

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-212-226

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

Ю.М. Целоусова¹, Л.А. Луговая¹, Д.М. Кучин³, Е.А. Васильчикова¹, П.С. Ермакова¹,
А.В. Кашина¹, В.Е. Загайнов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные медицинские исследования идентифицируют сахарный диабет (СД) 1-го типа как одну из наиболее актуальных проблем глобального здравоохранения в связи с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости – до 500 000 новых случаев в год. Существующие на данный момент подходы к лечению не могут обеспечить оптимальный уровень гликемии, так как направлены в основном на компенсацию дефицита эндогенного инсулина, что может приводить к значительному снижению качества жизни пациентов. В течение долгого времени ведется поиск метода лечения, позволяющего быстро, безопасно и надежно вылечить СД 1-го типа. Учитывая нехватку данных, необходимых для полного понимания причины развития аутоиммунной реакции, лежащей в основе данного заболевания, современная наука не может предложить этиотропного лечения, приводящего к полному выздоровлению. Существует большое количество разработок, воздействующих на различные патогенетические механизмы СД 1-го типа и направленных на поддержание оптимального уровня метаболизма глюкозы. Их цель – это профилактика, замедление прогрессирования заболевания (отсрочка клинической стадии), а также облегчение контроля гликемии у пациентов с СД 1-го типа. Несмотря на значительный прогресс в разработке новых терапевтических стратегий при СД 1-го типа, ни один из инновационных подходов пока не достиг стадии широкого внедрения в клиническую практику. Основными лимитирующими факторами являются продолжительные сроки, необходимые для проведения полного цикла клинических испытаний, а также необходимость устранения выявляемых в процессе исследований ограничений. В обзоре представлены основные современные подходы к лечению СД 1-го типа, а также включены данные клинических исследований наиболее известных разработок в инсулинотерапии, иммунотерапии и клеточной терапии СД 1-го типа. Проанализированы основные преимущества и недостатки с практической и экономической точек зрения. Подходы, описанные в обзоре, демонстрируют наибольшую эффективность и с большой вероятностью могут быть использованы для лечения в ближайшем будущем.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, поджелудочная железа, иммунотерапия, клеточная терапия, инсулинотерапия.

EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TYPE 1 DIABETES

Yu.M. Tselousova¹, L.A. Lugovaya¹, D.M. Kuchin³, E.A. Vasilchikova¹, P.S. Ermakova¹,
A.V. Kashina¹, V.E. Zagainov^{1, 2}

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

³ Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Modern medical research identifies type 1 diabetes mellitus (T1D) as one of the most pressing global health challenges, with the incidence steadily increasing by up to 500,000 new cases annually. Current treatment approaches

Для корреспонденции: Целоусова Юлия Максимовна. Адрес: 603087, Нижний Новгород, ул. Богдановича, д. 8. Тел. (910) 099-18-25. E-mail: Tselousova.Julia@yandex.ru

Corresponding author: Yulia Tselousova. Address: 8, Bogdanovicha str., Nizhny Novgorod, 603087, Russian Federation. Phone: 8 (910) 099-18-25. E-mail: Tselousova.Julia@yandex.ru

do not provide optimal glycemic control, as they are mainly aimed at compensating for endogenous insulin deficiency, which can significantly compromise patients' quality of life. For a long time, researchers have sought a treatment strategy capable of achieving a rapid, safe, and reliable cure for T1D. Yet, due to the insufficient understanding of the mechanisms driving the autoimmune response underlying this condition, modern medicine has not been able to develop an etiotropic therapy that could ensure complete recovery. A wide range of therapeutic developments targeting different pathogenetic mechanisms of T1D are currently underway, all aimed at supporting optimal glucose metabolism. Their objectives include preventing or slowing disease progression (delaying the onset of the clinical stage) and facilitating glycemic control in affected patients. Despite substantial progress, none of these innovative strategies has yet reached widespread clinical application. The primary obstacles remain the lengthy timelines required to complete full cycles of clinical trials and the need to address limitations revealed during the research process. This review presents the leading modern approaches to T1DM therapy, with a focus on insulin therapy, immunotherapy, and cell-based strategies. Clinical trial data are analyzed, highlighting both advantages and limitations from practical and economic perspectives. The approaches discussed represent the most promising avenues and are expected to play a central role in future treatment of T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pancreas, immunotherapy, cell therapy, insulin therapy.

ВВЕДЕНИЕ

СД 1-го типа – это полиэтиологичное мультифакториальное заболевание, основным звеном патогенеза которого является аутоиммунная реакция, обусловленная генетической мутацией в сочетании с комбинацией различных факторов внешней среды. В результате иммунной агрессии происходит гибель β -клеток и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 1-го типа относится к категории социально-значимых заболеваний, при этом заболеваемость стремительно растет с каждым годом. По состоянию на 2023 год в России, по данным Федерального регистра сахарного диабета, число пациентов с СД 1-го типа составило 277,1 (5,58% от общего числа больных СД) тыс. человек [1].

В настоящее время в клинической практике широко применяется классический метод заместительной терапии СД 1-го типа – инсулинотерапия. Использование современных препаратов в сочетании с помповой инсулинотерапией, применением систем непрерывного мониторинга глюкозы, а также систем закрытой петли позволяют достичь хороших показателей контроля гликемии. Однако данный подход часто демонстрирует низкую эффективность ввиду высокой ресурсоемкости, требующей значительных временных затрат, концентрации внимания и клинического опыта для достижения целевых терапевтических показателей. Традиционная терапия существенно ограничивает качество жизни пациентов, внося определенные ограничения в питание и физической активности. Применение инъекционного формата введения в сочетании со сложной фармакокинетикой инсулиновых препаратов приводит к неудовлетворительному гликемическому контролю, что проявляется в высокой частоте развития тяжелых гипогликемических состояний. Кроме того, наблюдается высокий процент прогрессирования поздних осложнений, ассоциированных с хронической гипергликемией, таких как диабетическая нейропатия

(41,3%), диабетическая ретинопатия (28,9%), диабетическая нефропатия (22,8%) [2].

В течение последних десятилетий было предпринято множество попыток решить существующие проблемы инсулинотерапии с помощью трансплантационных технологий. Применяются и совершенствуются такие подходы, как изолированная и сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки, ксено-, алло- и ауто трансплантация островковых клеток. Однако низкая эффективность, частые осложнения, а также необходимость проведения иммуносупрессии делают оправданным применение данных методов только в тяжелых клинических случаях. Современные тенденции направлены на совершенствование уже существующих подходов, а главная цель разработки новых методов терапии СД 1-го типа – это профилактика развития заболевания и прогрессирования его поздних осложнений.

Вклад генетических факторов в развитие заболевания, а также точный механизм аутоиммунного ответа остаются недостаточно изученными. В настоящий момент существует большое количество разработок, использующих современные технологии для воздействия на различные звенья патогенетической цепи. Ряд этих подходов уже демонстрирует убедительные результаты в рамках клинических исследований, что позволяет прогнозировать не только существенное улучшение контроля заболевания, но и потенциальное достижение длительной клинической ремиссии у пациентов с СД 1-го типа.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Инсулинотерапия в настоящий момент является золотым стандартом лечения больных с СД 1-го типа. Классическая схема терапии включает в себя ежедневные инъекции базального инсулина, а также дополнительные болюсы короткого инсулина перед приемами пищи. В данном обзоре рассматриваются современные подходы к решению различных про-

блем инсулинотерапии, которые ложатся в основу создания инсулинов нового поколения.

Скорость активации и продолжительность действия

Использование болюсных инсулинов перед приемом пищи требует соблюдения определенной паузы. Современные аналоги инсулина ультракороткого действия, существующие в гексамерной конформации, характеризуются отсроченным началом фармакологического эффекта (5–15 минут), что создает ограничения в клиническом применении и может способствовать развитию постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД 1-го типа. В связи с этим разрабатываются сверхбыстрые инсулины короткого действия, представляющие собой более короткие молекулы, что сокращает время активации до минимальных значений. Метаболические эффекты такого препарата наиболее приближены к действию эндогенного инсулина. Перспективным представителем этого класса является сверхбыстрый инсулин AT247 (Arecor Therapeutics plc, Великобритания), продемонстрировавший в ходе первой фазы клинических исследований [3] улучшение гликемического контроля за счет ускоренной абсорбции (начало действия в диапазоне 1–10 минут) и оптимизированного фармакокинетико-фармакодинамического профиля в сравнении с традиционными аналогами короткого действия, такими как инсулин аспарт.

Современные тенденции развития базальных инсулинов направлены на разработку и использование препаратов, которые требуют введения только 1 раз в неделю. Длительный период активности объясняется прочной связью с альбуминами крови. Такой инсулин значительно удобнее для пациентов, а также обеспечивает более стабильный уровень глюкозы, так как не имеет выраженного пика активности. Ярким примером является инсулин Icodec (Novo Nordisk, Дания), одобренный к применению в Канаде. Его пролонгированные фармакокинетические характеристики обусловлены структурной модификацией молекулы, включающей замену трех аминокислотных остатков, что увеличивает период полувыведения до 196 часов [4]. Клинические исследования подтверждают его терапевтическую эквивалентность инсулину деглудек, однако отмечается повышенная частота гипогликемических событий, требующих коррекции дозировок [5]. Готовится к внедрению в клиническую практику еще один еженедельный базальный инсулин Efsitora (Eli Lilly, США), демонстрирующий в клинических испытаниях снижение частоты ночных гипогликемических эпизодов, что также сопровождалось снижением потребности в коротком инсулине в сравнении с инсулином деглудек [6].

Глюкозочувствительные инсулины

Пациенты с СД 1-го типа сталкиваются с необходимостью не только соблюдения временных интервалов между инъекциями инсулина и приемами пищи, но и коррекции терапии в соответствии с планируемой физической активностью, способной индуцировать гипогликемические состояния. Решению этих клинических задач способствует разработка глюкозочувствительных «умных» инсулинов, активирующихся исключительно при гипергликемии и прекращающих фармакологическую активность при достижении физиологических концентраций глюкозы. Данная особенность позволяет максимально приблизить ожидаемый терапевтический эффект к физиологическому механизму регулирования уровня глюкозы в крови. Использование таких препаратов позволяет оптимизировать гликемический контроль при минимизации гипогликемического риска.

Перспективной разработкой в данной области представляется пероральная форма глюкозочувствительного инсулина, исключающая риски, ассоциированные с инъекционным введением. Препарат обладает глюкозозависимой активностью, минимизируя вероятность развития гипогликемии. Препарат представляет собой комплекс с соединением серебра и полимерным покрытием из хитозана и глюкозы. Структурная организация комплекса обеспечивает защиту инсулина от деградации в кислой среде желудка, сохраняя биоактивность молекулы при переходе в щелочные условия двенадцатиперстной кишки [7]. После абсорбции в тонком кишечнике инсулин аккумулируется в гепатоцитах, формируя депонированный резервуар. При гипергликемии ферментативное разрушение комплекса в печени инициирует контролируемое высвобождение инсулина в системный кровоток, обеспечивая дозозависимый эффект без риска гипогликемии.

Альтернативная технологическая платформа основана на формировании конъюгата инсулина с амфифильным полимером, модуляция поверхностного заряда которого обеспечивает глюкозочувствительное высвобождение. Перорально вводимые мицеллярные структуры эффективно всасываются в желудочно-кишечном тракте, транспортируясь через воротную вену в печень, где формируют депо [8]. Быстрая активизация инсулина при повышении глюкозы в крови наиболее приближена к физиологическому синтезу инсулина поджелудочной железой. Препарат находится на этапе подготовки к клиническим испытаниям, демонстрируя в доклинических исследованиях на моделях животных стабильный 24-часовой контроль гликемии при сохранении высокого профиля безопасности.

Помповая инсулинотерапия

Пациенты с СД 1-го типа – чаще всего дети или молодые люди, ведущие активный образ жизни, который значимо влияет на уровень глюкозы в крови и требует постоянного контроля и изменения доз вводимого инсулина. Для поддержания оптимального и более физиологичного гликемического профиля все чаще используются инсулиновые помпы, что позволяет более гибко подходить к коррекции гликемии в связи с возможностью настраивать ежечасную подачу конкретных доз инсулина, исходя из индивидуальной потребности, что особенно актуально при феномене «утренней зари», а также позволяет обеспечивать пролонгированный болюс при длительном потреблении пищи. Сейчас имеются системы закрытой петли (closed loop system, CLS), которые представляют собой синхронизацию помпы, системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и компьютерной программы, содержащейся в самой помпе или отдельно, для анализа данных датчика НМГ и управления помпой, что требует минимального вмешательства со стороны пользователя, а также некоммерческие открытые платформы, функционирующие вне рамок регуляторного одобрения. К последним относятся DIYAPS (do-it-yourself artificial pancreas systems) – системы искусственной поджелудочной железы, разработанные по принципу пользовательской модификации, алгоритмическая база которых находится в открытом доступе [9]. Внедрение таких технологий направлено на оптимизацию качества жизни пациентов за счет снижения когнитивной нагрузки, связанной с рутинным мониторингом уровня глюкозы и расчетом хлебных единиц (ХЕ). Было показано, что использование данных систем снижает риск и частоту возникновения гипогликемий, а также увеличивает время нахождения в целевом диапазоне [10].

Однако на данный момент данные системы несовершенны и характеризуются рядом технологических ограничений, связанных с отсутствием интеграции параметров, модулирующих гликемический профиль: частота сердечных сокращений, уровень перспирации, показатели физической активности, скорость гастроинтестинальной абсорбции нутриентов. Данный фактор обуславливает необходимость периодической коррекции алгоритмических настроек инсулиновой помпы, исключающей их статическое использование без динамического мониторинга. Клинический случай, описанный А.С. Аметовым и коллегами [11], иллюстрирует риски некорректной эксплуатации систем замкнутого цикла: пациент, использующий нерегулируемую систему AndroidAPS (AAPS) на базе помпы Accu-Chek (Roche, Швейцария) и системы непрерывного мониторинга глюкозы FreeStyle Libre 1 (Abbott, США), был госпитализирован с тяжелой гипогликемией после двух лет эксплуатации без адаптации параметров, вызванной употреблением алкоголя без коррекции доз.

Имеющиеся на данный момент системы не являются полностью автономными, и для достижения и поддержания компенсации углеводного обмена сохраняется необходимость вовлеченности пациента в управление гликемией. Ввиду необходимости контроля системы вопрос о влиянии ее на качество жизни остается дискуссионным. Ряд исследований подтвердили улучшение качества жизни, однако согласно данным метаанализа X. Jiao et al., при проведении сравнения замкнутой системы с другими методами коррекции гликемии, включая стандартную помповую терапию и многократные ежедневные инъекции, не было выявлено разницы в показателях качества жизни и состоянии дискомфорта, связанного с диабетом [12]. Авторы пришли к выводу, что любое положительное влияние на качество жизни или снижение дискомфорта могло быть сведено к минимуму в связи с трудностями понимания и использования передовых технологий и устройств.

Перспективным направлением развития являются полностью автономные бигормональные системы, комбинирующие введение инсулина и глюкагона (или прамлинтида) для имитации физиологической регуляции поджелудочной железы. Однако метаанализ В. Zeng et al. 2022 года [13] демонстрирует ограниченную эффективность таких систем: несмотря на снижение частоты гипогликемий, время в целевом гликемическом диапазоне оставалось сопоставимым с однокомпонентными аналогами, при этом отмечалось увеличение гастроинтестинальных побочных эффектов.

Перспективным направлением развития являются полностью автономные бигормональные системы, комбинирующие введение инсулина и глюкагона (или прамлинтида) для имитации физиологической регуляции поджелудочной железы. Однако метаанализ В. Zeng et al. 2022 года [13] демонстрирует ограниченную эффективность таких систем: несмотря на снижение частоты гипогликемий, время в целевом гликемическом диапазоне оставалось сопоставимым с однокомпонентными аналогами, при этом отмечалось увеличение гастроинтестинальных побочных эффектов.

Альтернативные пути введения

Еще одной проблемой классической инсулинотерапии являются осложнения, связанные с его подкожным введением. Постоянные инъекции инсулина могут привести к липодистрофическим изменениям тканей вплоть до развития абсцесса. Избежать нежелательных реакций можно с помощью альтернативных путей введения, среди которых наибольшую популярность обретают пероральный и ингаляционный пути.

Пероральная форма инсулина обладает повышенной безопасностью и удобством применения, воспроизводит физиологический путь гормона с первичным пассажем через гепатопортальную систему, что соответствует естественному механизму секреции инсулина β -клетками. Существует много модификаций, защищающих молекулы инсулина от воздействия кислой среды желудка, ферментативного расщепления, а также улучшающих адсорбцию в стенке кишечника: инсулины ORMD-0801 (Oramed Pharmaceuticals, Израиль), I338 (Novo Nordisk, Да-

ния), IN-105 (Biocon Limited, Индия) [14]. Инновационной технологией в данной области является самоориентирующийся микроделивери-аппликатор (SOMA), представляющий автономную систему таргетной доставки инсулина в слизистую оболочку желудка [15]. Система состоит из иглы, содержащей инсулин, а также сжатой пружины, инкапсулированной сахарной оболочкой. Центр тяжести аппликатора соответствует игле, что позволяет системе правильно ориентироваться относительно слизистой оболочки. Растворение сахарной оболочки под влиянием желудочного сока активирует пружину, которая доставляет иглу с инсулином непосредственно в стенку желудка.

Перспективным направлением в оптимизации терапии СД 1-го типа является ингаляционная форма инсулина, представленная на рынке препаратом Afrezza (MannKind Corp., США), одобренным к использованию в настоящий момент. Данный инсулин ультракороткого действия применяется в комбинации с пролонгированными базальными аналогами для коррекции постпрандиальной гипергликемии. Такой способ значительно увеличивает эффективность доставки инсулина, так как повышается площадь контакта с препаратом, который проникает в системный кровоток и действует в течение 30 минут. Препарат Afrezza показал значительное снижение частоты гипогликемий по сравнению с инсулином лизпро, однако наблюдался побочный эффект в виде кашля [16]. Преимуществом данной формы является возможность дополнительной коррекции гликемии

после еды без кумулятивного эффекта, связанного с коротким периодом полувыведения и отсутствием пролонгированной активности [17, 18].

Разрабатываются и другие пути введения инсулина, однако они еще не изучены в полном объеме или имеют определенные недостатки с практической и экономической точки зрения (табл.).

Гепатопреференциальный инсулин

Еще одна интересная разработка представляет собой систему доставки инсулина в печень – Hepatic-Directed Vesicle Insulin (HDV). Технология везикул основана на использовании микродисков, обеспечивающих транспорт инсулина, введенного любым способом, к рецепторам гепатоцитов. Эндогенный инсулин, секретируемый поджелудочной железой, достигает печени посредством портальной венозной системы. Это приводит к инактивации избыточного инсулина и профилактике гипогликемий, а также к быстрому усвоению глюкозы печенью, что препятствует быстрому развитию гипергликемии. Периферическая доставка инсулина приводит к снижению процента глюкозы, которая усваивается печенью, и повышению ее использования мышечной тканью, что приводит к истощению запасов гликогена и склонности к частой гипогликемии [23]. Данная технология нормализует печеночный и периферический метаболизм глюкозы и ставит перед собой такие задачи, как снижение частоты ночных гипогликемий и нормализация уровня гликированного гемоглобина за счет улучшения гликемического контроля. В ходе

Таблица

Альтернативные пути введения инсулина [14]

Alternative insulin delivery routes [14]

Путь введения	Препараты	Характеристика
Интра-назальный	1. Пептиды, проникающие в клетки 2. Хитозан 3. Аммониевые соли	Введение инсулина данным способом приводит к эффективному снижению уровня глюкозы в крови. К повышению всасывания и улучшению контроля гликемии может привести использование специальных молекул, повышающих проницаемость клеточных мембран
Транс-буккальный	PharmFilm (MonoSol; Midatech, США; Великобритания)	Перспективный малоинвазивный путь введения инсулина в виде быстрорастворимой мукоадгезивной пленки. Отмечается быстрое начало действия за счет хорошей васкуляризации слизистой полости рта [19]. К нежелательным эффектам относятся дискомфорт и раздражение слизистой, что может приводить к проглатыванию препарата
Транс-дермальный	1. Микроиглы для доставки инсулина 2. Струйный инжектор инсулина 3. Пластырь U-Strip (Dermisonics, Inc., США)	Потенциально перспективный путь введения инсулина благодаря своей минимальной инвазивности. В исследованиях доказана эффективность, безопасность и предпочтительность использования по сравнению с парентеральными формами инсулина [20]. В настоящий момент ведется поиск средств повышения эффективности транспорта инсулина через кожу и увеличения биодоступности
Ректальный	1. Лабразол 2. Гидрогель НРМС-co-РАМ-co-РМАО	Преимущества данного способа введения инсулина заключается в высокой скорости и полноте всасывания в системный кровоток [21]. Препарат не подвергается воздействию агрессивной среды желудка, однако к снижению эффективности может приводить выраженный слизистый барьер. Для улучшения доставки инсулина могут быть использованы различные энхансеры [22]

клинических испытаний была доказана эффективность HDV-инсулина лизпро (HDV-L) и снижение частоты гипогликемий по сравнению с обычным инсулином лизпро [24]. Кроме того, система доставки инсулина в печень способствует увеличению скорости начала его работы и снижению необходимых доз.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Одним из важнейших звеньев в патогенезе СД 1-го типа является аутоиммунная реакция, направленная на β -клетки и молекулы, участвующие в метаболизме инсулина. При этом ключевую роль играет Т-клеточно-опосредованная иммунная агрессия в сочетании с аутоантителами. Клиническое течение СД 1-го типа характеризуется четкой стадийностью, включающей три последовательных этапа развития заболевания [25]. В первую стадию начинает развиваться аутоиммунный процесс, что характеризуется появлением антител в крови. Критерием постановки 1-й стадии СД считается повышение как минимум двух типов антител из пяти возможных: ICA (к β -клеткам), anti-GAD (к глутаматдекарбоксилазе), anti-IA-2 (к тирозинфосфатазе), IAA (к инсулину), ZnT8 (к транспортеру цинка 8). При этом функция β -клеток еще не нарушена, и глюкоза крови остается в норме. Во вторую стадию прогрессирующее аутоиммунное поражение β -клеток приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе или нарушения гликемии натощак. Третья стадия соответствует клинической стадии СД 1-го типа и характеризуется необходимостью применения инсулина для контроля уровня глюкозы в крови.

СД 1-го типа обладает достаточно продолжительной доклинической стадией, характеризующейся прогрессирующим аутоиммунным поражением β -клеток поджелудочной железы. Современные иммуномодулирующие препараты обладают селективным действием на ключевые звенья патологического иммунного ответа, что позволяет достичь сохранения остаточной функциональной активности инсулин-продуцирующих клеток и предотвратить развитие абсолютного дефицита эндогенного инсулина. Применение препаратов на 1-й и 2-й стадии может привести к отсрочке развития клинической стадии СД 1-го типа. Кроме того, доказано, что у некоторых пациентов спустя годы после постановки диагноза еще сохраняется остаточная секреция инсулина [26]. Применение иммунотерапии в данном случае может значительно улучшить показатели контроля гликемии.

Иммунотерапия в большинстве случаев направлена на повышение функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов, подавление аутореактивных Т-лимфоцитов или на снижение продукции аутоантител В-лимфоцитами. Многие подходы требуют непрерывного длительного приема неселек-

тивных препаратов, которые истощают иммунные клетки и приводят к иммунодефициту, что препятствует их широкому использованию. Особый интерес вызывают новые селективные препараты, которые готовятся к внедрению или уже используются в клинической практике.

Ряд исследований доказывает важную роль функциональной или количественной недостаточности регуляторных Т-клеток (Tregs) в патогенезе СД 1-го типа [27], при которой происходит неконтролируемая активация и экспансия аутореактивных Т-лимфоцитов. Таргетное воздействие на указанный патогенетический механизм способствует индукции устойчивой иммунологической толерантности к антигенам панкреатических островков, что клинически проявляется стабилизацией гликемического профиля и улучшением метаболического контроля. Коррекция дефицита Tregs может осуществляться посредством двух основных стратегий: трансплантации клеточного материала при их абсолютной недостаточности либо активации эндогенного пула путем антиген-специфической иммунизации – введение островковых антигенов. Ключевым условием терапевтической эффективности является селективная супрессия аутоиммунного ответа, направленного исключительно против β -клеточных антигенов, что позволяет минимизировать системные иммуносупрессивные эффекты. Наиболее перспективными считаются разработки, не использующие широкую активацию Tregs – генерация *ex vivo* оптимизированных Tregs для повторного введения пациенту и прямая стимуляция *in situ* [28].

Иммунотерапия, направленная на количественную недостаточность Tregs

Данный вид иммунотерапии направлен на восполнение количественного дефицита Tregs с помощью клеточной терапии. Одним из подходов может быть ауто трансплантация *ex vivo* расширенных Tregs. Их модификация перед введением пациенту позволяет повысить эффективность терапии и избежать применения системной иммуносупрессии. Исследования, посвященные оценке терапевтической эффективности и профиля безопасности данного метода, продемонстрировали отсутствие нежелательных явлений, имеющих клиническую значимость [29]. В течение двух лет после применения терапии отмечалось повышение уровня С-пептида, снижение дозы экзогенного инсулина, а в двух случаях была отмечена полная независимость от инсулина [30]. Оптимизация результатов лечения с применением поликлональных Tregs может быть достигнута за счет их комбинирования с низкодозовой терапией IL-2 [31]. Экспериментальные данные свидетель-

ствуют, что подобная комбинация способствует увеличению пула как трансплантированных, так и эндогенных функционально активных Tregs и повышает их выживаемость, однако индуцирует пролиферацию цитотоксических клеточных популяций.

Высокую эффективность показывает терапия *ex vivo* расширенными поликлональными Tregs PTG-007 (PolTREG, Польша). Применение данного лечения у пациентов с ранней стадией СД 1-го типа приводило к инсулинезависимости до 24 месяцев, а также к низкой потребности в инсулине на срок до 12 лет [32]. Наиболее эффективной оказалась комбинация терапии Tregs и Rituximab.

Ключевым ограничением терапевтического применения *ex vivo* экспансированных Tregs является их потенциальная способность к фенотипической трансформации в патогенные аутореактивные эффекторные Т-клетки. Учитывая данный риск, необходимо проводить долгосрочный мониторинг специфичности Т-клеток. Кроме того, существует необходимость проведения тщательного контроля клеток *in vitro* до повторного введения пациенту. Доклинические исследования на экспериментальных моделях лабораторных животных демонстрируют потенциальное преимущество антиген-специфических Tregs перед поликлональными популяциями в отношении терапевтической эффективности [33]. Основное технологическое ограничение данного подхода связано со сложностью выделения данных клеток, поскольку их основная популяция локализована в ткани-мишени – островках поджелудочной железы.

Иммунотерапия, направленная на качественную недостаточность Tregs

Существует альтернативный терапевтический подход, обладающий значительными преимуществами в экономической целесообразности и клинической применимости по сравнению с методиками *ex vivo* клеточной инженерии. Воздействие с помощью антигенов *in situ* позволяет стимулировать специфические Tregs в тканях-мишенях, тем самым повышая аутоотолерантность. Последние достижения биоинженерии обеспечивают точное воздействие на отдельные звенья иммунной системы, доставку и контролируемое высвобождение лекарств [34]. В качестве носителя для доставки к мишени могут быть использованы наночастицы золота, а в качестве аутоантигенов для презентации и формирования толерантности – молекулы проинсулин-пептида [35].

Иным перспективным направлением в разработке методов доставки является применение генетически модифицированных штаммов *Lactococcus lactis*, продуцирующих человеческий проинсулин и интерлейкин-10. Данная стратегия направлена на индукцию антиген-специфической иммунологической то-

лерантности [36]. Монотерапия препаратом AG019 (Precigen ActoBio, Бельгия) приводила к снижению уровня HbA1C, а также увеличению уровня С-пептида на 24% через 6 месяцев после применения [37].

Одной из наиболее изученных терапевтических стратегий в области лечения СД 1-го типа является антигенспецифическая иммунотерапия с применением GAD-alum – Diamyd (Diamyd Medical, Швеция). Данный метод основан на использовании рекомбинантного человеческого белка GAD65, выступающего в роли ключевого островкового аутоантигена. Механизм действия Diamyd связан с индукцией пролиферации Tregs, что способствует сохранению и увеличению остаточной функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Клиническая эффективность препарата была продемонстрирована у пациентов с впервые диагностированным СД 1-го типа менее 6 месяцев назад при серопозитивности к GAD65 и наличии гаплотипа HLA DR3-DQ2.

Терапевтический протокол предусматривает трехкратное введение препарата в паховые лимфоузлы с месячными интервалами, в сочетании с приемом витамина D [38]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о снижении средних показателей гликемии, уменьшении частоты эпизодов гипергликемии и увеличении продолжительности пребывания в целевом гликемическом диапазоне в течение 15-месячного периода наблюдения. Было зафиксировано сохранение эндогенной инсулинсекреторной функции у значительной части пациентов на протяжении 30–43 месяцев. Особый интерес представляет клиническое наблюдение, зафиксировавшее сохранение функциональной активности β-клеток на протяжении 8 лет после терапии. В настоящее время исследуется возможность применения бустерных доз препарата спустя 31,5 мес. для пролонгации терапевтического эффекта [39].

Еще одним перспективным направлением в терапии СД 1-го типа является применение препарата IMCY-0098 Imotore (Imcuse SA, Бельгия), разработанного для замедления прогрессирования заболевания и предотвращения раннего начала СД 1-го типа. Данное соединение представляет собой линейный синтетический пептид, содержащий эпитоп C20-A1 проинсулина. Механизм его действия основан на индукции пролиферации CD4+ Tregs, которые элиминируют антигенпрезентирующие клетки и аутореактивные эффекторные Т-лимфоциты, участвующие в деструкции β-клеток поджелудочной железы [40]. Предварительные данные клинических испытаний подтвердили удовлетворительный профиль безопасности фармакологического агента, в настоящее время проводятся исследования, направленные на оценку его эффективности [41].

Иммунотерапия, направленная на Т-клеточный иммунитет в целом

Одним из наиболее изученных препаратов данного класса является препарат Teplizumab (Provention Bio Inc, США), представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к CD3-рецептору Т-лимфоцитов, лишённые Fc-фрагмента. Механизм действия препарата основан на индукции апоптоза активированных эффекторных Т-лимфоцитов, что модулирует аутоиммунный ответ и снижает интенсивность деструкции β -клеток поджелудочной железы. Параллельно наблюдается усиление продукции цитокинов, стимулирующих пролиферацию Tregs, что способствует восстановлению иммунного гомеостаза [25]. Важным преимуществом данного препарата является отсутствие необходимости длительного применения и риска развития хронической иммуносупрессии, что отличает его от традиционных иммуномодулирующих агентов. В 2022 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило его применение для отсрочки манифестации клинической стадии СД 1-го типа у пациентов с доклиническими маркерами заболевания (стадия 2) в возрасте старше 8 лет. Терапевтический протокол предусматривает 14-дневный курс, демонстрирующий способность отсрочить начало инсулинозависимой фазы на 2–4 года. В отдельных клинических наблюдениях зафиксирована задержка развития заболевания до 11 лет, однако эффективность вмешательства коррелирует со стадией патологического процесса и сохранностью функциональной массы β -клеток.

Данный препарат также может быть использован и для повышения жизнеспособности β -клеток у лиц с ранней клинической стадией СД 1-го типа. Данные испытаний свидетельствуют, что двукратное проведение 12-дневного курса терапии у лиц с впервые диагностированным СД 1-го типа (в течение предшествующих 6 недель) значительно повышает уровень стимулированного С-пептида на 78-й неделе [42].

Ключевыми преимуществами препарата являются краткосрочность курсового применения (14 или 12 дней) в отличие от препаратов, требующих постоянного введения с определенными интервалами, а также не приводит к длительному подавлению иммунных клеток. Лабораторные исследования подтверждают, что Teplizumab индуцирует функциональное истощение CD8⁺ эффекторных Т-лимфоцитов, специфически нацеленных на антигены β -клеток, что снижает интенсивность аутоиммунной реакции [43]. При этом отмечается быстрое восстановление пула иммунокомпетентных клеток в периферической крови без повышения риска инфекционных осложнений. Побочные эффекты, включая транзиторную лимфо-

пению, кожные реакции и цефалгию, носят самокупирующийся характер и не требуют дополнительной коррекции [44].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Современные исследования в области лечения СД 1-го типа активно развивают стратегии трансплантации островковых клеток (ОК), направленные на восстановление физиологической регуляции гликемии и эндогенной секреции инсулина [45]. Несмотря на значительный потенциал, реализация данного подхода сталкивается с существенными технологическими сложностями, включая выбор оптимального источника инсулин-продуцирующих клеток (ИПК), обеспечение их долгосрочной выживаемости и предотвращение иммунного отторжения. В последние годы приоритет отдается использованию стволовых клеток (СК) – аллогенных и аутологичных, – что обусловлено ограниченной эффективностью трансплантации донорских аллогенных или ксеногенных ОК. Продемонстрирована удовлетворительная онкологическая безопасность альтернативных источников ИПК, что стимулирует разработку протоколов на основе СК.

Предлагается большое количество различных систем для комплексного решения проблем поддержания выживаемости, повышения функциональной активности и защиты трансплантата от иммунной агрессии, которая в случае СД 1-го типа усиливается аутоиммунной реакцией. Современные разработки используют различные генетические или физические механизмы защиты трансплантата, чтобы избежать необходимости применения системной иммуносупрессии, приводящей к большому количеству осложнений. Выбор оптимальной локации для имплантации остается предметом научной дискуссии, поскольку отсутствуют однозначные данные о преимуществах конкретной анатомической локализации. Особый исследовательский интерес представляют подходы, демонстрирующие потенциал для клинической реализации в среднесрочной перспективе.

Трансплантация ИПК, полученных на основе СК

Перспективным направлением клеточной терапии является аутогенная трансплантация островков, полученных из химически индуцированных плюрипотентных СК (iPSC). Хотя традиционной локацией для имплантации остается печень, исследуются альтернативные варианты. Клиническое исследование I фазы продемонстрировало эффективность трансплантации ОК под прямую мышцу живота у пациентки с СД 1-го типа [46]. Данный подход обеспечивает улучшенный мониторинг трансплантата и облегчает его удаление при необходимости. Доклинические ис-

пытания на приматах подтвердили онкологическую безопасность использованной клеточной линии.

Пациентке было введено 1,5 млн ОК, полученных по модифицированному протоколу дифференцировки плюрипотентных СК [47]. Инсулиновая независимость была достигнута через 75 дней после трансплантации и сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. Пациентка находится в состоянии стабильной нормогликемии с временем в целевом диапазоне более 98% и уровнем гликированного гемоглобина около 5%. Стоит отметить, что данная пациентка получала иммуносупрессивную терапию вследствие предшествующей трансплантации печени, что исключает объективную оценку иммуногенности трансплантата. Теоретически использование аутологичных СК минимизирует риск отторжения, но сохраняется вероятность рецидива аутоиммунной деструкции β -клеток. Кроме того, для получения более достоверных результатов и оценки отсроченных осложнений необходимо получение результатов у большего количества людей с длительным периодом наблюдения (≥ 5 лет) и оценкой отсроченных эффектов. Существуют и другие успешные попытки трансплантации островков, дифференцированных *in vitro* из аутологичных СК [48].

Альтернативная стратегия предполагает использование донорских эмбриональных СК, дифференцированных в ОК. Трансплантация таких островков в печень продемонстрировала свою эффективность [49]. Однако достижение инсулиновой независимости требовало применения иммуносупрессивных препаратов. В связи с этим акцент современных исследований смещается на разработку технологий, обеспечивающих устойчивую защиту трансплантата от аутоиммунной и аллоиммунной агрессии без системной иммуномодуляции.

Механические способы защиты

Многие исследования для повышения эффективности трансплантации ИПК используют различные стратегии инкапсуляции [50]. При этом достигается защита трансплантата от аутоиммунной реакции и обеспечивается уровень обмена веществ, необходимый для поддержания функциональной активности.

Многообещающие данные демонстрируют микрокапсулы на основе альгината, покрытые полимером РМЕТАС [51]. Доказано, что покрытия с 0,4% содержанием РМЕТАС обладают избирательной проницаемостью, позволяющей поддерживать жизнеспособность и увеличивать функциональную активность трансплантируемых ИПК. Продemonстрированная стабильность соединения, высокая селективность воздействия на целевые клеточные популяции в сочетании с низким уровнем цитотоксичности *in vitro* и *in vivo* создают предпосылки для дальнейшего изучения клинического потенциала данного подхода.

Широкую известность получила система Cell Pouch (Sernova, Канада), представляющая собой имплантируемое устройство в виде клеточного мешочка, обеспечивающее поддержание благоприятной среды для продолжительного и эффективного функционирования ИПК. Система основана на биосовместимой камере из нерезорбируемых полимерных материалов, сформированных в виде цилиндрических компартментов. После подкожной имплантации в течение 14 суток наблюдается формирование специализированной биологической ниши с развитой сосудистой сетью, предназначенной для последующей локализации инкапсулированных ОК поджелудочной железы. Доказана долгосрочная выживаемость трансплантируемых клеток, минимальные побочные эффекты, нормализация уровня HbA1c, а также независимость от инсулина на срок до 4 лет [52]. Несмотря на высокие результаты эффективности препарата, данные результаты получены при проведении дополнительной иммуносупрессии. Для надежной защиты ИПК от аутоиммунной реакции возможно использование технологии конформного покрытия, находящейся на стадии клинических испытаний [53]. Данная технология реализована в виде механически стабильной полимерной гидрогелевой матрицы, покрывающей трансплантируемые островки и обладающей селективной проницаемостью для биомолекул, без нарушения физиологической кинетики секреции гормональных соединений. Результаты доклинических испытаний продемонстрировали, что клеточные трансплантаты с модифицированным покрытием после имплантации в предварительно васкуляризованные биосовместимые камеры обеспечивают нормальный контроль гликемии и приводят к стабильной независимости от инсулина.

Генетические способы защиты

Терапия аллогенными СК VX-880 (Vertex Pharmaceuticals, США) демонстрирует высокую эффективность. ИПК, трансплантированные в систему воротной вены печени, демонстрируют высокую приживаемость и значительную функциональную активность к 90-м суткам посттрансплантационного периода. Терапия приводит к снижению уровня HbA1c, потребности в инсулине и частоты тяжелых гипогликемий [54]. Однако широкое внедрение метода ограничено необходимостью длительной иммуносупрессивной терапии, что определяет его применение преимущественно в случаях резистентных к стандартному лечению форм СД 1-го типа с частыми неконтролируемыми гипогликемиями, где профилактика жизнеугрожающих осложнений превалирует над потенциальными рисками иммуносупрессии. В настоящее время проходят клинические испытания новой терапии VX-264 (Vertex Pharmaceuticals, США), не требующей иммуносупрессии за счет ис-

пользования инкапсулированных ОК. Параллельно компании Vertex Pharmaceuticals и ViaCyte реализуют стратегию геномного редактирования CRISPR/Cas9 [55], доказавшую свою безопасность на доклиническом уровне. Проводятся клинические испытания генетически модифицированных ИПК, которые благодаря отсутствию специфических маркеров не вызывают иммунного ответа при трансплантации. Для достижения максимального уровня безопасности и эффективности разрабатываются подходы, помещающие генетически модифицированные клетки в различные среды [56]. Примером служит терапия VCTX210 (CRISPR Therapeutics; ViaCyte, США; Швейцария), основанная на имплантации дифференцированных плюрипотентных СК в специализированные устройства, обеспечивающие их интеграцию в сосудистую сеть реципиента для поддержания физиологического метаболизма.

Еще один подход предлагает компания Sana Biotechnology (США), использующая аллогенные островковые трансплантаты, полученные из индуцированных плюрипотентных СК или донорского материала. Клеточные линии подвергаются генетической модификации с помощью технологии НР и не требуют иммуносупрессии [57]. При внутримышечной трансплантации донорских гипоиммунных островков пациенту с СД 1-го типа была доказана выживаемость и высокая функциональная активность ОК в течение 28-дневного наблюдения [58].

Контролируемая клеточная терапия

При проведении клеточной терапии важную роль играет оценка безопасности и эффективности лечения, которая зачастую бывает затруднена. Компания Minutia (США) разрабатывает заместительную терапию СК, которые можно контролировать *in vivo*. В качестве места трансплантации предлагается использовать предплечье, а для мониторинга состояния клеток в режиме реального времени предложена инновационная технология наносенсоров [59]. Данные наноструктурированные биосенсоры представляют собой датчики, интегрируемые в трансплантируемые клетки, которые могут обнаруживать изменения в фенотипе клеток и анализировать активность иммунной системы. Обратная связь о работе ИПК имеет решающее значение при оценке вероятности реакции отторжения трансплантата и выборе дальнейшей тактики лечения.

Тканеинженерная конструкция поджелудочной железы

Большое внимание уделяется снижению продолжительности жизни и функциональной активности ОК при трансплантации из-за потери внеклеточного матрикса. Естественное микроокружение не только является каркасом для островков, но и обеспечивает

межклеточную передачу сигналов и взаимодействие с цитокинами. Создание микроокружения для ОК с помощью различных типов клеток и волокон повышает степень васкуляризации и оксигенации, а также обеспечивает оптимальную клеточную адгезию и пролиферацию в месте трансплантации. В связи с недавними достижениями в области тканевой инженерии и 3D-биопечати открывается перспектива создания тканеинженерной конструкции (ТИК) поджелудочной железы человека, имитирующей ее естественное строение, состав и функции [60]. ТИК поджелудочной железы должна включать как неклеточные компоненты (гидрогели, полимеры), так и клеточные структуры (ИПК, вспомогательные клетки) для правильной секреции инсулина и достижения нормогликемии. Активно ведутся исследования по получению децеллюляризованных матриксов, максимально приближенных к естественным условиям по пространственному строению и биохимическим свойствам [61, 62]. Ключевое преимущество таких структур заключается в сниженной иммуногенности, обусловленной полной элиминацией клеточного материала в процессе децеллюляризации. Данный подход уже продемонстрировал свою эффективность в доклинических испытаниях, а в настоящее время главной задачей является поиск оптимальных материалов и локаций трансплантации. Внутриселезеночная имплантация ТИК поджелудочной железы на основе флотирующих островкоподобных культур и биodeградируемого микрогетерогенного коллагенсодержащего матрикса крысам продемонстрировала хорошую морфологическую сохранность и функциональную активность. Однако по своему гипогликемизирующему действию данная локализация уступала внутрибрюшинной трансплантации подобной ТИК [63]. Внутрибрюшинная трансплантация биоискусственной поджелудочной железы, состоящей из децеллюляризованной поджелудочной железы человека и аллогенных островков, в модели СД 1-го типа у крыс привела к более выраженной и продолжительной стабилизации уровня гликемии по сравнению с трансплантацией суспензии островков Лангерганса [64]. Комбинация данных платформ с инновационными стратегиями иммуномодуляции способна обеспечить качественный прорыв в терапии СД 1-го типа. Тем не менее внедрение этих технологий в клинические протоколы требует проведения многоэтапных доклинических и клинических исследований для верификации их долгосрочной безопасности, биосовместимости и функциональной эффективности.

СОЧЕТАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОК И ИММУНОТЕРАПИИ

Эффективным решением проблемы необходимости применения системной иммуносупрессии при проведении клеточной терапии может стать ис-

пользование ее селективной альтернативы – иммунотерапии.

Наиболее клинически значимой разработкой в текущих исследованиях выступает препарат Tego-rubart (Eledon Pharmaceuticals, США), механизм действия которого основан на селективной блокаде лиганда CD40L. Данная терапевтическая стратегия индуцирует дисрегуляцию межклеточных сигнальных взаимодействий посредством ингибирования костимулирующих сигналов, критических для активации Т-лимфоцитов [65]. Применение данного фармакологического агента обеспечивает профилактику как острого, так и хронического отторжения трансплантированных клеток без индукции системных нежелательных явлений, характерных для традиционных иммуносупрессивных протоколов. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Tego-rubart в контексте клеточной терапии: отсутствие системной токсичности коррелирует с улучшенной приживаемостью трансплантата и сохранением его функциональной активности. Трансплантация ОК в сочетании с препаратом Tego-rubart сопровождалась повышением выживаемости трансплантата в 3–5 раз по сравнению со стандартным протоколом иммуносупрессии. Пациенты достигали нормогликемии без использования экзогенного инсулина к 2–4-й неделе после трансплантации, кроме того, наблюдалось снижение уровня HbA1C на 2,7–3% [66]. Полученные результаты подтверждают потенциал таргетной иммуномодуляции как стратегии минимизации рисков, ассоциированных с долгосрочной иммуносупрессией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в обзоре разработки предлагают уникальные подходы, позволяющие достичь перспективных результатов при решении проблемы лечения СД 1-го типа. Данное заболевание отличается большим разнообразием механизмов патогенеза и клинических проявлений, что делает невозможным разработку единого стандартного протокола терапии. В связи с этим развивается тенденция индивидуального подхода, при котором в каждом конкретном случае могут быть использованы разные методы для получения наиболее эффективного персонализированного результата.

На сегодняшний день единственным широко распространенным и эффективным методом лечения СД 1-го типа является инсулинотерапия. Несмотря на его недостатки, этот подход, вероятно, будет применяться в клинической практике еще долгое время. При этом достижения современной науки и накопленный опыт позволяют ей выйти на новый уровень. Современные препараты инсулина смогут значительно улучшить качество контроля гликемии

при минимальном влиянии на ежедневную активность пациентов.

Успешно применяются для лечения первых пациентов и начинают распространяться в широкой клинической практике современные разработки в иммунотерапии. Они позволяют отсрочить манифестацию СД 1-го типа лицам с доклинической стадией, а также облегчить гликемический контроль пациентам с сохраненной остаточной функцией ОК. Научное общество предлагает выделять эндотипы СД 1-го типа, имеющие определенную этиологию и патогенез. Выбор конкретного механизма иммунотерапии будет наиболее эффективен при учете этих данных.

Достижения в области клеточной терапии могут быть с успехом применены в случаях полной гибели собственных β -клеток и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. При этом на первый план выйдут разработки, обеспечивающие максимальную защиту трансплантата от иммунной реакции. Одним из самых перспективных подходов может стать комбинация трансплантации ОК и иммунотерапии, обеспечивающей селективное влияние на необходимые звенья иммунитета и повышающей эффективность клеточной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 1-го типа является серьезной проблемой для современной медицины. Несмотря на развитие существующих методов лечения, показатели контроля заболевания у большинства пациентов остаются на низком уровне. Современные многообещающие подходы, разрабатываемые и исследуемые в течение продолжительного времени, готовятся к внедрению в широкую клиническую практику в ближайшем будущем. Многие разработки находятся на завершающих стадиях клинических испытаний, другие уже одобрены к применению. Многообразие предлагаемых решений помогает справиться с любыми проблемами, стоящими перед тем или иным методом терапии. Высокий уровень развития современной науки в сочетании с индивидуальным подходом дает большую надежду на значительное улучшение качества жизни пациентов с СД 1-го типа.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ для Приволжского исследовательского медицинского университета (государственное задание по теме «Технология компенсации инсулинодефицита аутологичными островками Лангерганса у больных с новообразованиями поджелудочной железы после радикального хирургического лечения»).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Таранушенко ТЕ, Проскурина МВ. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1-го типа в педиатрии. *Доктор. Ру.* 2024; 23 (3): 55–61. Taranushenko TE, Proskurina MV. A Modern View on the Issues of Epidemiology and Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics. *Doktor.Ru.* 2024; 23 (3): 55–61. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2): 104–123. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023; 26 (2): 104–123. doi: 10.14341/DM13035.
3. Diaz C JL, Colmegna P, Breton MD. Maximizing Glycemic Benefits of Using Faster Insulin Formulations in Type 1 Diabetes: In Silico Analysis Under Open- and Closed-Loop Conditions. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Apr; 25 (4): 219–230. doi: 10.1089/dia.2022.0468.
4. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem.* 2021 Jul 8; 64 (13): 8942–8950. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00257.
5. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, Cailleateau R, Gowda A, Lingvay I et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1–6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Feb; 25 (2): 331–341. doi: 10.1111/dom.14871.
6. Bergenstal RM, Weinstock RS, Mathieu C, Onishi Y, Vijayanagaram V, Katz ML et al. Once-weekly insulin ef-sitora alfa versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2024 Sep 21; 404 (10458): 1132–1142. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01804-X.
7. Hunt NJ, Lockwood GP, Heffernan SJ, Daymond J, Ngu M, Narayanan RK et al. Oral nanotherapeutic formulation of insulin with reduced episodes of hypoglycaemia. *Nat Nanotechnol.* 2024 Apr; 19 (4): 534–544. doi: 10.1038/s41565-023-01565-2.
8. Ji K, Wei X, Kahkoska AR, Zhang J, Zhang Y, Xu J et al. An orally administered glucose-responsive polymeric complex for high-efficiency and safe delivery of insulin in mice and pigs. *Nat Nanotechnol.* 2024 Dec; 19 (12): 1880–1891. doi: 10.1038/s41565-024-01764-5.
9. Nwokolo M, Hovorka R. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jun 16; 108 (7): 1614–1623. doi: 10.1210/clinem/dgad068.
10. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L et al. Predictors of Time-in-Range (70–180 mg/dL) Achieved Using a Closed-Loop Control System. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Jul; 23 (7): 475–481. doi: 10.1089/dia.2020.0646.
11. Аметов АС, Пашкова ЕЮ, Соловьева УД, Митченко ЮИ. Естественные заложники искусственного интеллекта: клинический случай тяжелого гипогликемического состояния при использовании некоммерческой системы введения инсулина замкнутого цикла. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024; 13 (4): 117–123. Ametov AS, Pashkova EYu, Solovyeva UD, Mitchenko YuI. Natural hostages of artificial intelligence: clinical case of severe hypoglycemic state using an open source closed loop automated insulin delivery systems. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training].* 2024; 13 (4): 117–123. (In Russ.). doi: 10.33029/2304-9529-2024-13-4-117-123.
12. Jiao X, Shen Y, Chen Y. Better TIR, HbA1c, and less hypoglycemia in closed-loop insulin system in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Apr; 10 (2): e002633. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002633.
13. Zeng B, Jia H, Gao L, Yang Q, Yu K, Sun F. Dual-hormone artificial pancreas for glucose control in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Oct; 24 (10): 1967–1975. doi: 10.1111/dom.14781.
14. Куркин ДВ, Бакулин ДА, Робертус АИ, Колосов ЮА, Крысанов ИС, Морковин ЕИ и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы эндокринологии.* 2023; 69 (6): 86–101. Kurkin DV, Bakulin DA, Robertus AI, Kolosov YuA, Krysanov IS, Morokovin EI et al. Evolution of insulin therapy: past, present, future. *Problems of Endocrinology.* 2023; 69 (6): 86–101. [In Russ.]. doi: 10.14341/probl13251.
15. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y et al. An ingestible selforienting system for oral delivery of macromolecules. *Science.* 2019 Feb 8; 363 (6427): 611–615. doi: 10.1126/science.aau2277.
16. McGill JB, Weiss D, Grant M, Jones MC, Kendall DM, Hoogwerf BJ. Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2021 Feb; 13 (2): 164–172. doi: 10.1111/1753-0407.13099.
17. Hirsch IB, Beck RW, Marak MC, Calhoun P, Mottalib A, Salhin A et al. A Randomized Comparison of Postprandial Glucose Excursion Using Inhaled Insulin Versus Rapid-Acting Analog Insulin in Adults With Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin or Automated Insulin Delivery. *Diabetes Care.* 2024 Sep 1; 47 (9): 1682–1687. doi: 10.2337/dc24-0838.
18. Kaiserman KB, Christiansen M, Bhavsar S, Ulloa J, Santogatta B, Hanna J, Bailey TS. Reduction in Postprandial Peak Glucose With Increased Technosphere Insulin Dosage. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Mar; 18 (2): 397–401. doi: 10.1177/19322968221110622.
19. Hua S. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration.

- Front Pharmacol.* 2019 Nov 5; 10: 1328. doi: 10.3389/fphar.2019.01328.
20. Limenh LW, Worku NK, Melese M, Esubalew D, Fenta ET, Hailu M et al. Effectiveness, safety, and preference of transdermal insulin compared to subcutaneous insulin in the treatment of diabetes patients: a systematic review of clinical trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2024 Aug 17; 16 (1): 197. doi: 10.1186/s13098-024-01442-5.
 21. Xue J, Shi Y, Li C, Xu X, Xu S, Cao M. Methylcellulose and polyacrylate binary hydrogels used as rectal suppository to prevent type I diabetes. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2018 Dec 1; 172: 37–42. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.021.
 22. Matsumoto A, Murakami K, Watanabe C, Murakami M. Improved systemic delivery of insulin by condensed drug loading in a dimpled suppository. *Drug Discov Ther.* 2017; 11 (6): 293–299. doi: 10.5582/ddt.2017.01072.
 23. Edgerton DS, Scott M, Farmer B, Williams PE, Madson P, Kjeldsen T et al. Targeting insulin to the liver corrects defects in glucose metabolism caused by peripheral insulin delivery. *JCI Insight.* 2019 Feb 26; 5 (7): e126974. doi: 10.1172/jci.insight.126974.
 24. Bode BW, Weinstock RS, Gard SK, Klonoff DC, Singh KK, Muchmore DB et al. 111-LB: Hepatic Insulin Delivery to Minimize Hypoglycemic Events in Persons with Type 1 Diabetes: The OPTI-1 Study. *Diabetes.* 2020 Jun 1; 69 (Suppl 1): 111-LB. doi: 10.2337/db20-111-LB.
 25. Лантес ДН, Дедов ИИ. На пути к профилактике сахарного диабета 1-го типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса. *Сахарный диабет.* 2022; 25 (6): 576–579. Laptev DN, Dedov II. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes mellitus.* 2022; 25 (6): 576–579. [In Russ.]. doi: 10.14341/DM12988.
 26. Harsunen M, Haukka J, Harjutsalo V, Mars N, Syreeni A, Härkönen T et al. Residual insulin secretion in individuals with type 1 diabetes in Finland: longitudinal and cross-sectional analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jul; 11 (7): 465–473. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00123-7.
 27. Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI. Defective suppressor function in CD4(+) CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005 Jan; 54 (1): 92–99. doi: 10.2337/diabetes.54.1.924.
 28. Volfson-Sedletsky V, Jones A IV, Hernandez-Escalante J, Dooms H. Emerging Therapeutic Strategies to Restore Regulatory T Cell Control of Islet Autoimmunity in Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2021 Mar 18; 12: 635767. doi: 10.3389/fimmu.2021.635767.
 29. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med.* 2015 Nov 25; 7 (315): 315ra189. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
 30. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Derkowska I, Juścińska J et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets – results of one year follow-up. *Clin Immunol.* 2014 Jul; 153 (1): 23–30. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.016.
 31. Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, Herold KC, Gitelman SE, Esensten JH et al. The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes. *JCI Insight.* 2021 Sep 22; 6 (18): e147474. doi: 10.1172/jci.insight.147474.
 32. Pharmaceutical-technology.com [Internet]. EASD 2024: PolTREG's T-cell therapy shows long-term remission in type 1 diabetes. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/easd2024-poltregs-t-cell-therapy-shows-long-term-remission-in-type-1-diabetes/>.
 33. Mathew JM, Voss JH, McEwen ST, Konieczna I, Chakraborty A, Huang X et al. Generation and Characterization of Alloantigen-Specific Regulatory T Cells For Clinical Transplant Tolerance. *Sci Rep.* 2018 Jan 18; 8 (1): 1136. doi: 10.1038/s41598-018-19621-6.
 34. De Geest BG. Engineering the immune system with particles, step-by-step. *Mol Immunol.* 2018 Jun; 98: 25–27. doi: 10.1016/j.molimm.2018.02.015.
 35. Dul M, Nikolic T, Stefanidou M, McAteer MA, Williams P, Mous J et al. Conjugation of a peptide autoantigen to gold nanoparticles for intradermally administered antigen specific immunotherapy. *Int J Pharm.* 2019 May 1; 562: 303–312. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.041.
 36. Takiishi T, Cook DP, Korfh H, Sebastiani G, Mancarella F, Cunha JP et al. Reversal of Diabetes in NOD Mice by Clinical-Grade Proinsulin and IL-10 – Secreting Lactococcus lactis in Combination With Low-Dose Anti-CD3 Depends on the Induction of Foxp3-Positive T Cells. *Diabetes.* 2017 Feb; 66 (2): 448–459. doi: 10.2337/db15-1625.
 37. Mathieu C, Wiedeman A, Cerosaletti K, Long SA, Serti E, Cooney L et al. AG019-T1D-101 Trial Investigators. A first-in-human, open-label Phase 1b and a randomised, double-blind Phase 2a clinical trial in recent-onset type 1 diabetes with AG019 as monotherapy and in combination with teplizumab. *Diabetologia.* 2024 Jan; 67 (1): 27–41. doi: 10.1007/s00125-023-06014-2.
 38. Nowak C, Lind M, Sumnik Z, Pelikanova T, Nattero-Chavez L, Lundberg E et al. Intralymphatic GAD-Alum (Diamyd®) Improves Glycemic Control in Type 1 Diabetes With HLA DR3-DQ2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18; 107 (9): 2644–2651. doi: 10.1210/clinem/dgac343.
 39. Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, Barcenilla H, Tavora B, Wahlberg J et al. Intra-lymphatic administration of GAD-alum in type 1 diabetes: long-term follow-up and effect of a late booster dose (the DIAGNODE Extension trial). *Acta Diabetol.* 2022 May; 59 (5): 687–696. doi: 10.1007/s00592-022-01852-9.
 40. Van Rampelbergh J, Achenbach P, Leslie RD, Kindermans M, Parmentier F, Carlier V et al. First-in-human, double-blind, randomized phase 1b study of peptide immunotherapy IMCY-0098 in new-onset type 1 diabetes: an exploratory analysis of immune biomarkers. *BMC Med.* 2024 Jun 21; 22 (1): 259. doi: 10.1186/s12916-024-03476-y.

41. Van Rampelbergh J, Achenbach P, Leslie R, Ali MA, Dayan C, Keymeulen B et al. First-in-human, double-blind, randomized phase 1b study of peptide immunotherapy IMCY-0098 in new-onset type 1 diabetes. *BMC Med.* 2023 May 24; 21 (1): 190. doi: 10.1186/s12916-023-02900-z.
42. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simons KM, Szybowska A et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 7; 389 (23): 2151–2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.
43. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, Gersuk V, Eddy J, Harris KM et al. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Sci Immunol.* 2016 Nov; 1 (5): eaai7793. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7793.
44. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care.* 2023 Oct 1; 46 (10): 1848–1856. doi: 10.2337/dc23-0675.
45. Загайнов ВЕ, Мелешина АВ, Корнева КГ, Васенин СА, Загайнова ЕВ. Трансплантационные технологии для лечения нарушений углеводного обмена. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 184–195. Zagainov VE, Meleshina AV, Korneva KG, Vasenin SA, Zagaynova EV. Transplantation technologies for treatment of carbohydrate metabolism disorders. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 184–195. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-184-195.
46. Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell.* 2024 Oct 31; 187 (22): 6152–6164.e18. doi: 10.1016/j.cell.2024.09.004.
47. Guan J, Wang G, Wang J, Zhang Z, Fu Y, Cheng L et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature.* 2022 May; 605 (7909): 325–331. doi: 10.1038/s41586-022-04593-5.
48. Wu J, Li T, Guo M, Ji J, Meng X, Fu T et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discov.* 2024 Apr 30; 10 (1): 45. doi: 10.1038/s41421-024-00662-3.
49. Reichman TW, Ricordi C, Naji A, Markmann JF, Perkins BA, Wijkstrom M et al. 836-P: Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes from Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells – Updated Data from the VX-880 Clinical Trial. *Diabetes.* 2023 Jun 23; 72 (Suppl 1): 836-P. doi: 10.2337/db23-836-P.
50. Ермакова ПС, Черкасова ЕИ, Леньшина НА, Конеv АН, Батенькин МА, Чесноков СА и др. Современные технологии инкапсуляции островков Лангерганса поджелудочной железы для коррекции сахарного диабета 1-го типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (4): 95–109. Ermakova PS, Cherkasova EI, Lenishina NA, Konev AN, Batenkin MA, Chesnokov SA et al. Modern pancreatic islet encapsulation technologies for the treatment of type 1 diabetes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (4): 95–109. doi: 10.15825/1995-1191-2021-4-95-109.
51. Ermakova P, Vasilchikova E, Baten'kin M, Bogomolova A, Konev A, Anisimova N et al. Probing of New Polymer-Based Microcapsules for Islet Cell Immunoisolation. *Polymers (Basel).* 2024 Aug 30; 16 (17): 2479. doi: 10.3390/polym16172479.
52. Sernova.com [Internet]. Sernova Announces New Positive Data from Phase I/II Trial Regarding Islet Survival and Function. Available from: https://sernova.com/press_releases/sernova-announces-new-positive-data-from-phase-i-ii-trial-regarding-islet-survival-and-function/.
53. Sernova.com [Internet]. Sernova Announces New Advancements of Conformal Coating Technology in Combination with the Cell Pouch System™ at the 2023 IPITA-IXA-CTRMS Joint Congress. Available from: https://sernova.com/press_releases/sernova-announces-new-advancements-of-conformal-coating-technology-in-combination-with-the-cell-pouch-system-at-the-2023-ipita-ixa-ctrms-joint-congress/.
54. Diatribe.org [Internet]. Vertex Releases New Data on Potential Cure for Type 1 Diabetes. Available from: <https://diatribe.org/diabetes-medications/vertex-releases-new-data-potential-cure-type-1-diabetes>.
55. Diatribe.org [Internet]. Deal Boosts Gene-Editing Technology Aiming to Cure Type 1 Diabetes. Available from: <https://diatribe.org/diabetes-research/deal-boosts-gene-editing-technology-aiming-cure-type-1-diabetes>.
56. Diatribe.org [Internet]. ViaCyte and CRISPR Introduce New Stem Cell Therapy for Type 1 Diabetes. Available from: <https://diatribe.org/diabetes-research/viacyte-and-crispr-introduce-new-stem-cell-therapy-type-1-diabetes>.
57. Hu X, White K, Young C, Olroyd AG, Kievit P, Connolly AJ et al. Hypoimmune islets achieve insulin independence after allogeneic transplantation in a fully immunocompetent non-human primate. *Cell Stem Cell.* 2024 Mar 7; 31 (3): 334–340.e5. doi: 10.1016/j.stem.2024.02.001.
58. Ir.sana.com [Internet]. Sana Biotechnology Announces Positive Clinical Results from Type 1 Diabetes Study of Islet Cell Transplantation Without Immunosuppression. Available from: <https://ir.sana.com/news-releases/news-release-details/sana-biotechnology-announces-positive-clinical-results-type-1>.
59. Diabetesvoice.org [Internet]. Can nanosensor technology and stem cell transplants revolutionise type 1 diabetes treatment? Available from: <https://diabetesvoice.org/en/caring-for-diabetes/nanosensor-technology-and-stem-cell-transplants/>.
60. Soetedjo AAP, Lee JM, Lau HH, Goh GL, An J, Koh Y et al. Tissue engineering and 3D printing of bioartificial pancreas for regenerative medicine in diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Aug; 32 (8): 609–622. doi: 10.1016/j.tem.2021.05.007.
61. Klak M, Łojarczyk I, Berman A, Tymicki G, Adamiak-Ostrowska A, Sierakowski M et al. Impact of Porcine Pancreas Decellularization Conditions on the Quality of

- Obtained dECM. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 29; 22 (13): 7005. doi: 10.3390/ijms22137005.
62. Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Баранова НВ, Сургученко ВА, Бубенцова ГН, Басок ЮБ и др. Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 123–133. *Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Surguchenko VA, Bubentsova GN, Basok YuB et al.* Decellularization of donor pancreatic fragment to obtain a tissue-specific matrix scaffold. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 123–133. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
63. Скалецкая ГН, Скалецкий НН, Кирсанова ЛА, Бубенцова ГН, Севастьянов ВИ. Внутриселезеночная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы крысам с экспериментальным сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 134–141. *Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Kirsanova LA, Bubentsova GN, Sevastianov VI.* Intrasplenic implantation of tissue-engineered pancreatic construct in experimental diabetic rats. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 134–141. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-134-141.
64. Баранова НВ, Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Никольская АО, Бубенцова ГН, Басок ЮБ, Севастьянов ВИ. Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы в экспериментальной модели сахарного диабета I типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (2): 94–104. *Baranova NV, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Nikolskaya AO, Bubentsova GN, Basok YuB, Sevastianov VI.* Functional efficiency of pancreatic cell-engineered construct in an animal experimental model for type I diabetes. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (2): 94–104. doi: 10.15825/1995-1191-2024-2-94-104.
65. Eledon.com [Internet]. TEGOPRUBART's Multiple Mechanisms of Action Could Help Effectively Manage Immune Response. Available from: <https://eledon.com/science/mechanism-of-action/>.
66. Breakthrough1d.org [Internet]. Eledon Pharmaceuticals Announces Positive Initial Data from Subjects with Type 1 Diabetes Treated with Tegoprubart as Part of an Immunosuppression Regimen Following Islet Transplantation in Investigator-Initiated Trial at UChicago Medicine. Available from: <https://www.breakthrough1d.org/for-the-media/press-releases/eledon-pharmaceuticals-announces-positive-initial-data-from-subjects-with-type-1-diabetes-treated-with-tegoprubart-as-part-of-an-immunosuppression-regimen-following/>.

Статья поступила в редакцию 26.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 26.06.2025