- 70. Tuomilehto J., Podar T., Tuomilehto-Wolf E. // Diabetes. -1993. - Vol. 42, Suppl. 1. - P. 62A.
- 71. Tuomilehto J., Tuomilehto-Wolf E., Pitkaniemis J. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 16A.
- 72. Tuomilehto-Wolf E., Akerblom H. K. // Ibid. 1991. -Vol. 34, N 4. — P. 282—287.
- 73. Vadheim C. M., Rotter J. I., Maaclaren N. K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315, N 19. — P. 1314—1318.
- 74. Vallet-Colom I., Levy-Marchal C., Zarrouk D. et al. // Diabetologia. - 1990. - Vol. 33, N 3. - P. 174-176.
- 75. Vandewalle C. L., Decraene T., Schuit F. C. et al. // Ibid. -1993. - Vol. 36, N 11. - P. 1155-1162.
- 76. Vanelli M., Cantoni S., Chiari G. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children / Eds Z. Laron, L. Pinelli. – Via Sicilia Coenza, 1995. – P. 61–69.

 77. Vardi P., Ziegler A. G., Mathews J. H. et al. // Diabet. Care. – 1988. – Vol. 11, N 7. – P. 736–739.
- 78. Vardi P., Crise L., Jackson R. A. // Diabetologia. 1991. Vol. 34, N 1. P. 93—102.
- Vol. 34, N I. F. 73—102.
 Warram J. H., Krolewski A. S., Gottllieb M. S., Kahn C. R. // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311, N 11. P. 657—673.
 Ziegler A. G., Standl E. // Med. Klin. 1987. Bd 82, N 12.
- S. 796-800.
- Ziegler A. G., Ziegler R., Vardi P. et al. // Diabetes. 1989. Vol. 38, N 12. P. 1320—1325.

Поступила 21.11.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2:613.287.5]-07

Л. И. Ширина, В. К. Мазо, В. В. Высоцкая

РОЛЬ БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Институт питания (дир. — акад. РАМН М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

В последнее десятилетие в литературе появились данные, полученные главным образом исследователями из Канады и Финляндии, благодаря которым наметилось новое направление в изучении механизма развития инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) у детей. Результаты этих исследований позволили выявить влияние белков коровьего молока (БКМ), поступивших в организм ребенка в период новорожденности, на развитие впоследствии ИЗСД, а именно пусковую (триггерную) роль антигенных структур некоторых БКМ в аутоиммунном повреждении β-клеток поджелудочной железы у генетически предрасположенных индивидуумов.

На основании полученных экспериментальных и клинических данных можно предположить, что для предупреждения развития ИЗСД у детей с повышенным риском развития этого заболевания, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, целесообразно использовать в их питании продукты на основе гидролизатов БКМ, лишенные антигенных свойств, или белков сои, подобные уже известным гипоаллергенным смесям. Целенаправленный отбор новорожденных, нуждающихся в специализированном питании, по нашему мнению, возможен с помощью проведения определенных диагностических тестов, направленных на выявление детей с повышенным риском сенсибилизации антигенами БКМ.

Введение

В 1984 г. К. Borch-Johnsen и соавт. [11] опубликовали данные, свидетельствующие о наличии обратной корреляционной зависимости между

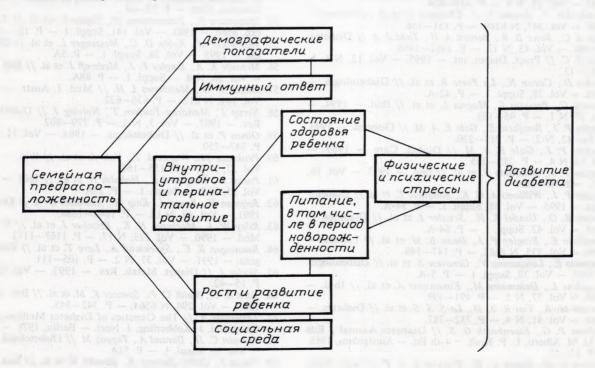


Рис. 1. Взаимодействие различных факторов, влияющих на развитие диабета I типа у детей (цит. [9]).

случаями ИЗСД и продолжительностью грудного вскармливания детей в Норвегии и Швеции. В том же году в экспериментах на линейных крысах было показано, что содержание их потомства, начиная с 14-го дня жизни, на полусинтетической диете, содержащей вместо белка смесь аминокислот, снижает частоту возникновения ИЗСД в 3 раза по сравнению с животными, получавшими в тех же условиях дополнительно 1% порошка снятого коровьего молока или стандартный рацион вивария, включающий смесь растительных и животных белков, в том числе белки молочной сыворотки [23]. За этими публикациями последовала серия статей, посвященных изучению различных сторон взаимоотношений БКМ и ИЗСД у детей.

Согласно современным представлениям, ИЗСД заболевание, в основе которого лежит повреждение β-клеток поджелудочной железы в результате клеточно-гуморального аутоиммунного процесса у индивидуумов с особыми генетическими повреждениями [1, 2, 36]. Установлена связь между маркерами системы HLA в составе хромосомы 6 человека и аутоиммунными повреждениями βклеток при ИЗСД [2]. Генетическую предрасположенность данного заболевания наиболее часто связывают с локусами HLA DR3 и(или) DR4 и DQ [7, 14]. Однако даже у монозиготных близнецов наблюдается лишь 35-50% конкордантность [38]. Кроме того, несмотря на генетическую однородность популяции в разных регионах Швеции и других скандинавских стран, частота возникновения ИЗСД в этих регионах различна [9, 17]. Это означает, что факторы внешней среды играют важную роль в этиологии ИЗСД. Модель взаимодействия различных факторов, имеющих значение в развитии ИЗСД у детей, представлена на рис. 1 [9]. Среди факторов риска ИЗСД выделяют следующие: пищевой, вирусную инфекцию, быстрый рост в пубертатном периоде развития ребенка, стрессовые воздействия [10, 18, 19, 29, 48].

Среди пищевых факторов риска выделяют пищу, богатую белками, особенно мясом [18, 50]; продукты, богатые углеводами (не только монои дисахаридами, но и полисахаридами); рационы с высокой калорийностью. Известно, что в странах с традиционно низким потреблением белка случаи диабета редки [23, 25]. Известно также, что низкая частота возникновения диабета наблюдалась в период относительного голодания, например во время войн [22]. Кроме того, фактором риска является повышенное содержание в продуктах нитратов, нитритов и особенно нитрозаминов. Интересны наблюдения о высокой частоте диабета І типа у мальчиков Исландии, родившихся в октябре, т. е. через 9 мес после традиционно высокого потребления копченой баранины, богатой нитрозаминами [21]. Нитрозамины могут, по-видимому, проникать в организм плода внутриутробно [18]. О повреждающем действии нитрозаминов на β-клетки свидетельствует и тот факт, что стрептозотоцин, с помощью которого, как известно, вызывают сахарный диабет у экспериментальных животных, по химическому строению относится к нитрозаминам. Выяснению роли пищевых факторов в развитии ИЗСД в ряде скандинавских стран посвящены многочисленные популяционные исследования, проведенные с большой тщательностью [18, 19].

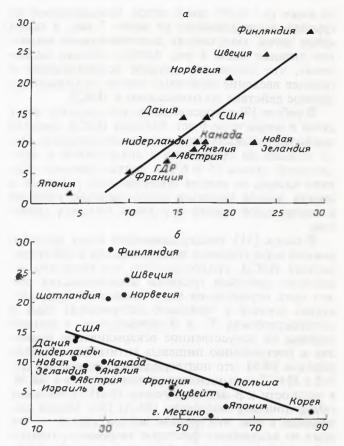


Рис. 2. Заболеваемость ИЗСД, потребление молочного белка (a) и преобладание грудного вскармливания до 3 мес (b) в разных странах (цит. [42]).

По осям ординат (a и δ) — заболеваемость ИЗСД у детей (на 100 000 человек в год); по осям абсцисс: a — потребление молочного белка (в г/день). Y = 1,05, X — 6,13; r = 0,86, p < 0,01; θ — преобладание грудного вскармливания до 3 мес (в %). Y = -0,24, X +19,3; r = -0,53, p < 0,05.

Эпидемиологические исследования взаимосвязи питания новорожденных и риска развития ИЗСД

Взаимоотношения между уровнем потребления коровьего молока в разных странах (в литрах на человека за год) и случаями ИЗСД исследованы в работе [16]. Установлена прямая корреляционная зависимость (r = 0.96) между потреблением молока и частотой развития диабета у детей до 14 лет. Наиболее низкая частота возникновения диабета отмечена в Японии, наиболее высокая — в Финляндии (уровни потребления молока в этих странах составляют около 20 л и более 250 л на человека за год соответственно).

В исследовании F. Scott [42] представлены данные о зависимости между риском развития ИЗСД, уровнем потребления обычного неферментированного БКМ и случаями (в %) грудного вскармливания детей до 3 мес в разных странах. Отмечена значительная положительная корреляция между уровнем потребления БКМ и случаями ИЗСД (r = 0.86; p < 0.01). Напротив, отрицательная связь наблюдается между грудным вскармливанием до 3 мес и риском развития ИЗСД (r = -0.53; p < 0.05) (рис. 2).

Финские авторы обследовали 103 ребенка в возрасте до 7 лет с недавно диагностированным ИЗСД и 103 ребенка того же возраста и пола в популяционной выборке [47]. Результаты исследования показали, что частота случаев ИЗСД бы-

ла ниже (p < 0.05) среди детей, находившихся на грудном вскармливании не менее 7 мес, а также среди детей, получавших дополнительное молочное питание после 4 мес. Авторы сделали заключение, что длительное грудное вскармливание и позднее введение молочных смесей оказывает защитное действие по отношению к ИЗСД.

В работе [9] ретроспективно установлено, что у детей в возрасте до 6 лет, больных ИЗСД, средняя продолжительность грудного вскармливания была меньше по сравнению с аналогичной в контрольной группе (5 и 6 мес соответственно). Однако авторы не нашли существенных различий в сроках начала введения искусственного питания в контрольной группе и у детей, больных диабетом

В статье [11], поддерживающей точку зрения о важной роли грудного вскармливания в предупреждении ИЗСД, предполагается, что механизм защитного действия грудного вскармливания может быть осуществлен через защиту от инфекционных агентов с помощью материнских SlgA и цитотоксических Т- и В-лимфоцитов, а ранний перевод на искусственное вскармливание приводит к поступлению пищевых антигенов, главным образом БКМ, что подтверждается наличием у детей с ИЗСД повышенного уровня антител к БКМ, в частности к β-лактоглобулину (β-ЛГ) и бычьему сывороточному альбумину (БСА) [36]. Общее положение о том, что грудное вскармливание - это один из важнейших факторов здорового развития ребенка, является справедливым и в плане обсуждаемой проблемы. Однако в определенных случаях само женское молоко может явиться для ребенка источником чужеродных пищевых антигенов, в том числе и нерасщепленных БКМ [3, 6, 27]. Возможность всасывания белковых антигенов пищи из желудочно-кишечного тракта как у детей раннего возраста, так и у взрослых, в частности кормящих матерей, является в настоящее время установленным фактом [4]. Барьер молочной железы для поступивших в кровь матери антигенов пищи также не может рассматриваться как полностью непроницаемый [43]. Исследования по определению антигенов пищи в грудном молоке кормящих матерей, выполненные с использованием высокочувствительных и селективных иммунохимических методов определения, производились в большинстве случаев с целью оценки возможного риска сенсибилизации и развития пищевой аллергии у детей, находившихся на грудном вскармливании. В работе [6] анализируются результаты количественных оценок содержания пищевых антигенов в грудном молоке, полученные различными методами, и делается вывод о возможности сенсибилизации этими антигенами ребенка, находящегося на естественном вскармливании, или о разрешающем эффекте при предварительной внутриутробной сенсибилизации [31]. Интересно отметить, что наблюдалась достоверно более высокая частота выявления БСА в грудном молоке у женщин с аллергическими проявлениями; для β-ЛГ и куриного овальбумина эти различия были недостоверны.

Вполне ожидаемым подтверждением роли антигенов БКМ, поступающих в организм ребенка через грудное молоко, в развитии ИЗСД явилось сообщение [32] о 100% "выходе в диабет" крыс

линии BB, которые получали в возрасте 18—25 дней жизни молоко от женщин, потреблявших около 1 л коровьего молока ежедневно.

Таким образом, в рамках обсуждаемой нами проблемы можно констатировать, что наличие БСА и других антигенов БКМ в грудном молоке матери, вскармливающей ребенка, относящегося к группе риска развития ИЗСД, может служить веским основанием для проведения мероприятий по назначению кормящей женщине диеты с элиминацией (или существенным ограничением) молочных продуктов. Возможен также перевод ребенка на искусственное вскармливание специализированными продуктами, не содержащими БКМ.

Экспериментальные исследования влияния диеты на развитие ИЗСД

Экспериментальные исследования на животных с генетической предрасположенностью [35, 40], у которых после рождения спонтанно развивается ИЗСД, позволяют получить уникальную модель диабета I типа у человека. В настоящее время для получения экспериментальной модели ИЗСД используют либо крыс линии ВВ Wistar (Віо Breeding), либо мышей линии NOD (попоbese diabetic), у которых, как и у человека, развивается аутоиммунное повреждение инсулинпродущирующих β-клеток поджелудочной железы при наличии генетического дефекта.

Так, у крыс ВВ спонтанный диабет без ожирения развивается в возрасте 40—140 дней с пиком частоты развития заболевания около 90-го дня жизни. Частота развития диабета в колонии животных составляет 40—100% [49]. У мышей NOD ИЗСД развивается в возрасте 120—250 дней в 30—70% случаев и более в зависимости от пола животного [15, 35].

К характерным проявлениям клинически развившегося диабета у этих животных относят полиурию, полидипсию, потерю в массе, повышенный уровень глюкозы в крови натощак (у крыс ВВ и мышей NOD более 8,9 и 13,8 мМ/л соответственно), глюкозурию 3—4+, а также морфологические изменения поджелудочной железы в виде лимфоцитарной инфильтрации и дегрануляции рклеток и другие проявления инсулита [15, 21, 23, 24, 40]. Изучение иммунологической картины инсулита показало, что макрофагальная инфильтрация отчетливо предшествует Т- и NK-лимфоцитарной и позднее В-лимфоцитарной инфильтрации β-клеток, что доказывает многоступенчатый механизм воспаления [30].

Детальное изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета у крыс ВВ показало их грубые нарушения: дефицит Т-клеток (Тh и, возможно, Тs), абсолютный дефицит В-лимфоцитов, выраженную лимфопению, сниженную функциональную активность лимфоцитов. Изменения гуморального иммунитета заключались в наличии антител к β-клеткам, лимфоцитам и других органоспецифических антител [26, 49]. В работе [26] отмечаются сниженный ответ Т-лимфоцитов к конканавалину А и другим митогенам, а также выраженное снижение соотношения Th/Ts, выявленные у крыс ВВ. Аналогичные изменения, характерные для аутоиммунного процесса, отмечены в исследованиях [34, 40]. Под влиянием како-

го фактора происходят вышеописанные изменения при спонтанно развивающемся диабете у экспериментальных животных, до конца неясно, однако есть основания предполагать, что триггер-

ную роль в развитии аутоиммунного процесса играют компоненты рациона [15, 21, 23].

Результаты исследования на крысах BB указывают на то, что большинство диет, которые получали эти животные, содержали смесь растительных и животных белков. Однако выраженность этого заболевания была существенно снижена, если животных в возрасте до 30 дней переводили исключительно на дефинитивную элиминационную диету, в которой казеин, гидролизованный лактальбумин, или смесь аминокислот являлись единственным источником аминокислот. В этих случаях частота возникновения диабета была снижена до 0-15% [42].

Так, в работе [23] крысы ВВ в период естественного вскармливания получали контрольную диету — стандартный рацион вивария, обогащенный, как правило, белками молочной сыворотки, и 3 опытные диеты на основе полусинтетического рациона, в котором источником белкового азота являлась смесь аминокислот (диета № 1), либо к диете № 1 добавляли 1% глицина (диета № 2), либо — 1% сухого снятого молока (диета № 3). Диабет на основании клинических проявлений отмечен в 49% случаев у животных контрольной группы и в 15, 35 и 52% случаев у животных, получавших соответственно диеты № 1, 2 и 3. У крыс, получавших диету № 1 и 3, диабет развился соответственно на 97-й и 81-й дни жизни.

Сравнение частоты возникновения ИЗСД у крыс ВВ, содержавшихся на стандартном рационе (контрольная группа) и полусинтетической диете, в которой белковый компонент состоял исключительно из казеина (опытная группа), показало у последних "выход в диабет" 0%, в то время как в контрольной группе — 28% (p < 0.003), а гистологически выявленный инсулит у животных без внешних проявлений диабета в опытной группе составил 25% случаев по сравнению с 48% случаев в контрольной группе [39, 40]. Наряду с клиническими проявлениями диабета диета, содержавшая казеин, оказывала влияние и на иммунный статус животных. Так, установлено достоверное увеличение общего количества белых клеток крови, массы тимуса, снижение количества Ts в тимусе и селезенке и увеличение соотношения Th/Ts в тимусе, что отражало благоприятное влияние данной диеты на течение аутоиммунного

В работе [21] проведено исследование с тщательным соблюдением рациона кормления крыспроизводителей и потомства и сроков перевода отъемышей на опытные рационы. Установлено, что введение БКМ в питание крысят-отъемышей повышало частоту развития диабета в 2 раза. Добавление БКМ в рацион после 25-го дня жизни крысят не влияло на равитие у них диабета. Авторы делают заключение, что: 1) продукты протеолиза БКМ могут проходить гастроэнтерологиче-

Уровень антител к БСА у крыс при экспериментальном диабете [35]

Линия крыс	IgA-антитела к БСА, мг/мл
Крысы WF	2,4 ± 2,2
Крысы ВВ с неразвившимся ИЗСД	$3,1 \pm 2,0$
Крысы ВВ с развившимся ИЗСД:	
< 60 дней	$7,4 \pm 2,2$
> 90 дней	$15,1 \pm 2,3$

ский барьер и действовать как специфические антигены, индуцируя иммунный процесс, приводящий к деструкции β-клеток у предрасположенных к диабету индивидуумов; 2) период новорожденности является критическим периодом, когда прохождение антигенов облегчено; 3) найдены значительные половые различия в риске развития диабета под влиянием диеты (у самцов частота развития достигала 90%).

Мыши NOD могут быть также защищены от развития ИЗСД с помощью диеты. В работе [24] исследовано влияние 7 диет на основе гипоаллергенного продукта прегестимила ("Mead Johnson". США) и стандартного рациона для мышей (контроль), содержащего растительные и животные белки, в том числе мясо (говядину). Получены следующие результаты: в контрольной группе "выход в диабет" составил 27%, а в группе, получавшей прегестимил, — 2,1%. Результаты данного исследования показали, что наилучшую защиту от возникновения диабета у мышей NOD оказывал продукт, полученный на основе гидролизованного казеина, а стандартный рацион, содержавший мясо и другие пищевые компоненты, вызывал наибольшую частоту заболевания и самую тяжелую форму инсулита. Диета с добавкой казеина существенно увеличивала частоту возникновения ИЗСД по сравнению с прегестимилом. Последний факт не согласуется с результатами работ [15, 40], полученными на крысах ВВ и мышах NOD, и, возможно, связан с загрязнением использованного в работе препарата казеина белками молочной сыворотки. Факт 100% защиты от развития диабета с помощью прегестимила подтвержден и в работе [15]. В исследовании [36] на 90 крысах линии ВВ с ИЗСД, развившимся на 60-210-й день жизни животных, с помощью иммунофлюоресцентного метода и ELISA показано наличие циркулирующих IgG-антител к БСА. Их уровень был в несколько раз выше у крыс ВВ по сравнению с крысами WF, не имеющими генетической предрасположенности к ИЗСД. Результаты этого исследования представлены в таблице.

Кроме повышенного уровня антител к БСА, у крыс ВВ при развитии диабета установлено увеличение содержания антител к β-ЛГ [41].

Клинические данные о роли БКМ в развитии ИЗСД

В работах [20, 42] обнаружен повышенный уровень антител к БКМ, в частности к β-ЛГ, в крови у детей с впервые диагностированным ИЗСД. В работе [33], проведенной совместно канадскими и финскими учеными, подробно описаны результаты популяционного исследования, включавшего определение уровня антител к БКМ у 142 финских детей в возрасте 8—12 лет с впер-

В анализируемых работах сроки перевода на дефинитивное питание раличаются и колеблются от 2 до 5 нед [15, 21] либо обозначаются "at weaning".

вые диагностированным ИЗСД, у 79 здоровых детей того же возраста и пола и у 300 здоровых взрослых доноров из Торонто. Пробы крови у пациентов брали до получения ими первой инъекции инсулина, через 3—4 мес и 1—2 года.

Уровень IgG-, IgA- и IgM-антител к БСА, а

Уровень IgG-, IgA- и IgM-антител к БСА, а также IgG-антител к β -ЛГ и казеину определяли

иммунофлюоресцентным методом.

Установлен достоверно значительно более высокий уровень IgG- и IgA-антител к БСА у детей с впервые выявленным диабетом. Так, у них уровень IgG-антител к БСА составил $8,5\pm0,2\,$ kfu/мл, в то время как у детей контрольной группы — $1,3\pm0,1\,$ kfu/мл (p<0,001). Содержание IgG-антител к β -ЛГ и казеину практически не различалось в контрольной и опытной группах.

Интересно, что после диагностирования диабета уровень IgG-антител к БСА в крови постепенно снижался. Так, у 44 отобранных слепым методом пациентов к моменту постановки диагноза ИЗСД, через 3-4 мес и 1-2 года он составил соответственно 6.3 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 и 2.2 ± 0.1 kfu/мл (p<0.001). У здоровых детей (n=79) уровень IgG-антител составил 1.3 ± 0.1 kfu/мл у взрослых

доноров (n = 300) — 1.3 ± 0.02 kfu/мл. Таким образом, приведенные данные подтверждают важное значение БКМ в развитии ИЗСД у

детей.

Исследование возможных механизмов повреждения β-клеток поджелудочной железы при ИЗСД с помощью БКМ, поступивших в организм новорожденных

Изучению триггерной роли БКМ в развитии аутоиммунного повреждения β-клеток поджелудочной железы посвящен ряд исследований [8, 33, 36, 37]. Экспериментальные исследования показали, что за это может быть ответствен БСА коровьего молока и что участок БСА, состоящий из 17 аминокислот (соответствующий области БСА от 152-й до 168-й позиции и названный ABBOS-пептидом [33]), может быть реактивным эпитопом. Так, в работе [36] экстракты из β-клеток, полученных из крысиной инсулиномы, и β-клеток крыс ВВ исследовали в реакции иммуноблоттинга с антисывороткой к БСА и антисывороткой к β-ЛГ. Кросс-реакция установлена только с БСАантисывороткой. Количество иммунопреципитирующего белка увеличивалось после обработки βклеток у-интерфероном. В другом эксперименте [33] обогащенную фракцию белков клеточных мембран из разных тканей крыс, в том числе βклеток, разделяли методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и проявляли в реакции иммуноблоттинга с крысиной антисывороткой к ABBOS-пептиду. Крыс, от которых были получены ткани, предварительно перфузировали у-интерфероном. Установлено, что антисыворотка прореагировала только с белком с мол. массой 69 кД (белок р69 из β-клеток).

В этой же работе были определены антитела к БСА у детей с впервые диагностированным ИЗСД, о чем подробно описано в предыдущем разделе. Установлено, что у всех больных детей имелись повышенные титры антител к БСА, а также доказана их специфичность к ABBOS-пептиду. Для этого сыворотки от 44 детей, больных

диабетом, с различным уровнем антител к БСА инкубировали с ABBOS-пептидом, после чего вновь определяли концентрацию антител к БСА, которая существенно снижалась (в случае с IgG-антителами к БСА на 2/3). Специфичность реакции была проверена с аналогичным пептидом AB-BOS, выделенным из сывороточного альбумина крысы.

Сопоставление описанных выше клинических и экспериментальных данных позволяет объяснить снижение концентрации антител к БСА и ABBOS-пептиду по мере развития заболевания [33]. Происходящая при этом деструкция β-клеток, иногда практически полная [28], ведет и к исчезновению участка р69 на их поверхности и, следовательно, к исчезновению антигенного стимула, поддерживающего выработку антител (аутоантител) у больных диабетом. Эти изменения в титрах антител к БСА не имеют отношения к пищевой антигенной стимуляции, так как потребление молока в группах больных диабетом детей не было снижено.

Авторы предполагают, что запущенный в раннем детстве иммунный ответ к ABBOS-пептиду в молекуле БСА поддерживается в организме ребенка эндогенным стимулом (которым, вероятно, является белок р69 на поверхности β-клеток) до тех пор, пока деструкция β-клеток не становится полной. Наличие антител к БСА в крови детей с ИЗСД, как установлено в работе [33], не было связано с наличием или отсутствием аутоантител

к β-клеткам и инсулину.

В работах [8, 33, 36] высказана следующая гипотеза: ABBOS-пептид иммуногенен только для индивидуумов с диабетассоциированным гаплотипом DR/DQ HLA II класса, способным связывать и представлять этот антиген. Поскольку АВ-BOS-пептид и белок р69 имеют общий эпитоп, р69 может усиливать и поддерживать иммунологическую память по отношению к ABBOS-пептиду даже после созревания кишечника, когда пептиды — продукты расщепления БСА — перестают проникать в организм ребенка. Белок р69, поддерживая иммунный ответ, вызывает деструкцию в-клеток. Инфекция, генерирующая системное освобождение у-интерферона, который в свою очередь индуцирует экспрессию белка р69 на поверхности β-клеток, время от времени подвергает эти клетки иммунной атаке. Длительный период, предшествующий клиническим проявлениям диабета, может быть объяснен временной природой эпизодов экспрессии белка р69 на βклетках [13, 28]. В то же время эта индукция уинтерфероном, генерируемая различными этиологически не связанными инфекциями, постепенно приводит к развитию диабета.

Известно, что антигены II класса HLA могут быть экспрессированы только на поверхности макрофагов, В-лимфоцитов либо некоторых других антигенпредставляющих клеток [12], которые связывают и представляют фрагменты чужеродных белков Т-клеткам. Этот этап является одним из первых этапов аутоиммунного процесса. Т-клетки играют важную роль в повреждении β-клеток. Деструкция β-клеток у здоровых мышей NOD может быть вызвана переносом Т-клеток от мышей NOD, больных диабетом [44]. Предполагают, что связывание и представление

белка р69 как чужеродного происходят с помощью DR/DQ-белков II класса HLA собственно β-

клетками [12, 36, 44].

Недавно установлены некоторые молекулярные механизмы критической роли молекулы DQ II класса HLA [8, 44]. Анализ различий субъединиц DQ и DR здоровых лиц и больных ИЗСД показал различие в 57-й позиции β-субъединицы DQ. Так, у здоровых людей в этом положении присутствует аспарагиновая кислота, в то время как у больных ИЗСД — другие аминокислоты (аланин, валин либо серин) в зависимости от аллотипов больных ИЗСД [45, 46]. Доказано также, что участок БСА со 157-й по 175-ю позицию в его аминокислотной последовательности имеет отчетливую гомологию с β-цепью белка DQ II класса HLA: участок БСА, соответствующий позиции 57 β-цепи DQ, имеет аминокислоту аланин.

Предполагается, что индивидуумы с высокой гомологией DR и DQ к БСА, включающей замену аспарагиновой аминокислоты в 57-й позиции, в большей степени вовлекаются в аутоиммунный

ответ, запущенный БСА [36].

В настоящее время, кроме белка р69, при помощи моноклональных антител охарактеризован ряд антигенов островковых клеток с мол. массой 135—145, 90—100 и 58—64 кД [1]. Установлено, что семейство антигенов с мол. массой 64-69 кД, т. е. близких по молекулярной массе рассматриваемому белку р69, обладает глутаматдекарбоксилазной активностью и обнаруживается с высокой частотой у больных с впервые выявленным диабетом [5]. Остается неясным вопрос, каким образом нарушается иммунологическая толерантность и развивается ответ к собственным антигенам клеток. Возможно, этот процесс инициируется под действием тех или иных эндогенных или экзогенных факторов [1]. Данные, представленные в статье, свидетельствует о триггерной роли пищевого фактора (БСА) в аутоиммунной деструкции β-клеток в результате молекулярной мимикрии одного из антигенов-мишеней.

Заключение

Роль пищевого фактора в развитии ИЗСД у детей, по-видимому, не вызывает сомнения [8]. При этом вышеприведенные экспериментальные и клинические исследования указывают на важное значение раннего поступления в организм БКМ как фактора риска развития ИЗСД. Исследование механизмов развития ИЗСД I типа под влиянием БКМ подтверждает триггерную роль БСА в этиопатогенезе этого заболевания.

Весьма вероятно, что у генетически предрасположенных индивидуумов именно БКМ как фактор внешней среды является инициатором аутоиммунного процесса, который может быть ускорен или усилен другими факторами, например вирусами, через выработку у-интерферона либо высоким уровнем потребления сахаров и белка, которые повышают нагрузку на β-клетки, либо повышенным потреблением энергии в раннем периоде развития, ведущим к акселерации и соответственно к повышенной нагрузке на инсулярный аппарат [49]. Можно согласиться с д-ром G. Dahlquist, что каждый негенетический фактор должен быть определен и описан как этиологический фактор риска и исследован в популяции на основании эпидемиологических данных [6].

Вместе с тем на основании анализа литературы, с нашей точки зрения, представляется очевидным, что организм генетически предрасположенного к ИЗСД новорожденного, находящегося на искусственном или смешанном вскармливании, нуждается в защите от поступления пищевых белковых антигенов, в частности БСА и β-ЛГ, во внутреннюю среду организма. В связи с этим, повидимому, целесообразно использовать в питании новорожденных, относящихся к группе риска развития ИЗСД, специализированных продуктов на основе гидролизатов казеина или других белков, лишенных антигенных свойств, подобных гипоаллергенным продуктам. Следует отметить, что данных о применении таких продуктов для профилактики диабета у детей в доступной литературе мы не нашли. Безусловно, для решения этого вопроса требуется проведение предварительных исследований.

Кроме того, данные клинических исследований о повыщенном уровне антител к БСА и β-ЛГ в крови у детей с впервые диагностированным ИЗСД позволяют, на наш взгляд, считать этот тест (определение титра антител к БКМ) у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска развития ИЗСД, важным для ранней диагностики этого заболевания. Учитывая вероятность поступления антигенов БКМ в организм ребенка с молоком матери, возможно использование в качестве прогностического теста определения содержания антигенов БКМ, в первую очередь БСА, в грудном молоке матерей, дети которых относятся к вышеуказанной группе риска.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. *Злобина Е. Н., Дедов И. И.* // Пробл. эндокринол. 1993. № 5. С. 51—58.
- 2. Касаткина Е. П. Сахарный диабет у детей. М., 1990. 3. Куваева И. Б., Ладодо К. С. Микроэкологические и им-
- мунные нарушения у детей. М., 1991.
- Мазо В. К., Ширина Л. И., Морозов И. А. // Успехи физиол. наук. 1989. Т. 20, № 3. С. 65—85.
 Трофименко В. Ф., Злобина Е. Н., Лебедев Н. В. и др. // Пробл. эндокринол. 1994. № 2. С. 18—21.
- Фатеева Е. М., Гмошинский И. В., Гмошинская М. В. // Вопр. питания. 1989. № 5. С. 10—16.
- 7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: Пер. с англ. Т. 1. М., 1989.
- 8. Akerblom H. K., Knip M. // Ann. Med. 1991. Vol. 23,
- N 4. P. 416—417. Blom L., Dahlquist G., Sandstrom A., Wall S. // Diabetologia. - 1989. - Vol. 32. - P. 7-13.
- Blom L., Persson L.-A., Dahlquist G. // Ibid. 1992. Vol. 35. P. 528—533.
 Borch-Johnsen K., Mandrup-Poulsen I., Zaehau-Christiansen B. et al. // Lancet. 1984. Vol. 2. P. 1085—1086.
- 12. Barrell R. P. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. - Amsterdam, 1989. - P. 97-100.
 13. Campbell I. L., Harrison L. C. // Ibid. - P. 101-104.
- Chiumello G., Bognetti E., Meschi F. // Ann. Nestle. 1991.
 Vol. 49, N 2. P. 59-71.
- Coleman D. L., Kuzawa J. E., Leiter E. H. // Diabetes. 1990. Vol. 39. P. 432—436.
- Dahl-Jørgensen K., Joner G., Hanssen K. F. // Diabet. Care. 1991. Vol. 14, N 11. P. 1081—1083.
- Dahlquist G., Blom L., Holmgren G. et al. // Diabetologia. 1985. Vol. 28. P. 802—808.
- Dahlquist G., Blom L. G., Persson L.-A. et al. // Brit. med. J. 1990. Vol. 300. P. 1302-1306.

- Dahlquist G., Blom L., Lönnberg G. // Diabetologia. 1991.
 Vol. 34. P. 757—762.
- Dahlquist G., Savilahti E., Landin-Olsson M. // Ibid. 1992.
 Vol. 35. P. 851—857.
- 21. Daneman D., Fishman L., Clapson C., Martin J. M. // Diabet. Res. 1987. Vol. 5. P. 93—97.
- Dörner G., Thoeke H., Mohnike A., Schneider H. // Exp. clin. Endocrinol. 1985. Vol. 85. P. 1-66.
 Elliott R. B., Martin J. M. // Diabetologia. 1984. Vol. 26. P. 297—299.
- 24. Elliott R. B., Reddy S. N., Bibby N. J., Kida K. // Ibid. -1988. - Vol. 31. - P. 62-64.
- Elliott R. B., Pilcher C., Edgar B. W. // Diabet. in the Young Bull. 1989. Vol. 20. P. 16.
- Gerald J., Fuks A., Colle E. et al. // J. exp. Med. 1984. Vol. 159. P. 463—478.
 Gerrard J. W., Shenassa M. // Ann. Allergy. 1983. —
- Vol. 51. P. 300—302.
- 28. Gorsuch A. N., Lister J., Dean B. M. et al. // Lancet. 1981.
 Vol. 2. P. 1363—1365.
- Vol. 2. P. 1363—1365.
 29. Grecu E. // Metabolism. 1983. Vol. 32. P. 83—86.
 30. Hanenberg H., Kolb-Bachofen V. et al. // Diabetologia. 1989. Vol. 32. P. 126—134.
 31. Jarett E. E. E. // Lancet. 1984. Vol. 2. P. 797—799.
 32. Jonston C. S. // FASEB J. 1995. Vol. 9, N 4. P. II. Abet 4409.
- Abst. 4409.
- 33. Karjalainen J., Martin J. M., Knip M. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327, N 5. P. 302—307.
- 34. Like A. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. – Amsterdam, 1989. — P. 105–110.
- 35. Makino S., Maraoka Y., Harada V. et al. // Ibid. P. 747-

- 36. Martin J. M., Trink B., Daneman D. et al. // Ann. Med. 1991. Vol. 23, N 4. P. 447—461.
- Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Mølvig J. et al. // Diabet. Care.

 1988. Vol. 11, Suppl. P. 16–23.

 Pyke D. A. // Diabetologia. 1979. Vol. 17. P. 333–
- 343.
- 39. Report of the American Institute of Nutrition and Hoc Committee on Standards for Nutritional Studies // J. Nutr. — 1988. — Vol. 107, N 7. — P. 1340—1348. 40. Scott F. W., Mongeau R., Kardish M. et al. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 1059—1062.
- Scott F., Cloutier H. E., Souligny J. et al. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. Amsterdam, 1989. P. 763—767.
- 42. Scott F. W. // Amer. J. clin. Nutr. 1990. Vol. 51. -P. 489-491.
- 43. Stern M., Harmatz P. R., Kleinman R. E., Walker W. A. // Pediatr. Res. 1985. Vol. 19, N 3. P. 320—324.
- 44. Thorsly E., Rønningen K. // Ann. Med. 1992. Vol. 24, - P. 523-531.
- No. P. 323—331.
 45. Todd J. A., Bell J. I., McDevitt H. O. // Nature. 1987. Vol. 329. P. 599—604.
 46. Todd J. A., Acha-Orbea H., Bell J. I. et al. // Science. 1988. Vol. 240. P. 1003—1009.
- Virtanen S. M., Rasanen L., Aro A. et al. // Diabet. Care. 1991. Vol. 14, N 5. P. 415—417.
- 48. Won J. J. // Ann. Med. 1991. Vol. 23, N 4. P. 437— 445.
- Yale J. F., Marliss E. B. // Clin. exp. Immunol. 1984. Vol. 57. P. 1—11.
- 50. Yudkin J. // Lancet. 1972. Vol. 2. P. 1424.

Поступила 07.07.95

© Л. Е. БОБЫРЕВА, 1996

УДК 616.13/.14-02:616.379-008.64]-008.9-074

Л. Е. Бобырева

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ, АНТИОКСИДАНТЫ И ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АНГИОПАТИИ

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Ведущей патологией в эндокринологии является сахарный диабет, для которого характерна большая частота инвалидности и высокая смертность населения. По данным А. Г. Мазовецкого [35], к 2000 г. по сравнению с 1985 г. ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом в 2,9 раза. Частота поражения сосудов при сахарном диабете составляет 68-91,3% [18, 45]. Результаты D. Greene [60] свидетельствуют, что поражение периферических сосудов у данной группы больных наблюдается в 30 раз чаще, чем у лиц аналогичного возраста без сахарного диабета.

Свободнорадикальная патология

Исследования последних лет отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о важной роли неферментативного свободнорадикального окисления (СРО) липидов в патогенезе многих хронических заболеваний современного человека. Перед анализом роли свободнорадикальных механизмов в патогенезе сахарного диабета и диабетических ангиопатий необходимо кратко познакомиться с общими представлениями о сущности СРО липидов и систем его ингибирования.

В связи с спиновыми свойствами триплетного кислорода при взаимодействии его с парой электронов донора высока вероятность образования свободных радикалов. Одноэлектронная форма восстановленного кислорода может быть прото-

нированной - НО 2 (гидропероксильный радикал) и анионной — O_2^- (супероксидный радикал) [7]. Некоторые ферменты (ксантиноксидаза, липоксигеназа, циклооксигеназа и др.) могут служить источниками супероксидного радикала [56]. Кроме индукции СРО, О способен вступать в реакции дисмутации с образованием перекиси водорода, которая может также инициировать СРО. Взаимодействие O_2^- и H_2O_2 приводит к появлению самого активного внутриклеточного инициатора СРО — радикала гидроксила ОН. Одноэлектронные переносы могут происходить в ферментативных и неферментативных биохимических процессах. Ферментативные реакции характеризуются строгой структурно-пространственной организацией в клеточных органеллах, а также постоянной регуляцией разного уровня; возможно как ингибирование, так и активирование этих процессов [15]. Неферментативные реакции контролируются системой антиоксидантной защиты (САЗ), причем только путем ингибирования [9, 15].

Избыточное усиление неферментативного СРО в тканях животного организма приводит к характерным изменениям — синдрому пероксидации, включающему повреждение мембран, инактивацию или трансформацию ферментов, нарушения процессов деления и дифференцировки клеток и накопление инертных биополимеров ти-