisteanu Pircalabioru G., Corcionivoschi N., Gundogdu O. et al. Dysbiosis in the development of type 1 diabetes and associated complications: from mechanisms to targeted gut microbes manipulation therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2763. DOI: 10.3390/ijms22052763
7. Alcazar O., Hernandez L. F., Nakayasu E. S. et al. Parallel multi-omics in high-risk subjects for the identification of integrated biomarker signatures of type 1 diabetes. *Biomolecules.* 2021;11(3):383. DOI: 10.3390/biom11030383
8. Xhonneux L. P., Knight O., Lernmark Å. et al. Transcriptional networks in at-risk individuals identify signatures of type 1 diabetes progression. *Sci. Transl. Med.* 2021;13:eabd5666. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5666
9. Rodriguez-Calvo T. Enterovirus infection and type 1 diabetes: Unraveling the crime scene. *Clin. Exp. Immunol.* 2019;195:15—24. DOI: 10.1111/cei.13223
10. Faulkner C. L., Luo Y. X., Isaacs S. et al. The virome in early life and childhood and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev. Med. Virol.* 2020:e2209. DOI: 10.1002/rmv.2209
11. Blanter M., Sork H., Tuomela S., Flodström-Tullberg M. Genetic and environmental interaction in type 1 diabetes: a relationship between genetic risk alleles and molecular traits of enterovirus infection? *Curr. Diabetes Rep.* 2019;19:82. DOI: 10.1007/s11892-019-1192-8
12. Paun A., Yau C., Meshkibaf S. et al. Association of HLA-dependent islet autoimmunity with systemic antibody responses to intestinal commensal bacteria in children. *Sci. Immunol.* 2019;4:eau8125. DOI: 10.1126/sciimmunol.8125
13. Isaacs S. R., Fokkett D. B., Maxwell A. J. et al. Viruses and type 1 diabetes: from enteroviruses to the virome. *Microorganisms.* 2021;9(7):1519. DOI: 10.3390/microorganisms9071519
14. Root-Bernstein R., Chiles K., Huber J. et al. Clostridia and enteroviruses as synergistic triggers of type 1 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):8336. DOI: 10.3390/ijms24098336
15. Nekoua M. P., Mercier A., Alhazmi A. et al. Fighting enteroviral infections to prevent type 1 diabetes. *Microorganisms.* 2022;10(4):768. DOI: 10.3390/microorganisms10040768
16. Ishmukhametov A. A., Siniugina A. A., Chumakov K. M. The development of polio vaccines: the current update (review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2019;11(4):200—215. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.22
17. Hu Y., Zeng G., Chu K. et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: a further observation. *Hum. Vaccines Immunother.* 2018;14:1517—1523. DOI: 10.1080/21645515.2018
18. Stone V. M., Hankaniemi M. M., Laitinen O. H. et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Sci. Adv.* 2020;6(19):eaaz2433. DOI: 10.1126/sciadv.aaz2433
19. Hankaniemi M. M., Baikoghli M. A., Stone V. M. et al. Structural Insight into CVB3-VLP Non-Adjuvanted Vaccine. *Microorganisms.* 2020;8(9):1287. DOI: 10.3390/microorganisms8091287
20. Beik P., Ciesielska M., Kucza M. et al. Prevention of type 1 diabetes: past experiences and future opportunities. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2805. DOI: 10.3390/jcm9092805
21. Movahed A., Raj P., Nabipour I. et al. Efficacy and safety of resveratrol in type 1 diabetes patients: a two-month preliminary exploratory trial. *Nutrients.* 2020;12(1):161. DOI: 10.3390/nu12010161
22. Ku C. R., Lee H. J., Kim S. K. et al. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic β -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase. *Endocr. J.* 2012;59(2):103—109. DOI: 10.1507/endocr.11-0194
23. Franić Z., Franić Z., Vrkić N. et al. Effect of extract from *Boswellia serrata* gum resin on decrease of GAD65 autoantibodies in a patient with latent autoimmune diabetes in adults. *Altern. Ther. Health Med.* 2020;26(5):38—40.
24. Gavin P. G., Hamilton-Williams E. E. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019;26(4):207—212. DOI: 10.1097/MED.0000000000000483
25. Hansen C. H. F., Krych L., Nielsen D. S. et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2012;55:2285—2294.
26. Candon S., Perez-Arroyo A., Marquet C. et al. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PLoS One.* 2015;10:e0125448.
27. Hu Y., Jin P., Peng J. et al. Different immunological responses to early-life antibiotic exposure affecting autoimmune diabetes development in NOD mice. *J. Autoimmun.* 2016;72:47—56. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.05.001
28. Livanos A. E., Greiner T. U., Vangay P. et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nat. Microbiol.* 2016;1(11):16140. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.140
29. Zhang Y., Lee A. S., Shamel A. et al. TLR9 blockade inhibits activation of diabetogenic CD8+ T cells and delays autoimmune diabetes. *J. Immunol.* 2010;184:5645—5653.
30. Gülden E., Ihira M., Ohashi A. et al. Toll-like receptor 4 deficiency accelerates the development of insulin-deficient diabetes in non-obese diabetic mice. *PLoS One.* 2013;8:e75385. DOI: 10.1371/journal.pone.0075385
31. Alkanani A. K., Hara N., Lien E. et al. Induction of diabetes in the RIP-B7.1 mouse model is critically dependent on TLR3 and MyD88 pathways and is associated with alterations in the intestinal microbiome. *Diabetes.* 2013;63:619—631.
32. Zhou H., Sun L., Zhang S. et al. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front. Endocrinol.* 2020;11:125. DOI: 10.3389/fendo.2020.00125
33. 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
34. Herold K. C., Bundy B. N., Long S. A. et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(7):603—613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226
35. Sims E. K., Cuthbertson D., Herold K. C., Sosenko J. M. The deterrence of rapid metabolic decline within 3 months after Teplizumab treatment in individuals at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 2021;70(12):2922—2931. DOI: 10.2337/db21-0519
36. Nourelden A. Z., Elshanbary A. A., El-Sherif L. et al. Safety and efficacy of Teplizumab for Treatment of type one diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2021;21(10):1895—1904. DOI: 10.2174/1871530320999201209222921
37. Russell W. E., Bundy B. N., Anderson M. S. et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care.* 2023;46(5):1005—1013. DOI: 10.2337/dc22-2200
38. Guyot M., Simon T., Ceppo F. et al. Pancreatic nerve electrostimulation inhibits recent-onset autoimmune diabetes. *Nat. Biotechnol.* 2019;37(12):1446—1451. DOI: 10.1038/s41587-019-0295-8
39. Thompson P. J., Shah A., Ntranos V. et al. Targeted elimination of senescent beta cells prevents type 1 diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1045—1060.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.021
40. Chaillous L., Lefèvre H., Thivolet C. et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes:

- a multicentre randomised controlled trial. Diabète Insuline Orale group. *Lancet*. 2000;356(9229):545—549. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02579—4
41. Furlanos S., Perry C., Gellert S. A. et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011;60(4):1237—1245. DOI: 10.2337/db10-1360
 42. Alhadj A. M., Liu Y. F., Arif S. et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(402):eaaf7779. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7779
 43. Ludvigsson J., Krisky D., Casas R. et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(5):433—442. DOI: 10.1056/NEJMoa1107096
 44. Ziegler A. G., Achenbach P., Berner R. et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInt (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028578
 45. Sosenko J. M., Skyler J. S., Herold K. C. et al. 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
 46. Ludvigsson J. Autoantigen treatment in type 1 diabetes: unsolved questions on how to select autoantigen and administration route. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(5):1598. DOI: 10.3390/ijms21051598
 47. Zhou X., Zhang S., Yu F. et al. Tolerogenic vaccine composited with islet-derived multipetptides and cyclosporin A induces pTreg and prevents Type 1 diabetes in murine model. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020;16(2):240—250. DOI: 10.1080/21645515.2019.1616504
 48. Khan F. U., Khongorzul P., Raki A. A. et al. Dendritic cells and their immunotherapeutic potential for treating type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:4885. DOI: 10.3390/ijms23094885
 49. Phillips B. E., Garciafigueroa Y., Engman C. et al. Tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells at the clinical trials crossroad for the treatment of autoimmune disease; emphasis on type 1 diabetes therapy. *Front. Immunol.* 2019;10:148. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00148
 50. Serra P., Santamaria P. Peptide-MHC-based nanomedicines for the treatment of autoimmunity: engineering, mechanisms, and diseases. *Front. Immunol.* 2021;11:621774. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621774
 51. Postigo-Fernandez J., Firdessa-Fite R., Creusot R. J. Preclinical evaluation of a precision medicine approach to DNA vaccination in type 1 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022;119(15):e2110987119. DOI: 10.1073/pnas.2110987119
 52. Kühtreiber W. M., Faustman D. L. BCG therapy for type 1 diabetes: restoration of balanced immunity and metabolism. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2019;30(2):80—92. DOI: 10.1016/j.tem.2018.11.006
 53. Takahashi H., Kühtreiber W. M., Keefe R. C. et al. BCG vaccinations drive epigenetic changes to the human T cell receptor: Restored expression in type 1 diabetes. *Sci. Adv.* 2022;8(46):eabq7240. DOI: 10.1126/sciadv.abq7240
 54. Dias H. F., Mochizuki Y., Kühtreiber W. M. et al. Bacille Calmette Guérin (BCG) and prevention of types 1 and 2 diabetes: results of two observational studies. *PLoS One*. 2023;18(1):e0276423. DOI: 10.1371/journal.pone.0276423