Публикуем отрывок из главы «Как будет излечен сахарный диабет 1 типа» из готовящейся к печати книги М. Богомолова «Инсулинотерапия для «чайников».

Как будет излечен сахарный диабет 1 типа.

Вдове профессора Исаченкова Владимира Азаровича, чей портрет и краткая биография опубликованы на нашем сайте, был вручён диплом и выдан серебряный Почётный нагрудный знак её мужа «Вместе мы сильнее!» 25 июня 2010 г. при проведении ежегодного Российского дня борьбы с диабетом в день 20 годовщины от даты основания РДА. Профессор не успел завершить свои разработки, направленные на излечение сахарного диабета 1 типа, но на своей статье оставил рукописную надпись с пожеланиями успехов продолжателям поисков методов излечения диабета. Мы в упрощённой и в приведенной к современным подходам изложим взгляд профессора на излечение сахарного диабета 1 типа. Благодарю судьбу за знакомство с этимчеловеком.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 типа.

Основные современные знания о молекулярно-клеточных основах диабета достигли высокого уровня, однако их применение для повседневнных целей профилактики и лечения этой патологии драматически отстает. Поистине наше время в отношении диабета – время «собирания камней». Эти записи и являются тому посильной попыткой.

Наработанные теоретические знания позволяют

с высокой точностью определить сахарный диабет 1 типа (СД1) как полисиндромную болезнь, вызванную дефицитом лишь одого гормона – инсулина.
(Концепция РДА, отличается от мнения проф. Исаченкова В.А. По мнению РДА диабет -

болезнь при которой дефицит инсулина является уже следствием ряда процессов. Прим. ред.) Синтез инсулина блокируется в единственном месте его образования – бета - клетках островков Лангерганса (КОЛ) поджелудочной железы. Нарушения продукции инсулина в случае СД 1 не имеют генетически обусловленных причин. Снижение и отсутствие продукции инсулина
всецело обусловлено чаще всего аутоиммунным разрушением КОЛ
. Это разрушение идет строго по сценарию аутоиммунного конфликта, когда собственная иммунная система управившись с неким патологическим агентом, например, с вирусом гриппа, начинает работать на разрушение собственных бета-клеток. В додиабетической стадии специфические
белки инсулин-продуцирующих бета-клеток вступают в порочный контакт
с клеточными и циркулирующими в крови элементами своей собственной иммунной системы. Результатом этого конфликта становится недостаток или полное отсутствие инсулина как следствие гибели инсулин-продуцирующих бета - клеток. В то же время для инсулина, вводимого в организм извне, сохраняются все звенья, необходимые для коррекции патологии. Введение инсулина в дозах близких к физиологическим позволяет удерживать сахар в крови близким к нормальному. Такая молекулярно-клеточная основа диабета позволяет
построить эффективную тактику и стратегию его лечения и полного излечения
.

Важнейшие этапы этой стратегии:

1. 1.Ранняя диагностика додиабетического состояния.
2. 2.Биотехнологическая и лекарственная профилактика иммунных процессов, вызывающих диабет.
3. 3.Биотехнологические пути излечения ИЗСД.
4. 4.Молекулярное подражание.

Коротко остановимся на каждом из перечисленных путей:

1. 1.Ранняя диагностика додиабетического состояния.

Как уже отмечалось, к настоящему времени иммунная природа СД1 стала ведущей концепцией его развития. Непреложен факт, что снижению секреции инсулина предшес твует типичныое иммунное воспаление
в бета -клетках островков. Долгий и трудный поиск белков из инсулин продуцирующих клеток, начинающих аутоиммунный процесс, увенчался к началу 90-х годов

примечательным открытием. Был найден так называемый Р-64 белок, свойственный только для бета-клеток, антиген, являющийся
ферментом (
GAD
-64 или «ГАД», как называют его пациенты с диабетом)
и связанный с мембраной инсулин продуцирующей клетки. «ГАДы» появляются в крови задолго до первого повышения сахара в крови. Отсюда вывод:
массовое диспансерное обследование населения на наличие «ГАДов» в крови
– необходимый этап ранней диагостики додиабетического состояния. Здесь, подобно тому как при СПИДе наличие в крови антител к вирусу является признаком вирусоносительства, так и антитела «ГАД» - показатель преддиабета. Вероятно, при более тщательном изучении антигенной поверхности бета – клеток, производящих инсулин, будут найдены и другие указатели до диабетического состояния, однако, создание теста на этот антиген представляет сейчас уже более чем актуальную задачу. При создании тест- полосок или тест-таблеток для определения антител «ГАД» следует заранее предусмотреть
простоту и доступность выполнения массового тестирования вне специализированных центров
: в медпунктах, поликлиниках и
даже способом самоконтроля
. Это позволяет сделать метод для экспресс-анализа с помощью простого биосенсора.

1. 2.Биотехнологическая и лекарственная профилактика иммунных процессов, вызывающих диабет.

После обнаружения процесса аутоиммунного воспаления, направленного против бета-клеток логически следует включить все доступные и уже апробированные методы лечения иммунного воспаления.
Общая природа и механизм СД1 с другими аналогичными по развитию болезнями (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, неспецефический язвенный колит и т.п.) определяет и общую для лечения лекарственную базу – гормонотерапия, иммунодепрессанты, десенсибилизирующие средства. Оставляя эти традиционные подходы за рамками обсуждения, выделим два способа для осуществления избирательного подавления иммунного воспаления при СД1.

Первый из них – создание так называемой противодиабетической вакцины. Следует иметь в виду, что воспалительное поражение инсулин производящих бета-клеток вызывается известным семейством Т-лимфоцитов-убийц (киллеров). Особенность этого семейства клеток-убийц наличие на их поверхности связывающих компонентов, «прилипающих» к поверхностным структурам бета -клеток. Другая особенность «убийц» – высокая скорость размножения клеток в процессе иммунного разрушающего

воспаления и количественное возрастание доли «убийц» среди других клеток лимфоцитов крови. Это семейство «убийц» лимфоцитов, может быть легко извлечено из общей массы иммунных клеток крови с помощью известной связывающей изолирующей техники. Последующая активная иммунизация этими клетками, а точнее, препаратами из них, должна приводить
к избирательному удалению клеток «убийц» из кровотока собственными силами организма
. Как и всякая вакцина – это радикальный путь контроля клеточного звена иммунитета. Вакцина помогла бы как излечивать людей в начальной стадии СД1, так и вакцинировать людей, включая детей от диабета так же, как в наши времена проводится вакцинация от оспы или от коклюша, дифтерии, столбняка.

Неклеточное «жидкостное» звено иммунного воспаления предполагается регулировать следующим способом.

Разрушающие антитела к бета-клеткам продуцируются клетками крови «В-лимфоцитами». Они взаимодействуют с поверхностью инсулин-продуцирующих клеток (бета – клеток), в результате чего неминуемо наступает разрушение бета - клеток. Для устранения подобного разрушения предполагается применить «отвлекающу ю» стратегию
. В качестве такого «отвлекающего средства» целесообразно искусственно синтезировать «маленькие
молекулы», похожие на поверхностные компоненты, закрепленные на мембранах инсулин - продуцирующих бета-клеток,
индуцирующих аутоиммунный процесс. «Маленькие молекулы» будут состоять всего из 3-5 «кирпичиков» - аминокислот. Фрагментов из этих «кирпичиков», вводимых в кровь в качестве «отвлекающего» или «связывающего» препарата будет достаточно, чтобы связать и нейтрализовать агрессивные белки –антитела, вырабатываемые «В-лимфоцитами». Связанные «маленькими молекулами» антитела быстро и легко выводятся из организма путём их разрушения своей иммунной системой, с мочой, разрушаются специальными клетками Купфера в печени.

1. 3.Биотехнологические методы лечения СД1.

По этому вопросу у автора книги «Инсулинотерапия для «чайников» имелись значимые разногласия с профессором В.А. Исаченковым, что являлось предметом острых дискуссий. Между тем считаем необходимым привести мнение профессора БЕЗ критических комментариев. Лечение СД1 сводится к обеспечению организма инсулином извне . При этом важны как источни

ки
инсулина, так и способы его
доставки и транспорта
, в организме, иначе говоря, его лекарственные формы. Со стороны биотехнологии можно наметить следующие пути реализации этих направлений.

Источники инсулина можно разделить на внутренние и внешние.

А. Внутренние источники инсулина.

Гибель бета-клеток островскового аппарата при СД1 выдвигает вопрос иных источников инсулина в организме. Наиболее радикальный путь – генная трансплантация. Под генной трансплантацией мы понимаем перенос и вставку активного гена инсулина в работающую клетку, отличную от обычной бета-клетки. Химический синтез гена в настоящее время представляет собой рутинную процедуру, несложен и его перенос в разнообразные клетки - приёмники. Например, как мы упоминали в других главах, ген инсулина вставляется в дрожжевые клетки или в кишечную палочку. Биотехнологи заставляют чуждые человеку микроорганизмы вырабатывать инсулин человека, который после очистки фасуется по флаконам и продаётся в аптеке. Новым шагом в технологии производства инсулина явилась бы имплантация (внедрение) гена инсулина в собственные телесные клетки больного СД1. При этом отпадает проблема иммунного отторжения такого клеточного материала, начинающего производить инсулин в кровь. Клетки-приёмники гена должны удовлетворять двум требованиям – иметь достаточно
высокую способность к размножению и легко приживаться
после процедуры внедрения. Этим требованиям могут отвечать многие клетки: клетки – предшественники соединительной ткани (
фибробласты), выстилка (эпителий) слизистых оболочек, клетки ткани слюнных желез или простаты
. При введении наряду с геном соответствующих регулирующих генных участков (оперонов, промоторов) – такие клетки будут работать подобно обычным бета-клеткам, и выработка собственного инсулина будет зависеть от концентрации сахара (глюкозы) в крови. Другой аспект этой проблемы – хирургическая пластика, протезирование такого «Инсулинового реактора». По-видимому, имитатор островковой бета- клеточной ткани должен создаваться с помощью хирургов и выглядеть как образование с развитой широкой поверхностью для размещения в нем достаточного количества клеток, снабженных хорошим кровообращением.

Скажем о других возможных источниках внутреннего инсулина. Как известно, синтез инсулина бета - клетками осуществляется только в стадии их наивысшей специализации после утраты клетками, предшественникаи бета-клеток, способности к размножению. Специализированное состояние достигается, в свою очередь, серией деления клеток-предшественников. В отличие от известного процесса специализации (дифференцировки) стволовых клеток крови с участием веществ регуляторов, факторы, стимулирующие дифференцировку клеток островков, четко не определены . Вместе с тем, целый ряд экспериментальных данных указывает на их существование . Так, например, клетки опухоли из пре-бета-клеток (инсулиномы золотистого хомячка), бесконечно размножаемые в пробирке вне организма, утрачивают способность к синтезу и секреции инсулина, по после возвращения в организм быстро восстанавливают способность к продукции инсулина. Возможно, поиск факторов, обеспечивающих размножение, специализацию клеток и регуляцию образования инсулина будет также плодотворен, как это имело место ранее при обнаружении целой гаммы белков – регуляторов синтеза гормонов клеткам гипофиза. По мнению доктора Хорхе Каналеса, опубликованному в книге «Виртуозная инсулинотерапия» и в предшествующих книгах такими регулирующими белками для пре-бета-клеток выступают белки «инсулинового комплекса Каналеса» (препроинсулин, проинсулин, N-пептид, С-пептид, амилин), что обсуждалось нами в предшествующих главах.

Б. Внешние источники инсулина.

Профессор В.А. Исаченков считал, «что время повышенного энтузиазма по поводу применения для лечения СД1 гормона инсулин, получаемого из кишечной палочки или дрожжевых грибков, уже прошло. Сложность организации молекулы человеческого инсулина еще долго не позволят отказаться от традиционных источников гормона – поджелудочной железы свиньи и крупного рогатого скота. Тем не менее, даже эти традиционные источники инсулина могут быть использованы с большей эффективностью при приложении к ним новых биотехнологических достижений». Профессор предлагал в этом плане три подхода:

1. 1)В связи с особой подверженностью бета-клеточного островкового аппарата иммунной агрессии, препараты, применяемые для коррекции СД1, должны быть проверены с учетом новых параметров. При длительной заместительной терапии вместе с гормоном могут попадать и присутствующие в препарате аллергены. Не сам инсулин, а в первую очередь, антигены, экстрагируемые из кишечной палочки или дрожжевых грибов, могут становиться причиной продолжающегося иммунного воспалительного разрушения собственных бета-клеток. В особенности это касается препаратов генетически модифицированных инсулинов. Эти антигены могут иметь оказывать вакцинирующее действие при введении человеку.

Следует ввести обязательное тестирование препаратов инсулина, производимых эндокринной индустрией, на
цитотоксическое действие по отношению к собственным бета-клеткам,
проводимое по специальным методикам.

2. 2)Длительное применение генетически модифицированного инсулина неизбежно вызывает образование антител к нему. Невосприимчивость к все повышающимся дозам препарата, похожего на гормон инсулин при длительной терапии становится следствием иммунной нейтрализации биологической активности препарата. При проведении инъекции генетически модифицированного инсулина следует предварять введен ие «маленьких молекул»
. Эти фрагменты, подобно молекулярным наездникам, уведут антитела из кровотока и предотвратят их антигормональное действие.

3. 3)Использование управляемых микрокапсул для транспорта и доставки

инсулина. Применяемые ныне инъекции инсулина во многих отношениях мало адекватны, хотя бы по хронобиологическим закономерностям.
Хронобиологическим аспектам инсулинотерапии много писал Хорхе Каналес в 1998 -2001 г. В нашей книге хронобиологическим аспектам инсулинотерапии посвящены многие страницы. Хронобиология учитывает воздействие фаз солнца, луны и подобные воздействи на организм человека. Проблемам хронобиологии при диабете посвятил значимую часть своих исследований Кавалер Почётного знака РДА «Вместе мы сильнее!» профессор Рапопорт С.И. Преодолеть это узкое место – заветная мечта врача. Вероятно, создание так называемых управляемых микро контейнеров инсулина решило бы эту проблему. Внутренний объем капсул заполняют инсулином, оболочка состоит из белково-жировых компонентов, совместимых с внутренней средой организма. Капсулы имеют чрезвычайно малые размеры, так что они беспрепятственно распределяются по всему кровотоку, вплоть до самых мелких сосудов - капилляров. Самое же примечательное свойство этих капсул – встроенные в их мембрану инсулиновые каналы. Эти
каналы, по сути, представляют собой датчики,
способные определять концентрацию глюкозы в крови. При возрастании её уровня над физиологической нормой, инсулиновые каналы открываются и обеспечивают вход гормона из капсул в кровоток. При нормализации показателя глюкозы каналы закрываются и удерживают инсулин до новой потребности в нем.

1. 4.Молекулярное подражание.

На протяжении десятилетий медицинская статистика накопила данные, свидетельствующие о том, что первая манифестация диабетического состояния

происходит после ряда вирусных, микробных и паразитарных инфекций.
Детальный анализ этих причинно-следственных отношений привел к проблеме так называемого молекулярного
подражания возбудителям инфекций.
Дело в том, что внедрение и «диверсионно-подрывная» деятельность возбудителя инфекции осуществляется под камуфляжем структур, химически родственных поверхностным белкам бета - клеток. Это общебиологическое явление оказалось особенно характерным для развития СД1. Похожие по структуре белки и иные химические компоненты возбудителя и поверхности бета – клеток вводят в заблуждение собственную иммунную систему человека. После окончания вирусной атаки иммунная система человека начинает работать против структур, расположенных в бета – клетке, что уничтожает эти клетки. Продукция инсулина прекращается. Для предотвращения такого явления нужно
конструирование синтетических вакцин
нового поколения к различным возбудителям, способным к молекулярному подражанию.

Изложенная программа не претендует на исчерпывающий охват столь сложной проблемы как СД1 и может быть дополнена и детализированна. Вместе с тем, она затрагивает корневые аспекты проблемы, акцентуируя внимание на возможностях биотехнологии в решении задач диагностики, профилактики и излечения СД1. Для реализации их в интересах огромного числа больных целесообразно было бы сконцентрировать усилия сохранившихся научных коллективов, объединив их общей программой.

Мы готовы ответить на ваши вопросы на Форуме сайта www.diabetes-ru.org или ТОЛЬКО СПЕЦИАЛИСТАМ электронной почтой
5053399@mail.ru

Пациентам, которые присылают «Дневники самоконтроля» по установленной форме с просьбой «Прошу, чтобы М. Богомолов дал рекомендации и откорректировал дозы по дневнику» должен ответить, что нас, врачей в РДА ОЧЕНЬ мало – дневниками занимаются меньше десятка. НО… Все рекомендации, перед тем как быть отправленными члену Клуба «Школа диабета», мне ОБЯЗАТЕЛЬНО приходится просматривать. Разве у вас за прошедшие 23 года хоть раз возникли сомнения в адекватности советов?

Миссия РДА – излечение человека с сахарным диабетом!

Искренне Ваш,

М. Богомолов