

Перспективы антигенспецифической иммунотерапии при сахарном диабете 1 типа

Никонова Т.В., Алексеева Ю.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет 1 типа рассматривается как аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим разрушением β -клеток. По мере улучшения диагностики на доклинической стадии активно развивается направление по профилактике заболевания. В настоящее время еще не разработаны такие специфические профилактические средства, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в практику. Проводящиеся широкомасштабные исследования внушают оптимизм в отношении решения этих задач в ближайшем будущем. Одним из перспективных направлений является применение антигенспецифической иммунотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, вакцинация, GAD65, Hsp60, инсулин, Diamyd, DiaPep277

Prospects of antigen-specific therapy in type 1 diabetes mellitus

Nikonova T.V., Alekseeva Y.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Type 1 diabetes mellitus is commonly recognized as an autoimmune disease characterized by progressive destruction of pancreatic β -cells. Progress in diagnostics at preclinical stage is accompanied with active development of preventive measures. So far, there are no specific therapeutic agents approved for clinical practice. However, ongoing large-scale studies have outlined some promising solutions, antigen-specific immunotherapy being one of them.

Keywords: diabetes mellitus type 1, vaccination, GAD65, Hsp60, insulin, Diamyd, DiaPep277

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы (ПЖ), приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности. Терапия, направленная на замедление и подавление этого процесса, является перспективной в плане поддержания собственной секреции инсулина и, возможно, восстановления пула β -клеток.

Впервые иммуносупрессивная терапия как потенциальный метод сохранения или даже восстановления функции β -клеток была применена в 80-х годах. Исследования циклоспорина-А и азатиоприна доказали, что впервые выявленный СД1 может носить обратимый характер, однако их применение ограничилось только рамками исследований из-за наличия побочных реакций [1].

Новый терапевтический подход основан на применении вакцин, восстанавливающих нормальный ответ иммунной системы. Традиционно вакцинация относится к методам предотвращения инфекционных заболеваний. Как альтернатива, инверсная вакцинация (подавление иммунного ответа) блокирует аутоиммунитет через управление врожденной и адаптивной иммунной системой. Применение антигенспецифической иммунотерапии с инверсной вакцинацией имеет большие преимущества, так как дает возможность проводить селективную инактивацию аутореактивных Т-клеток без вмешательства в нормальную функцию иммунной системы.

Инсулин, глутаматдекарбоксилаза (ГДК), аутоан-

тигены (аутоАГ) глиальных клеток считаются наиболее ранними предикторами развития СД1. Вопрос о выделении главного АГ, являющегося маркером развития аутоагрессии при СД1, до сих пор остается спорным, поэтому для создания вакцин было выбрано несколько аутоАГ. Стратегия вакцинации сосредоточена на использовании либо всего АГ, либо отдельного, наиболее иммуногенного, эпитопа АГ [2].

Инсулин

В ряде исследований инсулин рассматривается как первичный аутоАГ, обладающий наибольшим терапевтическим потенциалом. Первые эксперименты на NOD-мышьях продемонстрировали протекторный эффект приема перорального (п/о) инсулина [1]. Последующие исследования показали, что он индуцирует пролиферацию CD4+ регуляторных Т-клеток, предотвращающих манифестацию диабета у мышей с предиабетом. Предполагается, что увеличение популяции Т-хелперов возникает вследствие противовоспалительного действия инсулина в дендритных клетках, в конечном итоге приводящего к супрессии Т-клеточной функции [2].

Первые исследования по профилактическому применению инсулина у людей проходили в Джослинском центре диабета (Joslin Diabetes Center) (США). В этом исследовании 5 родственников 1-й степени родства с высоким риском развития диабета получали каждые 9 мес в течение 5 дней

внутривенно (в/в) инсулин, чередуя с ежедневным подкожным (п/к) введением инсулина. Спустя 3 года у 1 из 5 пациентов, получавших инсулин, и у всех 7, отказавшихся от лечения, развился диабет. Общий срок наблюдения составил 7 лет. По мнению авторов, профилактическая инсулинотерапия (ИТ) – это обеспечение покоя β -клеток и индукция активной иммунорегуляции [3]. С января 1989 г. по октябрь 1995 г. в госпитале Мюнхена – Швабинга 1736 родственников пациентов больных СД1 были обследованы на наличие антител к островковым клеткам (ICA). У 64 испытуемых (3,7%) титр ICA был больше 20 Ед; из них 17 (27%) имели низкую секрецию инсулина (менее 5% в 1-й фазе), в связи с чем были включены в исследование. Инсулин человека вводили в/в непрерывной инфузией в течение 7 дней (каждые 12 мес) с последующими ежедневными п/к инъекциями в течение 6 месяцев. В группе лечения у 3 из 7, в контрольной группе – у 6 из 7 за 7,1 год наблюдения развился клинически явный диабет. Манифестация СД наступила позже ($p < 0,03$) в группе леченых инсулином (через $5,0 \pm 0,9$ лет), чем в контрольной группе (через $2,3 \pm 7$ лет). Уровень инсулина в крови увеличивался на 1-м году терапии. Титры антител (ICA, GAD, IA2) оставались неизменными [4].

Полученные результаты послужили основанием для проведения 3-й фазы клинического исследования, известного как Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). Целью исследования было предотвращение развития СД1 у лиц повышенного риска. В него вошли родственники больных СД1 1-й и 2-й степени родства с положительными ICA. Исследование оказалось неэффективным [5, 6]. Разочаровывающие результаты были получены в финском исследовании DIP (Diabetes Prediction and Prevention), в котором инсулин вводился интраназально детям с высоким иммунологическим риском развития СД1 [7]. Ряд других исследований также не дал положительных результатов. Исследование Immunotherapy Diabetes (IMDIAB VII) показало, что п/о прием инсулина (5 мг) пациентами с впервые диагностированным СД1 в дополнение п/к ИТ в течение года никакого преимущества по сравнению с плацебо с точки зрения уровней С-пептида и инсулина не дал [8]. В исследовании, проведенном во Франции, пациенты с недавно диагностированным СД1 получали п/о 7,5 мг/в день или 2,5 мг/день инсулина или плацебо в дополнение к подкожной ИТ на протяжении года. Не было установлено каких-либо преимуществ в замедлении снижения функции β -клеток [9]. В исследовании Intranasal Insulin Trial I (INIT I) была доказана безопасность интраназального инсулина. В настоящее время проводится продолжение исследования – INIT II [10].

Глутаматдекарбоксилаза

Еще одним направлением в разработке вакцины против СД1 является применение препаратов на основе фермента ГДК. ГДК – белок, ответственный за превращение глутамата в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и CO_2 . Существует 2 различные изоформы: ГДК 65

синтезируется панкреатическими клетками, ГДК 67 – клетками центральной нервной системы. Роль ГДК 65 и его продукта ГАМК и их влияние на панкреатические островки остаются неясными. Однако в последнее время показано, что инсулиновая секреция может находиться в значительной зависимости от метаболизма ГАМК [2]. Антитела к ГДК выявляются у 60% пациентов с впервые выявленным СД1 [11].

При введении рекомбинантной ГДК 65 внутрибрюшинно линии NOD-мышей было установлено замедление развития диабета по сравнению с группой контрольных животных. Выявлено, что ГДК 65 также подавляет развитие заболевания у линии NOD-мышей на преддиабетическом этапе [12].

В доклинических испытаниях рекомбинантная человеческая ГДК совмещалась с буфером. Для дальнейших исследований была разработана вакцина, состоящая из ГДК 65 в комбинации с суспензией гидроксида магния и алюминия (Diamyd) [12]. Введение Diamyd создает иммунологическую толерантность посредством индукции ГДК-специфических Т-регуляторных клеток [11]. В конце 1990-х гг. было проведено множество доклинических испытаний, направленных на определение безопасности и эффективности этого препарата [13].

В начале 2000-х гг. начался основной этап клинических испытаний Diamyd. В течение нескольких лет I фаза исследований проводилась на здоровых добровольцах. В ходе этих испытаний никаких существенных неблагоприятных клинических эффектов отмечено не было [13]. Во II фазе клинических испытаний Diamyd применялся у взрослых с латентным аутоиммунным диабетом (LADA), а также у детей и подростков с СД1. В первом исследовании участвовали 47 пациентов с LADA. Подкожно им вводился Diamyd в дозах 4, 20, 100 и 500 мкг в 1-ю и 4-ю недели. Серьезных побочных явлений в ходе наблюдения не отмечалось. Уровни С-пептида (базального и стимулированного) повысились только в группе, получавшей 20 мкг в два приема по сравнению с плацебо ($p = 0,0015$). Кроме того, в группе, получающей 20 мкг, С-пептид (базальный и стимулированный) достоверно возросли к 24-й неделе исследования по сравнению с исходными [11]. Спустя 5 лет базальные уровни С-пептида снизились в группе плацебо и в группе, получающей 500 мкг препарата. В группах, получающих 4, 20 и 100 мкг, остаточный уровень С-пептида не снизился [12].

Второе исследование проводилось на 70 детях и подростках в возрасте 10–18 лет с впервые выявленным СД1. Группа лечения получала по 20 мг Diamyd в 1-й и 30-й дни месяца. Значимого изменения в уровнях С-пептида через 15 месяцев исследования отмечено не было. Однако через 30 месяцев было зарегистрировано значительно меньшее снижение уровней С-пептида в группе исследования по сравнению с группой плацебо. Был сделан вывод, что 20 мкг Diamyd может способствовать сохранению остаточной секреции инсулина. Наибольшую эффективность следует ожидать у детей с длительностью заболевания менее трех месяцев [15].

В 2008 г. III фаза клинических испытаний Diamud была инициирована в 63 клиниках в девяти странах (Финляндия, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Словения, Испания, Швеция и Великобритания) [13]. В исследование были включены пациенты в возрасте 10–20 лет, с уровнем С-пептида выше 0,3 нг/мл, с длительностью СД1 менее 3 месяцев. Было выделено 3 группы: первой назначали Diamud в 1, 30, 90, 270-й дни исследования; во второй препарат вводили в 1-й и 3-й дни, а плацебо в 90-й и 270-й; третьей вводили только плацебо во все дни. Во всех трех группах отмечали прогрессирующее снижение уровня стимулированного С-пептида. Через 15 месяцев не было существенных различий в среднесуточной дозе инсулина и уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако во время проведения исследования была зарегистрирована эпидемия гриппа, и многие участники исследования были вакцинированы от вируса гриппа, что, в свою очередь, могло повлиять на результаты. Кроме того, нельзя до конца исключить влияние возраста пациентов [15], так как известно, что уровень С-пептида может снижаться быстрее у молодых. В группу плацебо было включено большее количество пациентов более старшего возраста – от 16 до 20 лет. В июне 2011 г. компания Diamud Medical AB (Швеция), производящая вакцину, решила не завершать III фазу в Европе, тогда же была инициирована III фаза в США [13].

Белки теплового шока

Не менее перспективным направлением в иммуно-терапии СД1 является изучение возможности применения вакцин, полученных на основе белков теплового шока. Белки теплового шока (heat shock proteins, Hsp) – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при повышении температуры или при других неблагоприятных для клетки факторах, в связи с чем их также называют стресс-белками. В эволюционном отношении Hsp относятся к высококонсервативным белкам и обнаруживаются во всех организмах, от бактерий до человека. Это свидетельствует о том, что они выполняют фундаментальные клеточные функции. Эти белки действуют как внутриклеточные шапероны в отношении других белков, то есть облегчают формирование вторичной и третичной структуры других белков, а также участвуют в процессах репарации или элиминации неправильно свернутых или денатурированных белков. Белки теплового шока являются аутоАГ и участвуют в развитии аутоиммунного воспаления ПЖ. Было показано, что у NOD-мышей на стадии предиабета определялись Т-клетки, которые обладали аутореактивностью к эпитомам Hsp60. Исследования, проведенные на NOD-мышьях, определили Hsp60 как АГ β-клеток, что в дальнейшем привело к выделению наиболее иммуногенной части белка, состоящего из 24 аминокислотных остатков – p277. Прививка фрагмента белка Hsp60 p277 здоровым мышьям индуцировала аутоиммунный ответ в β-клетках [2]. Доказательства, что Hsp60

является β-клеточным аутоАГ при СД1, были также получены у человека [16, 17]. У детей с СД1 образывались аутоантитела (аутоАТ) к различным эпитомам Hsp60 [16]. В дальнейшем было показано, что аутореактивные Т-клетки к Hsp60 ассоциированы с β-клеточной цитотоксичностью у взрослых пациентов с СД1 [17]. Хотя аутоАТ к Hsp60 еще не считаются диагностическим маркером СД1, полученные результаты предполагают, что этот АГ может играть важную роль в развитии СД1. Вакцина, основанная на Hsp60, как на аутоАГ, при диабете была синтезирована для исследования и применения.

DiaPep277 (Andromedabiotech, Израиль) – синтетический пептидный аналог p277 на основе белка теплового шока [11]. Hsp60 продемонстрировал способность блокировать начало СД1 у NOD-мышей, а также предотвращать прогрессирование инсулита у мышьях, которые уже имеют гипергликемию [2]. Доказана безопасность DiaPep277 в доклинических испытаниях и в I фазе клинических испытаний на здоровых добровольцах. Было проведено несколько клинических исследований II фазы. Исследование, проведенное в Израиле, включало 35 взрослых мужчин с недавно диагностированным СД1 (менее 6 месяцев) с базальным уровнем С-пептида более 0,1 нмоль/л. В группе вмешательства (1 мг DiaPep277) спустя 10 месяцев от начала исследования были отмечены более стабильные показатели стимулированного С-пептида в отличие от неуклонного снижения в группе плацебо [18, 19]. Последовало расширение исследования, пациенты были повторно рандомизированы и перешли из группы плацебо в группу лечения и наоборот, или продолжали принимать DiaPep277. В группе, продолжающей принимать DiaPep277, наблюдалась тенденция к лучшему сохранению функции β-клеток, потребность в экзогенном инсулине снизилась на 20% [20]. При этом средние уровни HbA_{1c} были сопоставимы во всех группах (около 7,5%) [19].

В другом исследовании с похожими критериями включения, куда вошли лица женского пола, 64 пациента были рандомизированы на группы, получающие 0,04; 0,2; 1,0 мг DiaPep277 или плацебо. Наиболее эффективной дозой признана доза 1,0 мг. Показана статистически значимая сохранность базального (p=0,021) и глюкагон-стимулированного С-пептида (p=0,0031) в данной группе лечения спустя 12 месяцев [19, 20].

Подобное исследование было проведено и в Бельгии. Применялись различные дозы DiaPep277 (0,2; 1,0; 2,5 мг), были включены лица с длительностью диабета порядка 42 месяцев. Уровень глюкагон-стимулированного С-пептида снизился во всех группах, за исключением группы, принимающей 2,5 мг препарата [21]. Однако статистически значимое снижение уровня С-пептида (p<0,05) было отмечено только в группе плацебо.

В другом исследовании, проведенном в Венгрии, 50 взрослых пациентов получали 0,2; 1,0; 2,5 мг DiaPep277 в сравнении с плацебо. Была отмечена некоторая тенденция к сохранению уровня стимулированного С-пептида в группах, получавших 0,2 и 1,0 мг препарата; тогда как

в группе, получавшей 2,5 мг и плацебо, были отмечены статистически значимые потери уровня С-пептида [22].

Два исследования, проведенных в Венгрии и Израиле, изучали безопасность и эффективность DiaPer277 у детей. В Израиле у 30 детей в возрасте 7–14 лет, получавших DiaPer277 в дозировке 1,0 мг п/к или плацебо, уровни С-пептида снизились как в группе лечения, так и в группе плацебо. Никаких значимых различий в дозах экзогенного инсулина и уровнях HbA_{1c} не было [23]. Однако у детей с генотипами HLA низкого риска, получающих 1,0 мг DiaPer277, уровень С-пептида оставался относительно стабильным до 13 месяца исследования по сравнению с плацебо [22]. Мета-анализ исследований II фазы показал значительное сохранение функции β-клеток у взрослых с впервые диагностированным СД1, но не у детей. Наиболее эффективной дозой признана доза 1,0 мг DiaPer277, которая и оценивается в III фазе исследования DIA-AID (DiaPer277®-ArrestingImmuneDiabetes). Оно была начата в 40 клиниках по всему миру в Европе, Израиле и Южной Африке. В исследование включались лица обоих полов в возрасте от 16 до 45 лет с длительностью СД1 не более 3

месяцев и уровнем С-пептида выше 0,22 нмоль/л [19]. Было рандомизировано 457 пациентов, которые получали 9 инъекций по 1,0 мг DiaPer277 или плацебо в течение 21 месяца. На настоящий момент инициирован 2-й этап – DIA-AID 2 [24].

Дальнейшие перспективы

Так как СД1 является многофакторным заболеванием, на сегодняшний день наиболее перспективным подходом к профилактике и лечению СД1 представляется комбинированная иммунотерапия. В исследовании Diabetes Trial Net используется комбинированная терапия иммуносупрессивными препаратами Микофенолат и Даклизумаб (анти-CD25). Другая комбинация препаратов: Эксенатид и анти-CD3 основана на регенерации β-клеток и иммуномодуляции. Планируется проведение таких исследований, как применение анти-CD3 и интраназального инсулина.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Phillips B, Trucco M, Giannoukakis N. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? Clin Dev Immunol. 2011;2011:432016. Epub 2011 Jul 18.
- Nicholas D, Odumosu O, Langridge WH. Autoantigen Based Vaccines for Type 1 Diabetes. Discov Med. 2011 Apr;11(59):293-301.
- Kuraeva TL, Titovich EV, Peterkova VA. Poslednie dostizheniya i perspektivy profilaktiki sakharnogo diabeta i tipa. Diabetes mellitus. 2000;(1):26-32.
- Füchtenbusch M, Rabl W, Grassl B, Bachmann W, Standl E, Ziegler AG. Delay of type I diabetes in high risk, first degree relatives by parenteral antigen administration: the Schwabing Insulin Prophylaxis Pilot Trial. Diabetologia. 1998 May;41(5):536-541.
- 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 May 30;346(22):1685-1691.
- Sosenko JM, Skyler JS, Herold KC, Palmer JP; Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial--Type 1 Study Groups. The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the Diabetes Prevention Trial--type 1. Diabetes. 2012 Jun;61(6):1331-1337.
- Näntö-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, Veijola 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 Nov 15;372(9651):1746-55. Epub 2008 Sep 22.
- Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, Cavallo MG, Buzzetti R, Crinò A, Spera S, Suraci C, Multari G, Cervoni M, Manca-Bitti ML, Matteoli MC, Marietti G, Ferrazzoli F, Cassone Faldetta MR, Giordano C, Sbriglia M, Saruger E, Ghirlanda G. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group. Diabetologia. 2000 Aug;43(8):1000-1004.
- Chaillous L, Lefèvre H, Thivolet C, Boitard C, Lahlou N, Atlan-Gepner C, Bouhanick B, Mogenet A, Nicolino M, Carel JC, Lecomte P, Maréchaud R, Bougnères P, Charbonnel B, Sai P. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. Diabete Insuline Orale group. Lancet. 2000 Aug 12;356(9229):545-549.
- www.dvdc.org.au
- Dedov II, Shestakova MV, Andreeva EN, Belovalova IM, Vikulova OK, Galitsina NA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Emel'yanov AO, Zil'berman LI, Kandror VI, Kononenko IV, Kuraeva TL, Mayorov AYu, Maslova OV, Mel'nikova OG, Motovilin OG, Nikitin AG, Nikonova TV, Nosikov VV, Peterkova VA, Seregin YuA, Smirnova OM, Starostina EG, Suntsov Yul, Surkova EV, Sukhareva OYu, Titovich EV, Philippov Yul, Yushkov PV. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prophylactics. Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2011. pp. 290-301.
- Larsson HE, Lernmark A. Does immune-tolerance treatment with Alum-formulated GAD65 protect insulin-production in the pancreatic islet β cells? Hum Vaccin. 2011 Jan 1;7(1):45-49. Epub 2011 Jan 1.
- www.diamyd.com
- Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmér M, Harris RA, Robertson JA, Lernmark A. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. J Diabetes Complications. 2005 Jul-Aug;19(4):238-246.
- Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Piñl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortqvist E, Zerahouni P, Casas R. GAD treatment and insulin secretion

- in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 30;359(18):1909-1920. Epub 2008 Oct 8.
16. Horvath L, Cervenak L, Oroszlan M, Prohaszka Z, Uray K, Hudecz F, Baranyi E, Madacsy L, Singh M, Romics L, Fust G, Panczel P. Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett.* 2002 Mar 1;80(3):155-162.
 17. Sobel DO, Creswell K. Characterization of anti-islet cytotoxic human T-cell clones from patients with type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity.* 2006 Jun;39(4):323-332.
 18. Raz I, Avron A, Tamir M, Metzger M, Symer L, Eldor R, Cohen IR, Elias D. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep 277 is safe and associated with preserved β -cell function: extension of randomized, double-blind phase II trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 May;23(4):292-298.
 19. Eldor R, Kassem S, Raz I. Immune modulation in type 1 diabetes mellitus using DiaPep 277: a short review and update of recent clinical trial results. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 May;25(4):316-320.
 20. Fischer B, Elias D, Bretzel RG, Linn T. Immunomodulation with heat-shock protein DiaPep 277 to preserve β -cell function in type 1 diabetes – an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Feb;10(2):265-272.
 21. Huurman VA, Decocher K, Mathieu C, Cohen IR, Roep BO. Therapy with the hsp 60 peptide DiaPep 277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 May;23(4):269-275.
 22. Schlott NC, Meirhoff G, Lenguel C, Vándorfi G, Tacács J, Pánczel P, Barcai L, Madácsy L, Oraszlán T, Kovács P, Sütő G, Battelino T, Hosszufalusi N, Jermendy G. Effect of heat shock protein peptide DiaPep 277 on β -cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 May;23(4):276-285.
 23. Lazar L, Ofan R, Weintrob N, Avron A, Tamir M, Elias D, Phillip M, Josefsberg Z. Heat-shock protein peptide DiaPep 277 treatment in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomized, double-blind phase II study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 May;23(4):286-291.
 24. Raz I, Linn T, Ziegler A-G, Schernthaner G, Bonnici F, Eren R, Elias D, Dagan S, Pozzilli P. Resent data from DIA-AID 1, a global phase III clinical study using DiaPep277 for the treatment of newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Diabetologia.* 2012;55(Suppl.1):66.

Никонова Татьяна Васильевна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Алексеева Юлия Викторовна

ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва