

◆ ОБЗОРЫ

© Е. В. ТИТОВИЧ, 2009

УДК 616.379-008.64-084

Е. В. Титович

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр (директор — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) увеличивается во многих странах мира, средний ежегодный прирост частоты заболевания у европейских детей составляет 3,4% в возрасте от 0 до 14 лет и 6,3% в возрастной группе от 0 до 5 лет [8, 27]. В Российской Федерации прирост заболеваемости составил 8,2% в группе детей от 0 до 4 лет, 10,3% в группе от 5 до 9 лет и 4,7% в группе от 10 до 14 лет [3]. Национальный регистр сахарного диабета Швеции также выявил сдвиг в сторону увеличения заболеваемости в младшей возрастной группе, без изменения заболеваемости в возрастной группе от 15 до 34 лет [63]. Рост заболеваемости СД1 в раннем возрасте имеет определенное влияние на все общество в целом, увеличивая нагрузку как на самих пациентов, так и на их семьи, в частности приводя к более раннему развитию осложнений. Поскольку эти сдвиги в развитии СД произошли слишком быстро, чтобы быть обусловленными изменениями на генетическом уровне, скорее всего, они являются следствием изменения окружающей среды.

I. Можно ли избежать развития СД1?

В последние 2 десятилетия выявлено множество генетических факторов риска, участвующих в развитии СД1, изучаются также возможные взаимодействия между различными генами и окружающей средой, приводящие к развитию аутоиммунной реакции против β -клеток. Данные о заболеваемости у близнецов и эпидемиологические исследования показали, что факторы окружающей среды играют доминирующую роль в индукции СД1. Такие негенетические факторы могут инициировать возникновение аутоиммунного процесса и разрушение β -клеток в поджелудочной железе.

Известно, что аутоиммунные нарушения в течение многих лет предшествуют возникновению заболевания [2, 57]. При этом не у всех антителоположительных родственников I степени родства больных СД1 развивается аутоиммунный диабет, у некоторых иммунологические нарушения с течением времени исчезают [1, 47, 73]. Интересно, что распространенность аутоантител у родственников I степени родства одинакова в разных странах, несмотря на разные уровни заболеваемости [82]. В связи с этим многие ученые пришли к выводу, что как только запускается аутоиммунный процесс в поджелудочной железе, дальнейшее прогрессирующее снижение функции β -клеток зависит от воздействия внешних факторов [6, 16]. Поэтому экспериментальные и эпидемиологические исследования в основном фокусируются на изучении таких факторов окружающей среды, как вирусы [33], перенесенные инфекционные заболевания и компоненты питания (протеины коровьего молока или соединения нитрозамины) [9, 15].

Влияние инфекций и вирусов на риск развития СД1. Относительно молодой возраст при дебюте СД1 и длительная доклиническая фаза предполагают, что факторы

риска окружающей среды могут воздействовать на ребенка еще в перинатальный период жизни, когда иммунная система только начинает созревать [42, 46]. Непосредственное воздействие самих микроорганизмов, а также иммунологические последствия их воздействия могут участвовать в патогенезе СД1. В Финляндии было проведено большое популяционное исследование детей, рожденных между 1996 и 2000 годом, которое изучало риск развития СД1 у ребенка, мать которого получала антимикробную терапию до и во время беременности. Идея этого исследования состояла в том, что использование антимикробных средств является показателем перенесенной инфекции, возможно, участвующей в патогенезе СД1 [2, 46]. Кроме того, использование антибиотиков, особенно тех, которые имеют широкий антибактериальный спектр, и тех, которые не полностью абсорбируются, вызывает выраженные изменения во флоре кишечника. Это может не только нарушать созревание иммунной системы ребенка, но и делать кишечник более уязвимым для других "запускающих механизмов" со стороны окружающей среды. Ведь широко известно благоприятное влияние нормальной микрофлоры человека на работу иммунной системы, которое связано главным образом с бифидобактериями или определенными видами бактерий молочной кислоты — лактобациллами и лактококками, которые очень чувствительны к макролидам, квинолонам и пенициллинам [44]. Поэтому использование беременной данных препаратов может отрицательно сказаться на переносе нормальной микрофлоры от нее ребенку. Помимо этого, определенные антимикробные субстанции могут давать прямые токсические эффекты на β -клетки. Из-за сходства бактерий и митохондрий человека воздействие макролидов и хинолонов может подавлять митохондриальный синтез ДНК в β -клетках, приводя к их апоптозу [33]. Так, в ходе исследования было выявлено, что использование матерью хинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин), феноксиметилпенициллина или макролидов (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) в течение 1 года до беременности связано с риском развития СД1 у ребенка. Интересно, что используемые макролиды являются липофильными и концентрируются в жировых клетках и тканях до уровней, которые значительно превышают таковые в плазме [28]. Комплекс же хинолонов с кальцием накапливается в костях и ремобилизуется, когда становится необходим кальций, например во время беременности или лактации [67]. Оба эти антимикробные средства легко проникают через плаценту [43, 83], вредно воздействуя на микрофлору кишечника ребенка. Все это может объяснять наблюдаемую положительную связь между использованием макролидов или хинолонов матерью до беременности и риском развития СД1 у детей. Эти данные еще раз подтверждают необходимость разумного использования антимикробных средств при лечении инфекций [42].

До сих пор наиболее вероятными инфекционными агентами в развитии СД1 считаются вирусы — энтеровирусы, ротавирусы и особенно вирус краснухи. Дети, внутриутробно перенесшие краснуху, больше подвержены риску развития СД [31, 37]. Тем не менее в Финляндии, где вакцинация практически искоренила краснуху, уровень заболеваемости СД1 один из самых высоких в мире [61]. Также отмечено, что некоторые энтеровирусы (например, Коксаки В) менее распространены в странах с более высокой частотой случаев СД1 (Финляндия), чем в странах с низкой частотой, но географически сходных (Россия, Карелия) [79]. Это наблюдение подтверждает концепцию гигиенической гипотезы [7, 29], которая предполагает, что средовая подверженность патогенным микробам в раннем возрасте укрепляет иммунную систему, что предотвращает аутоиммунность в будущем. Так, в западных странах многие дети меньше подвержены воздействию инфекционных агентов (хорошая вакцинация, условия жизни), что в будущем может сказаться увеличением частоты атопических и аутоиммунных заболеваний.

Влияние факторов питания на риск возникновения СД1. До сих пор неизвестно, каким образом питание может влиять на развитие аутоиммунной реакции против β -клеток, но этот вопрос продолжает активно исследоваться. Влияние фактора питания может по-разному сказываться у детей в зависимости от возраста [19].

Как показали многие исследования, грудное вскармливание защищает от развития СД1. Предполагаемыми положительными моментами грудного вскармливания считается защита от инфекционных агентов, так как материнское молоко содержит IgA-антитела, а также усиление собственного иммунитета ребенка. У детей на естественном вскармливании отмечается более раннее созревание поджелудочной железы по сравнению с детьми, которые получают искусственное питание. Кроме того, грудное молоко содержит множество цитокинов и ростовых факторов, которые влияют на созревание лимфоидной ткани кишечника (gut-associated lymphoid tissue — GALT).

Питание матери и состав грудного молока могут играть важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Грудное молоко содержит в высоких концентрациях инсулин, который, как известно, является важным участником патогенеза СД1. Но маловероятно, чтобы именно концентрация инсулина в грудном молоке имела большое значение в патогенезе заболевания [75].

Недавно проводилось исследование влияния срока грудного вскармливания на образование аутоантител к β -клеткам у здоровых 5-летних детей. Аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2A) измеряли при помощи радиологических методов. Короткий срок вскармливания был ассоциирован с повышенным риском выявления GADA и/или IAA, и/или IA-2A у 95% обследованных детей. Риск появления этих аутоантител был установлен и для детей с ранним введением коровьего молока в качестве прикорма. Таким образом было установлено, что грудное вскармливание может влиять на развитие аутоиммунной реакции против β -клеток [36].

При исследовании детей с недавно развившимся СД1 у многих из них были обнаружены антитела к белкам коровьего молока — лактоглобулинам [78]. Но полученные результаты противоречивы: в австралийском исследовании выявлена положительная связь, в шведском — отрицательная, а в финском — не обнаружено связи вообще [14].

Согласно данным последних работ, фактором риска образования антител к β -клеткам у обследованных детей было раннее введение коровьего молока в качестве прикорма и большое количество коровьего молока в рационе питания в возрасте до 1 года [81]. Употребление коровь-

его молока в течение долгого срока здоровыми братьями и сестрами тех детей, у которых СД уже развился, также является фактором риска развития болезни [77].

Целью финского исследования Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) является снижение частоты возникновения СД у детей, имеющих высокий генетический риск [8, 45]. Младенцам проводят скрининг на генетическую предрасположенность к заболеванию из образцов пуповинной крови. В исследовании включаются лица, положительные на HLA-DQB1 *0302 и/или *02 и отрицательные на защитные аллели *0602/03, *0301. Такие новорожденные имеют очень высокий риск для манифестации СД в возрасте до 10 лет. В соответствии с данными финского исследования DiMe-Childhood Diabetes, 29% таких sibсов к возрасту 6 лет дают положительные тесты на несколько аутоантител, связанных с заболеванием, и у 17% развивается клиническая картина СД1 к 10 годам. Профилактика таким детям проводится путем исключения из питания в течение первых 6 мес жизни протеинов коровьего молока в семьях с одним больным СД1. Исследование планируется закончить в 2010 г.

Роль витамина D и других факторов в развитии СД1. До настоящего времени остается спорным вопрос о роли витамина D в развитии СД1. Некоторые исследования предполагают его защитную роль при СД1: прием витамина D матерью во время беременности и употребление его в раннем возрасте после рождения защищает островковые клетки от аутоиммунных реакций [4]. Дети, заболевшие рахитом на 1-м году жизни, подвержены 3-кратному риску развития СД в дальнейшем [54]. Другие исследования свидетельствуют, что протективная роль витамина D весьма сомнительна [55, 58].

Интерес представляют новые данные, полученные в американском исследовании, проведенном на животных. Частые инъекции гормональных форм витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — препятствовали развитию СД у non-obese diabetic (NOD) мышей. В основе эффекта лежала коррекция нарушений антигенпрезентирующих клеток, из-за которых и развивается anomalous T-клеточная реакция при СД1. Показано, что $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ более эффективен в предотвращении СД1 по сравнению с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но одновременно с тем вызывает и более тяжелую гиперкальциемию. В перспективе использование новых, более совершенных аналогов витамина D, не вызывающих такого повышения уровня кальция в крови, может обеспечить длительное употребление препарата в дозах, способных предотвратить развитие СД у предрасположенных к нему пациентов [22, 69].

Для более тщательного исследования влияния факторов окружающей среды на развитие СД1 у детей проводится международное исследование — Environmental Determinants of Diabetes in the Young (EDDY) для выявления инфекционных агентов, факторов питания, образа жизни и других факторов, которые являются триггерами аутоиммунных реакций. В исследовании участвуют несколько тысяч детей с высоким генетическим риском развития СД1.

Гипотеза "сверхнагрузки" и увеличивающаяся частота СД1. Важно отметить, что постоянно увеличивающаяся частота распространенности СД1 в мире не может быть связана только с каким-либо запускающим механизмом или факторами, инициирующими аутоиммунность в поджелудочной железе, что, очевидно, приводило бы к возрастанию этого воздействия параллельно с увеличением частоты СД. Например, частота энтеровирусных инфекций не повышается, а скорее отмечаются сезонные всплески этого заболевания, увеличивается и длительность кормления грудью детей, несмотря на возрастающую частоту СД [18, 19].

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, предположили, что разные факторы окружающей среды,

действующие после первичного запуска аутоиммунных нарушений в поджелудочной железе, могут ускорять этот процесс путем эффектов сверхнагрузки (высокая скорость роста, инфекции, психологические стрессы, холодный климат), увеличивая потребность в инсулиновой секреции (см. рисунок на вклейке) [16, 19].

Эпидемиологические исследования во многих странах мира свидетельствуют, что частота возникновения СД1 достигает пика в пубертатном периоде у мальчиков и девочек. Существует предположение, что СД связан с ускоренным ростом в пубертатном периоде, что сопровождается относительным увеличением потребности в инсулине на фоне возникающей инсулинорезистентности [5]. Популяционные исследования показали, что дети, заболевшие СД, в течение многих лет до начала заболевания росли быстрее, чем их здоровые сверстники [11]. Это подтверждается более ранними наблюдениями, что при начале СД1 дети имеют тенденцию быть выше, чем здоровые того же возраста, несмотря на период дефицита инсулина перед постановкой диагноза [71]. Таким образом, и пубертатный период, и высокий линейный рост в любой возрастной группе связаны с увеличенным риском СД1. Данные последних исследований, проведенных в нескольких центрах, включающих разные европейские популяции, подтверждают, что даже небольшое увеличение роста, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) является достоверным определителем риска развития СД [59]. При этом не выявлено никакой значительной гетерогенности в разных участвующих центрах Европы. В одном из европейских исследований по типу случай—контроль до 24% риска развития СД1 связывалось с массой тела детей в возрасте от 12 до 24 мес. Поскольку рост ребенка зависит от генетических, гормональных факторов и факторов питания, нельзя исключить, что связь между высокой скоростью линейного роста и СД объясняется влиянием всех предрасполагающих к СД1 генов, например гена инсулина (расположен на хромосоме 11p15.5, для него определен участок, содержащий различное число тандемных повторов — variable number of tandem repeats — VNTR), который играет роль как в развитии СД, так и в процессе роста [76].

Наиболее важным критерием увеличения детского роста и массы тела является питание. Отмечено, что детей, у которых развился СД, как бы перекармливали по отношению к норме суточной калорийности употребляемой пищи [19, 64]. Кроме того, частое употребление моносахаридов и дисахаридов в питании также было связано с риском развития СД [32]. Так, перекармливание детей приводит к увеличению массы жировых клеток, к увеличенному линейному росту, что регулируется повышенной выработкой гормона роста и возникающей инсулинорезистентностью, приводя к острой и хронической перенагрузке на β -клетки. Ухудшение функции β -клетки вызывается ускоренным апоптозом, что является важным патогенетическим признаком развития СД1. Известно, что апоптоз вызывается комбинированным влиянием иммунологических, воспалительных и метаболических сигналов [25]. Например, токсичность цитокинов увеличивается в среде с гипергликемией *in vitro* [52]. Медленное, постоянно продолжающееся разрушение β -клетки (предположение группы Steno) должно быть ускорено этой перегрузкой. Кроме того, гипергликемия увеличивает экспрессию глутаматдекарбоксилазы (GAD) на поверхности β -клеток, приводя к повышению аутоиммунной активности и более ускоренному разрушению β -клеток [10].

Очень интересные данные, полученные некоторыми учеными, привели к гипотезе, что риск возникновения СД у ребенка формируется, когда он еще находится в утробе матери [19]. Проведенное масштабное исследование позволило проанализировать связь между массой тела ребенка при рождении, скорректированной на геста-

ционный возраст, и риском развития СД1 [17]. Дети с низкой массой тела при рождении по своему гестационному возрасту имеют более низкий риск развития СД1, в то время как те, у которых отмечалась большая масса тела при рождении для своего гестационного возраста, имеют повышенный риск. Эти данные подтверждаются и другими европейскими исследованиями, в частности из Норвегии [59, 72]. Выдвинута гипотеза, что масса тела при рождении, так же как и риск возникновения СД1, определяется генами HLA 2-го класса, но результаты опубликованных популяционных исследований противоречивы. В одном исследовании выявлена обратная связь между массой тела при рождении и предрасполагающими генотипами HLA [72], в другом — достоверная прямая корреляция [48].

Таким образом, плод, избыточно питающийся в утробе матери, подвержен риску развития СД1, в то время как "голодающий плод" больше подвержен СД2. Это может быть объяснено тем, что у плода, которого перекармливают, может развиться фенотип β -клеток, более подверженный апоптозу и более чувствительный к изменяющемуся метаболизму глюкозы [19, 62].

В настоящее время быстро развивающиеся нутригеномика и эпигенетика предлагают очень интересный взгляд на пути сохранения здоровья ребенка, в котором раннее питание может оказать фундаментальный и прогнозируемый эффект на здоровье человека и на риск возникновения СД1 и СД2 [30].

Дилемма — "сверхизобилие" и что с этим делать. Рост и масса тела ребенка, а также влияние питания матери на развитие плода могут быть сопоставимы с увеличением частоты новых случаев возникновения СД и более ранним возрастом при начале заболевания [19]. Масса тела при рождении и рост в детском возрасте являются признанными оценками образа жизни и передания, которые различаются внутри этнических групп. Например, в Швеции наблюдается увеличение валового национального продукта (ВВП), и это увеличение идет параллельно с увеличением массы тела при рождении, а именно — излишней массы тела [53]. При этом выявлена прямая корреляция между увеличением ВВП и частотой СД в детском возрасте за последние 20 лет [18, 19]. Анализ более 40 регистров из разных европейских центров подтверждает данную корреляцию [60]. Таким образом, есть искушение предположить, что привычки и стиль жизни, связанные с богатством и переданием, способствуют увеличению частоты возникновения СД у детей во многих странах. Как можно справиться с этой ситуацией?

Одним из подходов к решению данного вопроса является применение таких фармакологических препаратов у детей, как метформин. Но необходимо помнить, что это не безвредный препарат, недостаточно опыта по его применению у детей очень маленького возраста. Конечно, у большей части пациентов, которые получают лечение в таких исследованиях, не развивается СД, но необходимо помнить, что лишь в 20% случаев СД в детском возрасте связан с увеличением инсулинорезистентности. Следовательно, возникает резонный вопрос: следует ли пожизненно лечить детей медикаментами для спасения их от последствий передания вместо того, чтобы фокусировать внимание только на передании [19].

Лучший путь, по которому следует идти в настоящее время, — это развитие и разработка популяционных программ, включающих молодые семьи и нацеливающих их на изменение стиля жизни: питания, сидячего образа жизни. Как показывает опыт, консультирование по питанию, которое проводится родителям, когда их ребенку всего 7 мес и повторяется с 6-месячными интервалами до возраста 7 лет, изменяет привычки питания детей по сравнению с контрольной группой, где с родителями не проводилось никаких бесед [19, 65]. Поэтому первичная профилактика СД должна быть нацелена на молодые се-

мый и начинать во время беременности, что может оказаться более эффективным, поскольку изменение стиля жизни принесет огромную пользу для ожидаемого ребенка. Такие программы абсолютно безвредны, они могут охватить всех детей из групп риска и в популяции, что позволит избежать затрат повторного скрининга и проблем, связанных с применением прогностических маркеров. Они окажут благоприятное влияние на будущее здоровье подрастающего поколения.

II. Излечим ли сахарный диабет 1-го типа?

В 70-е годы XX века, когда стало известно, что СД1 — это аутоиммунное заболевание, для его излечения стали использовать так называемую иммунную терапию. Сначала у детей и подростков, заболевших СД1, был апробирован плазмаферез, который приводил к незначительному положительному эффекту [49]. Применение же стероидов давало минимальный благоприятный эффект, которому противодействовало увеличение инсулинорезистентности. Большие дозы иммуноглобулинов тоже давали минимальный эффект [34]. Первый прорыв в диабетологии был достигнут с применением циклоспорина, который замедлял аутоиммунный процесс в β -клетках и увеличивал остаточную секрецию инсулина, хотя положительный эффект исчезал, как только лечение прекращалось [23]. Однако побочные явления, возникающие при приеме этого препарата, особенно нефротоксичность, сделали его применение невозможным. Другие исследования по применению иммуносупрессивных препаратов или давали минимальный эффект у детей, или приводили к слишком серьезным побочным явлениям [13]. Так, антитимоцитарный глобулин давал незначительный эффект, нанося при этом слишком сильный удар по иммунной системе детей [24].

Применение никотинамида и риск развития СД1. В связи с отсутствием хорошей иммунной терапии внимание исследователей переключалось на использование "защитных агентов β -клеток". Никотинамид в высоких дозах, как предполагалось, должен был защищать β -клетки, что подтверждалось в ряде исследований, но в основном у взрослых [26]. В 2006 г. была завершена крупная европейская работа по изучению применения больших доз никотинамида — The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) — для предотвращения развития СД, которая проводилась в 18 европейских странах, Канаде и США [9]. Это исследование длилось 5 лет и заключалось в ежедневном пероральном введении 1200 мг никотинамида родственникам I степени родства с высоким генетическим и иммунологическим риском. В результате не была доказана эффективность применения никотинамида, и этот препарат в настоящее время снят с производства. Исследование ENDIT показало, что хотя в экспериментах на животных никотинамид и оказывал протективное действие, пероральное введение его больших доз не влияет на скорость прогрессирования доклинической стадии СД у антителоположительных родственников I степени родства. Комбинация антиоксидативных препаратов также не давала положительного эффекта у родственников больных СД1 [50].

Применение инсулина, иммунодепрессантов и риск развития СД1. Активное лечение инсулином в начальном периоде СД1, как было выявлено, продлевает частичную ремиссию на достаточно длительное время, что подтверждается улучшением остаточной инсулиновой секреции. Было сделано предположение, что интенсифицированное лечение инсулином не только улучшает функцию β -клеток на короткое время [68], но и может оказывать длительное положительное действие по предотвращению возникновения СД у лиц с высоким риском [20]. Такое активное лечение откладывало развитие СД1 у экспериментальных животных [40]. Однако когда данную тера-

пию применили в исследовании The American Diabetes Prevention Trial 1 (DPT-1), был получен отрицательный результат [74]. Это исследование включало 2 направления: 1) родственникам I степени родства с риском СД выше 50% было назначено в течение 4 лет парентеральное введение инсулина. Всего было обследовано 84 228 родственников I степени родства с большими СД1. Из них только у 339 человек был выявлен высокий генетический, иммунологический риск в сочетании с низкой инсулиновой секрецией. Частота развития СД1 составила 15,1% в год в группе лечения по сравнению с 14,9% в группе контроля; 2) родственникам I и II степени родства с большими СД1 с риском заболевания менее 50% проводилось лечение пероральным введением инсулина в дозе 7,5 мг/день. Всего было обследовано 103 391 человек. У 388 обследованных был выявлен высокий генетический и иммунологический риск с сохранной инсулиновой секрецией. При этом частота возникновения СД1 составила 6,4% в группе лечения по сравнению с 8,2% в группе, получавшей плацебо [21].

Возникает вопрос: почему же данная терапия оказалась столь неэффективной? На сегодняшний день существует несколько предположений: 1) такое введение инсулина не влияет на иммунологические реакции; 2) доза вводимого препарата слишком мала; 3) превентивная терапия назначена, когда уже иммунологические реакции необратимы.

Одновременно с исследованиями по применению инсулина, основываясь на идее, что "обеспечение покоя β -клетки" приводит к предупреждению развития СД, были созданы новые препараты, блокирующие инсулиновую секрецию. Диазоксид, изначально использовавшийся для лечения гипертензии, блокировал эндогенную секрецию инсулина и обеспечивал покой β -клеток, что как можно дольше сохраняло остаточную инсулиновую секрецию у взрослых пациентов с СД1. Но когда произошла апробация данного препарата у детей, стало ясно, что его применение лишь "откладывало" снижение инсулиновой секреции, что обычно наблюдается в I-й год после постановки диагноза, и результаты практически не отличались от группы контроля [54]. Учитывая возникающие побочные эффекты при использовании диазоксид, наблюдавшиеся у детей, эти исследования были прекращены.

Хотя и ENDIT, и DPT-1, и другие исследования дали отрицательные результаты, они все же стали примером для разработки дальнейших программ по профилактике СД и продемонстрировали необходимость проведения крупных международных работ. В результате было организовано исследование, в котором принимают участие 18 клиник Европы, США и Австралии — TrialNet [<http://www.trialnet.com>].

В исследовании изучается, дает ли защитный эффект прием докозагексаеновой кислоты (ω -3 полинасыщенные жирные кислоты, которые являются предшественниками широкой серии биологически активных веществ: простагландинов, простацклинов, тромбоксанов и лейкотриенов — гормонов местного действия, влияющих практически на все физиологические функции организма) детьми, имеющими повышенный риск развития СД. В рамках этого исследования проводятся работы по изучению применения иммунодепрессантов: ритуксимаба, даклизумаба и микофенолата мофетила.

Ритуксимаб — генно-инженерные химерные моноклональные антитела, специфически связывающиеся с трансмембранным антигеном CD20, который расположен на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах. Связываясь с антигеном CD20 на B-лимфоцитах, препарат инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис B-клеток. Даклизумаб — рекомбинантные гуманизированные антитела IgG₁ — угнетают опосредованную ИЛ-2 активацию лимфоцитов. Микофенолата мофетил —

новый иммуносупрессивный препарат цитостатического механизма действия, нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. Угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител. Исследование по изучению этих препаратов началось недавно, его результаты пока неизвестны [http://www.trialnet.com.].

Трансплантация и СД1. Сохранение функции β -клеток у пациентов с длительно существующим СД1, несмотря на наличие аутоиммунного процесса, предполагает, что образуются новые формы β -клеток. Регенерация β -клеток — это еще один возможный метод предотвращения СД, поэтому в последнее время эта область активно изучается. В настоящее время проводятся работы по изучению дифференциации клеток-предшественниц в клетки поджелудочной железы [51].

Замещение β -клеток с помощью пересадки поджелудочной железы или изолированных островков является терапевтической альтернативой ежедневным инъекциям инсулина в лечении СД. Хотя известны неплохие результаты, получаемые при пересадке поджелудочной железы в последние несколько лет, все же трансплантация сталкивается с такими важными проблемами, как пожизненная иммуносупрессия, неадекватное кровоснабжение участка трансплантата, риск повреждения экзокринного участка, содержащего ферменты, подбор донора [12]. Альтернативный метод — пересадка донорских β -клеток в печень — показал также положительные результаты: выживаемость β -клеток в течение 1 года наблюдалась у 80% пациентов и у 20% пациентов — в течение 5 лет. Но этот метод вызывает те же затруднения, что и трансплантация поджелудочной железы. Дополнительными препятствиями в пересадке β -клеток стали проблемы, связанные не только с возможным снижением иммунитета, но и с образованием опухолей, а также возникающие этические проблемы (использование абортингового материала и др.). Достигнут значительный прогресс в методике трансплантации островков, но пока отдаленные результаты плохие.

Кроме того, трансплантация у детей проблематична, так как их иммунная система более активна, а длительная иммунная супрессивная терапия в этом возрасте представляется менее привлекательной, чем применяемое лечение СД.

Трансплантации, осуществляемые в настоящее время, далеки от того, чтобы быть широко распространенными. Авторы недавно проведенного исследования, известного как Эдмонтонский протокол, попытались решить некоторые из этих проблем, используя улучшенные методы лечения: внутривенное введение правильно подобранного количества свежeweделенных клеток и применение "недиабетогенных иммуносупрессоров". И хотя все эти нововведения были использованы, возникающая иммунная реакция организма ограничивала выживаемость трансплантата в течение 3—5 лет, что вновь продемонстрировало необходимость поиска дальнейших улучшений данной методики.

Таким образом, на сегодняшний день требуются новые источники получения β -клеток для решения возникающих проблем — регенерации инсулинпродуцирующих β -клеток для проведения трансплантации. Разработаны несколько подходов для получения инсулинпродуцирующих клеток из эмбриональных или стромальных стволовых клеток. Секретию инсулина полученными клетками оказалось недостаточно, так как помимо продукции гормона "конечные клетки" должны экспрессировать группу белков, необходимых для имитации физиологической работы β -клеток и редукции СД в экспериментальных моделях у животных. Хотя достигнуты значительные успехи в этой области за последние 6 лет, четкий протокол для получения *in vitro* функционирующих β -клеток все еще не разработан [12].

Опубликованы результаты недавно проведенной ауто-трансплантации немиелобластных гемопоэтических стволовых клеток у 15 пациентов с впервые выявленным СД1 в возрасте 14 лет—31 года [80]. И хотя 5 пациентов не получали инсулинотерапию более 21 мес, а еще 7 — более 6 мес, эти результаты должны быть осторожно оценены в связи с возникшими серьезными побочными эффектами у некоторых обследованных. При этом необходимо помнить о летальном исходе, возникшем при применении этого типа лечения при других аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, использование такого тяжелого цитостатического лечения (например, циклофосфида в дозе 2 г/м² поверхности тела) вызывает значительный риск развития поздних осложнений, таких как вторичный рак. Таким образом, необходимо провести как можно больше исследований у взрослых пациентов с СД1, прежде чем этот тип лечения может быть рассмотрен как этически и клинически оправданный у детей, даже в экспериментальных ситуациях. Есть надежда, что проводимые исследования по применению стволовых клеток в лечении СД должны решить проблему обеспечения достаточного количества β -клеток для проведения трансплантаций.

Специфическая иммунотерапия при СД1. С увеличением знаний об аутоиммунном процессе, происходящем в β -клетках, стало возможным более точно определять иммунные вмешательства на специфические Т-клетки, участвующие в патогенезе развития СД1. Анти-CD3-антитела могут блокировать аутоиммунный процесс, что было доказано проведенными в последние годы многообещающими исследованиями у пациентов в дебюте заболевания. И североамериканские, и французские исследователи, использующие для лечения моноклональные анти-CD3-антитела, показали, что таким образом можно блокировать аутоиммунный деструктивный процесс или по крайней мере отсрочить ухудшение функции β -клетки [35, 38]. Снижение остаточной секреции инсулина значительно замедлялось, но, к сожалению, выглядело это так, как будто снижение просто было отложено на 1 год, в то время как снижающаяся кривая С-пептида через 1 год лечения шла параллельно снижающейся кривой с плацебо. Возникло предположение, что, возможно, снижение функции β -клеток могло бы быть отсрочено на более длительный срок при использовании бустера (единой большой дозы препарата). В настоящее время эти исследования проводятся.

Следует отметить, что лечение анти-CD3-антителами до сих пор является наиболее успешной иммуносупрессивной (иммуномодулирующей) терапией, но не обладает узкоспецифичным влиянием на иммунную систему, чтобы избежать побочных эффектов. На сегодняшний день большинство пациентов испытывали так называемый синдром освобождения цитокинов, который, если будет проявляться более выражено, может привести к летальному исходу. У большинства обследованных наблюдались такие побочные эффекты, как рвота, повышение температуры, мышечные боли, тромбоцитопения, лейкоцитопения с повышенной частотой возникновения инфекций и анемий. Поскольку в данной терапии реален благоприятный исход для функции β -клеток, возникающие побочные эффекты могут быть "приемлемыми" до тех пор, пока возможно будет избежать тяжелых осложнений. Но если возникнут серьезные побочные явления, то применение такого лечения трудно будет оправдать у детей, даже при благоприятном действии на функцию β -клеток.

Таким образом, на сегодняшний день представляется маловероятным, что этот вид лечения может являться терапией выбора для общего клинического использования. Также маловероятно, что этот тип терапии может быть принят как превентивное лечение у здоровых людей, у многих из которых никогда не возникнет СД.

Иммунная терапия аутоантигенами при СД1. При лечении аллергии уже давно было доказано, что введение специфического антигена может вызывать модуляцию иммунного ответа и регулировать функцию Т-клеток, которая будет предупреждать возникновение аллергической реакции. Эксперименты на животных продемонстрировали, что применение протеинов теплового шока может отсрочить развитие СД1 у особей, подверженных этому заболеванию. Пептид, называемый Diarper 277 (Пептор, Израель), был апробирован во второй фазе исследования у взрослых и доказал свою эффективность (сохранение инсулиновой секреции) почти без развития побочных явлений [64]. Более поздние исследования у детей и подростков с СД1 не дали результата [68], еще раз доказывая существующее большое различие между развитием заболевания СД1 у взрослых и детей. В настоящее время проводится исследование по лечению Diarper 277 латентного аутоиммунного диабета взрослых — Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood (LADA).

Протеины теплового шока не могут рассматриваться как антигены в аутоиммунном процессе при СД1, по крайней мере они не являются специфическими аутоантигенами для β -клеток. Инсулин, конечно, специфический аутоантиген, и, как упоминалось выше, использовался в исследовании DPT-1 и парентерально, и перорально для предотвращения СД без особого эффекта [21, 74]. В настоящее время проводятся новые исследования по применению интраназального инсулина у родственников больных.

Финское исследование The Diabetes Intervention in Prevention in Population (DIPP) изучает возможности профилактики СД в общей популяции [81]. Для этого все младенцы, родившиеся в 3 университетских больницах Финляндии, были подвергнуты скринингу на маркеры HLA-DQB1 из образцов пуповинной крови. Младенцы с высоким генетическим риском взяты под наблюдение. У них проводится скрининг на иммунологические маркеры с интервалом 3–12 мес до возраста 10 лет. Дети, имеющие высокий иммунологический риск, были приглашены участвовать в интервенционном исследовании с интраназальным введением инсулина, данные которого до сих пор не опубликованы.

Другой известный антиген — GAD может рассматриваться как аутоантиген, он продуцируется в островках, его уровень повышается при стимуляции β -клетки. Несколькими исследованиями продемонстрировали, что действительно инъекции моноклональных антител, агонистов GAD, могут предотвратить возникновение СД у экспериментальных животных и данный эффект способен сохраняться и после начала аутоиммунного процесса, что делает использование данного препарата привлекательным у человека даже после начала заболевания. В исследовании второй фазы у пациентов с LADA обнаружено, что применение небольшой дозы этого антигена (20 мкг) приводило к улучшению функции β -клетки, наблюдавшееся в течение 2 лет, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Побочных эффектов не выявлено [4]. В процессе лечения отмечалось изменение соотношения CD4⁺ CD25⁺/CD4⁺ CD25-клеток, что указывало на механизм действия.

С такими многообещающими результатами было проведено исследование второй фазы у пациентов в возрасте от 10 до 18 лет, у которых только развился СД1. На основании того, что раннее лечение GAD давало эффект у пациентов с LADA, в исследование были включены пациенты с длительностью заболевания до 18 мес. Полученный результат был очень значительный, статистически и клинически достоверный. У пациентов с длительностью СД до 3 мес отмечалось отсутствие или минимальное снижение функции β -клеток во время последующего наблюдения в течение 15 мес при отсутствии эффекта у тех, у кого длительность СД была более 12 мес.

При этом данная терапия не сопровождалась развитием побочных явлений, что делает ее очень привлекательной [12].

Лечение GAD действительно оказывает влияние на состояние иммунного баланса, приводя к положительным сдвигам в отношении некоторых видов цитокинов, хемокинов и Т-клеток, которые сохраняются в течение 15 мес после вакцинации GAD. Если такие эффекты сохранятся в течение длительного времени и/или они могут быть подкреплены более высокой дозой препарата, то можно будет добиться более длительного сохранения остаточной функции β -клеток [12].

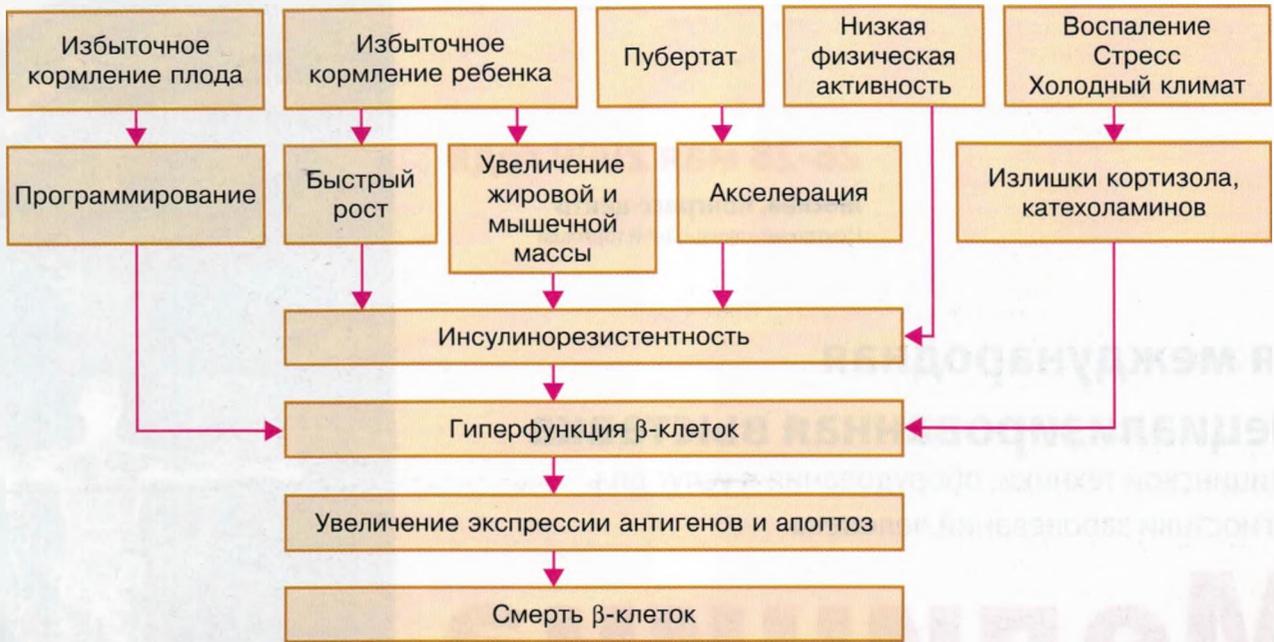
Таким образом, если пациенту установлен диагноз СД1 достаточно рано, когда еще отмечается хорошая инсулиновая секреция, то вполне возможны регенерация β -клеток спонтанная, или стимулированная, вызванная препаратами) и надежда на полную ремиссию. Если ремиссия станет достаточно длительной, можно будет подумать об использовании такого слова, как "излечение", что станет реальным прорывом в современной науке, занимающейся проблемами СД. И если применение вакцинации GAD не будет давать побочных эффектов, то ее использование станет возможным у лиц с высоким риском и, возможно, приведет к тому, что такие индивидуумы с хорошей инсулиновой секрецией смогут избежать клинических проявлений СД. Дальнейшие исследования покажут, можно ли подтвердить полученные данные. Если они подтвердятся, то есть надежда, что вакцинация GAD будет вызывать ремиссию СД1, и тогда излечение или предупреждение этого грозного заболевания станет реальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кураева Т. Л., Титович Е. В., Колесникова Г. С., Петеркова В. А. // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 2, № 15. — С. 2–5.
2. Титович Е. В., Кураева Т. Л. // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 2, № 15. — С. 18–22.
3. Ширяева Т. Ю., Сунцов Ю. И., Щербачева Л. Н. // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. "Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта "Здоровье". — Уфа, 2008. — С. 116–130.
4. Agardh C.-D., Corrado M. C., Lethagen A. L. et al. // J. Diabet. Complications. — 2005. — Vol. 19. — P. 238–246.
5. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 215–219.
6. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 221–229.
7. Bach J. F. // J. Autoimmun. — 2005. — Vol. 25. — P. 74–80.
8. Bingley P. J., Knip M., Gale E. A. M. // Pediatr. Adolescent. Endocrinol. — 1993. — Vol. 23. — P. 147–156.
9. Bingley P. J., Gale E. A., the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 881–890.
10. Bjork E., Kampe O., Karlsson F. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 574–576.
11. Blom L., Persen L. A., Dahlquist G. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 528–533.
12. Burke G. W., Ciancio G., Sollinger H. W. // Transplantation. — 2004. — Vol. 15, N 77. — P. 62–67.
13. Coutant R., Landais P., Rossillo M. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1040–1046.
14. Dahlquist G., Blom L. G., Persson L.-A. et al. // Br. Med. J. — 1990. — Vol. 300. — P. 1302–1306.
15. Dahlquist G. G. // Causes of Diabetes: Genetic and Environmental Factors / Ed. R. D. G. Leslie. — Chichester, 1993. — P. 125–132.
16. Dahlquist G. G. // Diabet. Metab. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 37–46.
17. Dahlquist G., Bennich S. S., Kallen B. // Br. Med. J. — 1996. — Vol. 313. — P. 1174–1177.
18. Dahlquist G. G., Mustonen L. for the Swedish Childhood Diabetes Study Group // Acta Paediatr. — 2000. — Vol. 89. — P. 1231–1237.
19. Dahlquist G. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 20–24.

20. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 517–523.
21. The Diabetes Prevention Trials — Type 1 Study Group // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1068–1076.
22. Driver J. P., Foreman O., Mathieu C. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — Vol. 151, N 1. — P. 76–85.
23. Dupre J., Stiller C. R., Gent M. et al. // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 37–44.
24. Eisenbarth G. S., Sricanta S., Jackson R. et al. // *Diabet. Res.* — 1985. — Vol. 2. — P. 271–276.
25. Eizirik D. L., Darville M. I. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 64–69.
26. Elliot R. B., Chase H. P. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 362–365.
27. EURODIAB ACE Study Group // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 873–876.
28. Foulds G., Shepard R. M., Johnson R. B. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1990. — Vol. 25. — Suppl. A. — P. 73–82.
29. Gale E. A. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 588–594.
30. Gallou-Kabani C., Junien C. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1899–1906.
31. Ginsberg-Fellner F., Witt M. E., Fedun B. et al. // *Rev. Infect. Dis.* — 1985. — Vol. 7. — Suppl. 1. — P. 170–176.
32. Hagglof B., Blom L., Dahlquist G. et al. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 757–762.
33. Hayem G., Petit P. X., Levacher M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38. — P. 243–247.
34. Heinze E. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 14. — Suppl. 15. — P. 99–102.
35. Herold K. C., Gitelman S. E., Masharani U. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1763–1789.
36. Holmberg H., Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J., ABIS Study Group // *Br. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 97, N 1.
37. Honeyman M. C., Coulson B. S., Stone N. L. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1319–1324.
38. Hyppönen E., Laara E., Reunanen A. et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1500–1503.
39. Jun H. S., Yoon J. W. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2003. — Vol. 19. — P. 8–31.
40. Keller R. J., Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 10. — P. 927–928.
41. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A. G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2598–2608.
42. Kilkkinen A., Virtanen S. M., Klaukka T. et al. // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 66–70.
43. Kim J. C., Bae C. S., Kim S. H. et al. // *Toxicol. Lett.* — 2003. — Vol. 142. — P. 103–109.
44. Kimura K., McCartney A. L., McConnell M. A. et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1997. — Vol. 63. — P. 3394–3398.
45. Knip M. // *Acta Paediatr.* — 1998. — Suppl. 425. — P. 54–62.
46. Knip M., Veijola R., Virtanen S. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — Suppl. 2. — P. 125–136.
47. Kulmala P., Savola K., Reijonen H. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 48–58.
48. Larsson H. E., Lynch B., Lernmark B. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1484–1491.
49. Ludvigsson J., Heding L., Lieden G. et al. // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 286. — P. 176–178.
50. Ludvigsson J., Samuelsson U., Johansson C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 17. — P. 131–136.
51. Ludvigsson J. // *Pediatr. Diabet.* — 2007. — Vol. 8. — Suppl. 6. — P. 34–39.
52. Mandrup-Poulsen T. // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1005–1029.
53. Marid S., Bondestam M., Bergstrom R. et al. // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1588–1595.
54. Mathieu C., Badenhop K. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 16. — P. 261–266.
55. Nejentsev S., Cooper J. D., Godfrey L. et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2709–2712.
56. Orqvist E., Bjork E., Wallensten M. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2191–2197.
57. Palmer J. P., McCulloch D. K. // *Diabetes.* — 1991. — Vol. 40. — P. 943–947.
58. Pani M. A., Knapp M., Donner H. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 504–507.
59. Patterson C., Dahlquist G., Soltesz G. for the EURODIAB Study Group // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1755–1760.
60. Patterson C. C., Dahlquist G., Soltesz G. et al. on behalf of the EURODIAB ACE Study Group // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — Suppl. 3. — P. B9–B16.
61. Peltola H., Davidkin I., Paunio M. et al. // *J. A. M. A.* — 2000. — Vol. 284. — P. 2643–2647.
62. Pipeleers D., Hoorens A., Marichal-Pipeleers M. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 52–57.
63. Pundziute-Lycka A., Dahlquist G. G., Nystrom L. et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 783–791.
64. Pundziute-Lycka A., Persson L. A., Cedermarck G. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 12. — P. 2784–2789.
65. Rasanen M., Niinikoski H., Keskinen S. et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 162–172.
66. Raz I., Ellas D., Avron A. et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1749–1753.
67. Rimmele T., Boselli E., Breilh D. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 53. — P. 533–535.
68. Schloot N. C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23. — P. 276–285.
69. Seenia V., Peechakara, Pittas A. G. // *Nat. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 182–183.
70. Shan S. C., Malone J. I., Simpson N. E. // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 550–554.
71. Songer T. J., LaPorte R. E., Tajima N. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 292. — P. 1419–1422.
72. Stene L. C., Rolv P. M., Lie R. T. and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 322. — P. 889–892.
73. Tun R. Y. M., Peakman M., Alviggi L. et al. // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 292. — P. 1063–1068.
74. Type 1 Diabetes Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1685–1691.
75. Tzigounis V., Katsilambros N., Prevedourakis C., Papaevangelou G. // *J. Reprod. Med.* — 1997. — Vol. 19. — P. 259–261.
76. Undliken D. E., Bennett S. T., Todd J. A. et al. // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 44. — P. 620–625.
77. Virtanen S. M., Saukkonen T., Savilahti E. et al. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. 381–407.
78. Virtanen S. M., Laara E., Hyppönen E. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 912–917.
79. Viskari H., Ludvigsson J., Uibo R. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1280–1287.
80. Voltarelli J. C., Couri C. E., Stracieri A. B. et al. // *J. A. M. A.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1568–1576.
81. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J., ABIS Study Group // *Br. J. Nutr.* — 2006. — Vol. 95, N 3. — P. 603–608; Vol. 96, N 5. — P. 991; discussion P. 992.
82. Williams A. J., Bingley P. J., Moore W. P., Gale E. A., ENDIT Screening Group // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 217–223.
83. Witt A., Sommer E. M., Cichna M. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 816–819.

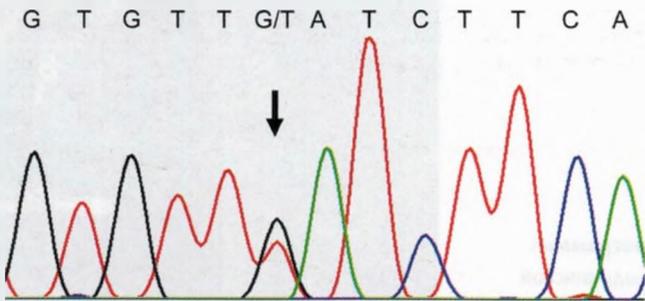
Поступила 10.11.08



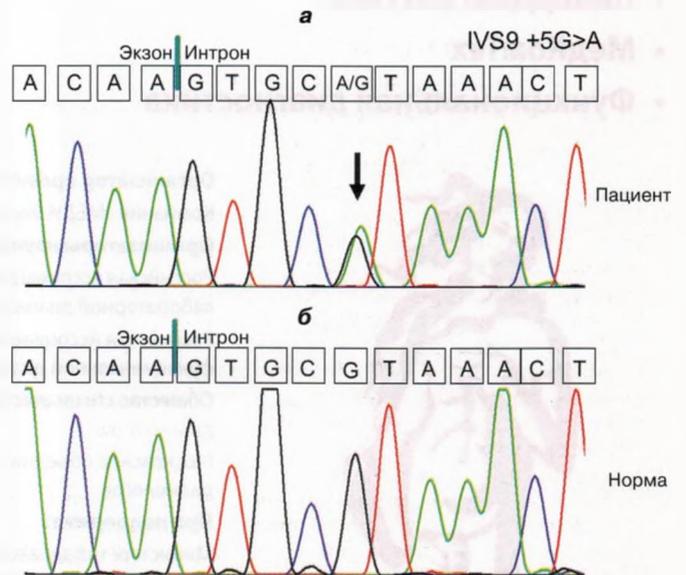
Влияние факторов окружающей среды на деструкцию β-клетки: гипотеза "сверхнагрузки".

К ст. В. А. Петерковой и соавт.

К ст. Е. О. Новиковой и соавт.



Фрагмент последовательности экзона 10 гена *TSHR* у пациента: гетерозиготная замена G > T, приводящая к замене кодона лейцина (TTG) на кодон фенилаланина (TTG) в положении 629 (L629F).



Фрагменты последовательности стыка экзона 9 и интрона 9 гена *WT1*: *a* — гетерозиготная замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции +5 донорного сайта сплайсинга интрона 9; *b* — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации.