

7. Scott H., Halter S. // Surgery. — 1996. — Vol. 96, N 6. — P. 1061–1066.  
 8. Shen W., Sturgeon C., Clark O. et al. // Surgery. — 2004. — Vol. 136. — P. 1129–1137.

9. Svab J., Navratil P. // Rozhl. Chir. — 1989. — Vol. 68, N 11. — P. 705–710.

Поступила 29.09.05

## ◆ ОБЗОРЫ

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2006

УДК 616.16-031:611.61]-02:616.379-008.64]-092

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

### РОЛЬ ДИСФУНКЦИЙ КЛУБОЧКОВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). В последние годы ДН заняла ведущую позицию среди причин терминальной почечной недостаточности в США и странах Европы. Современные методы лечения ДН, основанные на жестком контроле гликемии, артериального давления, дислипидемии и других факторов риска, способны существенно улучшить прогноз пациентов, однако не всегда предотвращают развитие и прогрессирование нефропатии. Это диктует необходимость дальнейшей расшифровки патогенеза ДН и разработки новых подходов к ее лечению. В последние годы в центре внимания многих исследовательских групп оказалась роль дисфункций клубочковых клеток — эндотелиальных, эпителиальных и мезангиальных в патогенезе диабетического поражения почек. Значение дисфункции эндотелия нашло отражение в ряде недавних обзоров [18, 21, 64]. В данной статье мы обобщили данные о роли изменений подоцитов и мезангиальных клеток в развитии ДН.

#### 1. Дисфункция подоцитов в патогенезе ДН

Подоциты — крупные эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы клубочка, покрывающие наружную поверхность капиллярных петель. Подоциты имеют большие отростки, от которых почти перпендикулярно отходят малые отростки ("ножки" или педикулы), тесно переплетающиеся между собой. Отростки подоцитов содержат набор сократительных белков: актин, миозин,  $\alpha$ -актинин, винкулин и талин, которые связаны с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) посредством  $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегриновых комплексов. Между малыми отростками имеются фибриллярные соединения, формирующие щелевую диафрагму — систему пор фильтрации. Наряду с эндотелиоцитами и ГБМ подоциты формируют почечный фильтр и играют важную роль в обеспечении его селективной проницаемости. Не менее важна синтетическая функция этих клеток: большинство компонентов ГБМ (коллаген IV типа, ламинин, энтактин, агрин и перлекан) син-

тезируются подоцитами. Кроме того, подоциты вырабатывают расщепляющие ГБМ ферменты — металлопротеиназы [54].

Повреждение подоцитов при разных формах гломерулопатий ведет к функциональной несостоятельности почечного фильтра. Первичная дисфункция этих клеток наблюдается при наследственных формах фокально-сегментарного гломерулосклероза, вторичная — при разных поражениях почек, протекающих с протеинурией [54]. В последние годы появились новые данные о роли изменений числа и функции подоцитов в патогенезе ДН.

В ряде работ отмечено снижение числа подоцитов в клубочках при СД. Это зафиксировано в экспериментах на животных [24], а также у больных СД 1-го [65] и 2-го [14, 51, 73] типов. Количество подоцитов, отнесенное к объему клубочков, снижается даже при нормальном абсолютном числе этих клеток [72]. Причины снижения числа подоцитов не совсем ясны. Будучи высокоспециализированными клетками, подоциты, подобно нейронам, почти не способны к пролиферации [32]. Лишь при некоторых заболеваниях почек, например при ВИЧ-ассоциированной нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе, можно наблюдать пролиферативную реакцию этих клеток [54]. Гораздо чаще на действие патологических факторов подоциты отвечают внутриклеточной регенерацией, гипертрофией или активацией апоптоза. Роль последнего в изменении числа подоцитов при ДН неясна.

Одним из механизмов снижения числа подоцитов является отрыв этих клеток от ГБМ. Установлено, что у части больных СД с микро- и макроальбуминурией (но не у здоровых лиц!) подоциты обнаруживаются в осадке мочи [44]. Выделенные из мочи крыс с экспериментальным СД подоциты способны к культивированию и даже пролиферации *ex vivo* [55]. Следовательно, речь идет об экскреции вполне жизнеспособных клеток, что согласуется с гипотезой "отрыва". Вероятно, причина нарушенной фиксации подоцитов кроется в уменьшении количества  $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегриновых комплексов на их плазматической мембране.  $\alpha 3$ - $\beta 1$ -Интег-

рин чрезвычайно важен для обеспечения связи подоцитов и ГБМ. Между тем в условиях высокой концентрации глюкозы его синтез снижается, что показано в экспериментах *in vitro*, у крыс с экспериментальным диабетом и у пациентов с ДН [9, 58].

Дефицит подоцитов в клубочках может влиять на выраженность и быстроту развития нефропатии. У больных СД 1-го типа с протеинурией [72] и у больных СД 2-го типа [51, 73] обнаружена обратная зависимость между альбуминурией и числом подоцитов. Снижение количества подоцитов оказалось неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с прогрессированием ДН у индейцев Пима [40]. Роль сокращения числа подоцитов в развитии склероза клубочков нуждается в уточнении. На модели экспериментального гломерулосклероза показано, что процесс склерозирования начинается в местах, свободных от подоцитов, а его выраженность зависит от уменьшения числа этих клеток [30].

Несмотря на увеличение объема клубочков, площадь ГБМ, покрытой подоцитами, на ранних стадиях ДН остается неизменной [72]. Сохранение соотношений между ГБМ и подоцитами обеспечивается гипертрофией последних [24]. Прогрессирование нефропатии сопровождается ростом участков ГБМ, не покрытых подоцитами. В самих подоцитах развиваются дегенеративные изменения, в числе которых вакуолизация и отек цитоплазмы, исчезновение внутриклеточных структур, расширение и частичное слияние малых отростков [24, 41, 51, 73]. Изменение малых отростков представляется особенно важным, поскольку оно препятствует фиксации подоцитов к ГБМ и нарушает функцию почечного фильтра. Неудивительно, что величина альбуминурии у больных СД зависит от выраженности изменений малых отростков подоцитов [14, 72].

В последние годы большое внимание привлекла роль изменений структуры и функции щелевой диафрагмы в развитии нарушений фильтрации и протеинурии. Важным шагом в этом направлении стало открытие белков щелевой диафрагмы, в частности нефрина, ZO-1, CD2-ассоциированного протеина и ряда других. Многие из этих белков играют важную роль в процессе ультрафильтрации. Наибольшее число работ посвящено нефрину. Генетический дефект его синтеза имеет место при врожденном нефротическом синдроме финского типа [28]. Этот синдром развивается в первые дни или недели жизни ребенка, проявляется массивной протеинурией и заканчивается смертью на первом году. Предполагают, что дефицит нефрина имеет значение для развития протеинурии и при ДН.

Снижение экспрессии нефрина обнаружено у животных с экспериментальным СД на протеинурической стадии нефропатии [6, 15, 29]. На ранних стадиях ДН синтез нефрина может повышаться [2, 19]. При этом обнаруживается его перераспределение с тенденцией к внутриклеточной локализации [2]. В ряде исследований зафиксировано уменьшение экспрессии нефрина у пациентов с ДН [5, 16, 17, 34, 67]. Оказалось, что количество нефрина об-

ратно коррелирует с протеинурией [34, 67]. А. Patarì и соавт. [52] обнаружили нефрин в моче у 30% больных СД 1-го типа с нормоальбуминурией, у 17% больных с микроальбуминурией и у 28% больных с протеинурией. В моче у здоровых лиц нефрин не выявлялся. Это подтверждает то, что по крайней мере у части больных с ДН имеется поражение гломерулярного фильтра на уровне щелевой диафрагмы.

При обследовании 996 больных СД 1-го типа в североамериканской популяции не найдено взаимосвязи между частотой редких аллельных вариантов E117K, R408Q, N1077S кодирующей области гена нефрина и развитием нефропатии [56]. По-видимому, ведущую роль в снижении синтеза нефрина играют метаболические факторы. Установлено, что к ингибированию синтеза нефрина приводит взаимодействие поздних продуктов гликации (AGEs) с рецепторами на поверхности подоцитов. Другим ингибитором продукции нефрина оказался ангиотензин II [17].

Поскольку подоциты отвечают за выработку компонентов ГБМ, нарушение синтетической функции этих клеток может играть важную роль в развитии нефропатии. Исследования *in vitro* показали, что высокая концентрация глюкозы повышает экспрессию коллагена IV типа в подоцитах. Этот эффект опосредован через трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) [27]. Усиление синтеза коллагена приводит к его накоплению в ГБМ, что является характерным признаком диабетического гломерулосклероза [1].

Заметные изменения при ДН претерпевает регуляторная функция подоцитов. Известно, что подоциты вырабатывают ряд цитокинов, оказывающих влияние на другие клетки клубочков. В настоящее время большую роль отводят фактору роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), который в клубочках синтезируется преимущественно подоцитами. VEGF стимулирует пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость микрососудов и регулирует обмен межклеточного матрикса [59]. В экспериментах установлено, что продукция VEGF при СД повышается [8, 36]. Его экскреция с мочой у больных СД 2-го типа возрастает на ранних стадиях нефропатии и коррелирует с экскрецией альбумина [31]. Вероятным стимулятором продукции VEGF является ангиотензин II [36], а также гипергликемия, эффект которой реализуется через ТФР- $\beta$  [27] и протеинкиназу C [26]. Продуцируемый подоцитами VEGF может увеличивать проницаемость клубочковых капилляров и альбуминурию, а также вызывать воспалительные изменения в клубочках, способствуя привлечению в них мононуклеаров [71]. Кроме того, гиперпродукция VEGF может повышать синтез коллагена IV типа в самих подоцитах [11].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции подоцитов в развитии ДН. Изменения функции этих клеток могут нарушать проницаемость почечного фильтра на всех уровнях: эндотелий—ГБМ—подоцит.

## II. Дисфункция мезангиальных клеток в патогенезе ДН

Мезангиоциты — клетки клубочков, рассеянные среди капиллярных петель. Они играют важную роль в ремоделировании мезангиального матрикса, так как, с одной стороны, обеспечивают синтез его компонентов (коллагена, гликозаминогликанов, фибронектина и др.), а с другой — вырабатывают расщепляющие матрикс ферменты. Продуцируя матрикс, мезангиоциты обеспечивают структурную поддержку капилляров клубочка. Вследствие наличия миофиламентов данные клетки обладают сократительной способностью и участвуют в регуляции клубочковой фильтрации. Часть мезангиоцитов относится к системе мононуклеарных фагоцитов; они обеспечивают фагоцитоз макромолекул и "очистку" клубочков от инородных веществ.

При СД обнаружены значительные изменения жизненного цикла и синтетической функции мезангиоцитов. На ранних стадиях нефропатии наблюдается умеренная гиперпролиферация мезангиальных клеток [1, 49], что сближает ДН с мезангиопротрофиеративным гломерулонефритом. Стимулирует пролиферативную активность гипергликемия, эффект которой реализуется через протеинкиназу С, митогенактивируемые протеинкиназы [66], ядерный транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и циклооксигеназу типа 2 [61]. Стимуляторами пролиферации выступают также VEGF [50] и инсулиноподобный фактор роста 1 [25], в избытке экспрессируемые в клубочках. Важную роль в новообразовании мезангиоцитов играет грелин. Он является антагонистом костного морфогенетического протеина 2, блокирующего пролиферацию мезангиоцитов. При СД наблюдается повышение экспрессии грелина, что вызвано избытком глюкозы, ТФР- $\beta$  и клубочковой гипертензией [35]. По последним данным, избыток глюкозы стимулирует также апоптоз мезангиальных клеток [42].

Ранним проявлением ДН является гипертрофия мезангиоцитов. Увеличение их объема можно наблюдать при культивировании в среде с высокой концентрацией глюкозы [12], а также у больных СД [37, 64]. Важную роль в развитии гипертрофии играют вазоактивные пептиды, прежде всего ангиотензин II и эндотелин-1 [22]. Разрастание мезангиальных клеток обычно развивается в первые 5—15 лет после дебюта СД 1-го типа и сопровождается диффузным межкапиллярным склерозом [64].

Считают, что именно дисфункция мезангиоцитов играет ключевую роль в склерозировании клубочков. В условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки активируют синтез компонентов матрикса, в том числе коллагена IV [7, 13], I [77], VI [70] типов, а также фибронектина [7, 37] и ламинина [37]. Одновременно со стимуляцией продукции матрикса мезангиоциты снижают его расщепление. Последнее может быть связано с уменьшением синтеза матричных металлопротеиназ [63] или с избытком их тканевых ингибиторов [39]. Эти изменения создают условия для развития гломерулосклероза уже на доклинических стадиях нефропатии.

Пусковым фактором в развитии дисфункции мезангиальных клеток при СД большинство исследователей считают гипергликемию. Глюкозе не составляет труда проникнуть в мезангиальные клетки даже в отсутствие инсулина при помощи транспортера GLUT-1. В мезангиоцитах избыток глюкозы метаболизируется по полиоловому пути и повышает синтез диацилглицерола, что в свою очередь активирует протеинкиназу С [24]. Последняя является ключевым ферментом в реализации эффекта глюкозы на синтез матрикса [13]. Повышению активности протеинкиназы С способствует окислительный стресс. Высокий уровень глюкозы в мезангиоцитах активирует процессы перекисного окисления липидов, вызывает дисбаланс ферментов антиокислительной защиты [7, 43], повышает экспрессию индуцибельной NO-синтазы и цитокининдуцированную продукцию оксида азота [48]. Эти изменения сопровождаются усилением синтеза матрикса.

Влияние гипергликемии усугубляется гликированием белков. В клетках мезангия продукты гликации повышают образование свободных радикалов [76], активируют протеинкиназу С [60], синтез VEGF [75], ТФР- $\beta$  и матричных белков. Кроме того, продукты гликации снижают расщепление матрикса мезангиоцитами [3].

Другими медиаторами эффекта гипергликемии являются цитокины. В мезангиальных клетках глюкоза стимулирует синтез ТФР- $\beta$ , который является мощным стимулятором продукции матрикса. ТФР- $\beta$  повышает захват глюкозы мезангиоцитами, что усугубляет связанные с глюкозой метаболические нарушения [24]. В дополнение ТФР- $\beta$  усиливает синтез фактора роста соединительной ткани, который стимулирует продукцию коллагена и фибронектина [58] и снижает деградацию матричных белков [39]. К числу других цитокинов, стимулирующих синтез матрикса, относят ИФР-1 [25] и фактор роста тромбоцитов [44]. Интересно, что в условиях избытка глюкозы чувствительность мезангиальных клеток к цитокинам может повышаться. Это показано, в частности, в отношении ИФР-1 [25].

Приведенные данные подтверждают ведущую роль гипергликемии в патогенезе ДН. Вместе с тем известно, что у части больных нефропатия не развивается даже при плохой компенсации СД, что может объясняться разной генетической устойчивостью к эффекту глюкозы. Недавно показано, что мезангиоциты мышей, резистентных к развитию диабетического гломерулосклероза, вырабатывают меньше коллагена I типа и ТФР- $\beta$  и быстрее нормализуют синтез этих веществ после воздействия глюкозы по сравнению с мезангиоцитами животных, предрасположенных к гломерулосклерозу [20]. Вероятно, наследственно закрепленный ответ мезангиальных клеток на гипергликемию может иметь большое значение для развития ДН.

Приведенные данные свидетельствуют о существенных изменениях структуры и функции мезангиальных клеток при СД. Эти изменения связаны с отклонениями в реализации генетической программы мезангиоцитов в условиях хронической ги-



пергликемии. Нарушения функции мезангиоцитов играют важную роль в патогенезе ДН.

### III. Коррекция функции клубочковых клеток: новые аспекты в лечении ДН

**Контроль гликемии.** Роль гипергликемии в развитии дисфункций клубочковых клеток дает основание считать, что улучшение контроля СД может способствовать их коррекции. Влиянием на мезангиоциты и подоциты объясняются нефропротективные свойства нового класса сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов. Их применение у больных СД 2-го типа сопровождается уменьшением альбуминурии [47]. Оказалось, что тиазолидиндионы уменьшают вызванную глюкозой пролиферацию мезангиальных клеток [50] и предупреждают увеличение объема мезангия [38]. Возможно, тиазолидиндионы способны восстанавливать связи между ГБМ и подоцитами. Это подтверждается снижением экскреции подоцитов у больных СД 2-го типа на фоне терапии пиоглитазоном [46].

**Блокада ренин-ангиотензиновой системы.** Механизм нефропротективного действия ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II включает влияние на подоциты. Показано, что изменение числа и размеров подоцитов у крыс со стрептозотоциновым СД можно предотвратить с помощью ингибитора АПФ трандолаприла [24]. Лечение больных СД 2-го типа трандолаприлом снижает экскрецию подоцитов с мочой [45]. Вероятно, сохранение числа подоцитов связано с уменьшением их отрыва от ГБМ. Ингибиторы АПФ (рамприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан) предупреждают расширение малых отростков подоцитов при экспериментальном СД [41]. Другим эффектом нейтрализации ангиотензина II является предупреждение дефицита нефрина. В экспериментах показано, что валсартан [15] и ирбесартан [6] предотвращают уменьшение экспрессии нефрина, в то время как антагонисты кальция (амлодипин и верапамил) не обладают подобным эффектом [15]. Сведения о влиянии ингибиторов АПФ неоднозначны. По одним данным, периндоприл также препятствует потере нефрина [16], по другим не оказывает на нее существенного влияния [29].

**Перспективные подходы.** Изучение молекулярных механизмов дисфункции клубочковых клеток при СД позволило наметить новые подходы к лечению диабетического поражения почек. Обнаружено, что некоторые препараты могут тормозить синтез матрикса мезангиальными клетками. Подобным эффектом обладает блокатор реакций гликирования аминуганидин, который уменьшает синтез компонентов матрикса, объем мезангия и альбуминурию [75]. Аналогично действуют ингибиторы протеинкиназы С [68] и антитела к ТФР- $\beta$  [10]. Синтез коллагена и фибронектина *in vitro* уменьшают антиоксиданты [7]. Другие препараты блокируют избыточную пролиферацию мезангиальных клеток. В их числе ингибиторы АПФ, статины, гепарины, антагонисты лейкотриена и фактора роста тромбоцитов [33]. Некоторые средства повышают синтез нефрина подоцитами. В экс-

периментах благоприятное влияние на продукцию нефрина оказывал аминуганидин [29], ингибитор вазопептидаз омапатрилат [16]. Клиническая значимость описанных эффектов нуждается в изучении.

Определенные надежды в лечении ДН связаны с применением генно-инженерных подходов. В качестве потенциальных объектов для генной терапии называют гены ТФР- $\beta$ , фактора роста соединительной ткани, альдозоредуктазы, грелина и ряд других [69].

Дальнейшее изучение дисфункции клубочковых клеток и разработка на этой основе новых методов лечения ДН — задача будущих исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Aaltonen P., Luimula P., Astrom E. et al. // *Lab. Invest.* — 2001. — Vol. 81, N 9. — P. 1185–1190.
3. Baricos W. H., Reed J. C., Cortez S. L. // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228, N 9. — P. 1018–1022.
4. Benigni A., Tomasoni S., Gagliardini E. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 941–948.
5. Benigni A., Gagliardini E., Tomasoni S. et al. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2193–2200.
6. Bonnet F., Cooper M. E., Kawachi H. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 874–877.
7. Catherwood M. A., Powell L. A., Anderson P. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 2. — P. 599–608.
8. Cha D. R., Kang Y. S., Han S. Y. et al. // *J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 183, N 1. — P. 183–194.
9. Chen H. C., Chen C. A., Guh J. Y. et al. // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 67, N 19. — P. 2345–2353.
10. Chen S., Jim B., Ziyadeh F. N. // *Semin. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 532–543.
11. Chen S., Kasama Y., Lee J. S. et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 2939–2949.
12. Choi K. H., Kang S. W., Lee H. Y., Han D. S. // *Yonsei Med. J.* — 1996. — Vol. 37, N 5. — P. 302–311.
13. Cohen M. P., Ziyadeh F. N., Lautenslager G. T. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 5, Pt. 2. — P. F684–F690.
14. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A. M. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1031–1035.
15. Davis B. J., Cao Z., de Gasparo M. et al. // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 209–216.
16. Davis B. J., Johnston C. I., Burrell L. M. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, N 7. — P. 961–971.
17. Doublier S., Salvidio G., Lupia E. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1023–1030.
18. Feldt-Rasmussen B. // *Diabet. Metab.* — 2000. — Vol. 26. — Suppl. 4. — P. 64–66.
19. Forbes J. M., Bonnet F., Russo L. M. et al. // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 985–992.
20. Fornoni A., Striker L. J., Zheng F., Striker G. E. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 2. — P. 499–505.
21. Goligorsky M. S., Chen J., Brodsky S. // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 2, Pt 2. — P. 744–748.
22. Goruppi S., Bonventre J. V., Kyriakis J. M. // *EMBO J.* — 2002. — Vol. 21, N 20. — P. 5427–5436.
23. Gross M. L., El-Shakmak A., Szabo A. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, N 6. — P. 856–868.
24. Haneda M., Koya D., Isono M., Kikkawa R. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 1374–1382.
25. Horney M. J., Shirley D. W., Kurtz D. T., Rosenzweig S. A. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6, Pt 2. — P. F1045–F1053.
26. Hoshi S., Nomoto K., Kuromitsu J. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 290, N 1. — P. 177–184.
27. Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901–913.
28. Jalanko H., Patrakka J., Tryggvason K., Holmberg C. // *Ann. Med.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 526–533.
29. Kelly D. J., Aaltonen P., Cox A. J. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 7. — P. 1327–1332.

30. Kim Y. H., Goyal M., Kurnit D. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 957–968.
31. Kim Y. H., Kim K. B., Kim D. L. et al. // *Diabet. Med.* — 2004. — Vol. 21, N 6. — P. 545–551.
32. Kriz W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, N 9. — P. 1738–1742.
33. Kurogi Y. // *Med. Res. Rev.* — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 15–31.
34. Langham R. G., Kelly D. J., Cox A. J. et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, N 11. — P. 1572–1576.
35. Lappin D. W., McMahon R., Murphy M., Brady H. R. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — Suppl. 9. — P. 65–67.
36. Lee E. Y., Shim M. S., Kim M. J. et al. // *Exp. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 36, N 1. — P. 65–70.
37. Liu Z., Chen Z., Li Y. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 81, N 22. — P. 1369–1373.
38. McCarthy K. J., Routh R. E., Shaw W. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 6. — P. 2341–2350.
39. McLennan S. V., Wang X. Y., Moreno V. et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, N 12. — P. 5646–5655.
40. Meyer T. W., Bennett P. H., Nelson R. G. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1341–1344.
41. Mifsud S. A., Allen T. J., Bertram J. F. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 878–882.
42. Mishra R., Emancipator S. N., Kern T., Simonson M. S. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67, N 1. — P. 82–93.
43. Morrison J., Knoll K., Hessner M. J., Liang M. // *Physiol. Genomics.* — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 271–282.
44. Nakagawa H., Sasahara M., Haneda M. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 87–98.
45. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1379–1383.
46. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S. et al. // *Metabolism.* — 2001. — Vol. 50, N 10. — P. 1193–1196.
47. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
48. Noh H., Ha H., Yu M. R. et al. // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90, N 1. — P. 78–85.
49. Okada M., Takemura T., Yanagida H., Yoshioka K. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 113–124.
50. Onozaki A., Midorikawa S., Sanada H. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 317, N 1. — P. 24–29.
51. Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping-Eagle S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
52. Patari A., Forsblom C., Havana M. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 12. — P. 2969–2974.
53. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
54. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 253–307.
55. Petermann A. T., Pippin J., Krofft R. et al. // *Nephron.* — 2004. — Vol. 98, N 4. — P. 114–123.
56. Petersson-Fernholm K., Forsblom C., Perola M. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 4. — P. 1205–1210.
57. Regoli M., Bendayan M. // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 15–22.
58. Riser B. L., Denichilo M., Cortes P. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 25–38.
59. Schrijvers B. F., Flyvbjerg A., De Vriese A. S. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2003–2017.
60. Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.
61. Sheu M. L., Ho F. M., Chao K. F. et al. // *Mol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 66, N 1. — P. 187–196.
62. Singh A. K., Gudeithlu K. P., Pegoraro A. A. et al. // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84, N 5. — P. 597–606.
63. Singh R., Song R. H., Alavi N. et al. // *Exp. Nephrol.* — 2001. — Vol. 9, N 4. — P. 249–257.
64. Sowers J. R., Lester M. A. // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 3. — P. C14–C20.
65. Steffes M. W., Schmidt D., McCrery R. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59, N 6. — P. 2104–2113.
66. Suzuki Y., Yoshizumi M., Kagami S. et al. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 5. — P. 1749–1760.
67. Toyoda M., Suzuki D., Umezono T. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 380–385.
68. Tuttle K. R., Anderson P. W. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42, N 3. — P. 456–465.
69. Wada J., Makino H., Kanwar Y. S. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — Suppl. — P. 73–78.
70. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes.* — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
71. Wendt T., Tanji N., Guo J. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 1383–1395.
72. White K. E., Bilous R. W., Marshall S. M. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 10. — P. 3083–3089.
73. White K. E., Bilous R. W., Diabipsies Study Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 1437–1440.
74. Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, N 23. — P. 20309–20315.
75. Yamauchi A., Takei I., Makita Z. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 127–133.
76. Yoo C. W., Song C. Y., Kim B. C. et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2004. — Vol. 14, N 4–6. — P. 361–368.
77. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
78. Zhou G., Li C., Cai L. // *Am. J. Pathol.* — 2004. — Vol. 165, N 6. — P. 2033–2043.

Поступила 24.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.5-02-092-08

Н. В. Галкина, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина

## ДИФFUЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ, ЛЕЧЕНИЕ)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

### Эпидемиология

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. Наиболее частой причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и как следствие сниженное его потребление населением с продуктами питания. В зависимости от распространенности ДЭЗ в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Местность считается эндемичной по зо-

бу, а сам зоб — эндемическим, если в обследуемом регионе распространенность его среди детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является размер ее доли, превышающий длину дистальной фаланги пальца обследуемого. ДЭЗ — патология молодых людей: более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев — до 30 лет [53]. У женщин зоб отмечается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность