

Нэгдүгээр хэлбэрийн чихрийн шижин ба энтеровирусийн хамаарал (Хэвлэлийн тойм)

Төгөлдөр Б.¹, Ичинхорлоо Б.², Бурмаажав Б.³

¹"Ач" Анагаах ухааны их сургууль

²Нийгмийн эрүүл мэндийн үндэсний төв

³Монголын анагаах ухааны академи

Relationship between Type 1 Diabetes Mellitus and Enteroviruses (Literature review)

Tuguldur B.¹, Ichinkhorloo B.², Burmaajav B.³

¹"Ач" Medical University

²National Center for Public Health

³Mongolian Academy of Medical Sciences

Prevalence of diabetes mellitus is increasing in Mongolia in last years. Diabetes mellitus is a chronic disease which need longterm treatment and its implication is covering many organ and systems. There are rare studies on type 1 diabetes mellitus in our country. We have read several international and local literature sources on relationship of between type 1 diabetes mellitus and enteroviruses and explained the current situation of what is a role of enteroviruses for development of type 1 diabetes mellitus.

Pp. 152-158, References 61

Манай оронд сүүлийн жилүүдэд чихрийн шижин өвчний тархалт нэмэгдэж байна. Чихрийн шижин нь удаан хугацааны, тасралтгүй эмчилгээ шаарддаг, хүндрэл нь олон эрхтэн тогтолцоог хамардаг архаг өвчин. Нэгдүгээр хэлбэрийн чихрийн шижингийн үүсэхэд вирусийн халдварууд нөлөөлдөг талаар олон судалгаа хийгдсэн байна. Энэхүү тойм өгүүлэлд олон улсын судалгааны дүнд үндэслэн ЧШ1 вирусийн халдварын хамаарлын талаар өгүүлээ.

Чихрийн шижин-1 өвчин

ЧШ1 нь нойр булчирхайн β эс гэмтсэний улмаас үүсдэг дотоод шүүрлийн архаг өвчин бөгөөд ингэснээр инсулины дутал бий болдог. Удамзүйн болон орчны хүчин зүйлсийн хавсарсан үйлчлэл нь дархлалын улбаат энэ механизмын гол шалтгаан болдог байж болох юм [1].

ЧШ1 нь сүүлийн 10 жилд хурдтай нэмэгдэж байгаа талаар судлаачид бичиж байна [2-4].

Tavares RG, Trevisol RB, Comerlato J (2012) Хэд хэдэн эрүүл мэндийн байгууллагууд чихрийн шижин өвчнийг бодисын солилцооны хам шинж, зууны тахал, дэлхий дахинд сая сая хүнийг өвчлүүлдэг, нас баралтын тэргүүлэх 10 шалтгааны нэг гэж тодорхойлж байна [5].

Maarit Oikarinen Sisko Tauriainen, Sami Oikarinen, Teemu Honkanen (2012) 1-р хэлбэрийн чихрийн шижин нь хөгжилтэй орнуудад хамгийн их тохиолддог халдварт бус өвчин бөгөөд дэлхийн 2 дугаар дайны дараа тархалт нь үлэмж нэмэгдсэн байна. Энэ өвчин нь дархлал судлалын механизмаар инсулиныг ялгаруулагч бета эсийг сонгомлоор гэмтээсний улмаас үүсдэг. Өвчинд тэсвэрлэх чадвар нь 40 гаруй генийн хүчин зүйлтэй холбоотой бөгөөд генийг тэсвэрлэх чанарын талаас илүү хувийг хүний HLA ген эзэлдэг [6].

ЧШ1-д хамгийн их өртөмтгий ген нь HLA-DR болон DQ байрлалд байрладаг [7].

Гэхдээ, ЧШ1 нь дан ганц удамзүйн шалтгаантай биш бөгөөд орчны хүчин зүйл нь β эсийг гэмтээж, энэ байдлыг тогтвортой байлгах, түргэсгэх магадгүй эсийн гэмтлийг сааруулдаг ч байж болох юм гэж үзсэн байна [8, 9].

Энтеровирус

Энтеровирус нь пикарновирүсийн овогт хамаарах, РНК агуулсан жижиг вирус бөгөөд ийлдэс судлалын шинжилгээгээр хүний энтеровирусийн 66 хэвшинжийг тогтоосон байна. Энтеровирусийг 4 бүлэгт ангилж үздэг: полиовирус (PVs), коксаки А (CA), коксаки В (CB) вирус, эховирус (EVs) гэж

ангилдаг ч тэдгээрийн биологийн төлөв байдал нь олон талаар давхцаж байдаг (Gale, E.A.M., 2014) [10, 11]

Нэгдүгээр хэлбэрийн чихрийн шижин энтеровирусийн хамаарал

ЧШ1 үүсэхэд дараах орчны хүчин зүйлс нөлөөтэй гэж үзэж байна. Үүнд: Үнээний сүүний уураг зэрэг хоол хүнсний хүчин зүйлс [[12, 13], D аминдэмийн дутагдал [14, 15], глютен [16], стрептозотцин болон нитритууд зэрэг нойр булчирхайн хор [17, 18], сэтгэцийн эрүүл мэндийн хүчин зүйлс [19] болон вирусийн халдварууд [20]-ыг дурдаж болно.

Вирус нь ЧШ1 өвчнийг үүсгэгч гэдгийг нотлох нь хялбар биш юм (Carla Sanchez Bergamin, Sergio Atala Dib, 2015) [21].

Нэгдүгээрт: Халдвар болон аутоиммуны хамаарал олон хүчин зүйлтэй холбоотой [22]. Хэд хэдэн халдвар хамтдаа нөлөөлж улмаар хэсэг хугацааны дараа аутоиммуны өвчний эмнэлзүйн шинж илэрч болзошгүй юм. Мөн зарим вирусүүд ЧШ1 үүсгэхэд нөлөөлөх магадлалтай боловч бай эрхтэнийг өвчлүүлж улмаар аутоиммуны хариу урвал эхэлсэн тухайн агшинд вирусээс үүсэлтэй болохыг тогтооход түвэгтэй (Sanй F, Moumna I, Hober D., 2011) [23].

Хоёрдугаарт, өвчин үүсгэх эхлэл тавигдахаас чихрийн шижингийн эмнэлзүйн шинж илрэх хүртэлх хугацаа урт байдаг нь эдгээрийн хоорондын шууд хамаарлыг тогтооход амаргүй болно. Гуравдугаарт, ЧШ1-тэй өвчтөн болон эрүүл хүмүүс амьдралынхаа туршид олон төрлийн вирусийн халдвараар өвчилсөн байдаг бөгөөд зарим вирусүүд нь хүнийг аутоиммуны өвчнөөс хамгаалдаг байж болох юм [24, 25].

Дөрөвдүгээрт, “байж болох таамаглал”-аар вирусийн халдвар нь эдэд аутотүрэмгийлэгч лимфоцит нэвтэрч орох, хүрээгээ өргөжүүлэх “үржих хөрс” болж ЧШ1-ийг үүсгэдэг гэж үзсэн байна [26, 27]. Иймээс дархлалын тогтолцоо идэвхжих нь энэ өвчний үүсэх эмгэгжамд үүрэгтэй байж болох юм [28]

М. Цуннрот , К. Salminen, М. Knip нар (2000) өмнө хийгдсэн дагаж ажиглах ийлдэс судлалын шинжилгээгээр энтеровирусийн халдвар чихрийн шижин-1 хэлбэрээр өвдсөн 0-10 насны хүүхийн дунд ихэссэн нь уг өвчний эмнэлзүйн шинж илрэхээс өмнө бета эсийг гэмтээж, чихрийн шижин-1-ийг үүсэх, цаашид олшруулж байж болзошгүй гэсэн таамаглалыг батлах зорилгоор чихрийн шижин-1 хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж илрээгүй дээрх 1-10 хүртэл насны хүүхдээс цуглуулсан ийлдэст энтеровирусийн РНХ-ийг илрүүлэх шинжилгээг хийж, энтеровирус нь чихрийн шижин-1 үүсэх гол

эрсдэлт хүчин зүйл болдог, тэр нь эмнэлзүйн шинж илрэхээс жилийн өмнө бета эсийн аутоэсрэгбиеийн нөлөөтэй холбоотой гэсэн ижил үр дүнд хүрсэн байна [29].

Maria Цуннрот, Karita Korpela, Mikael Knip (2000) нар Финляндад чихрийн шижингийн тархалтыг таамаглах, сэргийлэх зорилгоор нярайг төрсөн цагаас эхлэн дагаж ажиглах судалгаагаар энтеровирус нь β эсийн аутоиммун үүсэхэд хамааралтай гэдгийг тогтоож, энтеровирус нь β эсийг гэмтээхэд тодорхой үүрэг гүйцэтгэдэг тухай нотолгоог бий болгожээ [30].

ЧШ1-ийн шинэ тохиолдол нь улирлын шинжтэй бүртгэгддэг, мөн янз бүрийн оронд мэдэгдэхүйц ялгаатай тохиолдож байгаа нь уг өвчин үүсэхэд орчны хүчин зүйл үүрэгтэй гэсэн саналыг дэвшүүлжээ [31, 32].

H.Viskari, J.Ludvigsson, R.Uibo нар (2005) Энтеровирусийн халдварын давтамж, үр хүүхдээ хамгаалах чадварыг зэрэг харуулах эхийн энтеровирусийн эсрэг биеийн байдал ба 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн тархалтын хамаарлыг илрүүлэх зорилгоор судалгаа хийжээ. Энтеровирусийн эсрэгбиеийн давтамж чихрийн шижингийн шинээр бүртгэгдсэн тархалт өндөртэй оронтой харьцуулахад чихрийн шижингийн шинээр бүртгэгдсэн тархалт бага, дунд зэргийн орнуудад илүү байгааг илрүүлж ($p < 0.0001$) судалгааны үр дүн нь өмнөх ажиглалтын нэгэн адил хүн амын дунд энтеровирусийн халдварын тархалт бага байгаа нь бага насны хүүхэд энтеровирусийн чихрийн шижингийн нөлөөллийг тэсвэрлэх чадварыг нэмэгдүүлнэ гэсэн таамаглалыг дэмжиж байна гэжээ [33].

Francesco Dotta, Stefano Censini, Astrid G.S. van Halteren нар (2007) 1-р хэлбэрийн чихрийн шижин нь Т эсийн оролцоотой өөсөө дархлааны улмаас нойр булчирхайн эс гэмтдэг эмгэг юм. Коксаки, энтеровирусийн ийлдсийн хэлбэр, чихрийн шижин өвчин хамааралтай талаар хэд хэдэн судалгааны үр дүн харуулсан боловч β эс, энтеровирусийн халдвар, арлын үрэвслийн хооронд шууд хамаарал тогтоогдоогүй гэж тэмдэглээд нэгдүгээр хэвшинжийн чихрийн шижинтэй 6 өвчтөн, хяналтын буюу нойр булчирхайн 26 донорын нойр булчирхайн эдэд шинжилгээ хийж, Дархан эд химийн, электрон микроскопийн, геномын нуклеотидын бүрэн дараалал тогтоох, эсийн өсгөвөр, дархлал судлалын шинжилгээгээр 6 өвчтөний 3-т нь нойр булчирхайн эдэд коксаки В4 энтеровирус илрүүлсэн. Энтеровирус илэрсэн эдэд глюкоз болон бусад шүүрлийн үед инсулины ялгаруулалт буурч байгааг тогтоожээ. Судалгаагаар энтеровирус нь чихрийн

шижин-1-тэй өвчтөний β эсийг халдварлуулдаг, энэ халдвар нь нойр булчирхайн эдийн үрэвсэл, үйл ажиллагааны өөрчлөлттэй холбоотойг нотолсон байна [34].

Shoichiro Tanaka, Yoriko Nishida, Kaoru Aida нар (2009) Цочмог чихрийн шижин-1 хэлбэрийн улмаас нас барсан 3 өвчтөний нойр булчирхайн эдэд шинжилгээ хийж, арлын эсийн байдал, энтеровирус байгаа эсэх, бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын аргаар хемокин, цитокин, томоохон эдийн цогцын ялгарал (MHC)-ыг нойр булчирхайн эдэд илрүүлэх шинжилгээ хийжээ. Иммуногистохимийн шинжилгээгээр нойр булчирхайгаас энтеровирусийн гадаргуугийн уураг илрүүлсэн байна. Судалгааны үр дүнд эргэлдэгч бодис нь чихрийн шижин-1-ийн цочмог хэлбэрийг илэрхийлнэ гэж үзсэн. Нойр булчирхайд илэрсэн энтеровирусийн халдвар нь интерферон- γ , CXCL10-г β эсэд ялгардагийг илрүүлжээ. В эсээс ялгарсан CXCL10 нь CXCR3-аар дамжуулан T эс, макрофагийг арлын эсэд идэвхжүүлж, тодруулан харуулж байгааг илрүүлжээ. Ийнхүү шүүрлийн T эс, макрофаг нь интерферон- γ зэрэг үрэвслийн цитокиныг булчирхайн эдэд бий болгож, β эсийг гэмтээх төдийгүй, β эсийн үлдэгдэлд CXCL10 үүсэлтийг нэмэгдүүлж, энэ нь улмаар эсийн өөрийн дархлааг идэвхжүүлэн β эсийг устах хүртэл нөлөөлдөг гэж үзсэн байна [35].

Lars C. Stene, Sami Oikarinen нар (2010) арлын аутоэсрэгбие илрүүлэх ийлдэс судлалын давтан шинжилгээнд хамрагдсан 4 настай 140 хүүхдийг дагаж ажигласан 4.2 жилийн хугацаанд 50 хүүхэд 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингээр өвчилсөн байна. Аутоэсрэгбиеийн тоонд тохируулга хийсний дараа чихрийн шижин 1 үүсэх эрсдэл цусанд энтеровирусийн РНК илэрсэн хүүхдэд энтеровирусийн РНК илрээгүй хүүхэдтэй харьцуулахад илүү байсан байна. Шулуун гэдэсний арчдасны шинжилгээ нь 1-р хэлбэрийн чихрийн шижин үүсэх эсэхийг таамаглах боломжгүй байжээ. Вирус байна гэсэн нотолгоо гараагүй бөгөөд энэ шинэлэг ажиглалт нь энтеровирусийн халдварын дараа хүүхдийн цусанд энтеровирусийн РНК илрэх нь арлын өөрийн дархлалаас 1-р хэлбэрийн чихрийн шижин үүсэхийг нэмэгдүүлж байж болох тухай санал дэвшүүлсэн байна [36].

Wing-Chi G Yeung, William D Rawlinson, Maria E Craig нар (2011) 2010 он хүртэл нийтлэгдсэн тохиолдол хяналтын загвараар хийгдсэн судалгааны 24 өгүүлэл 2 хураангуйг хамруулан 4448 хүний мэдээллийг ашиглан мета-анализ хийж, энтеровирусийн халдвар ба чихрийн шижин-1-тэй холбоотой өөсөө дархлааны хооронд ач холбогдол бүхий хамаарал илрүүлсэн байна. Тэд молекул биологийн аргаар судалсан энтеровирусийн халдвар, чихрийн шижин 1

өөсөө дархлааны хооронд эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий хамааралтай гэж үзээд энтеровирусийн халдвар, 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн хоорондын хамаарлыг илрүүлэхэд томоохон хэмжээний дагаж ажиглах судалгаа шаардлагатай гэж үзжээ [37].

Tavares RG, Trevisol RB, Comerlato J (2012) нар Чихрийн шижин 1 хэв шинж нь өөсөө дархлаат өвчин бөгөөд нойр булчирхайн Лангергансын аралд өөрөө түрэмгийлэгч T эсүүд ялгарах нь инсулин ялгаруулдаг β эсийг гэмтээдэг байна. Удамзүйн хүчин зүйлээс хамаарч байгаа нь өвчний гол эрсдэл бөгөөд голдуу хүний цагаан эсийн эсрэгбиеийг кодлогч генүүд оролцдог. Гэвч, сүүлийн 10 жилд уг өвчний шинээр бүртгэгдэх тархалт үлэмж нэмэгдэж байгааг зөвхөн удамзүйн хүчин зүйлтэй холбон тайлбарлаж болохгүй юм. Хүрээлэн буй орчны эмх замбараагүй байдал нь уг өвчин үүсэхэд холбоотой байна. Эдгээр хүчин зүйлийн дотор вирусийн аюулыг хамааруулж байгаа бөгөөд ялангуяа өвчин үүсэхэд энтеровирус үүрэгтэй гэж үзэж байна. Энэ таамаглалыг хулганад хийсэн цуврал туршилт, чихрийн шижин -1 хэвшинжтэй өвчтөнд хийсэн судалгаа нотолж байна [38].

Maarit Oikarinen Sisko Tauriainen, Sami Oikarinen нар (2012)-ын судлаачид энтеровирусийн халдвар нь 1 дүгээр хэлбэрийн чихрийн шижинтэй холбоотой тухай хэд хэдэн судалгаа байгааг тэмдэглээд туршилтын судалгаагаар энтеровирус нь нойр булчирхайд байрлаж, бета эсийг гэмтээдгийг тогтоосон. Ийнхүү вирус илэрсэн нь уг өвчний эмгэг жамд чухал ач холбогдолтой гэж таамаглал дэвшүүлсэн. Энэ судалгаагаар нойр булчирхайн гутын салст нь 1-р хэлбэрийн чихрийн шижинтэй хүмүүст вирусийг хагалж байх орчин юм гэдгийг тогтоосон байна.

Судалгааны дүн 1-р хэлбэрийн чихрийн шижинтэй өвчтөнүүд удаан хугацаагаар байнга энтеровирусийн халдвартай байж улмаар гэдэсний салстын үрэвсэлтэй холбоотой гэсэн санал дэвшүүлж, чихрийн шижин өвчний эмгэгжамд энтеровирусийг сэжиглэн судлах шинэ боломжийг нээсэн байна [6].

Чихрийн шижин-1 хэлбэрийн өвчтөний β эс энтеровирусээр халдварладаг тухай нотолгоо олон байгаа ч тийм халдвар олон тохиолддог, чихрийн шижин өвчин үүсэхэд гол үүрэг гүйцэтгэдэг эсэх нь тодорхойгүй хэвээр үлдсэн гэж үзээд S.J. Richardson & A. Willcox нар (2009) нойр булчирхайн эдэд энтеровирусийн гадаргын уураг VP1-ийн тархалтыг 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингээр шинэхэн өвчилсөн өвчтөн болон хяналтын бүлэгт илрүүлэх шинжилгээ хийж, дархлал мэдрэг vp1 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингээр шинэхэн өвчилсөн

өвчтөнд түгээмэл илэрсэн бол чихрийн шижингээр өвчлөөгүй хүүхдэд цөөн илэрсэн. VP 1 чихрийн шижин-2 хэлбэрийн өвчтөнд зарим аралд илэрсэн нь энэ үзэгдэл зөвхөн 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингээр хязгаарлахгүй гэдэг санал дэвшүүлжээ [39].

Орчны олон хүчин зүйлийн дотроос вирусүүд нь ЧШ1 үүсэхэд хамгийн их нөлөөлөх боломжтой бөгөөд үүнд улаан эсэргэний вирус [40], ротавирус [41], гахайн хавдрын вирус, цитомегаловирус, энтеровирус [42-44]-ийг дурдсан байна. Сүүлийн үед янз бүрийн аргууд ашиглан хийсэн судалгаанууд нь ЧШ1 үүсэхэд эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий вирусийн гол төлөөлөл нь энтеровирус гэдэг санал дэвшүүлжээ [45-48].

Gale, E.A.M. нар (2014) Коксаки вирус болон 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн хамаарлын талаар 40 гаруй жил ярьж бичиж байгаа ч энэ нь маргаантай хэвээр байна. 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн эмгэгжамд энтеровирусийг хамааруулах гол нотолгоо нь амьтанд хийсэн туршилт судалгааны үр дүн, чихрийн шижинтэй хүний цусанд вирусийн уураг илрүүлэх, чихрийн шижингээр оношилогдож, нас бараад удаагүй хүний нойр булчирхайн эсэд вирусийн уураг илрүүлэх шинжилгээний үр дүн хэмээсэн байна [10].

Судлаач Teresa Rodriguez-Calvo, Matthias G. von Herrath нар (2015) хэвлэлийн 21 эх сурвалж ашиглан энтеровирус нь чихрийн шижин үүсгэх орчны хүчин зүйл болох талаар тайлбарлажээ. Тэд одоогоор нийтлэгдээд байгаа судалгааны үр дүнгүүд энтеровирус нь чихрийн шижин -1 гэж оношлогдсон үед β эс түргэн, эрс хорогдох гол шалтгаан гэдгийг харуулж байна. Энэ нь диабет үүсэхээс өмнө вакцинжуулалт болон бусад сэргийлэх арга хэмжээг авах шаардлагатайг харуулж байна хэмээн дүгнэжээ [49].

Тайванд энтеровирусийн халдвартай гэж оношлогдсон болон ЭВ халдваргүй ижил нас, хүйсийн хүүхдэд 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн шинэ тохиолдлын тархалтыг харьцуулан судалж, үндэсний хэмжээний эргэмж кохорт судалгаа нь ЧШ1 болон ЭВ-ийн халдварын хооронд хамааралтай болохыг харуулжээ. Энэ судалгааны үр дүн нь ЭВ-ийн эсрэг вакцинжуулах стратеги нь ЧШ1-ийн шинэ тохиолдлын тархалтыг бууруулж болохыг санал болгосон байна (Hsiao-Chuan Lin & Chung-Hsing Wang нар, 2015) [50].

Carla Sanchez Bergamin, Sergio Atala Dib нар (2015) Удамзүй, хүрээлэн буй орчны цогц хүчин зүйл нь 1-р хэлбэрийн чихрийн шижинг үүсгэх дархлааны механизмыг гол өдөөгч нь байж болох юм. Орчны хүчин зүйл нь β эсийг гэмтээх, тогтвортой

эрчимжүүлэх эсвэл сааруулах нөлөө үзүүлдэг байж болох юм. Энэ өвчин үүсэхэд орчны хүчин зүйлийн нөлөөллийг хангалттай судалсан бөгөөд вирус, ялангуяа энтеровирус нь хамгийн гол үүрэгтэй нэгэн. Вирус илрүүлэх арга сайжирсан болон өвчнийг дагаж ажиглах санамсаргүй түүврийн судалгаагаар 1-р хэлбэрийн чихрийн шижин үүсэх эмгэгжамд хүний энтеровирус чухал ач холбогдолтойг баталсан байна. 1-р хэлбэрийн чихрийн шижингийн удамзүйн эрсдэл болон ялангуяа энтеровирусийн халдварын эсрэг дархлалын төрөлхийн болон олдмол хариу урвал нь 1-р хэлбэрийн чихрийн шижинтэй холбоотой өөрийн эсрэгбиеийн тэнцвэртэй байдлыг хангахад чухал үүрэгтэй. ЧШ1-ийн үүсэлд энтеровирусийн үүргийг судлах нь хялбар биш. Учир нь нойр булчирхайн β эсийг вирус гэмтээж болох хэд хэдэн дагалдах механизм байдаг бөгөөд эдгээр нь ЧШ1-ийг үүсгэж болно. Молекул биологийн болон генетикийн шинжилгээний аргын дэвшил нь өөсөө дархлааны үүсэх эхний шатанд арга замыг ялган тодорхойлсноор сэргийлэлт, эмчилгээ илүү үр дүнтэй байх боломжтой [51].

Манай оронд чихрийн шижингийн талаар хэд хэдэн томоохон судалгаа хийсэн байна. Тухайлбал, чихрийн шижин, зүрхний ишемийн хавсарсан эмгэгийн үеийн өөх тосны болон цусны үзүүлэлтийн өөрчлөлт [52]; чихрийн шижингийн үеийн нейрнопептидийн өөрчлөлт [53], хүндрэлүүд [54, 55, 56], тархалт, нөлөөлөх хүчин зүйлс [57, 58], хяналт, сургалт [59], эмчиилгээний зарим эм, бэлдмэлийн үйлчлэл, нөлөөлөл [60, 61]-ийг судалсан байна. Эдгээр судалгаа нь хоёрдугаар хэлбэрийн чихрийн шижинг түлхүү хамруулсан бөгөөд нэгдүгээр хэлбэрийн чихрийн шижингийн талаарх судалгааны мэдээлэл ховор байна.

Манай оронд ялангуяа сүүлийн жилүүдэд энтеровирусийн халдварын давтамж нэмэгдэж байгаа нь хүн ам, хүүхдийн дунд ЧШ1-ийн шинэ тохиолдол, тархалт нэмэгдэх шалтгаан болж байж болох бөгөөд энэ чиглэлээр нарийвчилсан судалгаа шаардлагатайг харуулж байна.

Номзүй

1. Zekin Y, Czkaya E, Gylkesen H, Akzurin S, Solak D. Investigation of enterovirus infections, autoimmune factors and HLA genotypes in patients with T1DM. *Minerva Endocrinol* 2014; 39: 67-74 [PMID: 24513606].
2. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A, Bandurska-Stankiewicz E, Ciechanowska M, Deja G, Mysliwiec M, Peczynska J, Rutkowska J, Sobel-Maruniak A, Fichna P, Chobot A, Rewers M. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from

- 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011; 54: 508-515 [PMID: 21165594 DOI: 10.1007/s00125-010-1993-4]
3. Rewers M, Zimmet P. The rising tide of childhood type 1 diabetes-what is the elusive environmental trigger? *Lancet* 2004; 364: 1645-1647 [PMID: 15530607 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17368-6]
 4. Patterson CC, Dahlquist GG, Гуьгьс E, Green A, Soltйsz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033 [PMID: 19481249 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7]
 5. Tavares RG, Trevisol RB, Comerlato J, Dalzochio T, Feksa LR, Spilki FR, Berlese DB. Enterovirus infections and type 1 diabetes mellitus: is there any relationship? *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* ISSN 1678-9199, 2012, volume 18, issue 1, pages 3-15
 6. Maarit Oikarinen Sisko Tauriainen, Sami Oikarinen, Teemu Honkanen, Pekka Collin, Immo Rantala, Markku Мдкi, Katri Kaukinen, and Heikki Hyуty. Type 1 Diabetes Is Associated With Enterovirus Infection in Gut Mucosa, *DIABETES*, VOL. 61, MARCH 2012, p.687-691
 7. Kantбrovб D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56: 255-266 [PMID: 16792463]
 8. Ghazarian L, Diana J, Simoni Y, Beaudoin L, Lehuen A. Prevention or acceleration of type 1 diabetes by viruses. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 239-255 [PMID: 22766971 DOI: 10.1007/s00018-012-1042-1]
 9. Boettler T, von Herrath M. Protection against or triggering of Type 1 diabetes? Different roles for viral infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 45-53 [PMID: 21162649 DOI: 10.1586/eci.10.91]
 10. Gale, E.A.M. Enterovirus infection and type 1 diabetes [internet]. 2014 Aug 13; *Diapedia* 21040851156 rev. no. 43. Available from: <https://doi.org/10.14496/dia.21040851156.43>
 11. King R, Mills D. Coxsackie B virus. The great pretender. *Aust Fam Physician* 2000; 29: 51-52 [PMID: 10721544]
 12. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-19 [PMID: 8112184 DOI: 10.2337/diacare.17.1.13]
 13. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S, Tait B, Harrison LC, Colman PG. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999; 48: 2145-2149 [PMID: 10535447 DOI: 10.2337/diabetes.48.11.2145]
 14. Jankosky C, Deussing E, Gibson RL, Haverkos HW. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res* 2012; 163: 424-430 [PMID: 22119899 DOI: 10.1016/j.virusres.2011.11.010]
 15. Hyррцнен E, Лддгд E, Reunanen A, Jdrvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503 [PMID: 11705562 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1]
 16. Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, Aira L, Correa C, Sario S, Fonseca M, Cubas-Duecas I, Hung LH, Resik S, Cilio CM. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol* 2012; 84: 1049-1053 [PMID: 22585721 DOI: 10.1002/jmv.23305]
 17. Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 595-603 [PMID: 132382 DOI: 10.2337/835 June 25, 2015|Volume 6|Issue 6|WJD |www.wjnet.com Bergamin CS et al . Enterovirus and type 1 diabetes *diab.25.7.595*]
 18. Myers MA, Mackay IR, Rowley MJ, Zimmet PZ. Dietary microbial toxins and type 1 diabetes--a new meaning for seed and soil. *Diabetologia* 2001; 44: 1199-1200 [PMID: 11596678 DOI: 10.1007/s001250100617]
 19. Hdggлuф B, Blom L, Dahlquist G, Lunnberg G, Sahlin B. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia* 1991; 34: 579-583 [PMID: 1936661 DOI: 10.1007/BF00400277]
 20. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes* 2008; 57: 2863-2871 [PMID: 18971433 DOI: 10.2337/db07-1023]
 21. Carla Sanchez Bergamin, Sergio Atala Dib. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J Diabetes* 2015 June 25; 6(6): 828-839 ISSN 1948-9358 (online)
 22. Filippi C, von Herrath M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol* 2005; 233: 125-132 [PMID: 15963965 DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.04.009]

23. Sanй F, Moumna I, Hober D. Group B coxsackieviruses and autoimmunity: focus on Type 1 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 357-366 [PMID: 21595602 DOI: 10.1586/eci.11.11]
24. Christen U, Hintermann E, Holdener M, von Herrath MG. Viral triggers for autoimmunity: is the 'glass of molecular mimicry' half full or half empty? *J Autoimmun* 2010; 34: 38-44 [PMID: 19716269 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.08.001]
25. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 5-15 [PMID: 22090147 DOI: 10.1007/s12016-011-8285-8]
26. In't Veld P. Insulitis in the human endocrine pancreas: does a viral infection lead to inflammation and beta cell replication? *Diabetologia* 2011; 54: 2220-2222 [PMID: 21701817 DOI: 10.1007/s00125-011-2224-3]
27. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 80-94 [PMID: 16418524 DOI: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006]
28. von Herrath MG, Fujinami RS, Whitton JL. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol* 2003; 1: 151-157 [PMID: 15035044 DOI: 10.1038/nrmicro754]
29. M. Lunnrot, K. Salminen, M. Knip, K. Savola, P. Kulmala, P. Leinikki, T. Hyypй, H.K. Ekerblom, H. Hyуты Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: A prospective study First published: 28 April 2000 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(200006\)61:2<214::AID-JMV7>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(200006)61:2<214::AID-JMV7>3.0.CO;2-9)
30. Maria Lunnrot, Karita Korpela, Mikael Knip, Jorma Ilonen, Olli Simell, Sari Korhonen, Kaisa Savola, Pдivi Muona, Tuula Simell, Pentti Koskela, and Heikki Hyуты Enterovirus Infection as a Risk Factor for β -Cell Autoimmunity in a Prospectively Observed Birth Cohort. *The Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study Diabetes*, VOL. 49, AUGUST 2000, p.1314-1318
31. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526 [PMID: 11023146 DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516]
32. Jandane H, Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: 537-548 [PMID: 18951821 DOI: 10.1016/j.diabet.2008.05.008]
33. H.Viskari, J.Ludvigsson, R.Uibo, L.Salur, D.Marciulionyte, R.Hermann, G.Soltesz, M.Фьchtenbusch, A.-G.Ziegler, A.Kondrashova, A.Romanov, B.Kaplan, Z.Laron, P. Koskela, T.Vesikari, H.Huhtala, M.Knip, H.Hyуты Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation *Diabetologia* (2005) 48: 1280–1287 DOI 10.1007/s00125-005-1780-9
34. Francesco Dotta, Stefano Censini, Astrid G.S. van Halteren, Lorella Marselli, Matilde Masini, Sabrina Dionisi, Franco Mosca, Ugo Boggi, Andrea Onetti Muda, Stefano Del Prato, John F. Elliott, Antonello Covacci, Rino Rappuoli, Bart O. Roep, and Piero Marchetti Coxsackie B4 virus infection of β cells and natural killer cell insulitis in recent-onset type 1 diabetic patients *PNAS*, March 20, 2007, vol. 104, no. 12, 5115–5120
35. Shoichiro Tanaka, Yoriko Nishida, Kaoru Aida, Taro Maruyama, Akira Shimada, Masako Suzuki, Hiroki Shimura, Soichi Takizawa, Masashi Takahashi, Daiichiro Akiyama, Sayaka Arai-Yamashita, Fumihiko Furuya, Akio Kawaguchi, Masahiro Kaneshige, Ryohei Katoh, Toyoshi Endo, and Tetsuro Kobayashi Enterovirus Infection, CXC Chemokine Ligand 10 (CXCL10), and CXCR3 Circuit A Mechanism of Accelerated β -Cell Failure in Fulminant Type 1 Diabetes *Diabetes*, Vol. 58, October 2009, 2285-2901
36. Lars C. Stene, Sami Oikarinen, Heikki Hyoёты Katherine J. Barriga, Jill M. Norris, Georgeanna Klingensmith, John C. Hutton, Henry A. Erlich, George S. Eisenbarth, and Marian Rewers Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes *The Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY) Diabetes* 59:3174–3180, 2010
37. Wing-Chi G Yeung, William D Rawlinson, Maria E Craig Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies *BMJ | ONLINE FIRST | bmj.com*, p.4-9 *BMJ* 2011; 342:d35 doi:10.1136/bmj.d35
38. Tavares RG, Trevisol RB, Comerlato J, Dalzochio T, Feksa LR, Spilki FR, Berlese DB Enterovirus infections and type 1 diabetes mellitus: is there any relationship? *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* ISSN 1678-9199, 2012, volume 18, issue 1, pages 3-15
39. S.J. Richardson & A. Willcox & A. J. Bone & A. K. Foulis & N. G. Morgan The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic

- islets in human type 1 diabetes *Diabetologia* (2009) 52:1143–1151 DOI 10.1007/s00125-009-1276-0
40. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2008; 51: 1559-1566 [PMID: 18641967 DOI: 10.1007/s00125-008-1099-4]
 41. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, Vaarala O, Simell O, Knip M, Ilonen J. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 511-515 [PMID: 12067306 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01842.x]
 42. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007682 [PMID: 22315719 DOI: 10.1101/cshperspect.a007682]
 43. Roivainen M, Klingel K. Virus infections and type 1 diabetes risk. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 350-356 [PMID: 20680525 DOI: 10.1007/s11892-010-0139-x]
 44. Hober D, Alidjinou EK. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 263-269 [PMID: 23549392 DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283608300]
 45. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 279-289 [PMID: 20351698 DOI: 10.1038/nrendo.2010.27]
 46. Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 820-823 [PMID: 22069266 DOI: 10.1002/dmrr.1255]
 47. Diaz-Horta O, Baj A, Maccari G, Salvatoni A, Toniolo A. Enteroviruses and causality of type 1 diabetes: how close are we? *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 92-99 [PMID: 22011004 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00790.x]
 48. Jandane H, Sauter P, Sane F, Goffard A, Gharbi J, Hober D. Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship. *Rev Med Virol* 2010; 20: 265-280 [PMID: 20629044 DOI: 10.1002/rmv.647]
 49. Teresa Rodriguez-Calvo and Matthias G. von Herrath Enterovirus Infection and Type 1 Diabetes: Closing in on a Link? *Diabetes* 2015; 64:1503–1505 | DOI: 10.2337/db14-1931
 50. Hsiao-Chuan Lin & Chung-Hsing Wang & Fuu-Jen Tsai & Kao-Pin Hwang & Walter Chen & Cheng-Chieh Lin & Tsai-Chung Li Enterovirus infection is associated with an increased risk of childhood type 1 diabetes in Taiwan: a nationwide population-based cohort study *Diabetologia* (2015) 58:79–86 DOI 10.1007/s00125-014-3400-z
 51. Carla Sanchez Bergamin, Sergio Atala Dib Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J Diabetes* 2015 June 25; 6(6): 828-839 ISSN 1948-9358 (online)
 52. Сувдаа Ж., Липидные и гемореологические нарушения у больных сахарным диабетом в сочетании с ишемической болезнью сердца Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээлийн хураангуй, 1988
 53. Баярчимэг Б., Changes of the different neuropeptide containing nerve elements in Sjogren's syndrome and diabetes mellitus Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээлийн хураангуй, 2004
 54. Сайнбилэг С., Чихрийн шижингийн үеийн невропатийн тархалт, эрсдэлт хүчин зүйлс, оношлогоо, эмчилгээ, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2011, х.134
 55. Цолмон Ө., Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2005, х.100,
 56. Эрдэнэчимэг Д., Хоёрдугаар хэлбэрийн чихрийн шижингийн ретинопатийн тархалт, эрсдэлт хүчин зүйлс, хяналтын асуудал, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2011 х.102
 57. Мягмарцэрэн Д., Чихрийн шижин өвчнийг үүсгэх эрсдэлт хүчин зүйлсийн тархалтын судалгаа, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2009, х.99
 58. Отгонбаяр Д., Баруун бүсийн аймгуудын чихрийн шижинтэй хүмүүсийн хүндрэл, эрсдэлт хүчин зүйлсийн судалгаа, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2015, х.129
 59. Энхжаргал Я., Чихрийн шижин хэв шинж-2-ын үеийн хяналт, сургалтын асуудалд, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2012, х.121
 60. Батгэрэл Л., Антидиабет-3 бэлдмэлийн чихрийн шижингийн эсрэг үйлдлийн фармакологи судалгаа, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээлийн хураангуй, 2013, х.14
 61. Хулан Ц., Туршилтын амьтанд үүсгэсэн чихрийн шижин өвчний эмгэг загварт зөгийн хорны эмчилгээний нөлөөг судалсан дүн, Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл, 2016, х.99