

12. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липопротеиды, дислипидопротеидемия и атеросклероз. — Л.: Медицина, 1984. — 223 с.
13. Возможность получения животных — продуцентов биологически активных препаратов путем микроинъекции клонированных генов в яйцеклетки / Б. Л. Вайсман, Т. В. Камелинская, Г. В. Городецкий, А. П. Дыбан // Антибиотики и химиотерапия. — 1988. — 33, № 2. — С. 154—158.
14. Karathanasis S. Apolipoprotein multigene family: Tandem-organization of human apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV genes // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — 82, N 16. — P. 6374—6378.

НИИ эксперим. медицины АМН СССР, Ленинград

Получено 23.06.89

УДК 616.379—008.64—001

Т. В. Игнатьева, Г. Ф. Голинский

МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ДИАБЕТА НА ТРАНСГЕННЫХ КРЫСАХ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГЕН ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Разработана методика переноса в геном крыс чужеродных клонированных генов. Получены трансгенные крысы, в геном которых интегрирован ген гормона роста человека под контролем промотора гена тирозинаминотрансферазы (ТАТ) крысы, и также кДНК-копия гена гормона роста человека под контролем промотора гена металлопротеина I мыши.

У трансгенных крыс зарегистрирована экспрессия чужеродного гена, причем уровень гормона роста в крови достигал 80 нг/мл, т. е. на порядок превышал контрольный уровень. У животных отмечались также изменения роста. Одна группа их росла быстрее, другая — медленнее контрольных.

Из-за экспрессии гена гормона роста человека у трансгенных крыс нарушалась функция островкового аппарата поджелудочной железы: снижалась толерантность к глюкозе и происходило нарушение строения островков (дегрануляция β -клеток, дегенерация и замещение островковой ткани соединительной). Изменения островкового аппарата сохранялись в трех поколениях животных.

Трансгенные крысы с экспрессирующим геном гормона роста человека являются новой биологической моделью, пригодной для изучения механизмов и разработки методов профилактики и лечения некоторых форм диабета.

Введение. У женщин, страдающих диабетом (одним из наиболее широко распространенных заболеваний человека), частота врожденных аномалий достигает 8%, что в три раза выше общепопуляционного уровня [1, 2]. Строгий контроль и лечение беременных женщин, страдающих этой патологией, приводят к значительному снижению количества мертворожденных, неонатальной болезненности и смертности. Однако частота неонатальных нарушений развития плода при диабете остается высокой, а у потомства таких матерей наблюдается пониженные веса при рождении, задержка роста и болезненность [3, 4]. Патогенетический механизм этих отклонений остается неясным. Для того чтобы пролить свет на эти проблемы, необходимо, по мнению ряда авторов [3—5], изучение фундаментальных аспектов репродуктивной функции млекопитающих.

В связи с тем, что исследование многих вопросов затруднено при беременности у человека, для этих целей используют опытных животных. Известно несколько экспериментальных моделей диабета: аллоксановая [6], стрептозотоциновая [7], панкреатектомическая [8] и некоторые другие. Однако в настоящее время не существует одной идеальной модели для изучения беременности, осложненной диабетом. Поэтому поиск оптимального варианта для решения того или иного вопроса остается актуальным.

Сформировавшееся в последние годы новое направление — генная инженерия млекопитающих — позволяет вплотную подойти к выяснению некоторых теоретических проблем биологии и медицины и имеет

большое практическое значение. Создание чистых, клонированных генотипов в неограниченных количествах неизбежно приводит к мысли о генетическом лечении наследственных заболеваний [9]. К сожалению, это дело будущего.

Цель данной работы — оценить возможность моделирования диабета на крысах, в геном которых интродуцирован ген гормона роста человека.

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах питомника «Рапполово». Для получения датированной беременности самок на стадии проэструса подсаживали на ночь к самцам. Утром определяли беременность по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. В середине дня беременных крыс забивали дислокацией шейных позвонков, из яйцеводов вымывали зародышей средой ПТ_а, содержащей НЕРЕС. Перед инъекциями зиготы инкубировали в среде ПТ_а, содержащей цитохалазин В (5 мкг на 1 мл среды) в течение 40 мин. Для инъекций использовали зародыши на стадии средних пронуклеусов. В мужской пронуклеус зиготы вводили 1 пл раствора плазмиды, содержащей 1500—2000 копий природного гена гормона роста человека под контролем промотора гена ТАТ крысы или его кДНК-копию под контролем гена металлотионина I мыши. Плазмиды сконструированы в лаборатории геной инженерии Ин-та общ. генетики им. Н. И. Вавилова С. И. Городецким (Москва). Техника приготовления микроинструментов и введения плазмиды описана ранее [10, 11]. После инъекций зародыши культивировали в течение 24 ч в среде М₃. Состав сред ПТ_а и М₃ приведен в работе [12]. Зародышей, достигших 2-клеточной стадии, трансплантировали в яйцеводы ложнобеременных самок-реципиентов. Последние получали, подсаживая на ночь самок на стадии проэструса к вазэктомированным самцам. О ложной беременности судили по наличию вагинальных пробок. Самки рожали (потомство F₀). Определение толерантности к глюкозе у самцов F₀ проводили в возрасте 6 месяцев по методу [13]. Животных с пониженной толерантностью к глюкозе обследовали на наличие чужеродного гена методом блот-гибридизации по Саузерну. Радиоиммунологическим методом определяли экспрессию гена гормона роста в крови этих животных. Молекулярно-биологический анализ ДНК, а также радиоиммунологический анализ крови проводили в лаборатории геной инженерии Ин-та общ. генетики им. Н. И. Вавилова и в отделе молекуляр. биологии НИИЭМ АМН СССР (Ленинград). Поколение F₁ получено скрещиванием трансгенных самцов F₀ с интактными самками, а поколение F₂ — трансгенного самца F₁ с трансгенной самкой F₁ (группа 1) и трансгенного самца F₁ с интактными самками (группа 2). Как и в поколении F₀, среди потомков F₁ и F₂ было проведено аналогичное обследование.

Всех трансгенных животных взвешивали в течение 4 месяцев со дня рождения, начиная с 25-дневного возраста. Крыс всех трех поколений забивали в возрасте 8 месяцев, 1 и 1,5 года.

Достоверность различий во всех экспериментах определяли методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Поджелудочную железу фиксировали в жидкости Буэна для приготовления гистологических препаратов, которые окрашивали азаном по Гайденштайну, а также использовали для иммуногистохимического анализа (выявление инсулина, глюкагона, соматостатина и других гормонов островков). Иммуногистохимические исследования трансгенных крыс проводил В. К. Казаков. Результаты этой части работы будут освещены в специальном сообщении.

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1, около 91 % зародышей после инъекций рекомбинантных плазмид, содержащих природный ген гормона роста человека и его кДНК-копию, в течение 24 ч культивирования продолжали нормально развиваться и достигали 2-клеточной стадии. Эта цифра практически не отличается от контрольной. В качестве контроля служила группа зародышей, в мужской пронуклеус которых вводили по 1 пл безбелковой среды ПТ_б, используемой в нашем эксперименте для разведения исходного раствора плазмиды.

Количество родившихся крысят в опыте было существенно меньше такового трансплантированных зародышей. Так, из 121 зародыша после инъекции плазмиды, содержащей природный ген гормона роста че-

ловека, и трансплантации самкам-реципиентам родилось лишь 42 крысенка (34,7%), а из 192 зародышей после инъекции кДНК-копии гена гормона роста человека — 92 крысенка (47,9%). Такая частота рождения практически не отличалась от контроля (46,4%), т. е. от той группы зародышей, которым инъецировали культуральную среду НТ₆.

Что касается постнатальной смертности родившихся крысят, то существенное отличие от контроля (45,2 против 5,2%) наблюдалось

Таблица 1

Выживаемость зародышей, частота рождения и постнатальной смертности крыс после инъекции рекомбинантных плазмид, содержащих ген гормона роста человека

Survival of embryos, birth and death rates in rats after the pronuclear injection of recombinant DNA with human growth hormone gene

Рекомбинантная плаزمид	Количество инъецированных зародышей		Количество зародышей, выживших после 24 ч культивирования		Количество самок-реципиентов	Трансплантация				
	Всего	%	Количество самок-реципиентов	Количество трансплантационных зародышей		Количество родившихся крысят		Количество погибших в постнатальном периоде		
						Всего	%	Всего	%	
<i>pMT</i> -кДНК										
<i>hGH stop</i>										
<i>hGH</i>	218	205	94,0±1,6	19	14	192	92	47,9±3,6	8	8,7±2,9
<i>TAT-hGH</i>	165	146	88,5±2,5	10	7	121	42	34,7±4,3	19	45,2±7,7
Контроль	151	132	87,4±2,7	13	12	125	58	46,4±4,5	3	5,2±2,9

Таблица 2

Результаты обследования потомков крыс, родившихся после инъекции в зиготы рекомбинантных плазмид с геном гормона роста человека

The results of examination of rat offsprings born after the injection in zygotes of recombinant DNA with human growth hormone gene

Поклоение крыс	Рекомбинантная плазмид	Количество обследованных крыс	Количество крыс, имеющих пониженную толерантность к глюкозе		Количество крыс, с интегрировавшим геном гормона роста человека		Количество крыс, экспрессирующих гормон роста человека	
			Всего	%	Всего	%	Всего	%
F_0	<i>pMT</i> -кДНК <i>hGH stop</i> <i>hGH</i>	35	9	25,7	7	77,8	9	100
	<i>TAT-hGH</i>	5	Не обследовались	3	60	2	40	
F_1	<i>pMT</i> -кДНК <i>hGH stop</i> <i>hGH</i>	16	3	18,8	2	66,6	3	100
	<i>TAT-hGH</i>	26	5	19,2	5	100	5	100
F_2	<i>pMT</i> -кДНК <i>hGH stop</i> <i>hGH</i>	9	3	33,3	2	66,6	3	100
	группа 1	17	2	11,8	Не обследовались	Не обследовались	Не обследовались	
F_2	<i>TAT-hGH</i>	9	3	33,3	3	100	2	66,6
	группа 2	12	4	33,3	4	100	4	100

лишь у животных, родившихся после инъекции плазмиды, содержащей природный ген гормона роста человека ($p < 0,01$).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что около половины трансплантированных зародышей погибает в антенатальном периоде. Однако, поскольку такая же картина наблюдается и в контроле, то можно предположить, что это не связано с непосредственным действием того или иного интегрировавшегося гена на зародыш, а обусловлено самой процедурой микроинъекции. Что касается постна-

тальной смертности, то здесь можно предположить неблагоприятное действие интегрировавшегося чужеродного гена на рост и развитие крысенка. Кроме того, известно, что чужеродная ДНК при интеграции способна с вероятностью порядка 20 % повреждать те гены, в места локализации которых она попадает [14].

Как видно из табл. 2, при обследовании 35 самцов F_0 , родившихся после инъекции плазмиды, содержащей кДНК-копию гена гормона

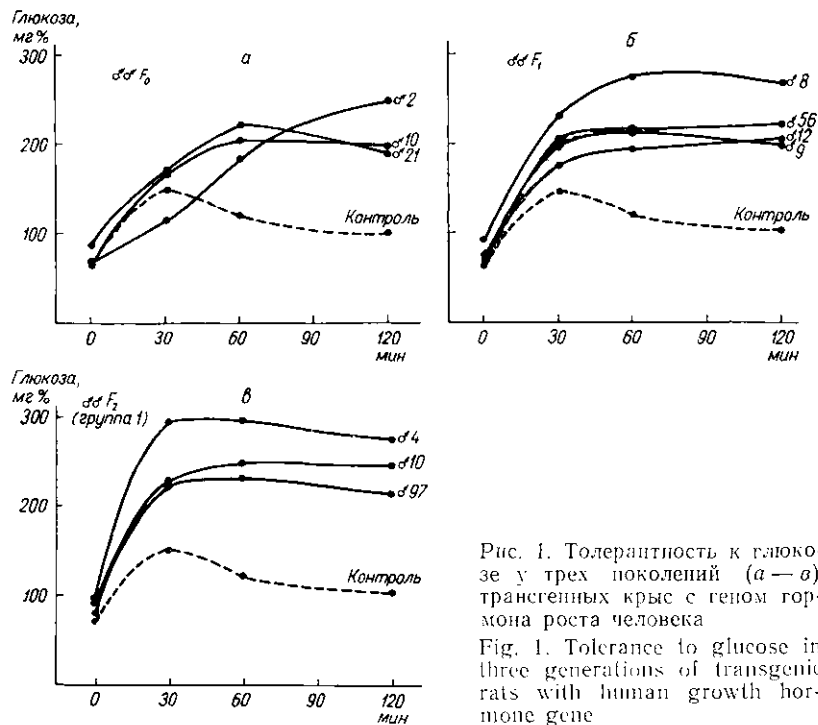


Рис. 1. Толерантность к глюкозе у трех поколений (а—в) трансгенных крыс с геном гормона роста человека

Fig. 1. Tolerance to glucose in three generations of transgenic rats with human growth hormone gene

роста человека, было выявлено 9 животных, имеющих пониженную толерантность к глюкозе (25,7 %). Как показал молекулярно-биологический анализ ДНК, выделенной из печени этих крыс, 7 из них имели в геноме чужеродный ген гормона роста человека и все 9 животных экспрессировали ген гормона роста, причем уровень гормона роста в крови в 4—5 раз превышал контрольный. Из 5 самцов, родившихся после инъекции плазмиды, содержащей природный ген гормона роста человека, у 3 происходила интеграция, у 2 — экспрессия гена гормона роста человека.

В поколении самцов F_1 пониженную толерантность к глюкозе имели около 19 % обследованных животных. Все эти животные экспрессировали ген гормона роста, причем уровень гормона в крови был на порядок выше контрольного.

Среди самцов группы 1 поколения F_2 около 33 % животных имели пониженную толерантность к глюкозе, а среди самцов группы 2—12—33 %. Следует отметить, что, как и в предыдущих поколениях, почти все эти животные (за исключением одного самца) экспрессировали ген гормона роста, и уровень этого гормона значительно превышал контрольный. Часть кривых толерантности к глюкозе представлена на рис. 1, а некоторые результаты молекулярно-биологического анализа — на рис. 2.

Таким образом, во всех трех поколениях трансгенные самцы, в геном которых интегрирован и у которых экспрессировался природный ген гормона роста человека и его кДНК-копия, имеют пониженную толерантность к глюкозе. Гистологический анализ поджелудочной железы трансгенных крыс (поколений F_0 , F_1 и F_2) выявил значительные

нарушения в строении островковой части железы. Так, у крыс всех трех поколений происходит постепенная дегрануляция β -клеток, дегенерация и замещение островковой ткани поджелудочной железы соединительной тканью, причем в возрасте 1,5 года наблюдается резкая атрофия островковой ткани.

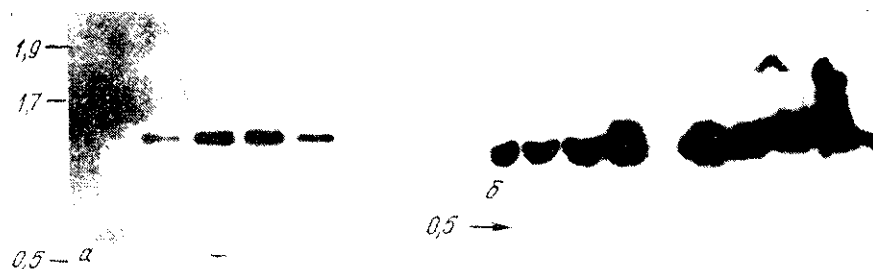


Рис. 2. Блот-гибридизация ДНК трансгенных крыс с геном гормона роста человека: а, б -- поколения F_0 и F_2 соответственно. Размеры фрагментов даны в т. п. о.
Fig. 2. Blot-hybridization of DNA of transgenic rats with human growth hormone gene: а, б -- generations F_0 and F_2 , respectively

Поскольку мы работали с геном гормона роста, было интересно выяснить, как влияет интеграция и экспрессия данного гена на ростовые показатели животных. Так, трансгенные самцы F_0 к 25-дневно-

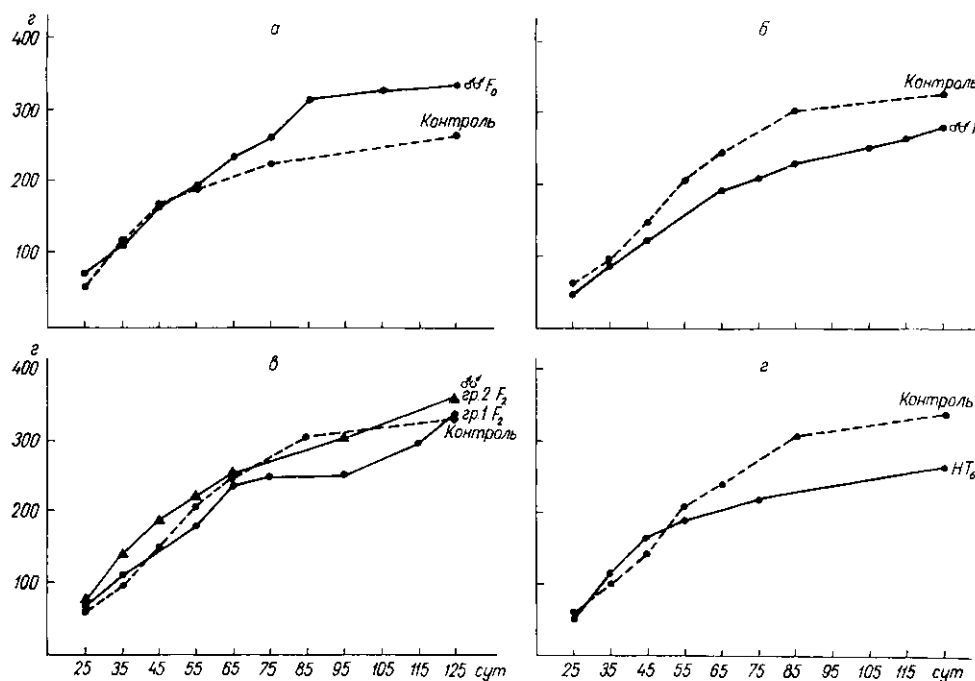


Рис. 3. Скорость роста трех поколений трансгенных крыс с геном гормона роста человека (см. текст)
Fig. 3. The rate of growth in three generations of transgenic rats with human growth hormone gene

му возрасту были значительно крупнее самцов контрольной группы того же возраста ($p < 0,001$). В качестве контроля использовали животных, родившихся после инъекций в мужской пронуклеус безбелковой среды НТ₆. Затем до 65-дневного возраста их масса не отличалась, а начиная с 75 дня — значительно опережала контрольный уровень ($p < 0,001$) (рис. 3, а).

Скорость роста трансгенных самцов F_1 сравнивали с ростом животных контрольной группы, родившихся при скрещивании самцов, полученных после инъекции безбелковой среды ИТ₆, с интактными самками (рис. 3, б). Анализ полученных данных показал, что в течение всего периода наблюдения опытные крысы по массе существенно отставали от крысят контрольной группы ($p < 0,01$). И, наконец, скорость роста трансгенных самцов групп 1 и 2 поколения F_2 практически не отличалась от роста контрольных крыс (рис. 3, в). Следует отметить, что самцы крыс, родившиеся после инъекции безбелковой среды ИТ₆ в поколении F_0 , значительно отстают по темпам роста от интактных животных (рис. 3, з) ($p < 0,001$). Подобная картина наводит на мысль о том, что весь комплекс процедур, связанных с инъекцией в зиготу, неблагоприятно отражается на постнатальном развитии родившегося животного, во всяком случае приводит к задержке его роста, что очевидно из полученных данных. Это подтверждается и тем, что у животных контрольных поколений F_1 и F_2 скорость роста не отличалась от таковой у самцов, родившихся после скрещивания интактных животных.



Рис. 4. Трансгенные крысы с геном гормона роста человека (поколение F_3)

Fig. 4. Transgenic rats (generation F_3) with human growth hormone gene

Среди опытных самцов F_0 , F_1 и F_2 имеется группа (около 30 %), скорость роста которой существенно ниже скорости роста основной массы опытных животных. Однако типичных карликов, характерных при рождении мышей с геном гормона роста человека [15], в поколениях F_0 , F_1 и F_2 мы не наблюдали. Здесь можно констатировать лишь тенденцию к замедлению роста у некоторых трансгенных крыс. Однако при скрещивании гомозиготных по интродуцированному гену самок и самцов поколения F_2 были получены следующие результаты: в одном случае самка оказалась стерильной, в другом — рожала 3 раза по 3 крысенка (остальные погибали еще на ранних постимплантационных стадиях развития). Интересно отметить, что уровень сахара в крови у этой самки почти в 2 раза превышал контрольный. Из 9 родившихся крысят лишь 3 дожили до 2-месячного возраста. Один из них был карликом. Его вес в 2-месячном возрасте составлял 44,7 г, тогда как его братья весили около 165 г (рис. 4). Все три крысенка погибли, не дожив до 3 месяцев.

Таким образом, получить гомозиготную линию диабетических трансгенных крыс не удалось. Однако в гетерозиготном состоянии трансгенные крысы с геном гормона роста человека живут до 1,5 лет, не требуя специальной диеты.

Интересно отметить, что уровень сахара в крови подавляющего большинства этих животных практически не отличается от контрольного (за исключением трех животных, где уровень сахара в крови в 2 раза превышал контрольный). Однако пониженная толерантность к сахарной нагрузке, а также гистологическое строение створковой части поджелудочной железы свидетельствуют о том, что мы имеем дело с животными-диабетиками. Более того, как показали наши исследования, диабет имеет место лишь у крыс, экспрессирующих ген гормона роста человека, т. е. именно уровень гормона роста в крови, во много раз превышающий контрольный, по-видимому, вызывает метаболические сдвиги в организме, приводя в конечном счете к развитию диабета. Механизм этого сложного процесса требует дальнейшего изучения.

У трансгенных самок были обнаружены сходные нарушения строе-

ния островковой части поджелудочной железы, а также пониженная толерантность к сахарной нагрузке. Так как определение толерантности к глюкозе у самок осложняется из-за гормональных сдвигов, обусловленных эстральным циклом, то анализ толерантности проводился на одной фазе цикла — диэструсе.

Таким образом, интродукция в геном гена гормона роста человека вызывает патологические нарушения в организме крыс, экспрессирующих гормон роста, сходные с диабетом человека. Данная модель интересна тем, что патологическое состояние передается по наследству, и скрещивание трансгенных самок и самок, гетерозиготных по интродуцированному гену, позволяет получить неограниченное число потомков, на которых можно изучать различные подходы для коррекции проявлений данного заболевания. Так как генная инженерия млекопитающих допускает вводить в геном довольно широкий спектр генов, то соответственно и количество моделей патологических состояний можно увеличить.

TRANSGENIC RATS EXPRESSING HUMAN GROWTH HORMONE GENE AS A MODEL OF SOME TYPES OF DIABETES

T. V. Ignatieva, G. F. Golinsky

Research Institute of Experimental Medicine,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Leningrad

Summary

The human growth hormone gene with promoter of rat tyrosine aminotransferase or promoter of mouse metallothionein 1 was used for producing transgenic rats. The method was developed to introduce these genes into the rat genome.

The expression of the human growth hormone genes was observed in transgenic rats. The level of the human growth hormone in blood was much higher/about 80 ng/ml/ than in the control rats. One group of transgenic rats grew quicker and the other — slower as compared to the control.

The tolerance to glucose decreased in the transgenic rats and the pancreatic islets experienced some degenerative changes. The transgenic rats with the human growth hormone gene can be used as a biological model of diabetes.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mills J. L.* Malformations in infants of diabetic mothers // *Teratology*.— 1982.— 25.— P. 385—394.
2. *Eriksson U. J., Karlsson M.-G., Styrd J.* Mechanisms of congenital malformations in diabetic pregnancy // *Biol. Neonate*.— 1987.— 51.— P. 113—118.
3. *Complications of pregnancy and fetal development* / P. M. Farrel, M. J. Engle, I. D. Frantz et al. // *Diabetes*.— 1982.— 31, N 1.— P. 89—94.
4. *Baird J. D., Aerts L.* Research priorities in diabetic pregnancy today: the role of animal models // *Biol. Neonate*.— 1987.— 51.— P. 119—127.
5. *Increased incidence of congenital malformations in the offspring of diabetic rats and their prevention by maternal insulin therapy* / U. J. Eriksson, E. Dahlström, K. S. Laifsson, C. Hellerström // *Diabetes*.— 1982.— 31, N 1.— P. 1—6.
6. *Dunn J. S., McLetchie N. G. B.* Experimental alloxan diabetes in rat // *Lancet*.— 1943.— 2.— P. 384—387.
7. *Rakieten N., Rakieten M. L., Nadkarni M. V.* Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NCS — 37917) // *Cancer Chemother. Rep.*— 1963.— 29, N 1.— P. 91—98.
8. *Conge G. L., Gouache P., Lagrange P. H.* Cell-mediated immune response in diabetic mice // *Nutr. Reports Int.*— 1982.— P. 443—450.
9. *Williams D. A., Orkin S. H.* Somatic gene therapy // *J. Clin. Invest.*— 77.— P. 1053—1056.
10. *Lin T. P.* Egg micromanipulation // *Meth. in mammalian embryology*.— San-Francisco, 1971.— P. 157—171.
11. *Вайсман Б. Л., Голинский Г. Ф.* Техника микроинъекции клонированных фрагментов ДНК (чужеродных генов) в ядро оплодотворенной яйцеклетки мышей // *Общ.*

- закономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии.— Л., 1985.— С. 108—113.
12. Секирина Г. Г. Техника культивирования доимплантационных зародышей мышей // Там же.— С. 114—123.
 13. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1968.— С. 146.
 14. Hammer R. E., Palmiter R. D., Brinster R. L. Partial correction of murine hereditary growth disorder by germ-line incorporation of a new gene // Nature.— 1984.— 311.— P. 65—67.
 15. Стимуляция и торможение роста мышей, несущих ген гормона роста человека / С. И. Городецкий, А. П. Дыбан, Б. Л. Вайсман и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— 102, № 9.— С. 339—342.

НИИ эксперим. медицины АМН СССР, Ленинград

Получено 13.06.89

УДК 616—056.7:616.153.922

Н. Б. Должанская, М. Ю. Манделъштам, Е. Л. Паткин, А. С. Кузнецов,
Ф. Л. Виханская, Р. И. Крутилина, В. С. Гайцхоки

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Исследовали экспрессию рецептора липопротеинов низкой плотности (рЛНП) человека в клетках линии L929 (фибробласты мыши), трансформированных рекомбинантной плазмидой rMSVL. Эта плазида включает полноразмерную кДНК рЛНП и гибридный промотор, состоящий из регуляторных последовательностей промотора ранних генов SV40 и энхансера вируса саркомы Молони, чувствительного к глюкокортикоидным гормонам. Методами dot-, блот-гибридизации РНК—кДНК и иммунофлюоресцентного анализа показано, что в трансформированных L-клетках происходит синтез рЛНП человека.

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — аутомно-доминантное заболевание человека, в основе которого лежит широкий спектр мутаций гена рЛНП [1]. Нарушение функции рЛНП приводит к нарушению катаболизма циркулирующих атерогенных ЛНП и возникновению в сосудистой стенке множественных отложений холестерина. Зревший рЛНП представляет собой гликопротеид, включающий 839 аминокислотных остатков [2], его мРНК имеет размер около 5,3 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.). В работах Рассела и др. [2] была проклонирована полноразмерная кДНК рЛНП, содержащая 5,1 т. п. н., что предопределило возможность ее использования для создания экспериментальных моделей генетической коррекции СГ. Наиболее значительные успехи в решении этой проблемы в последнее время были достигнуты при конструировании ретровирусных векторов, вызывающих эффективную экспрессию рЛНП в фибробластах и гепатоцитах рЛНП-дефицитных кроликов Ватанабэ [3, 4].

Одной из возможных моделей генной терапии СГ может быть создание и экспрессия в клеточных культурах таких генноинженерных конструкций, которые синтезируют рЛНП независимо от концентрации холестерина в клетке, среде или кровотоке и активируются ионами металлов, гормонами либо другими физиологическими факторами.

Стратегия генной терапии в настоящее время в подавляющем большинстве случаев определяется получением стабильных клеточных клонов, экспрессирующих нормальный прототип мутантного белка, и пересадкой их в организм-мишень. В этом смысле преимущество имеют клетки костного мозга и фибробласты [5], методы трансплантации которых освоены достаточно хорошо.

Нами была предпринята попытка разработки клеточной модели генетической коррекции СГ с помощью генноинженерных конструкций, специфически экспрессирующих функционально активный рЛНП в фибробластах млекопитающих.