

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ**

Федорова А.С.<sup>1</sup>, Афанасьева С.Н.<sup>1</sup>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор, ответственный за переписку:**

Афанасьева Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, intdis-1@rambler.ru

### **Резюме**

Основным методом лечения сахарного диабета 1-го типа является инсулинотерапия. Такой способ сопряжен с определенными трудностями: частые подкожные инъекции, неточный расчет дозы вводимого инсулина, недостаточный контроль гликемии, высокая стоимость обслуживания инсулиновой помпы. Эти проблемы лечения сахарного диабета на современном этапе пытаются решить с помощью новейших технологий. Для этого изучают различные пути доставки инсулина, создают алгоритмы для работы устройств, которые синхронизируют уровень гликемии и высвобождение препарата, используют в эксперименте накопленные знания в области трансплантологии, стволовых клеток, вакцин. В работе представлен обзор наиболее перспективных методов лечения и контроля сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, лечение, контроль, перспективные методы.

За последние сорок лет сахарный диабет стал проблемой мирового масштаба. Более 400 миллионов людей на планете страдают этим заболеванием, и с каждым годом их количество неуклонно возрастает [3]. Данная патология нарушает работу многих органов и систем, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма, повышает риск развития осложнений, сопутствующих заболеваний. Прогнозировать развитие сахарного диабета 1-го типа не представляется возможным, а недостаточный контроль лечения повышает вероятность инвалидности и преждевременной смерти. Ежегодно в мире от данного заболевания и его осложнений умирает около 4,6 миллионов человек [2]. Сахарный диабет также вносит свой печальный вклад в материнскую и перинатальную смертность при недостаточном контроле. И поскольку большинство лиц, страдающих данной патологией, находятся в трудоспособном возрасте, проблема выходит за рамки медико-социальной и становится еще и финансово-экономической, ведь лечение требует немалых затрат, как со стороны пациента, так и государства. В современных условиях, несмотря на междисциплинарный подход к лечению и контролю сахарного диабета, результаты оставляют желать лучшего. Поэтому постоянно разрабатываются новые методы терапии данного заболевания.

В настоящее время самым распространенным и эффективным методом доставки инсулина является инъекционный путь введения препарата. Однако данный подход сопряжен с некоторыми трудностями: неудобства при введении инсулина вне дома, неправильная техника постановки лекарственного средства и связанный с этим риск возникновения осложнений и инфекционной патологии, болезненность инъекций и другие [22]. Именно поэтому, начиная с момента открытия инсулина, ученые не прекращают поиск альтернативных методов его доставки и изучают следующие пути введения: через слизистую

носа, щек, прямой кишки, а также ингаляционно, перорально и трансдермально [39].

В 2008 году появилось лекарственное средство «Exubera», представляющее собой ингаляционную форму инсулина, но спустя некоторое время препарат перестали выпускать по ряду причин: неудобство в использовании, неточность дозировки, высокий риск развития рака легких [11]. Последующие разработки такого способа доставки инсулина большой популярности среди врачей и пациентов не приобрели.

Попытки создания пероральных форм инсулина длительное время не приводили к значимым результатам, но последние исследования ученых из США и России доказывают, что такой путь доставки лекарства возможен [1, 24, 44]. Американские исследователи уже успешно протестировали на мышах и свиньях капсулы для перорального применения с самораскрывающейся конструкцией, которая представлена микроиглами, заполненными инсулином [20].

Другим направлением научной мысли в области неинъекционной доставки инсулина, является разработка трансдермальной системы, чувствительной к глюкозе [35, 56]. Начало этому было положено еще в 1979 году, когда американские ученые предприняли первые попытки создания глюкозочувствительных биоматериалов [36]. Однако позже выяснилось, что некоторые из предложенных полимеров токсичны, вызывают воспаление, поэтому исследования в этом направлении продолжались и привели к хорошим результатам [42, 54]. Со временем методы и материалы совершенствовались, что позволило ученым из США в 2011 году создать трансдермальные системы доставки с контролируемым высвобождением лекарственных средств на основе пластинок с микроиглами [48]. На базе данных методик в начале 2020 года группа японских исследователей представила

сьемный глюкозочувствительный пластырь с инсулином [37, 43]. Система была успешно протестирована на карликовых свиньях (вес составлял больше 25 кг) и мышах с сахарным диабетом 1-го типа, вызванным стрептозоцином. Такая разработка позволила добиться значимых результатов: нормогликемия у животных, принимавших высокоуглеводную пищу, сохранялась более 20 часов [37]. Ученые уже подали заявку на проведение клинических испытаний на людях.

Остальные методы доставки инсулина не нашли широкого применения ввиду слабой абсорбции инсулина, а некоторые из них даже не дошли до клинических испытаний [39].

Методом автоматической доставки инсулина является искусственная поджелудочная железа или система замкнутой петли [27]. Еще в шестидесятых годах двадцатого столетия были предприняты первые попытки создания инсулиновой помпы, однако из-за громоздкости конструкции данный аппарат использовался для научных целей и при тяжелом неконтролируемом течении диабета [57]. Со временем настраиваемое устройство для введения инсулина становилось все более компактным и многофункциональным, а в 2006 году ученым удалось разработать систему непрерывного мониторинга уровня глюкозы объединенную с инсулиновой помпой, которая самостоятельно прекращает введение инсулина при регистрации гипогликемии [6]. В настоящее время многие исследователи работают над усовершенствованием конструкции помпы, разрабатывают алгоритмы и программное обеспечение для них [26]. Помимо этого, в 2016 году FDA (Food and Drug Administration) одобрило продажу первого гибридного устройства автоматической доставки инсулина с замкнутым контуром MiniMed 670G, которое автоматически корректирует базальный инсулин, но требует, чтобы пациенты вручную вводили количество потребленных углеводов и дозу болюса

[28, 52]. Эта разработка является еще одним шагом на пути к созданию искусственной поджелудочной железы, которая состоит из инсулиновой помпы, сенсора для мониторинга уровня глюкозы и компьютерного алгоритма, автоматически изменяющего скорость инфузии инсулина соответственно показателям сенсора [28]. На сегодняшний день устройства с замкнутым контуром все еще требуют участия человека, однако по результатам различных исследований, систематических обзоров и мета-анализов они доказали свою эффективность, безопасность и обеспечили более длительное время нахождения в целевом диапазоне гликемии по сравнению с использованием помпы, дополненной сенсором [25, 29, 32, 51]. Альтернативным методом лечения сахарного диабета является трансплантация поджелудочной железы или ее островковых клеток. Еще в конце XIX века в Лондоне была выполнена первая подкожная пересадка поджелудочной железы от умершей овцы ребенку, но пациент скончался спустя три дня в состоянии комы, вызванной недостаточностью инсулина [13]. И только лишь в 1966 году в США и в конце 1980-х годов в СССР врачам удалось провести первые успешные трансплантации комплекса поджелудочной железы и почки, которые показали хорошие результаты [13]. Со временем методы и технологии проведения данного вмешательства совершенствовались и в настоящий момент ученые активно изучают способы инкапсуляции пересаженных клеток, для снижения иммунной реакции организма на трансплантат применяют новые материалы, создают клеточные каркасы для «выращивания» органа [16, 23, 30, 46]. По результатам многочисленных исследований такой подход к лечению сахарного диабета на моделях животных продемонстрировал свое преимущество в плане гликемического контроля над многократными ежедневными инъекциями и непрерывным подкожным введением инсулина [17, 33, 40,

47]. В Великобритании, Канаде, Норвегии, США, Австралии трансплантация островков Лангерганса прочно вошла в клиническую практику [12]. В России же данное вмешательство пока не проводят, так как островковый аппарат не входит в перечень органов и тканей для трансплантации, наибольшее распространение в нашей стране получила одномоментная пересадка поджелудочной железы и почки [12].

Несмотря на развитость отрасли, трансплантация поджелудочной железы или ее островков ограничена нехваткой донорского материала, послеоперационными осложнениями, а также рисками, связанными с последующим постоянным приемом иммуносупрессивных препаратов [14]. Именно поэтому в настоящее время большое количество исследований направлено на изучение способности клеток к регенерации, перепрограммированию и дифференцировке *in vitro* в функциональные клетки, с их последующей трансплантацией [34]. Это стало возможным благодаря открытию российским гистологом и эмбриологом А.А. Максимовым гемопоэтических стволовых клеток, что в середине 1980-х годов позволило ученым провести первые исследования в области лечения сахарного диабета [10]. Для клеточной терапии заболевания применяли клетки костного мозга, пуповинной крови, гемопоэтические, мезенхимальные и печеночные стволовые клетки, но их использование не было достаточно эффективным [8].

На современном этапе большие надежды возлагают на стволовые клетки эмбрионов и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, которые получают из соматических клеток взрослого человека путем их перепрограммирования [5].

Коллектив ученых во главе с К. Фигуама выделил из островков поджелудочной железы посмертных доноров  $\alpha$ -клетки и PP-клетки, которые затем были перепрограммированы с помощью транскрипционных факторов. В

результате полученные клетки обрели способность синтезировать и выделять инсулин в ответ на глюкозу даже спустя шесть месяцев после подсадки под почечную капсулу мышам с диабетом, вызванным стрептозоцином [31].

Также известно об исследовании, в котором в качестве источника  $\beta$ -клеток предлагают использовать ткани пищеварительного тракта. Ученые создали инсулиновые клетки путем перепрограммирования клеточного материала из антрального отдела желудка. В ходе испытаний на модели мышей с диабетом было выяснено, что созданные клетки могут подавлять гипергликемию в течение шести месяцев [49].

Российские ученые разработали и протестировали тканеинженерную конструкцию на основе биополимерного гидрогеля и флотирующих островкоподобных культур клеток с прогенеторной активностью, полученных из поджелудочной железы новорожденных кроликов [7, 15]. Эксперимент проводился на крысах с диабетом, вызванным стрептозоцином, которым внутрибрюшинно была имплантирована тканеинженерная система. Применение данной методики привело к значимому снижению уровня глюкозы крови у животных в течение восьми недель, а также оказало влияние на регенерацию собственных  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что было подтверждено морфологически [15].

Несмотря на значительные успехи, которые демонстрирует применение клеточной терапией в исследованиях, все еще остаются проблемы, не позволяющие активно вводить и применять ее в клинической практике: этические нормы в отношении использования эмбриональных клеток, высокая стоимость процедуры, возможная миграция клеток с образованием тератомы, трудности при отборе и проверке клеток на способность к дифференцировке, недостаточное количество вырабатываемого инсулина и многое другое [8, 21].

Еще одним перспективным методом лечения сахарного диабета 1-го типа может стать вакцинация. Одной из причин развития заболевания являются инфекционные агенты, в частности, вирус Коксаки типа В1 из рода энтеровирусов [45, 50]. Исследованием такой терапии занимается коллектив ученых из Швеции и Финляндии. В своих опытах они использовали моновалентную инактивированную формалином вакцину против вируса Коксаки типа В1, которая показала свою эффективность в защите не только от энтеровирусной инфекции, но и от индуцированного этим вирусом диабета у мышей [18]. Ученые предполагают, что с помощью данной вакцины можно будет профилактировать сахарный диабет 1-го типа, вызванный энтеровирусами. Доклинические исследования вакцины, а также разработка методов по ее улучшению продолжаются [19, 38].

Многообещающим оказалось исследование, которое провела группа ученых из США. На протяжении восьми лет они несколько раз вводили вакцину БЦЖ (Бацилла Кальметта-Герена) лицам с сахарным диабетом 1-го типа (средняя продолжительность заболевания составила 19 лет). В итоге, на четвертом году исследования уровень гликированного гемоглобина у участников снизился на 18 % от исходного и оставался низким в течение пяти лет без дополнительных вмешательств [41]. Также ученые отметили положительное влияние такой терапии на иммунные механизмы болезни. Несмотря на полученные результаты, к данному исследованию относятся настороженно, так как оно проводилось на небольшой группе пациентов, и для подтверждения его результатов необходимо изучить более крупную выборку [9]. В настоящее время ученые находятся в поиске финансирования своего проекта.

Для эффективного контроля и лечения

сахарного диабета необходимо ежедневное многократное измерение уровня гликемии, которое для многих больных связано с болезненными ощущениями и чувством дискомфорта. С целью предотвращения таких явлений корейские и американские ученые создали электронные беспроводные контактные линзы для глаз, которые способны измерять уровень глюкозы в слезной жидкости в режиме реального времени [53, 55]. Исследования в этой области проводятся с 2011 года и к настоящему времени получены хорошие результаты в экспериментах на кроликах с сахарным диабетом, вызванным стрептозоцином: обнаружена высокая корреляция между концентрацией глюкозы в слезной жидкости и крови, что позволяет производить точную оценку уровня гликемии [55]. Клинические испытания планируется провести уже в 2021 году.

В настоящее время многие ученые трудятся над поиском универсального метода лечения и контроля сахарного диабета. Одни разработки постепенно внедряются в клиническую практику, другие находятся на стадии исследования, показывая обнадеживающие результаты. Несомненно, особое место занимает опыт применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, с помощью которого можно было бы решить многие проблемы в данной области: нехватка донорского материала, применение больших доз иммуносупрессивных препаратов, недостаточный контроль гликемии. Однако успешные результаты представленных исследований дают надежду на то, что уже в скором будущем появится действительно эффективный метод лечения и контроля сахарного диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валиева Л.В., Красноштанова А.А. Разработка пероральной системы доставки пролонгированного инсулина с помощью хитозан-альгинатных наночастиц. *Успехи в химии и химической технологии* 2017; 9: 23-25.
2. Водолагин М.В., Эккерт Н.В. Сахарный диабет, как социально значимое заболевание. *Образовательный вестник «Сознание»* 2017; 12: 82-83.
3. Глобальный доклад по диабету / Всемирная организация здравоохранения. Женева: [б. и.] 2018: 4.
4. Готье С.В., Арзуманов С.В. Трансплантация поджелудочной железы в лечении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: технические аспекты ее выполнения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 3: 70-80.
5. Закиян С.М., Медведев С.П. Клеточная терапия сахарного диабета: новый прорыв – новые надежды. *Наука из первых рук* 2015; 1: 20-23.
6. Ибрагимов Л.И., Никонова Т.В., Деревянко О.С., Майоров А.Ю. История помповой инсулинотерапии. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 1: 40-43.
7. Скалецкая Г.Н. и соавт. Культуры островковых клеток как компонент тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018; 2: 74-81.
8. Пахомова А.В. Патогенетическое обоснование использования тканеспецифичных стволовых клеток при разработке технологий прогноза осложнений и лечения метаболического синдрома и сахарного диабета: диссертация д.м.н. / Пахомова Ангелина Владимировна; НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга. Томск; 2019. с. 402.
9. Резник Н.Л. Вылечит ли бацилла сахарный диабет? *Химия и жизнь* 2019; 9: 27-29.
10. Дыгай А.М., Скурихин А.М., Пахомова А.В., Першина О.В. Стволовые клетки при метаболическом синдроме и сахарном диабете: реалии и перспективы использования в клинике. М.: РАН; 2019. с. 202
11. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Дорошкевич И.П. Современная инсулинотерапия и дальнейшие перспективы в лечении сахарного диабета 1-го типа. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2: 128-133.
12. Загайнов В.Е. и соавт. Трансплантационные технологии для лечения нарушений углеводного обмена. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 1: 184-195.
13. Усова Е.В., Каабак М.М., Чжао А.В. Трансплантация поджелудочной железы. *Трансплантология* 2015; 1: 23-11.
14. Шереметьева М.Е., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Инсулин-продуцирующие клетки в лечении инсулинозависимого сахарного диабета. *Гены и Клетки* 2016; 1: 24-34.
15. Скалецкая Г.Н. и соавт. Экспериментальная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019; 2: 104-111.
16. Lee S.J., Lee J.B., Park Y.-W., Lee D.Y. 3D Bioprinting for Artificial Pancreas Organ. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018; 1064: 355-369.
17. Moassesfar S. et al. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. *American Journal of Transplantation* 2016; 2: 518-526.
18. Stone V.M. et al. A Coxsackievirus B vaccine protects against virus-induced diabetes in an experimental mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 2: 476-481.
19. Stone V.M. et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Science Advances* 2020; 19: 1-13.
20. Abramson A. et al. A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules. *Nature medicine* 2019; 10: 1512-1518.
21. Velazco-Cruz L. et al. Acquisition of Dynamic Function in Human Stem Cell-Derived  $\beta$  Cells. *Stem Cell Reports* 2019; 2: 351-365.
22. Zhang Y. et al. Advances in transdermal insulin delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2019; 139: 51-70.
23. Alzhanuly B., Khanseitova A. Perspectives of using stem cell technologies for the treatment of diabetes mellitus. *Vestnik KazNMU* 2018; 2: 210-214.
24. Abramson A. et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 2019; 6427: 611-615.
25. Bekiari E. et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *The B.M.J.* 2018; 361: 1-15.
26. Bailey T.S., Walsh J., Stone J.Y. Emerging Technologies for Diabetes Care. *Diabetes technology & therapeutics* 2018; 2: 278-284.
27. Boughton C.K., Hovorka R. Advances in artificial pancreas systems. *Science Translational Medicine* 2019; 484: 49-52.
28. Bruttomesso D. Toward Automated Insulin Deliver. *The New England Journal of Medicine* 2019; 18: 1774-1775.
29. Tauschmann M. et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet* 2018; 10155: 1321-1329.
30. An D. et al. Designing a retrievable and scalable cell encapsulation device for potential treatment of

- type 1 diabetes. *PNAS Early Edition* 2018; 2: 263-272.
31. Furuyama K. et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human  $\alpha$ -cells. *Nature* 2019; 7746: 43-48.
32. Weisman A., Bai J.-W., Cardinez M. et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 7: 501-512.
33. Lablanche S. et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients with Type 1 Diabetes Transplanted with Allogenic Islets within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care* 2015; 9: 1714-1722.
34. Fujitani Y. How do you make new b-cells in humans? An attempt to create human b-cells from a-cells of brain-dead donors. *Journal of Diabetes Investigation* 2019; 3: 513-514.
35. Chou D.H.-C. et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. *PNAS Early Edition* 2015; 8: 2401-2406.
36. Bakh N.A. et al. Glucose-responsive insulin by molecular and physical design. *Nature chemistry* 2017; 10: 937-943.
37. Yu J. et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nature Biomedical Engineering* 2020; 7: 499-506.
38. Hyöty H., Leon F., Knip M. Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. *Expert Review of Vaccines* 2018; 12: 1071-1083.
39. Shah R.B., Patel M., Maahs D.M. Insulin Delivery Methods: Past, Present and Future. *International journal of pharmaceutical investigation* 2016; 1: 1-9.
40. Nakamura T. et al. Long-term outcome of islet transplantation on insulin-dependent diabetes mellitus: An observational cohort study. *Journal of Diabetes Investigation* 2020; 2: 363-372.
41. Kühtreiber W.M., Tran L., Kim T. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines* 2018; 23: 1-14.
42. Veisoh O. et al. Managing diabetes with nanomedicine challenges and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015; 14: 45-57.
43. Yua J. et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS Early Edition* 2015; 27: 8260-8265.
44. Wang T. et al. "Oil-soluble" reversed lipid nanoparticles for oral insulin delivery. *Journal of Nanobiotechnology* 2020; 98: 1-25.
45. Op de Beeck A., Eizirik D. L. Viral infections in type 1 diabetes mellitus - why the  $\beta$  cells? *Nature Reviews Endocrinology* 2016; 5: 263-273.
46. Elizondo D.M. et al. Pancreatic islets seeded in a novel bioscaffold forms an organoid to rescue insulin production and reverse hyperglycemia in models of type 1 diabetes. *Scientific Reports* 2020; 4362: 1-11.
47. Hering B.J. et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016; 7: 1230-1240.
48. Reddy N. Applications of silk. *Silk: Materials, Processes, and Applications*. - Cambridge: Woodhead Publishing, 2020. 226.
49. Ariyachet C. et al. Reprogrammed Stomach Tissue as a Renewable Source of Functional  $\beta$  Cells for Blood Glucose Regulation. *Cell Stem Cell* 2016; 3: 410-421.
50. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* 2016; 10035: 2340-2348.
51. Brown S.A. et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2019; 18: 1707-1717.
52. Smalley E. Medtronic automated insulin delivery device gets FDA nod. *Nature Biotechnology* 2016; 12: 1220.
53. Park J. et al. Soft, smart contact lenses with integrations of wireless circuits, glucose sensors, and displays. *Science Advances* 2018; 1: 1-11.
54. Matsumoto A. et al. Synthetic "smart gel" provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. *Science Advances* 2017; 11: 1-12.
55. Keum D.H. et al. Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. *Science Advances* 2020; 17: 1-12.
56. Zaykov A.N., Mayer J.P., DiMarchi R.D. Pursuit of a perfect insulin. *Nature reviews drug discovery* 2016; 6: 425-439.
57. Zimmerman C., Albanese-O'Neill A., Haller M.J. Advances in Type 1 Diabetes Technology Over the Last Decade. *European endocrinology* 2019; 2: 70-76.