

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

*Е.Н. Гринёва, Е.Н. Кравчук*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

*Гринёва Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института Эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Кравчук Екатерина Никодимовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ диабетологии ФМИЦ В.А. Алмазова.*

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: grineva\_e@mail.ru (Гринёва Елена Николаевна).

### **Резюме**

Сахарный диабет 1А типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся деструкцией бета-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Единственным эффективным способом терапии СД1 в настоящий момент является пожизненная заместительная инсулинотерапия. К сожалению, успешных методов профилактики и лечения СД1 в настоящий момент не существует. В данном обзоре будут рассмотрены результаты наиболее современных исследований по первичной, вторичной и третичной профилактике СД1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, профилактика, бета-клетка, инсулин.

## NEW TECHNOLOGIES IN PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES TYPE 1

*E.N. Grineva, E.N. Kravchuk*

*Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, 15 Parkhomenko pr., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: grineva\_e@mail.ru (Elena N. Grineva — MD, PhD, Director of the Endocrinology Institute, Federal Almazov Medical Research Centre).

### **Abstract**

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is an autoimmune disease with beta-cell destruction and absolute insulin deficiency. The most effective therapy of DM1 is lifelong vicarious insulinterapy. Unfortunately, there is no successful methods of prophylaxis and treatment of DM1. In this review we will discuss results of modern trials of primary, secondary and tertiary prophylaxis of DM1.

**Key words:** diabetes mellitus, prevention, beta-cell, insulin.

*Статья поступила в редакцию 19.06.14 и принята к печати 04.08.14.*

Сахарный диабет 1 или, точнее, 1А типа (СД1), представляет собой иммунологически детерминированную деструкцию инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящую в результате к развитию дефицита инсулина [1]. СД 1 развивается у тех индивидуумов, генетическая предрасположенность к заболеванию которых превалирует над генетической защитой от него и, вероятно, провоцируется некоторыми факторами внешней среды. В основе прогрессирующего снижения секреции инсулина и уменьшения массы инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы лежит клеточно опосредованная специфическая иммунная реакция с одним или несколькими протеинами  $\beta$ -клеток (аутоантигенами). В результате этого процесса появляются различные антитела (вторичный гуморальный иммунный ответ), которые служат маркерами иммунного повреждения  $\beta$ -клеток [2, 3]. Метаболическим маркером снижения инсулинпродуцирующей функции  $\beta$ -клеток и, преимущественно, уменьшения их массы служит потеря первой фазы секреции инсулина (в ответ на внутривенное введение глюкозы). Следующие метаболические события включают развитие дисгликемии в виде нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе. Связанные с явной гипергликемией клинические проявления СД1 появляются тогда, когда большая часть  $\beta$ -клеток уже разрушена [4].

Профилактика СД1 является актуальной темой исследований в течение последних лет. В зависимости от сроков вмешательства существует три направления исследований по профилактике СД1: первичная, вторичная и третичная профилактика [4]. Первичная профилактика включает в себя ряд мероприятий до появления признаков аутоиммунной агрессии, обычно у детей с генетическими факторами риска заболевания. Исследования по вторичной профилактике проводятся у детей и взрослых после появления маркеров аутоиммунного процесса и начальных нарушений углеводного обмена. Третичная профилактика, которую можно отнести к исследованиям по лечению СД1, проводится у пациентов после клинической манифестации заболевания. Принципиально целью первичной и вторичной профилактики является предотвращение или отсрочка развития заболевания, в то время как исследования по третичной профилактике ставят себе целью предотвратить прогрессирование заболевания с сохранением имеющегося или восстановлением резерва бета-клеток.

Для включения пациентов в исследования по первичной профилактике требуется проведения генетического скрининга у новорожденных, но даже

наличие генетической предрасположенности к заболеванию не является гарантией развития заболевания. В связи с этим все вмешательства, проводимые в этих случаях, должны быть максимально безопасны для пациента. Большинство исследований в области первичной профилактики ориентированы на ограничение влияния факторов внешней среды в виде коррекции диетических рекомендаций в данной группе пациентов.

Одно из первых предположений по поводу влияния компонентов питания касалось раннего введения в рацион белка коровьего молока [5]. В 1995 году в Финляндии было проведено пилотное исследование с участием 240 детей, в котором при невозможности грудного вскармливания в первые 6–8 месяцев жизни часть детей получала питание, основанное на гидролизате казеина, а часть на коровьем молоке (контрольная группа). По результатам десятилетнего наблюдения исследователи сообщили, что у детей, получавших питание гидролизатом казеина, риск появления аутоиммунной агрессии был ниже, чем в контрольной группе [6].

В связи с такими результатами было начато крупное многонациональное исследование TRIGR (Trial to Reduce Incidence of Diabetes in Genetically at Risk). Исследование охватывает 55 центров в 15 странах, скринировано в исследование около 5000 новорожденных. После рандомизации часть детей получает стандартное питание (основанное на коровьем молоке), а часть — питание с использованием гидролизата казеина. Завершение исследования планируется в 2017 году, после выполнения десятилетнего наблюдения [7].

Кроме этого в ряде исследований было показано, что бычий инсулин, входящий в состав питания на основе коровьего молока, может стимулировать иммунную реакцию на собственный инсулин человека. В Финляндии было проведено рандомизированное исследование FINDIA (Finnish Dietary Intervention Trial for the Prevention of Type 1 Diabetes), показавшее меньшую частоту появления аутоантител у детей до 3 лет с генетическими факторами риска СД1, получавших питание, не содержащее бычьего инсулина [8].

Одним из актуальных направлений в исследованиях по влиянию на аутоиммунную агрессию является изучение иммуномодулирующего влияния витамина D. Метаанализ пяти исследований проведенных в последние годы показал высокую эффективность витамина D в снижении риска развития СД1 [9]. Требуются дальнейшие крупные рандомизированные исследования.

Ряд исследований не показал значимой эффективности. К ним относится исследование

по ограничению потребления глутена в раннем возрасте (BABYDIET), которое продемонстрировало безопасность такого питания у детей до 12 месяцев, но не дало положительного эффекта в ограничении появления аутоантител [10]. Предположение о возможности профилактики СД1 при повышенном потреблении омега-3-полиненасыщенных кислот также не подтвердило своей эффективности [11].

Суммируя полученные данные по возможности первичной профилактики СД1 путем коррекции диетических рекомендаций, можно сказать, что требуется проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований у лиц с генетическими факторами риска развития СД1.

Кроме коррекции питания, для первичной профилактики СД1 может использоваться и инсулин. В настоящий момент проводится крупное исследование Pre-POINT по терапии интраназальным и оральным инсулином у детей в возрасте от двух до семи лет с генетическими факторами риска СД1, но при отсутствии антител на момент скрининга [12]. Результаты исследования смогут открыть новые перспективы в первичной профилактике СД1.

Проведение исследований по вторичной профилактике СД1 имеют преимущества по сравнению с первичной профилактикой, учитывая относительную простоту скрининга пациентов (выявление первичных нарушений углеводного обмена и антител к островковому аппарату поджелудочной железы). Таким образом, при проведении таких исследований есть возможность формирования более однородных групп.

При этом не все исследования увенчались успехом и в данном случае.

Никотинамид — водорастворимый витамин В6, на который возлагались большие надежды в связи с тем, что во многих экспериментальных исследованиях был подтвержден его положительный эффект в отношении превенции развития СД у животных [13–15]. В течение последних двадцати лет было проведено несколько крупных исследований, в которых, к сожалению, было показано, что терапия никотинамидом не влияет на частоту развития СД1 [16–18].

В течение последних лет активный интерес вызывают исследования по антигенспецифической терапии СД1. Предполагается, что введение антигенов, специфичных для СД1, может перенастроить иммунную систему с деструктивного пути развития ответа. Кроме этого, отмечается относительная безопасность данной терапии в связи с использованием специфичных антигенов.

Национальным Институтом здоровья США было инициировано исследование (DPT-1 — The Diabetes

Prevention Trial-Type 1) парентерального и орального инсулина у родственников больных СД1 типа как способа превенции у них заболевания. Однако в этом случае, как и в исследовании никотинамида, не было показано значительного эффекта в предупреждении развития СД за исключением, может быть, орального инсулина, который продемонстрировал замедление прогрессии заболевания, но только в подгруппе больных с высоким титром антител к инсулину [19].

В Финляндии проводилось исследование DIPР (The Type 1 Diabetes Prediction and Prevention) по эффективности интраназального инсулина у детей, также не показавшее эффективности в превенции СД1. В настоящий момент проводится исследование INIT II (The Intranasal Insulin Trial), ставящее сходные с предыдущими цели. Результаты этой работы пока не опубликованы [12]. Также в разработке находятся исследования по изучению внутрикожного введения проинсулина как специфического антигена при СД1 [20].

Не завершено также исследование DIAPREV-IT (Diabetes Prevention — Immune Tolerance) по вторичной профилактике СД1 у детей с помощью введения еще одного антигена, специфичного для СД1 — GAD (глутаматдекарбоксилаза). В исследование включено 50 детей, имеющих антитела к GAD [21].

В последние годы также идут активные исследования иммуномодулирующей терапии в отношении СД1. Так, циклоспорин, весьма распространенный препарат для лечения аутоиммунных заболеваний, показал свою эффективность в небольших исследованиях, чего явно недостаточно для окончательных выводов [22]. Особенностораживающей стороной использования иммуносупрессивной терапии является необходимость длительного приема препаратов, имеющих выраженные побочные эффекты (иммуносупрессия, нефротоксичность).

В настоящий момент проводится испытание анти-CD3 антител (теплизумаб, отеликсизумаб) во вторичной профилактике СД1. Критериями включения в исследование стало выявление не менее двух аутоантител и нарушение толерантности к глюкозе в ходе глюкозотолерантного теста [23].

Таким образом, результаты, полученные в исследованиях по вторичной профилактике СД1, весьма неоднозначны и требуют дальнейших разработок. Получение данных по проводимым в данный момент исследованиям может дать новый толчок в изучении вторичной профилактики СД1.

Третичная профилактика, или, по сути, лечение СД1 с момента постановки диагноза, —

исторически наиболее широко освещенная тема. Исходно большинство исследований было посвящено подавлению иммунной деструкции бета-клеток. Исследования системной иммуносупрессии с применением таких препаратов, как циклоспорин, показали эффективность в подавлении деструкции бета-клеток только во время приема препарата и были ассоциированы с высоким риском побочных эффектов, а также с высокой стоимостью терапии [24–26]. Более обнадеживающие результаты были получены при изучении препарата анти-CD20 антител (ритуксимаб): отмечался достоверно более высокий уровень С-пептида, тенденция к его снижению также была весьма значимой [27].

Упомянутые ранее препараты анти-CD3 антител (теплизумаб, отеликсизумаб) активно изучаются и в качестве препарата для третичной профилактики СД1. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования Protégé trial, полученные результаты весьма неоднозначны [28]. Достижение первичной конечной точки исследования (доза вводимого инсулина менее 0,5 Ед/кг/24 часа и HbA1c < 6,5 % через 1 год наблюдения) не отличалось от контрольной группы. При этом около 5 % пациентов исследуемой группы не получали инсулин через 1 год в то время, как в контрольной не было ни одного такого пациента. Снижение уровня С-пептида также было менее выраженным в исследуемой группе. Требуются дальнейшие исследования с более строгим отбором пациентов.

Одним из наиболее современных исследований является изучение CTLA-4-антител (абатацепт) в предотвращении прогрессирующего снижения выработки инсулина бета-клетками. По результатам, опубликованным в 2014 году, при наблюдении в течение года после отмены препарата (не менее трех лет после постановки диагноза СД1) в исследуемой группе отмечался достоверно более высокий уровень С-пептида и более низкий уровень гликированного гемоглобина [29].

Заманчивой и весьма активно развивающейся сферой исследований является терапия стволовыми клетками. Было проведено исследование, в котором выполнялась аутотрансплантация периферических стволовых клеток пациентам с СД1 после подготовки циклофосфамидом и антитимоцитарным глобулином. Были получены весьма впечатляющие результаты: у большинства пациентов, перенесших вмешательство, не было необходимости в инсулинотерапии при наблюдении около 30 месяцев. При этом отмечалась высокая частота побочных эффектов от терапии [30–32].

Очень серьезные надежды возлагались на вакцину GAD-alum, и сначала результаты исследований были обнадеживающими. Отмечалось менее значимое снижение С-пептида на фоне введения вакцины [33]. При этом более поздние исследования II и III фазы не показали значимого эффекта [34, 35], лишь в некоторых подгруппах через длительных промежутков наблюдения (30 мес) отмечалось менее значимое снижение С-пептида [35]. Такой результат также является обнадеживающим, тем более что по результатам всех исследований вакцина не имеет побочных эффектов.

Первичные положительные результаты по терапии GAD-alum стали основой для дальнейших разработок в области антигенспецифичной терапии. Пептид, полученный из белка теплового шока 60, получил название DiaPer 277. По результатам первичных небольших исследований была показана эффективность препарата у взрослых [36], но не у детей [37]. Полученные данные стали основой для проведения крупного исследования, включавшего 457 пациентов в возрасте 16–45 лет. На фоне терапии DiaPer277 у пациентов отмечались лучшее сохранение секреции С-пептида, более частое достижение целевых цифр HbA1c и даже наступление частичной ремиссии (HbA1c < 7,0 % при дозе вводимого инсулина < 0,5 Ед/кг/24 часа) [38]. Стоит отметить, что терапия практически не имела побочных эффектов и хорошо переносилась пациентами, что немаловажно для дальнейшего применения препарата. При этом нельзя упускать из вида то, что эффективным препарат оказался в основном для пациентов более старшего возраста с низкой иммунной активностью.

Вопрос выраженности аутоиммунной агрессии у пациентов с СД1 остается весьма важным и может являться одной из причин столь выраженной гетерогенности полученных в исследованиях результатов. Таким образом, становится ясным, что пациентов с СД1 невозможно лечить как однородную группу. Даже клинически известно, насколько по-разному может протекать СД1 у различных пациентов. Неоспоримый вклад в течение заболевания и, соответственно, эффективность терапии будут вносить выраженность иммунной реакции, пол, возраст пациентов, уровень С-пептида в течение первых лет развития заболевания. Вероятно, существует еще множество факторов, пока не известных современной науке. В связи с этим потребуются еще много исследований для выявления достоверных предикторов ответа на тот или иной вид терапии и разработка различных вариантов комбинированной терапии.

**Литература**

1. Yoon J.W., Jun H.S. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus / *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 928. — P. 200–211.
2. Achenbach P., Bonifacio E., Koczwara K. *et al.* Natural history of type 1 diabetes / *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 25–31.
3. Bluestone J.A., Herold K., Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes / *Nature.* — 2010. — Vol. 29, № 464. — P. 1293–1300.
4. Skyler J.S. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes / *Diabet. Med.* — 2013. — Vol. 30, № 2. — P. 161–169.
5. Gerstein H.C. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature / *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 13–19.
6. Virtanen S.M., Bärlund S., Salonen M. *et al.* Feasibility and compliance in a nutritional primary prevention trial in infants at increased risk for type 1 diabetes / *Acta Paediatr.* — 2011. — Vol. 100, № 4. — P. 557–564.
7. TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) / *Pediatr. Diabetes.* — 2007. — Vol. 8. — P. 117–137.
8. Vaarala O., Ilonen J., Ruohtula T. *et al.* Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study / *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2012. — Vol. 166. — P. 608–614.
9. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / *Arch. Dis. Child.* — 2008. — Vol. 93. — P. 512–517.
10. Schmid S., Buuck D., Knopff A. *et al.* BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes by delaying exposure to gluten / *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1130–1131.
11. Chase H.P., Leschek E., Rafkin-Mervis L. *et al.* Nutritional intervention to prevent (NIP) type 1 diabetes: a pilot trial / *Infant. Child. Adolesc. Nutr.* — 2009. — Vol. 1. — P. 98–107.
12. Achenbach P., Barker J., Bonifacio E., *Pre-POINT Study Group.* Modulating the natural history of type 1 diabetes in children at high genetic risk by mucosal insulin immunization / *Curr. Diab. Rep.* — 2008. — Vol. 8, № 2. — P. 87–93.
13. Lazarow A. Protection against alloxan diabetes / *Anat. Rec.* — 1947. — Vol. 97. — P. 353.
14. Dulin W.E., Wyse B.M. Studies of ability of compounds to block the diabetogenic activity of streptozotocin / *Diabetes.* — 1969. — Vol. 18. — P. 459–466.
15. Yamada K., Nonaka K., Hanafusa T. *et al.* Preventive and therapeutic aspects of large dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis: an observation in non-obese diabetic (NOD) mice / *Diabetes.* — 1982. — Vol. 31. — P. 749–753.
16. Elliott R.B., Pilcher C.C., Stewart A. *et al.* The use of nicotinamide treatment in the prevention of type 1 diabetes / *Ann. NY Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 696. — P. 333–341.
17. Lampeter E.F., Klinghammer A., Scherbaum W.A. *et al.* The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group / *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 980–984.
18. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes / *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 925–931.
19. Diabetes Prevention Trial — Type 1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with Type 1 diabetes mellitus / *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1685–1691.
20. Thrower S.L., James L., Hall W. *et al.* Proinsulin peptide immunotherapy in type 1 diabetes: report of a first-in-man Phase I safety study / *Clin. Exp. Immunol.* — 2009. — Vol. 155. — P. 156–165.
21. NCT01122446. Diabetes Prevention — Immune Tolerance (DIAPREV-IT) / [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ClinicalTrials.gov> (December 2012).
22. Carel J.C., Boitard C., Eisenbarth G. *et al.* Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children / *J. Autoimmun.* — 1996. — Vol. 9. — P. 739–745.
23. NCT 01030861. Teplizumab for prevention of Type 1 diabetes in relatives 'at-risk' / [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ClinicalTrials.gov> (дата обращения: 12.12.2012).
24. Assan R., Feutren G., Debray-Sachs M. *et al.* Metabolic and immunological effects of cyclosporine in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus / *Lancet.* — 1985. — Vol. 1. — P. 67–71.
25. Stiller C., Dupré J., Gent M. *et al.* Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset / *Science.* — 1984. — Vol. 223. — P. 1362–1367.
26. Bougneres P.F., Landais P., Boisson C. *et al.* Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type 1 diabetes treated with low-dose cyclosporin / *Diabetes.* — 1990. — Vol. 39. — P. 1264–1272.
27. Skyler J.S., Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man / *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60, № 1. — P. 1–8.
28. Sherry N., Hagopian W., Ludvigsson J. *et al.* Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomized placebocontrolled trial / *Lancet.* — 2011. — Vol. 378. — P. 487–497.
29. Orban T., Bundy B., Becker D.J. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Costimulation Modulation With Abatacept in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes: Follow-up 1 Year After Cessation of Treatment / *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37, № 4. — P. 1069–1075.
30. Voltarelli J.C., Couri C.E.B., Stracieri A.B.P.L. *et al.* Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus / *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1568–1576.

31. *Couri C.E.B., Oliveira M.C.B., Stracieri A.B.P.L. et al.* C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus / *JAMA*. — 2009. — Vol. 301. — P. 1573–1579.

32. *Leal A.M.O., Oliveira M.C., Couri C.E.B. et al.* Testicular function in patients with type 1 diabetes treated with high-dose CY and autologous hematopoietic SCT/ Bone Marrow Transplant. — 2012. — Vol. 47. — P. 467–468.

33. *Ludvigsson J., Faresjö M., Hjorth M. et al.* GAD treatment and insulin secretion in recent-onset Type 1 diabetes / *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 18. — P. 1909–1920.

34. *Wherrett D.K., Bundy B., Becker D.J. et al.* Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset Type 1 diabetes: a randomised double-blind trial / *Lancet*. — 2011. — Vol. 378, № 9788. — P. 319–327.

35. *Ludvigsson J., Krisky D., Casas R. et al.* GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus / *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 433–442.

36. *Raz I., Elias D., Avron A. et al.* Beta-cell function in new-onset Type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, Phase II trial / *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1749–1753.

37. *Schloot N.C., Meierhoff G., Lengyel C. et al.* Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-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. — Vol. 23, № 4. — P. 276–285.

38. *Raz I., Ziegler A.G., Linn T.* Treatment of Recent-Onset Type 1 Diabetic Patients With DiaPep277: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase 3 Trial / *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 5. — P. 1392–1400.