

Возможность эффективной терапии неонатального сахарного диабета препаратами сульфонилмочевины при наличии мутации в гене *KCNJ11*: собственные наблюдения

А.О. Емельянов¹, Е.Е. Петряйкина², Т.Л. Кураева¹, Е.Ю. Захарова³, В.А. Петеркова¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²Морозовская городская детская клиническая больница, Москва
(главный врач — М.А. Корнюшин)

³Медико-генетический научный центр, Москва
(директор — академик РАМН Е.К. Гинтер)

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, мутации в гене *KCNJ11*, препараты сульфонилмочевины

Feasibility of efficacious therapy of diabetes mellitus by sulfonylurea agents in neonates with *KCNJ11* gene mutation: original observation

A.O. Emel'yanov¹, E.E. Petryaikina², T.L. Kuraeva¹, E.Yu. Zakharova³, V.A. Peterkova¹

¹Endocrinological Research Centre, Moscow

²Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

³State Research Institute of Genetics, Moscow

Key words: neonatal diabetes mellitus, *KCNJ11* gene mutation, sulfonylurea agents

Интерес к неаутоиммунным, в том числе к синдромальным формам сахарного диабета, значительно повысился в последнее десятилетие на фоне бурного развития молекулярной генетики, позволяющей установить природу заболевания. Особый интерес представляет неонатальный сахарный диабет (НСД) — очень редкое клинически полиморфное заболевание.

НСД встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных. Выделяют две основные формы, характеризующиеся главным образом клиническими различиями по продолжительности инсулинозависимости после манифестации: транзиторный НСД (ТНСД) и перманентный НСД (ПНСД) [1]. Согласно данным Aguillar-Braun, ~57% случаев приходится на ТНСД, когда изначально требуется инсулинотерапия, но менее чем через 18 месяцев заболевание проходит и возвращается вновь через несколько лет [2].

При всей своей редкости НСД оказался удивительно гетерогенным заболеванием. К настоящему времени выявлено порядка десяти локусов, мутации в которых ведут к развитию неонатального сахарного диабета. Стоу с соавт. (2008) провели генетическое исследование 77 пациентов с сахарным диабетом в возрасте до 1 года. Из них у 32 детей НСД был диагностирован в возрасте до 6 месяцев, у 45 детей — в возрасте 6–12 месяцев. Проводилось секвенирование генов *KCNJ11*, *INS* и *ABCC8*. Мутации были обнаружены у 63% пациентов в возрасте до 6 месяцев, из них у 50% — в гене *KCNJ11*, у 13% — в гене *INS*, у остальных мутации не найдены. Интересно, что в группе пациентов старше 6 месяцев мутации в гене *KCNJ11* найдены не были, мутации в гене *INS* найдены у 6,5% пациентов [3]. В исследовании Babenko с соавт. (2006), проведенном у 34 пациентов с НСД, в гене *ABCC8*, кодирующем *SUR1* (сульфонилмочевинный рецептор), мутации были выявлены у семи пациентов [4].

Наиболее клинически значимыми среди известных генов являются мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, отвечающих за активность АТФ-зависимых калиевых каналов.

АТФ-зависимые калиевые каналы играют центральную роль в глюкозо-стимулированной секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы: секреция инсулина инициируется закрытием каналов и ингибируется их открытием (рис. 1). Калиевые каналы состоят из четырех субъединиц *SUR1* и четырех субъединиц *Kir6.2* сульфонилмочевинных рецепторов. При поступлении глюкозы в β -клетку с помощью *GLUT-2* глюкозного транспортера она метаболизируется, что приводит к накоплению АТФ. Последний, в свою очередь, ингибирует АТФ-зависимые калиевые каналы, приводя к их закрытию. Закрытие каналов ведет к деполяризации клеточной мембраны. Этот процесс вызывает изменение потенциалов кальциевых каналов, приводя к увеличению концентрации ионов Ca^{++} внутри клетки. Повышение концентрации ионов кальция является пусковым механизмом для выхода инсулина из клетки. При активирующей мутации в гене калиевые каналы остаются открытыми, несмотря на поступление глюкозы в клетку, вследствие

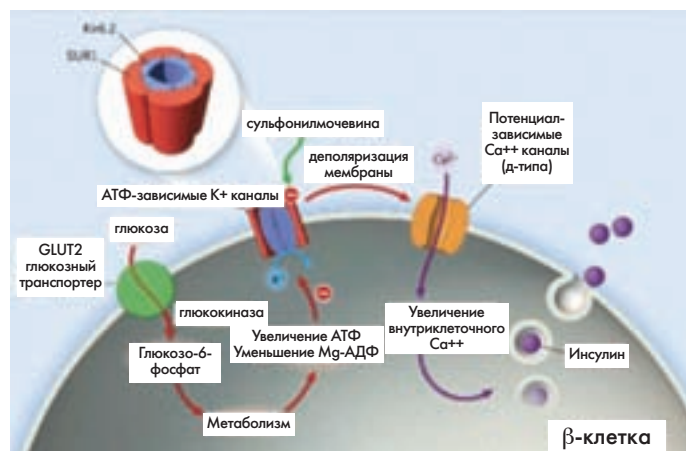


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая роль АТФ-зависимых калиевых каналов в секреции инсулина

чего не происходит достаточной стимуляции выхода инсулина в кровоток в ответ на гипергликемию.

В работе Hattersley A. с соавт. было доказано, что активирующая мутация в гене, кодирующем субъединицу *Kir6.2* АТФ-зависимых каналов β -клеток, вызывает развитие НСД [5]. Данные мутации были выявлены у 10 из 29 пробандов, наиболее частыми оказались замены глутамин на аргинин в 52 положении, валина — на глицин в 59 положении, аргинина — на гистидин в 201 положении и изолейцина — на лейцин в 296 положении.

При этом следует заметить, что у ряда детей, у которых были найдены мутации в гене *KCNJ11*, НСД сопровождался выраженной неврологической симптоматикой: задержкой умственного развития, эпилепсией, мышечной слабостью в связи с экспрессией данного гена в ЦНС и мышечной ткани. В последствии этот симптомокомплекс был назван DEND-синдромом (Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes). Slingerland A.S. с соавт. (2006) также был описан больной НСД и DEND-синдромом с мутацией *V59M* в гене *KCNJ11* [6].

В дальнейшем в ряде работ была продемонстрирована эффективность лечения НСД с активирующими мутациями в гене *KCNJ11* с помощью сульфонилмочевинных препаратов [7, 8].

До недавнего времени терапия инсулином была единственным методом лечения НСД и представляла в большинстве случаев значительные трудности в связи с малым возрастом ребенка. Использовались различные схемы инсулинотерапии: традиционная, интенсифицированная, применение только пролонгированного инсулина. Потребность в инсулине у каждого ребенка индивидуальна и может варьировать от 0,1 Ед/сут. до 1,0 Ед/кг/сут. и более. В некоторых центрах использовали непрерывное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновых помп [9].

Обнаруженные мутации в гене *KCNJ11* открыли большие перспективы в совершенствовании терапии НСД с применением препаратов сульфонилмочевины. Данная терапия оказалась успешной у 90% больных с мутациями в данном гене, причем независимо от длительности инсулинотерапии, в том числе и через много лет после манифестации НСД. Paskova (2006) описала два случая ПНСД, связанного с мутациями в гене *KCNJ11* [7]. У одного из больных была выявлена наиболее часто встречающаяся мутация *R201H* в *KCNJ11*. Сахарный диабет был диагностирован в возрасте 6 недель (уровень С-пептида составлял 0,25 пмоль/л). Лечение ребенка инсулином продолжалось в течение 10 лет. У второго больного была выявлена новая мутация в гене *KCNJ11* — *H46Y/N*. Диагноз диабета установлен в возрасте 4 месяцев (С-пептид — 0,21 пмоль/л). У данного больного, помимо диабета, также отмечались билатеральный блефароптоз, задержка умственного развития и резкая мышечная слабость. Лечение инсулином проводилось в течение 12 лет. В 2005 г. инсулинотерапия у обоих пациентов была заменена на препараты сульфонилмочевины. Сразу после изменения терапии уровень С-пептида начал увеличиваться (у первого больного с 0,5 пмоль/л до 1350 пмоль/л, у второго — с 11,5 пмоль/л до 800 пмоль/л). Спустя полгода лечения препаратами сульфонилмочевины, было отмечено значительное улучшение гликемического контроля (HbA_{1c} снизился с 8,1% до 4,7% у одного пациента, и с 9,6% до 4,5% — у другого). Исходя из данных, полученных в аналогичных исследованиях [10–12], был сделан вывод, что монотерапия препаратами сульфонилмочевины больных ПНСД, развившемся вследствие мутаций в гене *KCNJ11*, более эффективна, нежели инсулинотерапия.

Интересно, что у пациентов с НСД в сочетании с синдромом DEND, имеющих мутации *V59M*, *R201C* в гене *KCNJ11*, назначение препаратов сульфонилмочевины приводило к улучшению неврологической симптоматики. Hattersley A. с соавт. продемонстрировали четыре клинических случая DEND-син-

дрома у детей первых лет жизни, перевод которых с инсулина на препараты сульфонилмочевины привел к значительному улучшению интеллектуального и моторного развития [13]. Эти препараты могут проникать через гематоэнцефалический барьер, связываясь с АТФ-зависимыми K^+ каналами мозговой ткани, улучшая когнитивные и двигательные функции.

Собственные данные

Нами обследовано 18 детей с НСД в возрасте от 1 месяца до 9 лет, из них с ТНСД два пациента, с ПНСД на данный момент десять пациентов, у шести форма СД не дифференцирована. Молекулярно-генетическое исследование в гене *KCNJ11*, связанное с субъединицей *Kir6.2*, выполнено у 14 пациентов; исследование субъединицы *SUR1* в настоящее время продолжается. У одного пациента обнаружена частая мутация *Arg201His*, у второго пациента — новая, ранее не описанная мутация *Ile284Phe* — в гетерозиготном состоянии. В обоих случаях была предпринята успешная попытка перевода пациентов с инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевины.

Клинический случай 1.

Девочка В.А. от матери 47 лет и отца 50 лет. Родители здоровы. Данная беременность — 15-я, протекала без патологии. Роды пятые, на 38 неделе путем кесарева сечения из-за возраста матери. Вес девочки при рождении 2460 г, рост 48 см. От первого брака имеется три девочки 21, 16 и 14 лет (у последней выявлена НТГ с 13 лет), от данного второго брака предыдущий ребенок (девочка) умер в возрасте 3-х дней, родившись в крайне тяжелом состоянии, диагноз не был верифицирован (с рождения на ИВЛ). Другие случаи НТГ, СД в семье не выявлены.

НСД установлен в возрасте 10 дней, когда в тяжелом состоянии девочка была доставлена в отделение реанимации детской инфекционной клинической больницы №6 г. Москвы в состоянии диабетического кетоацидоза (ДКА). Из ДКА выведена путем инфузии глюкозо-солевых растворов и внутривенной инсулинотерапии. Дальнейшее обследование и подбор терапии проводился в МДКБ. Компенсация достигнута на базис-болюсной терапии Актрапид+Протафан в дозе до 2 Ед/кг веса в сутки. В возрасте 3 месяцев — повторная госпитализация с подозрением на геморрагический васкулит.

При поступлении вес — 5750 г (+3290 г с рождения), при выписке — 5900 г. Гликемия на смеси «Нутрилон» крайне лабильна — от 5,6 до 27 ммоль/л в течение суток, кетонемия от 0,2 ммоль/л — до отр. HbA_{1c} — 8,3%. При проведении ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность в виде редких изолированных и сгруппированных комплексов «острая-медленная волна» в височно-затылочных областях билатерально, без четкой латерализации. При фотостимуляции — умеренное нарастание представленных элементов форменных патеров.

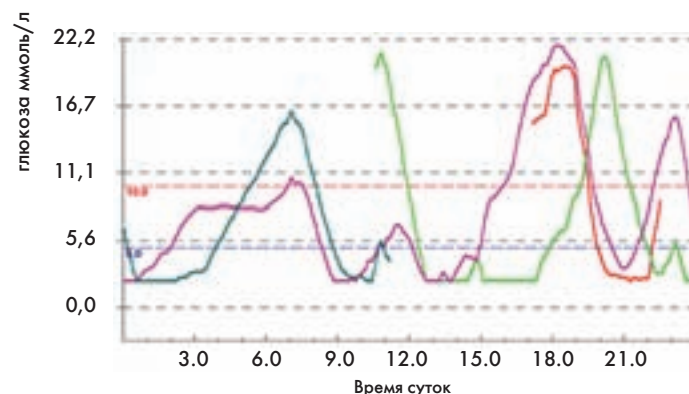


Рис. 2. Результаты CGMS у пациентки В.А. с НСД в возрасте 3 месяцев на инсулинотерапии в болюс-базисном режиме Актрапид+Протафан

Ребенок был осмотрен неврологом: отмечены пароксизмальные состояния в виде кратковременных тонических напряжений в руках, клонические подергивания мимических мышц лица. Диагноз: «симптоматическая эпилепсия». Синдром двигательных нарушений. Назначен сироп Депакин, 10 мг/кг/массы тела в сутки с последующей коррекцией дозы. Высыпания на коже были верифицированы как аллергическая реакция неясной этиологии, диагноз «геморрагический васкулит» не подтвержден. При проведении мониторинга гликемии с помощью CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) — гликемия 2,2 – 22,2 ммоль/л (рис. 2). После коррекции дозы инсулина гликемия 5,5 – 13,8 ммоль/л в течение суток на болюс-базисной схеме Актрапид+Протафан до 2,5 Ед/кг веса.

При госпитализации в возрасте 6 месяцев для контрольного неврологического обследования и коррекции терапии: вес 8300 г (+5840 г с рождения), длина тела 65,5 см (+17,5 с рождения), гликемия от 8,2 до 19,8 ммоль/л в течение суток, кетонемия 0,2 ммоль/л — отр. HbA_{1c} 7,6%. На контрольном ЭЭГ: эпилептиформная активность в виде многочисленных комплексов «острая-медленная волна» в правой теменно-височной области часто с распространением в виде латерализованных и диффузных разрядов. Периодическое нерегулярное замедление в теменно-височных областях с преобладанием справа. При ФС фотосенситивности не выявлено. Осмотр невролога: ребенок с микроцефалией, большой родничок закрыт. Во время осмотра был однократно приступ разведения рук по типу Моро. Грубая задержка моторного развития. Опоры на ножки нет. Получает Конвулекс. Рентгенография черепа: на рентгенограммах костей свода черепа форма головы микроцефалическая, швы плотно сомкнуты. Турецкое седло обычной конфигурации, все элементы его сохранены.

Была проведена коррекция дозы Конвулекса с постепенным увеличением до 11 капель четыре раза в сутки. Гликемия при выписке 5,6 до 14,1 ммоль/л в течение суток. Инсулинотерапия Актрапид+Протафан на болюс-базисной схеме до 1,5 Ед/кг веса.

При молекулярно-генетическом исследовании в гене *KCNJ11*, ответственном за субединицу *Kir6.2*, обнаружена мутация *Arg201His* в гетерозиготном состоянии. В семимесячном возрасте ребенок переведен на лечение препаратом сульфонилмочевины — Манинил, 1,75 мг по 1/2 таблетки в три приема перед едой — 0,3 мг/кг массы тела. В течение одной недели терапии Манинилом инсулин был отменен, достигнута клиничко-метаболическая компенсация СД в параметрах, недоступных при инсулинотерапии: 7,2–11,3 ммоль/л в течение суток. CGMS — показатели гликемии на Маниниле от 2,2 до 13,0 ммоль/л (рис. 3). При коррекции дозы Манинила достигнута гликемия 5,4–7,5 ммоль/л.

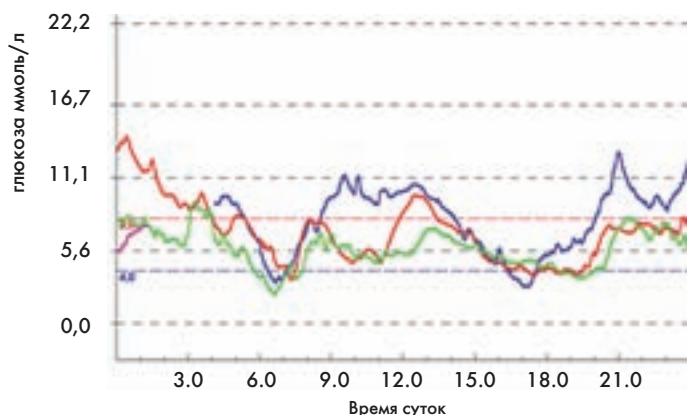


Рис. 3. Результаты CGMS у пациентки В.А. с НСД в возрасте 6 месяцев на препарате сульфонилмочевины — Маниниле 2,6 мг/сутки (0,3 мг/кг) три раза в день перед приемами пищи

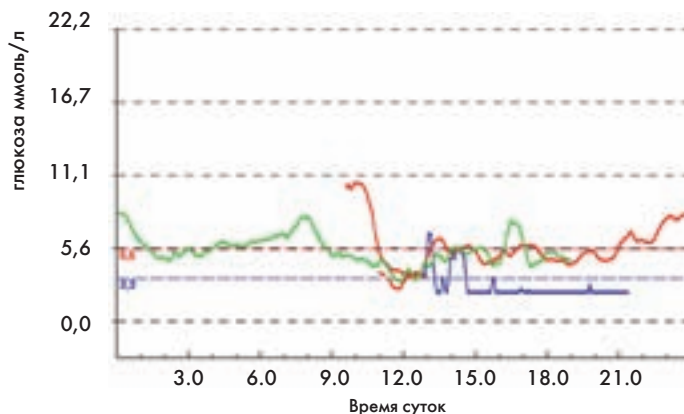


Рис. 4. Результаты CGMS у пациентки В.А. с НСД в возрасте 11 месяцев на диабетической диете и препарате сульфонилмочевины — Маниниле 2,2 мг/сутки (0,2 мг/кг) четыре раза в день перед приемами пищи.

При госпитализации в 11 месяцев вес: 8050 г, рост: 71 см, SDS роста — 0,75, ИМТ: 16,1, окружность головы — 38,5 см. Гликемия: от 4,1 до 7,5 ммоль/л в течение суток на фоне приема Манинила 2,2 мг/сутки — в четыре приема перед едой (0,2 мг/кг веса). CGMS — показатели гликемии на Маниниле соответствуют нормогликемии (рис. 4).

В 11 месяцев HbA_{1c} — 5,0%. Неврологический статус — без патологии. По ЭЭГ региональных изменений и эпилептиформных паттернов не выявлено. Получает противосудорожную терапию с хорошим эффектом. Сохраняется микроцефалия.

Далее при осмотрах каждые шесть месяцев до 2 лет HbA_{1c} в динамике 5–5,5%, доза Манинила была снижена до 1,3 мг в сутки в три приема (0,1 мг/кг массы тела в сутки). Неврологический статус и психомоторное развитие — с выраженной положительной динамикой. Судорог и их эквивалентов не было.

Клинический случай 2.

Девочка А.М. 10 лет (рис. 5). Из анамнеза известно, что отец и дядя по отцовской линии больны сахарным диабетом 2 типа. Ребенок от третьей беременности, протекавшей без осложнений. Роды срочные физиологические, при рождении вес 3000 г, рост 52 см.



Рис. 5. Пациентка А.М., 10 лет

В возрасте 4 месяцев появилось шелушение в области ягодиц. При обследовании была выявлена гликемия 11,0 ммоль/л. Ребенок был госпитализирован в эндокринологическое отделение, назначена терапия инсулином Актрапид три раза в сутки, доза неизвестна. Контроль гликемии проводился раз в неделю. Инсулинотерапия продолжалась четыре месяца до восьмимесячного возраста с тенденцией к снижению гликемии и дозы инсулина, после чего, в связи с постоянными гипогликемиями, инсулин был полностью отменен. При контрольном определении сахара в крови (раз в три месяца в течение года) показатели находились в пределах нормы. В возрасте 6 лет после вскрытия абсцедирующего ячменя верхнего века зафиксирован повышенный уровень гликемии — 9,6 ммоль/л, ацетон и сахар в моче. Был установлен диагноз: «СД1, впервые выявленный», ребенок направлен на обследование в РДКБ по месту жительства, где диагноз СД1 был подтвержден, хотя антитела к GAD, IAA, ICA не обнаружены, С-пептид — 1,04 нг/мл (0,5–3,2). Назначена инсулинотерапия: Лантус 4 Ед/сут.

Впервые в Институте детской эндокринологии ЭНЦ обследована в возрасте 9 лет. Объективно: рост — 143,7 см (SDS + 1,97), HbA_{1c} — 7,9%, при проведении теста с пищевой нагрузкой уровень С-пептида: на 0 мин. — 0,96 нг/мл, на 30 мин. — 1,2 нг/мл, на 60 мин. — 1,8 нг/мл, на 90 мин. — 1,8 нг/мл, на 120 мин. — 1,4 нг/мл. При проведении генетического исследования в гене *KCNJ11* выявлена мутация *Ile284Phe* в гетерозиготном состоянии. При последующей госпитализации в 10-летнем возрасте HbA_{1c} — 8,1%, уровень гликемии — от 8,9 до 14,5 ммоль/л, доза инсулина — 10 Ед в сутки. Учитывая полученные результаты генетического исследования, ребенок был переведен на терапию препаратом сульфонилмочевины Манилом в дозе 5,25 мг/сут., по 1,75 мг три раза в день. После перевода отмечена стабилизация показателей гликемии в течение суток — от 5,1 до 8,7 ммоль/л.

Обсуждение

Установление мутаций в гене *KCNJ11* и связь данной мутации с эффективной терапией препаратами сульфонилмочевины при НСД поистине удивительна, поскольку впервые была показана возможность терапии наиболее тяжелой формы сахарного диабета — НСД пероральными препаратами с эффективностью, превосходящей эффективность инсулинотерапии.

В наших наблюдениях выявлен достаточно низкий процент мутаций в гене *KCNJ11* по сравнению с зарубежными данными. Возможно, подобное распределение характерно для русской по-

пуляции. Отсутствие исследований мутаций в субъединице *SUR1* и небольшой объем группы не позволяет пока сделать более определенные выводы.

Первый случай успешного перевода ребенка с НСД, имеющего мутации в гене *KCNJ11*, на препарат сульфонилмочевины в нашей стране был произведен О.А. Малиевским [14]. Мы представили два наблюдения случаев НСД, когда успешный перевод был осуществлен в возрасте 4 месяцев и 10 лет соответственно. При этом в первом случае перевод был осуществлен у ребенка с ПНСД с тяжелым лабильным течением, большой потребностью в инсулине и DEND-синдромом, с положительной динамикой в отношении как гликемического профиля, так и неврологической симптоматики. Во втором случае имел место ТНСД с повторной манифестацией в возрасте 6 лет, мягким течением с небольшой потребностью в инсулине. Однако перевод на терапию сульфонилмочевинными препаратами был произведен спустя десять лет от первой манифестации заболевания.

Заключение

Все пациенты с манифестацией сахарного диабета в возрасте до 6 месяцев нуждаются в молекулярно-генетическом исследовании генов *KCNJ11*, *ABCC8*, независимо от настоящего возраста.

В случае обнаружения мутации в данных генах необходима попытка перевода на препараты сульфонилмочевины как один из наиболее эффективных методов лечения.

Благодарности:

Мордвинова И.В. Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Лавина Н.Н. Владивостокский Государственный медицинский университет

Шапкина Л.А. Владивостокский Государственный медицинский университет

Малиевский О.А. Башкирский Государственный медицинский университет

Казарина И.И. Волгоградская областная детская клиническая больница

Апеллесова Н.В. Детская городская поликлиника №1, г. Хабаровск

Домрачева Э.Г. Детская городская клиническая больница №1, г. Челябинск

Ивахненко В.Н. Детская областная больница, г. Орел

Туз В.В. Детская клиническая больница №3, г. Ярославль.

Литература

- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: Универсум Паблишинг. — 2002. — 391 с.
- Aguilar-Brayn L., Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus // *Endocrine Review*. 2008, 29(3): P. 265–291.
- Stoy J., Atma S., Greeley W. et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: an United States experience // *Pediatric Diabetes*. 2008. Vol. 9, Issue 5, P. 450–459.
- Babenko A.P. et al. Activating Mutations in the *ABCC8* Gene in Neonatal Diabetes Mellitus // *NEJM*. 2006. Vol. 355: P. 456–466.
- Hattersley A.T. et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *NEJM* 2004, Vol. 350: P. 1838–1849.
- Slingerland A.S., Hurkx W., Noordam K., Flanagan S.E., Jukema J.W., Meijers L.C. et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M mutation // *Diabet. Med.* 2008; 25: P. 277–281.
- Paskova M. Sulfonylurea instead of insulin in PNDM patients with activating mutation in the gene *KCNJ11* encoding the Kir6.2 subunit led to significant improvement of DM compensation // *Pediatric Diabetes*. 2006. Vol. 7, P. 34.
- Hattersley A., Bruning J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K. ISPAD. Clinical Practice Consensus Guidelines. 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children // *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: P. 352–360.
- Hattersley A., Bruning J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children // *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: P. 352–360.
- Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R., Malecki M.T., Flanagan S.E., Larkin B. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: P. 467–477.
- Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: P. 5504–5507.
- Rafiq M., Flanagan S.E., Patch A.M., Shields B.M., Ellard S., Hattersley A.T. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations // *Diabetes Care*, 2008; 31: P. 204–209.

13. Hattersley A.T. et al. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations // NEJM. 2006. Vol. 355: P. 467–477.

14. Малиевский О.А., Нурмухамедова Д.С., Башарова Р.В. Опыт лечения неонатального сахарного диабета, обусловленного му-

тацией гена KCNJ11, кодирующего субъединицу Kir6.2, препаратами сульфонилмочевины // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации Национального проекта «Здоровье». – 2008 – с. 73.

Емельянов Андрей Олегович

к.м.н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: endiab@mail.ru

Петряйкина Елена Ефимовна

к.м.н., заведующая отделением эндокринологии
Морозовской детской городской клинической больницы Департамента Здравоохранения, Москва

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, заведующая отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Захарова Екатерина Юрьевна

к.б.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ
Медико-генетического научного центра РАМН, Москва

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва