

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-87-98>

УДК 616.379-008.64:616-084



## История развития альтернативных методов профилактической терапии сахарного диабета 1 типа

Т.С. Хоботкова<sup>1</sup>✉, Н.Н. Миняйлова<sup>1</sup>, О.В. Будникова<sup>2</sup>, А.В. Ведерникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Юргинская городская больница», пер. Шоссейный, д. 8, г. Юрга, 652050, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Сахарный диабет 1 типа — это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. В последние годы в Российской Федерации, как и во всем мире, регистрируется неуклонный рост данной нозологии, в том числе среди детей и подростков. Вместе с этим увеличивается и количество детей и подростков, имеющих статус инвалида по сахарному диабету 1 типа. Поэтому внимание мирового медицинского сообщества нацелено на снижение этих проблем. Известно, что основным методом лечения сахарного диабета 1 типа является заместительная инсулинотерапия в сочетании с самоконтролем гликемии. В настоящее время изобретены и внедрены в клиническую практику инсулиновые помпы и устройства, позволяющие проводить непрерывный мониторинг глюкозы крови, что позволило повысить эффективность лечения сахарного диабета 1 типа и значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Однако даже гибридные системы замкнутого цикла (комбинация непрерывной подкожной инфузии инсулина и непрерывного мониторинга глюкозы крови) не осуществляют физиологическую регуляцию уровня глюкозы в крови и полностью не устраняют развитие отдаленных осложнений. **Цель исследования** — изучить историю развития альтернативных профилактических методов терапии сахарного диабета 1 типа на основе данных зарубежной и российской исследовательской литературы. **Методы.** Сравнительный анализ источников литературы зарубежных и российских авторов, посвященных проблемам терапии и профилактики сахарного диабета 1 типа в наукометрической базе eLibrary.ru и поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed. **Результаты.** Поиск альтернативных методов терапии диабета, позволяющих предотвратить или отсрочить манифестацию заболевания, до сих пор не теряет своей актуальности. Условно эти методы лечения можно разделить на консервативные и хирургические. В основном они направлены на возможную защиту β-клеток поджелудочной железы от иммуноопосредованного разрушения. Среди иммунотерапевтических средств можно выделить антипролиферативные агенты, системные иммуномодуляторы, ингибиторы Т-клеток, моноклональные антитела, аутоантигены, различные виды стволовых клеток, дендритные клетки, терапию микробиотой. **Заключение.** В настоящей статье представлены некоторые экспериментальные методы профилактической терапии сахарного диабета 1 типа и результаты проведенных исследований в данном направлении, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор законченных и проводимых в настоящее время клинических исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа, профилактика, иммунотерапия, моноклональные антитела, инсулин, витамин D, аутоантитела, никотинамид, кетотифен

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хоботкова Т. С., Миняйлова Н. Н., Будникова О. В., Ведерникова А. В. История развития альтернативных методов профилактической терапии сахарного диабета 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32 (1):87–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-87-98>

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторам неизвестно о каких-либо потенциальных конфликтах интересов, связанных с этой рукописью.

**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Т.С. Хоботкова, Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова, А.В. Ведерникова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; Т.С. Хоботкова, Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова — анализ и интерпретация результатов; Т.С. Хоботкова, А.В. Ведерникова — обзор литературы; Т.С. Хоботкова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова, А.В. Ведерникова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Хоботкова Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия. E-mail: hts62@yandex.ru.

**Получена:** 27.06.2024 / **Получена после доработки:** 29.11.2024 / **Принята к публикации:** 20.01.2025

© Хоботкова Т. С., Миняйлова Н. Н., Будникова О. В., Ведерникова А. В., 2025

## History of alternative preventive therapies for type 1 diabetes mellitus

Tatyana S. Khabotkova<sup>✉</sup>, Natalya N. Minyailova<sup>1</sup>, Olesya V. Budnikova<sup>2</sup>, Alena V. Vedernikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Voroshilova str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia

<sup>2</sup> Yurga City Hospital, Shosseyny Pereulok, 8, Yurga, 652050, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Type 1 diabetes mellitus refers to one of the most prevalent chronic diseases. In recent years, a steady growth in this nosology has been registered in the Russian Federation, as well as globally, particularly among children and adolescents. Consequently, the number of children and adolescents classified as disabled by type 1 diabetes mellitus is also rising, prompting the global medical community to focus on mitigating these issues. The primary treatment for type 1 diabetes mellitus involves insulin replacement therapy combined with self-monitoring of blood glucose levels. Currently, insulin pumps and devices for continuous glucose monitoring have been developed and implemented in clinical practice, enhancing the effectiveness of type 1 diabetes mellitus treatment and significantly improving the quality and expectation of lives. However, even hybrid closed-loop systems (a combination of continuous subcutaneous insulin infusion and continuous glucose monitoring) fail to achieve physiological regulation of blood glucose levels and to completely eliminate the risk of long-term complications. **Objectives.** To explore the history of alternative preventive therapeutic methods for type 1 diabetes mellitus based on data from both Russian and international research literature. **Methods.** A comparative analysis of literature from both Russian and international authors addressing the issues of therapy and prevention of type 1 diabetes mellitus was conducted using the scientometric database eLibrary.ru and the biomedical search engine PubMed. **Results.** The search for alternative therapeutic methods that can prevent or delay the onset of the diabetes remains relevant. These therapeutic methods can be conditionally divided into conservative and surgical approaches, primarily aimed at protecting pancreatic  $\beta$ -cells from immune-mediated destruction. Notable immunotherapeutic agents include antiproliferative agents, systemic immunomodulators, T-cell inhibitors, monoclonal antibodies, autoantigens, various types of stem cells, dendritic cells, and microbiota therapy. **Conclusion.** The paper presents several experimental methods of preventive therapy for type 1 diabetes mellitus and the results of studies conducted in this area, describes the proposed mechanisms for establishing immunological tolerance. A brief overview of completed and ongoing clinical trials is provided.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus, prevention, immunotherapy, monoclonal antibodies, insulin, vitamin D, autoantibodies, nicotinamide, ketotifen

**FOR CITATION:** Khabotkova T.S., Minyailova N.N., Budnikova O.V., Vedernikova A.V. History of alternative preventive therapies for type 1 diabetes mellitus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):87–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-87-98>

**FUNDING:** The authors declare that no funding was received for this study.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** This type of research does not need approval from a local research ethics committee. The study was conducted in accordance with the ESOMAR code.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** T.S. Khabotkova, N.N. Minyailova, O.V. Budnikova, A.V. Vedernikova — concept statement and contribution to the scientific layout, data collection; T.S. Khabotkova, N.N. Minyailova, O.V. Budnikova — analysis and interpretation of the results; T.S. Khabotkova, A.V. Vedernikova — literature review; T.S. Khabotkova — drafting the manuscript and preparing its final version; N.N. Minyailova, O.V. Budnikova, A.V. Vedernikova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Tatyana S. Khabotkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University. Address: Voroshilova str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia. E-mail: hts62@yandex.ru

**Received:** 27.06.2024 / **Revised:** 29.11.2024 / **Accepted:** 20.01.2025

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время введение препаратов инсулина и частый контроль уровня глюкозы в крови являются основными способами терапии сахарного диабета 1-го типа (далее СД1) [1]. Изобретение и внедрение в клиническую практику инсулиновой помпы и непрерывного мониторинга глюкозы позволили повысить эффективность лечения сахарного диабета (далее СД), что значительно улучшило качество и увеличило продолжительность жизни пациентов [2–4]. Однако даже гибридные системы замкнутого цикла (комбинация непрерывной подкожной инфузии инсулина и непрерывного мониторинга глюкозы крови) не осуществляют физиологическую регуляцию уровня глюкозы в крови и полностью не устраняют развитие отдаленных

осложнений СД [5]. Поэтому поиск альтернативных методов терапии диабета до сих пор не теряет своей актуальности.

Впервые масштабное изучение заболевания на государственном уровне в Национальном институте диабета, болезней органов пищеварения и почек — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) началось 50 лет назад (в 1974 г.) и продолжается по настоящее время<sup>1</sup>.

NIDDK является частью Национального института здравоохранения (National Institutes of Health (NIH)) США, который, в свою очередь, входит в состав Министерства здравоохранения и социальных служб. NIDDK является пятым по величине из 27 институтов NIH, и основной его

<sup>1</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes*. Available: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk> (дата обращения 28.11.2024).

целью является проведение и поддержка фундаментальных и клинических медицинских исследований, распространение доказанной научной информации о диабете. На базе NIDDK в 2000 году была создана международная исследовательская сеть, изучающая методы профилактики и замедления прогрессирования СД1 (TrialNet по диабету 1-го типа)<sup>2</sup>.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что с точки зрения нарушения иммунитета СД1 — это поэтапный процесс. Верификация начала этого патологического состояния обусловлена обнаружением аутоантител без каких-либо лабораторных признаков нарушения углеводного обмена (стадия 1). В дальнейшем процесс разрушения β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) постепенно прогрессирует с различной скоростью до следующей стадии (манифестной), характеризующейся дисгликемией в сочетании с наличием двух или более специфических аутоантител. Процесс достигает классической клинической стадии, когда обнаруживаются до четырех специфических аутоантител к β-клеткам ПЖ в сочетании с гипергликемией<sup>3</sup>. Таким образом, выявление аутоантител во время бессимптомного течения СД1 дает возможность своевременного проведения интенсивной терапии заболевания уже на ранних стадиях, минимизируя тем самым развитие осложнений, летальность и улучшая долгосрочные результаты.

На современном этапе поиску различных методов терапии, способных предотвращать или минимизировать скорость деструкции β-клеток ПЖ и, следовательно, замедлять развитие манифестного СД1, посвящено множество исследований. В основном они направлены на возможную защиту β-клеток ПЖ от иммуноопосредованного разрушения [6].

Цель исследования — изучить историю развития альтернативных методов терапии сахарного диабета 1-го типа на основе данных зарубежной и российской исследовательской литературы.

## МЕТОДЫ

Сравнительный анализ источников литературы зарубежных и российских авторов, посвященных проблемам терапии и профилактики СД 1-го типа в наукометрической базе данных «Научная электронная библиотека eLibrary.ru» и поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed. Подбор литературы, логика и последовательность работы определены спецификой выбранной темы исследования. Использованы количественные методы, направленные на выявление доли публикаций, посвященных объекту исследования. Так, в наукометрической базе данных «Научная электронная библиотека eLibrary.ru» по запросам «профилактика СД1» и «иммунотерапия СД1» до 2000 года публикаций не найдено, а за период 2000–2023 гг., релевантных по содержанию данных запросов, выявлено 9 публикаций. В поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed по запросу «prevention of

type 1 diabetes» найдены публикации с 1951 года, при этом доля публикаций за период 1951–1990 гг. составила всего 5,3%, а за 2000–2023 гг. — 80,5% (13 521 публикация). В связи с этим анализ необходимых статей по данной проблематике осуществлялся преимущественно за последние 20–30 лет. Использованы качественные методы исследования. Для анализа профилактических методов лечения СД1 использовались обобщающие обзорные публикации и оригинальные исследовательские статьи, отражающие конкретные виды профилактики данного диабета (иммунотерапия, никотинамид, кетотифен, витамин D, стволовые клетки и др.). Всего было проанализировано 65 публикаций, посвященных тематике, из них 9 отечественных и 56 зарубежных. При этом важно заметить, что проведенное исследование не предполагало выводов о хронологии публикаций и методологии исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

СД1 — аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции β-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, результатом которого является абсолютная инсулиновая недостаточность. Клинические проявления указанного заболевания появляются при гибели 80–90% β-клеток. Аутоиммунная агрессия против собственной поджелудочной железы развивается задолго до дебюта СД1. Диагностика доклинической стадии СД1, определение специфических маркеров аутоиммунного процесса стали внедряться в клиническую практику с 1990-х годов. С этого же периода стало развиваться направление по профилактике СД1. В настоящее время еще не разработаны такие профилактические меры, которые могли бы быть внедрены в широкую клиническую практику, однако проводимые исследования открывают большие перспективы.

Изучив массив зарубежных и российских публикаций, обращенных к теме исследования, условно выделили 2 основных направления профилактической терапии СД1: консервативные и хирургические [6–8] методы.

### 1. Консервативные подходы профилактической терапии сахарного диабета 1-го типа

Консервативные подходы при диабете можно условно разделить на антигенспецифические и неантигенспецифические.

#### Антигенспецифическая терапия

Антигенспецифическая иммуносупрессия основана на возможности создания иммунологической толерантности к собственным антигенам со снижением аутоиммунного ответа без изменения иммунитета к инфекционным агентам. Возникающая при этом иммуносупрессия связана с неспецифическим снижением иммунной реактивности организма и должна защитить β-клетки и минимизировать количество побочных эффектов [6, 7]. Перечень иммунотерапевтических средств включает в себя антипролиферативные агенты (метотрексат, азатиоприн), системные иммуномодуляторы (БЦЖ — от франц. *Bacillus*

<sup>2</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Central Repository. *Type 1 Diabetes TrialNet (TrialNet)*. Available: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/trialnet> (дата обращения 28.11.2024).

<sup>3</sup> Российская ассоциация эндокринологов. *Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации*. М.: 2022.

*Calmette — Guérin*, BCG), линомид, интерферон- $\alpha$  и др.), ингибиторы Т-клеток (циклоsporин), моноклональные антитела (анти-СЭЗ, CD4, CD20, CD52), аутоантигены (инсулин, основанная на проинсулине ДНК-вакцина, человеческий рекомбинантный GAD 65 и др.). Мы рассмотрели некоторые из них.

### **Инсулиноterapia**

Одно из самых ранних направлений в исследованиях по профилактике развития СД1 появилось более чем 30 лет назад и было посвящено инсулину. Учитывая, что основным аутоантигеном, участвующим в аутоиммунном поражении ПЖ, является инсулин, было проведено исследование по профилактике СД1 (The Diabetes Prevention Trial — Type 1 Diabetes (DPT-1)) с 1994 по 2002 г., которое доказало отсутствие эффективности от введения как парентерального, так и перорального инсулина у кровных родственников пациентов с СД1, входящих в группу высокого риска развития заболевания. Тем не менее было начато долгосрочное наблюдение за вышеназванной группой с целью выявления какого-либо отдаленного положительного влияния раннего начала введения инсулина на манифестацию диабета<sup>4</sup>.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование было направлено на оценку эффективности влияния инсулина в группе высокого риска среди родственников пациентов с СД1, к которым относились те, кто был идентифицирован на главный комплекс гистосовместимости (HLA) и имел хотя бы один вид аутоантител. Данная группа обследуемых получала инсулин в виде подкожных инъекций или перорально. При этом лицам в возрасте от 3-х до 45 лет с признаками дисгликемии вводили инсулин в дозе 0,25 ЕД/кг/сутки в два приема. Кроме того, в начале исследования в течение четырех дней они получали непрерывную внутривенную инфузию инсулина. Полученные результаты не показали какого-либо значимого влияния низких доз инсулина на риск развития и течение заболевания [9]. Еще одно исследование, включающее участников без признаков аномальной толерантности к глюкозе и получающих 7,5 мг/кг перорального инсулина ежедневно, также показало отсутствие задержки прогрессирования течения СД1. Однако следует отметить постфактум, что у участников с постоянно высоким уровнем аутоантител к инсулину ( $\geq 80$  ЕД/мл), вероятно, наблюдалась задержка начала манифестации СД1 [10]. Кроме того, после прекращения приема перорального инсулина скорость прогрессирования до начала СД1 была выше [11].

В Бельгии E. Vandemeulebroucke et al. (2009) в проспективном нерандомизированном исследовании также изучали эффекты парентерального введения инсулина в течение 36 месяцев у 50 участников с положительными аутоантителами к инсулину и без гаплотипа HLA, защищающего от диабета. В результате статистически значимых различий в развитии СД1 между участниками, которые получали инсулин, и теми, кто отказался от терапии, но согласился на наблюдение, не получено [12].

Исследовательская группа Trial Net под руководством J. P. Krischer et al. с 2007 по 2015 гг. изучала профилактическое влияние перорального инсулина в дозе 7,5 мг/сутки у людей с высоким риском по СД1, имеющих аутоантитела. Согласно полученным результатам, данная методика не только не предотвратила, но и не задержала развитие заболевания у исследуемых [13].

### **Проинсулин**

В исследовании N. R. Martinez et al. в 2002 году пептид проинсулина B24–C36 вводили назально также с целью отсрочить или предотвратить начало диабета. Учитывая, что введение антигенов через слизистую оболочку может индуцировать защитный иммунный ответ с помощью регуляторных Т-клеток, было высказано предположение, что данная методика может послужить профилактикой заболевания [14]. Почти через 5 лет (2008) были опубликованы результаты еще одного исследования по прогнозированию и профилактике диабета 1-го типа в Финляндии, в ходе которого проводился скрининг младенцев, имеющих старших сибсов с СД1, на носительство антигенов HLA высокого риска заболевания. В полученной выборке проводили наблюдение за формированием аутоантител — маркеров СД1. Все участники при появлении двух или более видов аутоантител ( $n = 264$ ) были рандомизированы на две группы, в одной из которых ( $n = 137$ ) получали интраназально инсулин в дозе 1 ЕД/кг/сутки, другая группа — без инсулинотерапии. Исследование было остановлено досрочно, поскольку промежуточные результаты не показали преимуществ использования интраназального инсулина с целью отсрочки дебюта СД1 [15].

### **Глутаматдекарбоксилаза**

Глутаматдекарбоксилаза является основным аутоантигеном, связывающим антитела у больных СД1. В исследовании H. E. Larsson et al. (2018) было доказано, что двукратное применение глутаматдекарбоксилазы, полученной в составе квасцов (GAD-Alum) в разовой дозе 20 мг у детей в возрасте от 4 до 17,9 года, не страдающих диабетом, но имеющих аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA) в сочетании с двумя-тремя другими островковыми аутоантителами, является безопасным у детей младшего возраста с преддиабетом, но при этом не оказывает влияния на прогрессирование у них СД1 [15, 16]. В 2020 г. R. Casas et al. опубликовали результаты своего исследования, где доказали, что внутривенное введение GAD-Alum в сочетании с витамином D может сохранить функцию  $\beta$ -клеток и улучшить клиническое течение СД1 [17]. В современной литературе в 2017–2023 гг. опубликован ряд работ по использованию GAD-квасцов в терапии СД1. По мнению большинства экспертов, данный препарат является безопасным, однако большую эффективность имеет в схеме проведения комбинированной терапии (сочетание подкожного с внутривенным введением). Исследования в данном направлении продолжаются [18–31].

<sup>4</sup> National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Central Repository. *Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes (DPT-1)*. <https://repository.niddk.nih.gov/studies/dpt-1> (дата обращения: 28.11.2024).

## Терапия моноклональными антителами

Терапия моноклональными антителами (рекомбинантными моноклональными антителами (мАТ) к CD3 (анти-CD3 мАТ). Данный вид терапии влияет на патогенез СД1 через Т-лимфоциты и заключается в блокировании аутоиммунного процесса в начале заболевания с помощью анти-CD3-антител [32–34]. Посвященные данной терапии публикации (2013–2020 гг.) показали, что использованные для лечения моноклональные анти-CD3-антитела могут блокировать аутоиммунный деструктивный процесс или отсрочить ухудшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ). Ранее иммуносупрессивная терапия применялась у пациентов с впервые выявленным СД1, как правило, в течение 12 недель после постановки диагноза, когда большая часть  $\beta$ -клеток ПЖ уже разрушена и потенциал восстановления нормальной регуляции гликемии практически исчерпан. Основной целью данных исследований было сохранение оставшейся секреции эндогенного инсулина, измеряемой с помощью уровня С-пептида, образующегося из проинсулина. С-пептид секретируется в кровь с инсулином в эквимолярных количествах и может использоваться в качестве маркера секреции эндогенного инсулина и после начала инсулинотерапии [32–34].

Опубликованные данные показывают, что среди всех препаратов с приемлемым профилем безопасности 5 групп иммунотерапевтических агентов поддерживают секрецию инсулина: теплизумаб, отеликсизумаб, ритуксимаб, абатацепт и низкие дозы антитимоцитарного глобулина и алефацепт [35]. И хотя на фоне данной терапии снижение уровня С-пептида в итоге, происходит параллельно с контрольными группами, следует подчеркнуть, что значимые различия в уровне С-пептида сохраняются даже спустя годы. В то же время многолетние (в течение более 30 лет) наблюдения групп риска позволили описать прогрессирование аутоиммунного процесса от первого появления аутоантител до критического нарушения функции  $\beta$ -клеток ПЖ и установления клинического диагноза в связи с манифестацией заболевания, в том числе с кетоацидозом [36].

В 2022 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет [37, 38]. Теплизумаб — первое в истории средство, одобренное для замедления развития клинической стадии СД1. Принятие решения о допуске к клиническому использованию препарата теплизумаб было основано на ранее завершеном исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine* в 2019 г. и затем дополнены [37, 38]. Исследование было проведено среди ближайших родственников пациентов с СД1 в возрасте старше 8 лет, у которых выявлялось не менее двух специфических островковых аутоантител (GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; IA-2 — островковый антиген 2; IAA — аутоантитела к инсулину; ICA — аутоантитела к островковым клеткам; ZnT8 — транспортер цинка 8), но имелись только начальные нарушения

углеводного обмена согласно результатам перорального глюкозотолерантного теста — это нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе. Из потенциальных участников, прошедших скрининг-отбор, 76 были рандомизированы (72% из них моложе 18 лет): 44 пациента вошли в группу теплизумаба и 32 — в группу плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 745 дней (диапазон от 74 до 2683 дней), при этом длительность наблюдения более 3-х лет имели 75% участников ( $n = 57$ ). В результате к концу наблюдения СД1 был диагностирован у 55% пациентов ( $n = 42$ ). Однократное лечение 14-дневным курсом теплизумаба увеличивало время до постановки диагноза СД1, который был диагностирован у 43% в группе получавших теплизумаб против 72% участников, получавших плацебо. При этом среднегодовой показатель заболеваемости СД1 составил 14,9% в год в группе теплизумаба и 35,9% в год в группе плацебо. Медиана времени до постановки диагноза составила 48,4 месяца в группе теплизумаба и 24,4 месяца — в группе плацебо [37, 38].

Ожидаемая стоимость одного курса лечения теплизумабом, составляющая порядка 200 000 долларов США [39], может создать препятствия для широкого применения в клинической практике с учетом ограниченного эффекта в отношении развития СД1. В то же время продемонстрированная в период до постановки диагноза эффективность иммунотерапевтического вмешательства с использованием препарата теплизумаб должна поддерживать разработку программ активного скрининга с целью выявления лиц с высоким риском возникновения заболевания и его быстрого прогрессирования. Замедление аутоиммунных процессов и задержка прогрессирования диабета имеют стратегическое клиническое значение, особенно в детском и подростковом возрасте, когда данный диагноз связан не только с фактором отягощенности ежедневного контроля, но и с неблагоприятными исходами заболевания [39, 40].

## Неаутоантигенспецифические методы лечения сахарного диабета 1-го типа

### Никотинамид

К таким методам терапии можно отнести «историческое» использование никотинамида, представляющего собой водорастворимый витамин, который увеличивает содержание никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Последний, согласно результатам исследования, уменьшает воспаление  $\beta$ -клеток ПЖ и замедляет развитие СД1 на животных моделях [41].

В Новой Зеландии в рандомизированном плацебо неконтролируемом исследовании (1991–1992) никотинамид применяли среди детей школьного возраста с положительным результатом на носительство аутоантител, ассоциированных с СД1. В результате у участников эксперимента СД1 развивался достоверно реже относительно детей, не получающих никотинамид [42].

Однако последующие более крупные клинические испытания (1998–2004) не подтвердили данные выводы [43, 44]. Так, Европейское исследование (рандомизированное

плацебо-контролируемое двойное слепое) никотинамидного вмешательства при диабете (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial/ENDIT), в которое входили 552 участника из 15 разных стран в возрасте от 5 до 40 лет с отягощенной наследственностью по СД1 в первой линии родства и наличием антител к островковым клеткам, рандомизированные с целью получения никотинамида в дозе 1,2 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 лет, не продемонстрировали статистически значимой разницы в развитии или манифестации СД1 относительно участников, не получающих препарат [48]. Результаты другого немецкого рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования по вмешательству в лечение никотинамида при диабете (The Deutsche Nicotinamide Intervention Study/DENIS), в котором участвовали братья и сестры детей с СД1 в возрасте от 3 до 12 лет с высокими титрами аутоантител к островковым клеткам, подтвердили предыдущие данные. Там также не выявлено статистически значимого различия в частоте возникновения СД1 между участниками, получавшими и не получавшими никотинамид [44].

#### **Кетотифен**

Среди других опубликованных данных интерес заслуживает еще ряд исторических пилотных исследований с использованием других неаутоантигенспецифических методов лечения диабета. Так исследование К. Р. Böhrer et al., завершённое в 1994 г., показало отсутствие положительного влияния кетотифена (ингибитора гистамина и лейкотриенов) на сохранение функции β-клеток ПЖ [45]. В исследовании J. C. Carelet et al. (1996), изучавшем влияние низких доз перорального циклоспорина на развитие СД1, была зарегистрирована задержка, но не предотвращение развития заболевания [46].

#### **Вакцина БЦЖ (Бацилла Кальмета — Герена)**

Группа авторов во главе с М. Хуппманном в своем исследовании, результаты которого были опубликованы в мае 2005 г., не обнаружила иммуностимулирующего эффекта при использовании неонатальной вакцинации БЦЖ с целью профилактики диабета 1-го типа [47].

#### **Грудное вскармливание**

Проспективное когортное исследование, проведенное с 1989 по 2003 г. в Германии, доказало, что продолжительность грудного вскармливания не оказывает статистически значимого влияния на выработку островковых антител и, следовательно, на развитие аутоиммунного воспаления, однако введение в рацион глютена в возрасте до 3-х месяцев значительно повышало этот риск [48].

#### **Гидролизированные молочные смеси**

Результаты Международного рандомизированного двойного слепого исследования по профилактике развития инсулинзависимого сахарного диабета среди людей из группы генетического риска (The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR)), опубликованные в 2018 г., не подтвердили гипотезу о профилактическом влиянии гидролизованной детской смеси по сравнению со смесями на основе коровьего молока на снижение риска развития диабета 1-го типа у детей с повышенной генетической предрасположенностью [49, 50].

#### **Безглютеновая диета**

A. A. Al Hayek, W. M. Al Zahrani, H. M. Al Ablani, et al. (2023) опубликовали результаты своего рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором изучали влияние безглютеновой диеты на изменения кишечного микробиома и на выработку эндогенного инсулина у больных с впервые выявленным СД1 в сочетании с целиакией. Авторы указывают на отсутствие статистически значимого снижения в предотвращении развития диабета [49].

#### **Витамин D**

Позитивное влияние витамина D на сохранение остаточной функции β-клеток ПЖ и контроль гликемии у пациентов с СД1 доказано рядом исследований [51–55]. В исследовании A. Mishra et al. (2016) был выявлен более высокий уровень стимулированного С-пептида натощак у детей с СД1, получающих витамин D совместно с препаратами кальция, через 6 месяцев терапии [53]. D. Giri et al. (2017) была зарегистрирована тенденция к более высокому снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) пациентов с СД1, получавших дополнительно витамин D [54]. Результаты исследования M. A. Gabbay et al. показали, что у пациентов со стажем диабета не более 6 месяцев адьювантная терапия в виде холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев приводит к значимому увеличению количества регуляторных Т-клеток, улучшая тем самым защитный иммунологический эффект, и более медленному снижению остаточной функции β-клеток [55].

В двух других проспективных исследованиях было показано, что применение холекальциферола в дозах от 400 до 6000 МЕ совместно с инсулином у пациентов с СД1 приводит к статистически значимому улучшению гликемии и снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [56, 57]. Согласно данным R. P. Panjyug et al. (2018) терапия инсулином в сочетании с холекальциферолом в дозе 3000 МЕ в день в течение 12 месяцев также приводит к статистически значимому снижению гликемии и более медленному снижению остаточной секреции β-клеток ПЖ у детей с СД1. По окончании исследования среди детей, получающих холекальциферол были зарегистрированы достоверно значимо более низкие уровни тощачковой гликемии, HbA<sub>1c</sub> и средней суточной дозы инсулина, в то время как средний уровень стимулированного С-пептида статистически значимо выше, чем в группе детей, получающих только инсулин [57].

Однако в исследовании E. M. Shih et al. (2017) значимых изменений в течении СД1 при совместной терапии инсулином и витамином D не выявлено [58].

Следовательно, полученные неоднозначные результаты по функциональным способностям витамина D восстанавливать иммунотолерантность, противодействуя тем самым аутоиммунному ответу, замедлять прогрессирование разрушения β-клеток поджелудочной железы и улучшать уровень гликемии, служит поводом для дальнейшего изучения адьювантной терапии СД 1-го типа.

### **Микробиота кишечника**

В науке последние в два десятилетия с появлением новых методов секвенирования генов значительное внимание приковано к исследованию метагенома человека. Активно изучается взаимосвязь изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника с различными заболеваниями, в том числе аутоиммунными, включая СД1. Опубликован ряд новых данных о возможном влиянии кишечной микробиоты на иммунопатогенез СД1, его развитие и прогрессирование<sup>5</sup> [59–61]. Так, результаты исследования Ю. А. Захарова и А. В. Васильева (2023) отражают положительное влияние на течение СД1 у детей при применении в течение 21 дня 100 г композиции пищевой добавки со следующим составом: резистентный крахмал 2–10 г, инулин 5–10 г, порошок черного тмина (*Nigella Sativa*) 1–1,5 г, порошок черного перца (*Piper nigrum L.*) 0,1–0,5 г, порошок белого гриба 35–50 г, порошок шампиньона (*Agaricus*) 35–50 г, порошок куркумы от 0,1 до 12 г. В результате наблюдения выявлено достоверно значимое уменьшение количества микроорганизмов, вызывающих воспаление (практически полная эрадикация бактерий *Clostridium*), снижение уровня инсулинорезистентности и повышение чувствительность к инсулину<sup>6</sup>.

## **2. Хирургические методы терапии с сахарного диабета 1-го типа**

### **Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы**

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы, являющаяся, по мнению ряда исследователей, терапевтической заменой ежедневных инъекций инсулина, была впервые проведена в 1974 г. Однако усилия по рутинной трансплантации данных клеток в качестве средства для лечения СД1 были затруднены из-за их ограниченной доступности и иммунного отторжения. В 2000 г. А. М. Шапиро и соавт. удалось добиться стойкой инсулиновой независимости у семи пациентов с СД1 в результате терапии в виде сочетания инфузии адекватной островковой массы и безглюкокортикоидной иммуносупрессии. Это метод стал известен как Эдмонтонский протокол [22]. В последующие годы трансплантология в данном направлении достигла значительных результатов — появились новые высокотехнологические методы очищения трансплантата и щадящие методы иммуносупрессии, сочетание которых как существенно положительно повлияло на метаболические показатели, так и повысило уровень безопасности для пациентов [23]. В результате на 1-й Всемирной консенсусной конференции по трансплантации поджелудочной железы в 2019 г. было доказано, что правильное назначение и выполнение операций в профессиональных центрах приводит к высокому терапевтическому индексу (эффекту). Так, около 60% больных в течение 5 лет после трансплантации достигают инсулиннезависимости [24]. Однако нехватка доноров ПЖ в мире для кли-

нической трансплантации островков остается серьезной проблемой и ограничивает использование данного метода в терапии СД1.

### **Стволовые клетки**

Терапия на основе стволовых клеток считается перспективным потенциальным терапевтическим методом лечения СД1. И поскольку в регенеративной медицине ожидается применение плюрипотентных (репрограммированных, дифференцированных) стволовых клеток человека, были проведены стратегические исследования с целью получения островковых клеток *in vitro*. Текущие стратегии создания стволовых клеток в основном основаны на подходах, имитирующих нормальное развитие поджелудочной железы. Предполагается, что полученные клетки, имеющие характеристики эмбриональных стволовых клеток, экспрессируют специфические биологические маркеры нормальных β-клеток ПЖ, которые идентифицируют терминальный статус дифференцировки [25–30]. Кроме того, после имплантации пациентам с СД или животным с иммунодефицитом и диабетом эти сгенерированные *in vitro* островковые клетки должны реагировать на изменение уровня глюкозы в крови, продуцировать достаточное количество инсулина и, следовательно, устранять гипергликемию.

Тем не менее результаты клинических испытаний терапии стволовыми клетками при СД1, проведенные в 2012–2017 гг., все еще неудовлетворительны, и многие вопросы и технологические препятствия остаются пока не решенными [31].

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

В течение последних десятилетий основной вектор научного поиска на замедление развития манифестного СД1 направлен на возможную защиту β-клеток ПЖ от иммуноопосредованного разрушения. Многолетние исследования, посвященные введению инсулина и пептида проинсулина лицам, находящимся в высокой группе риска по развитию СД1 и имеющим аутоантитела к инсулину, показали отсутствие эффективности. Результаты исследований, посвященные глутаматдекарбоксилазе, напротив, оказались перспективными и на данный момент продолжаются.

Последнее время для лечения иммуноопосредованных заболеваний активно используют рекомбинантные МАТ. В том числе и лечению СД1 посвящено множество исследований. Так, в 2022 году впервые был одобрен теплизумаб для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет. Но огромная стоимость и ограниченный эффект данного препарата создают препятствие для широкого применения в клинической практике.

Исследования, посвященные неаутоантигенспецифическим методам лечения СД1 (никотинамид, кетотифен), не подтвердили предотвращения развития заболевания. Также отсутствует статистически значимое снижение развития диабета при использовании безглютеновой диеты и гидролизированных молочных смесей. Ряд исследова-

<sup>5</sup> Патент № RU2794263C1 *Композиция биологически активной пищевой добавки и способ ее введения*. Патентообладатели Захаров Ю. А., Васильев А. В., авторы Захаров Ю. А., Васильев А. В. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 13 апреля 2023 г.

<sup>6</sup> Там же.

ний показал эффективность применения холекальциферола совместно со стандартной инсулинотерапией. Данная комбинированная терапия приводит к более медленному снижению остаточной функции  $\beta$ -клеток при СД1. Но при этом полностью предотвратить прогрессирование заболевания невозможно.

С активным развитием трансплантологии появились современные высокотехнологические методы трансплантации островков поджелудочной железы с достаточными методами иммуносупрессии. Возможно, при решении проблемы нехватки доноров этот метод будет перспективен в обозримом будущем.

Таблица 1. Данные исследований, включенные в анализ, в хронологическом порядке  
Table 1. Research data included in the analysis, in chronological order

Метод лечения	Авторы и год публикации	Дизайн исследования, период, страна	Участники, основные критерии включения	Основной вывод исследования
Кетотифен 4 мг/сут	K. P. Bohmer et al., 1994 [45]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 1992–1993, Германия	Пациенты с преддиабетом и с положительными результатами на антитела к островковым клеткам (ICA+); от 3 до 31 года ( $n = 9$ )	Исследование не смогло продемонстрировать сохранение функции бета-клеток кетотифеном на поздней стадии до манифестации клинического диабета
Инсулинотерапия (подкожные и в/в инъекции рекомбинантного человеческого инсулина ультра lente в начальной дозе 0,125 ед/кг/сут)	Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group, 2002 [9]	Рандомизированное контролируемое неслепое клиническое исследование, 1994–2002, США, Канада	Родственники больных СД1 первой и второй линии родства с наличием АТ к островковым клеткам, в возрасте от 3 до 45 лет ( $n = 2103$ )	У лиц с высоким риском развития диабета инсулин в дозировке, использованной в этом исследовании, не задерживает и не предотвращает развитие СД1
Никотинамид 1,2 г/м <sup>2</sup>	E. F. Lampeter et al., 1998 [39]	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, 1997–1998, Германия, Австрия	Пациенты (братья и сестры детей с СД1) в возрасте от 3 до 12 лет с высокими титрами аутоантител к островковым клеткам, основная группа, получающие никотинамид ( $n = 25$ ), контрольная группа ( $n = 30$ )	В подгруппе лиц, склонных к диабету, с очень высоким риском и с предполагаемым быстрым прогрессированием заболевания, лечение никотинамидом не вызвало значительного снижения или задержки развития диабета
Трансплантация островковых клеток ПЖ в сочетании с иммуносупрессивным режимом без глюкокортикоидов, состоящим из сиролимуса, такролимуса и даклизумаба	A. M. Shapiro et al., 2000 [22]	Результаты трансплантации, 1999–2000, Канада	Семь пациентов 29–54 лет, с СД1, стаж заболевания 18–50 лет. Критерии отбора: в анамнезе рецидивирующая тяжелая гипогликемия с комой или метаболическая нестабильность в тяжелой степени	Трансплантация островков сама по себе связана с минимальным риском и приводит к хорошему метаболическому контролю с нормализацией показателей гликозилированного гемоглобина и устойчивой свободой от необходимости в экзогенном инсулине
Проинсулин (интраназально инсулин в дозе 1 ЕД/кг/сутки)	K. Näntö-Salonen et al., 2008 [15]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, 1997–2006, Финляндия	Дети с генотипами HLA и аутоантителами, повышающими риск заболевания; для получения короткодействующего человеческого инсулина ( $n = 115$ и $n = 22$ ), и плацебо ( $n = 109$ и $n = 18$ )	Введение назального инсулина, начатое вскоре после обнаружения аутоантител, не смогло предотвратить или задержать развитие СД1

Метод лечения	Авторы и год публикации	Дизайн исследования, период, страна	Участники, основные критерии включения	Основной вывод исследования
Моноклональные антитела (теплизумаб 2 курса)	K. C. Herold et al., 2013 [32]	Рандомизированное открытое исследование, 2005–2011, США	Пациенты с диагнозом СД1 в течение 8 недель после регистрации в исследовании и положительным результатом на анти-GAD65, анти-ICA512 или ICA, в возрасте 8–25 лет. Основная группа, получивших теплизумаб ( $n = 52$ ), контрольная группа ( $n = 25$ )	Лечение теплизумабом сохраняет выработку инсулина и снижает использование экзогенного инсулина у некоторых пациентов с впервые выявленным СД1
Глутаматдекарбоксилаза (GAD-Alum). Три внутривенные инъекции 4 мкг GAD-alum и 2000 МЕ витамина D перорально ежедневно с 1-го по 120-й день	S. Puente-Marin et al., 2023 [19]	Двухгрупповое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 2017–2019, Чехия, Нидерланды, Испания, Швеция	Пациенты с СД1 ( $n = 109$ ) в возрасте 12–25 лет, стратифицированные по уровню сывороточного GADA	Пациенты с гаплотипом DR3DQ2 имели отчетливый ранний клеточный иммунный ответ на инъекции GAD-alum в лимфатический узел и преобладающую секрецию и пролиферацию IL13, вызванную GAD 65, что, по-видимому, связано с лучшим клиническим результатом

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ПЖ — поджелудочная железа; СД — сахарный диабет.  
Note: compiled by the authors. Abbreviations: ПЖ — pancreas; СД — diabetes mellitus.

Еще один достаточно перспективный метод лечения СД1 — терапия на основе стволовых клеток. Но в этом направлении оказалось много вопросов, и поиск решения проблем активно продолжается.

Некоторые данные исследований приведены в таблице.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение истории разработки и применения как консервативных, так и хирургических методов первичной и вторичной профилактики СД1 в последние десятилетия показало, что данная проблема еще пока недостаточно изучена и объяснима. Большая часть клинических исследований в данной области имеет недостаточный пролонгированный срок, поэтому не позволяет сделать

объективные выводы об эффективности представленных методов (антигенспецифическая иммуносупрессия, трансплантация островковых клеток поджелудочной железы, терапия плюрипотентными стволовыми клетками, терапия моноклональными антителами, включая теплизумаб, применение витамина D, кишечной микробиоты) для лечения СД1. Однако ряд полученных результатов обнадеживают в перспективе их применения. Можно предположить, что в будущем основной акцент исследований будет сделан на терапию моноклональными антителами, плюрипотентными стволовыми клетками, глутаматдекарбоксилазой и трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю., Пекарева Е.В., Ибрагимова Л.И., Михина М.С., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Суркова Е.В., Лаптев Д.Н., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Гомова И.С., Липатов Д.В., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Климонтов В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш., Рюткина Л.А. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OYu, Pekareva EV, Ibragimova LI, Mikhina MS, Galstyan GR, Tokmakova AY, Surkova EV, Laptev DN, Kononenko IV, Egorova DN, Klefortova II, Sklyanik IA, Yarek-Martynova IYa, Severina AS, Martynov SA, Vikulova OK, Kalashnikov VYu, Gomova IS, Lipatov DV, Starostina EG, Ametov AS, Antsiferov MB, Bardymova TP, Bondar IA, Valeeva FV, Demidova TYu, Klimontov VV, Mkrumyan AM, Petunina NA, Suplotova LA, Ushakova OV, Khalimov YuSh, Ruyatkina LA. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, Marcovecchio L, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1270–1276. <https://doi.org/10.1111/pedi.13455>
- Моргунов Л.Ю. Flash-мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом: просто, удобно, необходимо. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):69–78. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-69-78>

- Morgunov LYu. Flash glucose monitoring in patients with diabetes mellitus: simple, convenient, necessary. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-69-78>
4. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Маркова Т.Н., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А., Курганович А.В. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):26–31. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>  
Antsiferov MB, Demidov NA, Koteschkova OM, Markova TN, Pashkova EYu, Mishra OA, Kurganovich AV. Assessment of the variability of glycemic levels based on self-control. Pilot project results. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>
  5. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., Власова К.А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):35–41. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41>  
Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV, Vlasova KA. Analysis of the experience of using insulin therapy with the closed loop method among patients with type 1 diabetes in Russia. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):35–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41>
  6. Michels AW, von Herrath M. 2011 Update: antigen-specific therapy in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(4):235–240. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834803ae>
  7. Лаптев Д.Н. Иммуноterapia сахарного диабета 1-го типа: современное состояние проблемы и ее перспективы. Часть 1. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(4):24–34. <https://doi.org/10.14341/probl200955424-34>  
Laptev DN. Immunotherapy for type 1 diabetes: state-of-the-art and prospects. Part 1. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(4):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955424-34>
  8. Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>  
Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS, Nikonova TV. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10326>
  9. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1685–1691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012350>
  10. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Raffkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1068–1076. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1068>
  11. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhl H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP; DPT-1 and TrialNet Study Groups. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1585–1590. <https://doi.org/10.2337/dc11-0523>
  12. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, Weets I, Keymeulen B, De Block C, Tits J, Pipeleers DG, Mathieu C; Belgian Diabetes Registry. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2009;35(4):319–327. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.02.005>
  13. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(19):1891–1902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17070>
  14. Martinez NR, Augstein P, Moustakas AK, Papadopoulos GK, Gregori S, Adorini L, Jackson DC, Harrison LC. Disabling an integral CTL epitope allows suppression of autoimmune diabetes by intranasal proinsulin peptide. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1365–1371. <https://doi.org/10.1172/JCI17166>
  15. Nantö-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, Korhonen S, Erkkola R, Sipilä JI, Haavisto L, Siltala M, Tuominen J, Hakalax J, Hyöty H, Ilonen J, Vejjola R, Simell T, Knip M, Simell O. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9651):1746–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61309-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61309-4)
  16. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J; DiAPREV-IT Study Group. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):410–419. <https://doi.org/10.1111/pedi.12611>
  17. Casas R, Dietrich F, Barcenilla H, Tavira B, Wahlberg J, Achenbach P, Ludvigsson J. Glutamic Acid Decarboxylase Injection Into Lymph Nodes: Beta Cell Function and Immune Responses in Recent Onset Type 1 Diabetes Patients. *Front Immunol*. 2020;11:564921. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564921>
  18. Ludvigsson J. GAD65: a prospective vaccine for treating Type 1 diabetes? *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):1033–1043. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1328495>
  19. Puente-Marin S, Dietrich F, Achenbach P, Barcenilla H, Ludvigsson J, Casas R. Intralymphatic glutamic acid decarboxylase administration in type 1 diabetes patients induced a distinctive early immune response in patients with DR3DQ2 haplotype. *Front Immunol*. 2023;14:112570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.112570>
  20. Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, Barcenilla H, Tavira B, Wahlberg J, Achenbach P, Ludvigsson J. 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;59(5):687–696. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01852-9>
  21. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms21051598>
  22. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230–238. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>
  23. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, Vistoli F, Baronti W, Marchetti P, Boggi U. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. 2017;108(5):405–418. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05224-7>
  24. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev*. 2019;40(2):631–668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
  25. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. Generation of functional human pancreatic  $\beta$  cells in vitro. *Cell*. 2014;159(2):428–439. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.040>
  26. Russ HA, Parent AV, Ringler JJ, Hennings TG, Nair GG, Shveygert M, Guo T, Puri S, Haataja L, Cirulli V, Belloch R, Szot GL, Arvan P, Hebrok M. Controlled induction of human pancreatic progenitors produces functional beta-like cells in vitro. *EMBO J*. 2015;34(13):1759–1772. <https://doi.org/10.15252/embj.201591058>
  27. Mu XP, Ren LQ, Yan HW, Zhang XM, Xu TM, Wei AH, Jiang JL. Enhanced differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into insulin-producing cells in vitro. *J Diabetes Investig*. 2017;8(1):34–43. <https://doi.org/10.1111/jdi.12544>
  28. Yabe SG, Fukuda S, Takeda F, Nashiro K, Shimoda M, Okochi H. Efficient generation of functional pancreatic  $\beta$ -cells from human induced pluripotent stem cells. *J Diabetes*. 2017 Feb;9(2):168–179. doi: 10.1111/1753-0407.12400. Epub 2016 May 31. PMID: 27038181
  29. Pöth G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus — Focus on mesenchymal stem cells. *Metabolism*. 2019;90:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.005>
  30. Tao T, Wang Y, Chen W, Li Z, Su W, Guo Y, Deng P, Qin J. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab Chip*. 2019;19(6):948–958. <https://doi.org/10.1039/c8lc01298a>
  31. Hwang G, Jeong H, Yang HK, Kim HS, Hong H, Kim NJ, Oh IH, Yim HW. Efficacies of Stem Cell Therapies for Functional Improvement

- of the  $\beta$  Cell in Patients with Diabetes: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Int J Stem Cells*. 2019;12(2):195–205. <https://doi.org/10.15283/ijsc18076>
32. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, Boyle KD, Keyes-Elstein L, Aggarwal S, Phippard D, Sayre PH, McNamara J, Bluestone JA; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766–3774. <https://doi.org/10.2337/db13-0345>
33. Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-827. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21801.1>
34. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Daifotis AG, Herold KC, Ludvigsson J; Protégé Trial Investigators. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901–3908. <https://doi.org/10.2337/db13-0236>
35. Greenbaum C, Lord S, VanBuecken D. Emerging Concepts on Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(11):119. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0932-x>
36. O'Donovan AJ, Gorelik S, Nally LM. Shifting the paradigm of type 1 diabetes: a narrative review of disease modifying therapies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1477101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1477101>
37. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603–613. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
38. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>
39. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *DENIS Group. Diabetes*. 1998;47(6):980–984. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.6.980>
40. Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):576–579. <https://doi.org/10.14341/DM12988>
41. 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.). <https://doi.org/10.14341/DM12988>
41. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9413):925–931. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15786-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15786-3)
42. Elliott RB, Pilcher CC, Stewart A, Fergusson D, McGregor MA. The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;696:333–341. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb17169.x>
43. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9413):925–931. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15786-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15786-3)
44. Pandey A, Tripathi P, Pandey R, Srivatava R, Goswami S. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(4):504–512. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.90103>
45. Böhmer KP, Kolb H, Kuglin B, Zielasek J, Hübinger A, Lampeter EF, Weber B, Kolb-Bachofen V, Jastram HU, Bertrams J, et al. Linear loss of insulin secretory capacity during the last six months preceding IDDM. No effect of antiedematous therapy with ketotifen. *Diabetes Care*. 1994;17(2):138–141. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.2.138>
46. Carel JC, Boitard C, Eisenbarth G, Bach JF, Bougnères PF. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J Autoimmun*. 1996;9(6):739–745. <https://doi.org/10.1006/jaut.1996.0096>
47. Huppmann M, Baumgarten A, Ziegler AG, Bonifacio E. Neonatal Bacille Calmette-Guerin vaccination and type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1204–1206. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1204>
48. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;290(13):1721–1728. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1721>
49. Al Hayek AA, Al Zahrani WM, AlAblani HM, Al Dawish MA. Metabolic control, adherence to the gluten-free diet and quality of life among patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):189. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01167-x>
50. Writing Group for the TRIGR Study Group; Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, Danne T, de Beaufort C, Dosch HM, Dupre J, Fraser WD, Howard N, Ilonen J, Konrad D, Kordonouri O, Krischer JP, Lawson ML, Ludvigsson J, Madacsy L, Mahon JL, Ormiston A, Palmer JP, Pozzilli P, Savilahti E, Serrano-Rios M, Songini M, Taback S, Vaarala O, White NH, Virtanen SM, Wasikowa R. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(1):38–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
51. Felício KM, de Souza ACCB, Neto JFA, de Melo FTC, Carvalho CT, Arbage TP, de Rider Brito HA, Peixoto AS, de Oliveira AF, de Souza Resende F, Reis SS, Motta AR, da Costa Miranda H, Janau LC, Yamada ES, Felício JS. Glycemic Variability and Insulin Needs in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Supplemented with Vitamin D: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring System. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):395–403. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170616075013>
52. Nwosu BU. Guidance for high-dose vitamin D supplementation for prolonging the honeymoon phase in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:974196. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.974196>
53. Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: a case control interventional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):395–400. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0088>. PMID: 26244673
54. Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P, Senniappan S. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):465. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2794-3>
55. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):601–607. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.164>
56. Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, Chung TL, Moran-Auth Y, Wehrle J, Cappel C, Huenecke S, Herrmann E, Koehl U, Badenhoop K. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3)<https://doi.org/10.1002/dmrr.2865>
57. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual  $\beta$  cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2018(3):111–117. <https://doi.org/10.5114/pedm.2018.80992>
58. Shih EM, Mittelman S, Pitukcheewanont P, Azen CG, Monzavi R. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016 Feb;17(1):36–43. <https://doi.org/10.1111/pedi.12238>
59. Perchar M, Magee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A, Mughal MZ, Ehtisham S, Campbell J, Ainsworth S, Marshall M, Bone M, Doughty I, Clayton PE. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocr Connect*. 2017;6(4):225–231. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0045>

60. Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>  
Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS, Nikonova TV. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10326>
61. He L, Chen R, Zhang B, Zhang S, Khan BA, Zhu D, Wu Z, Xiao C, Chen B, Chen F, Hou K. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes mellitus. *Front Immunol*. 2022;13:930872. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930872>

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хоботкова Татьяна Сергеевна** ✉ — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-8444-2767>

**Миняйлова Наталья Николаевна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2128-1353>

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Tatyana S. Khabotkova** ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-8444-2767>

**Natalya N. Minyailova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2128-1353>

**Будникова Олеся Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач детский эндокринолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Юргинская городская больница».

<https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>

**Ведерникова Алена Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9658-5220>

**Olesya V. Budnikova** — Cand. Sci. (Med.), Pediatric Endocrinologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>

**Alena V. Vedernikova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9658-5220>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author