



МЕДИЦИНА

# ВАКЦИНА ПРОТИВ диабета

Улучшение окружающей среды  
в промышленно развитых странах  
привело к росту числа больных диабетом  
I типа. Этот феномен подсказал способ  
получения вакцины против диабета

*Кристен Дрешер и Стивен Трэси*

**ОБ АВТОРАХ**

**Кристен Дрешер** (Kristen M. Drescher) — профессор медицинской микробиологии и иммунологии Крейтонского университета. Занимается изучением роли вирусов в развитии аутоиммунных заболеваний и разработкой новых методов устранения воспалительных процессов.



**Стивен Трэси** (Steven Tracy) — почетный профессор патологии и иммунологии Медицинского центра Небрасского университета. Занимается исследованием энтеровирусов на молекулярном уровне и выяснением их причастности к развитию миокардита и диабета I типа.



**П**очти 30 лет назад британский эпидемиолог Дэвид Стракан (David Strachan) предложил простое, весьма неожиданное объяснение тому, почему на протяжении предыдущего столетия сенная лихорадка, экзема и астма становились все более распространенными. Стракан связал повышение частоты этих аллергических заболеваний в Великобритании с повышением уровня жизни населения после промышленной революции, в частности с уменьшением числа инфекционных заболеваний, перенесенных в раннем детстве. Он предположил, что контактирование с патогенными вирусами и бактериями в первые годы жизни (при условии, что последствия этих контактов не смертельны) каким-то образом предотвращает соответствующие заболевания в будущем.

Гипотеза Стракана, получившая всеобщее признание, относилась к аллергическим, но затем стало ясно, что те же причины — влияние факторов окружающей среды — лежат в основе повышения в историческом временном масштабе частоты других болезней, в частности полиомиелита, рассеянного склероза и диабета I типа. Многочисленные эпидемиологические исследования выявили корреляцию аналогичной закономерности с индустриализацией стран Северной Америки и других регионов. Как только в той или иной стране частота инфекционных заболеваний (и смертность) среди детей уменьшалась, начинали распространяться редко встречавшиеся ранее болезни.

Крупные вспышки полиомиелита впервые произошли в конце 1800-х гг. Частота рассеянного склероза, при котором иммунная система атакует защитный слой нервных клеток определенного

типа, в некоторых регионах земного шара во второй половине XX в. удвоилась. Диабет I типа, проявляющийся разрушением клеток поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин (что лишает организм возможности использовать глюкозу в качестве источника энергии), начал постепенно распространяться в первой половине 1900-х гг., и в 1950-х гг. число заболевших достигло максимума.

Почему контактирование с различными вирусами и бактериями в раннем детстве защищает организм взрослого человека от некоторых на первый взгляд никак не связанных с инфекциями заболеваний, неясно. Известно, что встреча в раннем детстве с патогенами «обучает» организм бороться с ними впоследствии. Более того, отсутствие такого контакта может подтолкнуть его к атаке на самого себя. Далее, внушительное

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- В отличие от диабета II типа диабет I типа не связан с диетой. В его основе лежат как генетические, так и средовые факторы.
- Повышение гигиенических норм в развитых странах привело к росту частоты некоторых заболеваний, в частности полиомиелита и диабета I типа.
- Некоторые вирусы, обнаруживаемые в неочищенных сточных водах, попадая в организм человека в раннем возрасте, защищают его от развития диабета I типа.
- Вакцина на основе таких вирусов может предотвратить развитие диабета I типа у генетически предрасположенных к нему людей.

число исследований указывают на причастность большой группы патогенов, а именно энтеровирусов, к резкому повышению заболеваемости полиомиелитом и диабетом I типа.

В отличие от гораздо более широко распространенного диабета II типа, часто провоцируемого повышением массы тела с возрастом, диабет I типа обычно поражает людей моложе 20 лет. Эксперименты на мышах, склонных к развитию диабета I типа, показали, что те же штаммы энтеровирусов каким-то неизвестным образом либо предотвращают заболевание, либо, напротив, провоцируют его — в зависимости от возраста, в котором животное было инфицировано. Если такие же результаты мы получим при испытаниях на добровольцах, можно будет попытаться создать вакцину на основе группы вирусов, обычно экскретируемых с фекалиями, которая поможет предотвращать развитие диабета I типа.

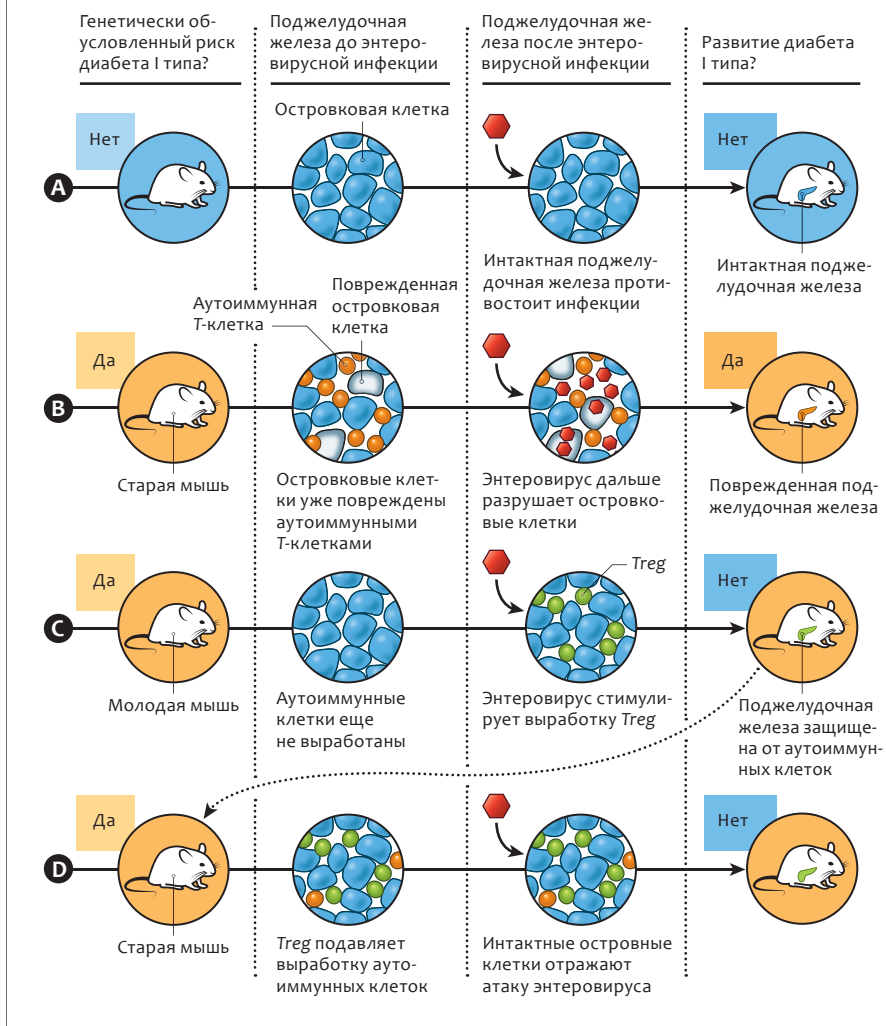
### Век загадок

Наши исследования начались с попытки найти ответ на вопрос, которым задавался и Стракан: почему диабет I типа так редко встречался в прошлом и стал настоящим бедствием в 1950-х гг.? Еще целители Древней Греции, арабских стран, Индии и Китая описали редко наблюдаемый набор симптомов — быструю потерю веса, неутолимую жажду и сладковатую мочу — признаки диабета I типа. Анализ архивных статистических госпитальных данных показал, что в начале XIX в. диабетом I типа страдали каждые один-два ребенка из 10 тыс. в возрасте до 15 лет. Сегодня этот показатель увеличился до 20 в США и до 60 в Финляндии, и, что особенно печально, он продолжает расти.

Этот процесс, однако, не равномерен. После нескольких лет медленного роста в некоторых странах частота диабета I типа стремительно взлетела

## Энтеровирусная инфекция и диабет I типа

Мыши, не имеющие генетически обусловленной склонности к развитию диабета I типа (A), легко справляются с энтеровирусной инфекцией; их островковые клетки не страдают и вырабатывают инсулин, как обычно. Как именно организм мыши, predisposed к развитию диабета I типа (B, C, D), реагирует на энтеровирусную инфекцию, зависит от возраста животного. У старой мыши (B) островковые клетки скорее всего уже повреждены спонтанно образовавшимися аутоиммунными T-клетками, и энтеровирус может реплицироваться в них. Количество продуцируемого инсулина уменьшается, открывая дорогу к развитию диабета I типа. Молодая мышь еще не подверглась аутоиммунной атаке (C), инфекция вызывает образование регуляторных T-клеток и тем самым защищает организм от развития диабета I типа (D).



к середине XX в. и с тех пор, по данным эпидемиологов, увеличивается ежегодно на 3–5% по всему земному шару, но в период между 1998 и 2010 гг. она выросла на целых 40%!

Такой скачок за столь короткое время нельзя объяснить увеличением числа мутаций в ДНК человека. Известно, что рост разнообразия генных вариантов и их комбинаций повышает риск диабета I типа, однако распространенность генных профилей высокого риска за это время не изменилась.

При этом все большее число людей с относительно низкой генетической предрасположенностью к развитию диабета I типа становятся ее жертвами, и лишь у немногих из них это связано исключительно с генетикой. Это и другие наблюдения позволяют говорить, что виной всему — какие-то недавно появившиеся средовые факторы.

Все эти годы рассматривалось множество самых разных гипотез относительно такого поведения заболеваемости, и все они были отвергнуты. В отличие от диабета II типа диабет I типа не связан с особенностями питания того или иного человека. Совершенно необъяснимым долгое время оставался тот факт, что частота диабета I типа повышается с удаленностью региона от экватора. Может быть, это связано с недостатком витамина D в организме тех, кто проживает в этих регионах? Известно, что для образования этого витамина необходим солнечный свет, а в высоких широтах его недостаточно. Однако и эта идея потерпела фиаско. Обнаружилось, что в некоторых северных странах, например в Финляндии, частота диабета I типа в регионах с большим числом солнечных дней в году выше, чем в регионах, где солнца меньше.

Весь объем полученных данных заставляет задуматься о другом «спусковом крючке» заболевания, а именно — о вирусах. Возможно, одна или более разновидностей этих специфических микроорганизмов обитают в питьевой воде или сточных водах. Многочисленные исследования указывают на то, что главными «провокаторами» выступают энтеровирусы, нормальные обитатели кишечника (*énteron* на древнегреческом). Некоторые из них способны размножаться также в поджелудочной железе, вызывая воспаление в тканях, прилегающих к той области, где находятся островковые клетки, вырабатывающие инсулин. Воспаление провоцирует образование аутоиммунных T-клеток, которые атакуют островковые клетки, а те перестают продуцировать инсулин.

Насчитывается более 100 типов энтеровирусов, но ни один из них сам по себе не может быть ответствен за распространение диабета по всему миру. Идентифицировано несколько потенциальных «провокаторов», основные из них — шесть энтеровирусов под названием «Коксаки B». Как именно они запускают аутоиммунную реакцию — неизвестно. Несомненно одно: процесс этот имеет сложный характер. Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что определенные виды энтеровирусов, инициирующие развитие диабета у одних индивидов, по-видимому, защищают от него других.

### Грязная вода

Проводя эксперименты по идентификации провоцирующих диабет энтеровирусов, мы нашли ключ

к разгадке происхождения другого заболевания — полиомиелита. Вызывающие его вирусы тоже относятся к классу энтеровирусов, но поражают нервную систему. Полиовирусы имеют тысячелетнюю историю: на одной из древнеегипетских стел, хранящихся в Копенгагенском музее, высечено изображение человека, скорее всего пораженного полиомиелитом. До конца XIX в. это тяжелейшее заболевание встречалось довольно редко, но затем приняла характер ежегодных эпидемий. В XX в. жертвами полиомиелита стали десятки тысяч детей, миллионы выживших остались инвалидами на всю жизнь. В 1988 г. полиомиелитом заболели ежедневно примерно 1 тыс. детей по всему земному шару. Благодаря массовой вакцинации ситуацию удалось переломить, и сегодня эпидемии случаются только в трех странах.

Мы уже забыли, что многие атрибуты современной жизни распространились на весь цивилизованный мир всего 100 лет назад. До появления централизованного водоснабжения в Европе и Северной Америке люди брали воду из колодцев, водоемов и даже фонтанов, используя ее для самых разных нужд, в том числе для питья и стирки. Неудивительно, что такая вода часто была загрязнена продуктами жизнедеятельности человека и животных. Нехватка проточной воды и мыла означала, что после посещения уборной люди не мыли руки. В результате простое рукопожатие могло привести к передаче какого-нибудь патогена от одного человека другому. Еще быстрее инфекция распространялась с пищей, если тот, кто ее готовил, не отличался чистоплотностью.

Таким образом, почти каждый человек с самого раннего детства контактировал с полиовирусами, которые циркулировали в окружающей среде. У новорожденных болезнь не развивалась, поскольку они были защищены антителами, полученными от матери еще до рождения, а позже попадающими в их организм при кормлении грудью. Подрастая, ребенок начинал вырабатывать собственные антитела в ответ на вирусы. И, несмотря на широкую распространенность полиовирусов, полиомиелитом заболели лишь немногие, поскольку новорожденные были защищены иммунной системой матери, а затем у них выстраивалась собственная система защиты.

Эта печочка начала распадаться по мере того, как человеческая популяция «очищала» свою среду обитания. Ребенок, избежавший встречи с полиовирусами в раннем детстве благодаря соблюдению матерью мер гигиены, мог столкнуться с ними позже, когда его собственная иммунная система еще не была к этому готова. Такая встреча могла привести к развитию паралитической формы полиомиелита — на 100–200 зараженных один заболел именно им. У президента США Франклина Рузвельта развился паралитический полиомиелит

в 39 лет после того, как он провел отпуск на одном из островов в провинции Нью-Брансуик в Канаде.

Всю эту мрачную картину скрашивает тот факт, что вакцина против полиомиелита безопасна и очень эффективна. А если разработана вакцина против одной из разновидностей энтеровирусов, можно создать вакцину и против другой. При условии, что будет доказана причастность энтеровирусов к диабету I типа, у биологов появится надежда на разработку нового метода борьбы с ним, а именно — создание вакцины против диабета I типа, которая защищала бы пациентов от инфекции при первой встрече с ее возбудителем.

(Мы исключаем полиовирус как возможную причину развития диабета I типа. Никаких параллелей между эпидемиями полиомиелита в XX в. и вспышками диабета I типа не выявлено. Кроме того, полиомиелит искоренен в странах, где число заболевших диабетом I типа продолжает расти.)

Для того чтобы показать, что тот или иной вирус вызывает конкретное заболевание, нужно прежде всего выделить его из пораженной ткани. Для диабета I типа это поджелудочная железа. Но взять ее биоптат чрезвычайно сложно и рискованно, поэтому эту процедуру на больных проводят очень редко. Более того, угадать момент, когда иммунная система начнет атаковать островковые клетки поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин, чрезвычайно трудно. К тому времени, когда становится ясно, что у пациента диабет I типа, все признаки того, имела ли место инфекция, исчезают.

Тем не менее примерно в 40% работ, посвященных этой проблеме, говорится о несомненной связи между наличием в поджелудочной железе различных энтеровирусов и диабетом I типа; об этом свидетельствует посмертное исследование образцов ткани пораженного органа. Есть данные о причастности некоторых энтеровирусов к отсроченному развитию диабета I типа.

У одного из видов мышей, используемых в лабораторных экспериментах, — так называемых мышей с диабетом, но без ожирения (*NOD*-мышей, от англ. *non-obese diabetic mouse*) — диабет I типа возникает сам по себе, без всякого вмешательства человека. (Интересно, что *NOD*-мыши, содержащиеся в хороших гигиенических условиях, заболевали гораздо быстрее, чем мыши, за которыми ухаживали плохо.) По своей генетической predispositionности к диабету I типа *NOD*-мыши предположительно близки к человеку. Кроме того, в отличие от большинства энтеровирусов вирусы Коксаки *B* хорошо размножаются в организме мышей, и было уже известно, что они причастны к диабету I типа. Все это вместе взятое делало *NOD*-мышей идеальной моделью для изучения связи между энтеровирусами и диабетом I типа.

В 2002 г. мы инфицировали новорожденных *NOD*-мышей, содержащихся в стерильных условиях,

вирусом Коксаки *B*. Обнаружилось, что диабет I типа развивался у них в зрелом возрасте гораздо реже, чем у неинфицированных контрольных особей. Эти результаты согласовывались с гипотезой, что контакт с микробами в раннем возрасте защищает организм от развития диабета I типа. Интересно, что защитными свойствами обладали не только специфические виды вирусов Коксаки *B*, хотя этот эффект был выражен у них гораздо сильнее, чем у других вирусов. Аналогичные результаты получил вирусолог Хейкки Хиети (Heikki Huötty) из Университета Тампере в Финляндии.

Можно предложить три механизма, с помощью которых контакт с энтеровирусами в раннем возрасте способен предотвратить серьезные последствия заражения ими того же индивида во взрослом состоянии. Во-первых, любая энтеровирусная инфекция запускает выработку специфических антител, предотвращающих заражение впоследствии вирусом этого же типа. (Данный процесс лежит в основе действия вакцины против полиомиелита и многих других противовирусных вакцин.) Во-вторых, поскольку вирусы Коксаки *B* генетически очень близки к другим энтеровирусам, они могут быстро мобилизовать организм к выработке антител даже против тех энтеровирусов, с которыми он раньше не встречался. В-третьих, энтеровирусная инфекция может инициировать выработку регуляторных иммунных клеток — *Treg*. Эти клетки подавляют действие аутоиммунных *T*-клеток, которые в противном случае могли бы атаковать хозяйские клетки.

Чтобы выяснить, какой из механизмов работает, мы инфицировали мышей разного возраста и наблюдали за их состоянием в течение 30 недель. Многолетние эксперименты показали, что заражение взрослых *NOD*-мышей вирусом Коксаки *B* повышает, а не понижает вероятность развития у них диабета I типа. Это наблюдение резко контрастировало с тем, что имело место при инфицировании молодых *NOD*-мышей.

Мы пришли к следующему выводу: для того чтобы энтеровирус мог проникнуть в островковые клетки и размножиться там, приблизив тем самым развитие диабета, поджелудочная железа уже должна быть воспалена, а это означает, что инсулинпродуцирующие клетки должны были подвергнуться атаке со стороны аутоиммунных *T*-клеток. Другими словами, прежде чем вирус Коксаки *B* инфицирует поджелудочную железу и проложит дорогу к развитию диабета I типа, должна произойти генетически индуцированная аутоиммунная атака на этот орган. Чем старше мышь и чем сильнее воспаление, тем быстрее пойдет патологический процесс: часто полномасштабный диабет развивается в течение одних-двух суток. (У старых мышей, содержащихся в стерильных условиях, процесс занимает примерно неделю.)

Исследования иммунолога Маттиаса фон Херрата (Matthias von Herrath) с коллегами из Института аллергологии и иммунологии в Ла-Хойе, штат Калифорния, указывают на то, что энтеровирусная инфекция в раннем детстве (до того, как начнется аутоиммунная атака) может стимулировать выработку регуляторных *T*-клеток, которые сохраняются во время взросления. Эти клетки подавляют образование аутоиммунных *T*-клеток и таким образом уменьшают риск развития диабета I типа. Но если в поджелудочной железе уже началось воспаление под действием аутоиммунных *T*-клеток — что происходит у взрослых *NOD*-мышей, — вирусу ничто не мешает размножаться в этом органе, создавая предпосылки к развитию диабета. Другими словами, энтеровирусы могут как защищать *NOD*-мышей от патологии, так и провоцировать ее — в зависимости от возраста, когда животное было инфицировано.

### Противодиабетическая вакцина

Если результаты экспериментов на мышах приложимы к людям с генетической предрасположенностью к диабету I типа, то как можно было бы использовать их для защиты столь разнородной человеческой популяции? Конечно, никто не собирается возвращаться к «антисанитарным» временам с их бедностью и отсутствием гигиены. Опыт работы с вакциной против полиомиелита говорит нам, что создание безопасной и эффективной противовирусной вакцины вполне реально.

Все имеющиеся сегодня противовирусные вакцины представлены тремя видами: вакцины на основе живых, но ослабленных (аттенуированных) вирусов; на основе убитых вирусов; на основе вирусных субчастиц. «Живые» вакцины исходно получали, используя вирусы, изолированные из зараженных ими клеток в культуре, или получая от инфицированных животных, с тем чтобы ослабить их инфекционность. Такие вакцины считались наиболее эффективными, поскольку вирус постоянно реплицировался в организме-хозяине и поддерживал иммунитет на должном уровне. Однако вирус мог мутировать и стать патогенным. К счастью, сегодня есть возможность видоизменить его геном так, чтобы вероятность подобного развития событий стала минимальной, хотя риск все же остается. В случае «убитых» вакцин вирус не размножается, и чтобы поддерживать иммунитет на неком среднем уровне, необходимо периодически проводить ревакцинацию. «Субъединичная» вакцина содержит только компоненты вирусных частиц, которые вызывают иммунный ответ нужного характера у вакцинированного.

Многочисленные данные указывают на то, что ни один энтеровирус сам по себе или несколько разных его видов не вызывают диабета I типа. На это же указывает и история человеческой популяции.

Отсюда следует, что вакцинация группой штаммов энтеровирусов должна обеспечить наилучшую защиту. Такой подход имитирует процесс приобретения человечеством иммунитета к энтеровирусам. Вакцинацию следует начинать с «убитой» вакцины, вызывающей иммунитет при минимальном риске, а затем использовать «инактивированную» или сильно «ослабленную» вакцину.

Мы рады сообщить, что работы по созданию противодиабетической вакцины наконец-то начались. Группа вирусологов, возглавляемая Хиети, в сотрудничестве с финской компанией *Vactech Oy* пытается создать вакцину против одного из видов вируса Коксаки *B* и уже апробировала ее на способность предотвращать развитие диабета I типа у мышей. Ожидается, что клинические испытания этой «убитой» вакцины на безопасность начнутся в 2018 г., а тестирование ее на детях — не раньше чем через десять лет.

Большой интерес вызывают попытки повернуть диабет вспять после того, как он уже развился. Опыты на мышах, которые осуществил Паоло Фьорина (Paolo Fiorina) с коллегами из Бостонской детской больницы, показали, что стволовые клетки, модифицированные особым образом, будучи введены мышам, больным диабетом I типа, иногда приводят к желаемому результату. Другая группа исследователей под руководством Дениз Фостман (Denise Faustman) из иммунологической лаборатории Массачусетской клинической больницы занимается определением эффективности вакцины БЦЖ, обычно используемой для предотвращения туберкулеза, в отношении диабета I типа. Несколько научных коллективов в США и Англии сфокусировались на иммунизации с помощью проинсулина (предшественника инсулина) или кодирующих его ДНК. Так, в 2017 г. были обнародованы результаты исследований коллектива иммунологов под руководством Марка Пикмана (Mark Peakman) из Королевского колледжа Лондона, указывающие на то, что белковый фрагмент проинсулина может вызвать иммунный ответ у пациентов с недавно диагностированным диабетом I типа.

По данным медиков США, в одной только этой стране ежегодно выявляется 40 тыс. больных диабетом I типа. Нужно помнить, что никакая вакцина не способна полностью искоренить диабет, поскольку иногда он возникает под действием исключительно генетических факторов. И усовершенствование терапевтической помощи больным, организм которых не может вырабатывать инсулин, остается важной задачей. Даже если среди участников клинического испытания окажется лишь небольшое число тех, кого можно защитить от этого заболевания, в масштабах популяции это будут миллионы людей. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская