

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-085.849.2:546.15]-06:617.7

М. С. Шеремета, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА КАК ФАКТОР РИСКА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Еще в 1973 и 1976 гг. R. Wasnich и R. Jackson описали 2 случая эндокринной офтальмопатии (ЭО), возникшей после наружного облучения передней поверхности шеи по поводу опухоли (лимфомы Ходжкина). Дальнейшие наблюдения показали, что лечение болезни Грейвса (БГ) радиоактивным йодом (^{131}I) способно ухудшать течение ЭО. Так, L. De Groot и соавт. [26], наблюдая за 264 пациентами после облучения ^{131}I по поводу БГ, обнаружили прогрессирование ЭО у 4% больных после 1-го курса терапии и у 12% — после последующих сеансов.

L. Bartalena и соавт. [15] констатировали появление или значительное прогрессирование ЭО у 15% из 150 больных, леченных ^{131}I . В то же время на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) ухудшение течения ЭО отмечалось только у 10% больных. В других исследованиях показано, что прогрессирование ЭО после лечения ^{131}I без назначения ГК наблюдалось в 18—30% случаев [62, 63]. Наряду с этим существует мнение, что ^{131}I не влияет на частоту появления клинических симптомов в орбите [37, 70], и к прогрессированию глазных симптомов приводит не облучение, а гипотиреоз, возникший после него [60, 72]. Связь между лечением и появлением или прогрессированием ЭО не ясна. Тем не менее имеются данные о неблагоприятном воздействии повышенного уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови после облучения ^{131}I на течение ЭО [50].

Радиотерапия

Радиотерапия — использование с лечебной целью излучений естественных и искусственных радиоактивных веществ. Вскоре после открытия радиоактивности было обнаружено ее биологическое действие, а в 1901 г. французские врачи E. Benie и A. Danlo применили излучение с лечебной целью. В зависимости от локализации болезненного процесса и его характера для лечебных воздействий используют α -, β - и γ -излучение. γ -Излучение характеризуется малой проникающей способностью и высокой относительной биологической эффективностью, используется в лучевой терапии. β -Излучение представляет собой поток электронов или позитронов, обладающих ионизирующими свойствами, используется в радиоизотопной диагностике и лучевой терапии. γ -Излучение так же, как и рентгеновское, является электромагнитным излучением, но возникает при распаде радиоактивных изотопов, обычно ^{60}Co , ^{137}Cs или ^{226}Ra [4]. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения

клеток. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая большое количество разнообразных нарушений ее структуры. Это ведет к дефектам восстановительных функций клетки и, в конце концов, к ее гибели. Во всех случаях применения лучевой терапии в медицине радиационное воздействие направлено на повреждение опухоли или избыточной массы ткани при сохранении окружающих здоровых тканей [6].

Дозы облучения

Несмотря на более чем полувековой опыт применения ^{131}I , не существует общепринятого алгоритма определения эффективной дозы ^{131}I [36]. Проведены многочисленные исследования по определению оптимальной дозы изотопа с целью предупреждения развития перманентного гипотиреоза. При этом использовали различные режимы: низкие дозы (80 МБк), фиксированные дозы (185, 370 и 555 МБк) [35] и дозы, рассчитанные на основе размера щитовидной железы (ЩЖ) и уровня захвата ^{131}I [44, 61]. Использование дозы радиоизотопа, пропорциональной размеру ЩЖ, теоретически повышает вероятность излечения. Кроме того, измерение уровня захвата изотопа тканями ЩЖ позволяет выявлять пациентов с максимальным и минимальным захватом ^{131}I , что помогает предсказать неудачный исход терапии ^{131}I [47]. Несмотря на преимущество индивидуально рассчитанных доз, увеличения частоты излечения по сравнению с фиксированными дозами не наблюдалось [44]. Более того, не существует четких доказательств преимущества индивидуально рассчитанных доз над режимом фиксированных доз в развитии постлучевого гипотиреоза, ценой меньшей лучевой нагрузки [65], поэтому многие центры используют фиксированную дозу [41]. Согласно заключению A. Esfahani и соавт. [30], фиксированная доза 370 МБк оптимальна относительно стоимости лечения, его продолжительности и частоты посещения пациентом клиники (психологический фактор). У пациентов моложе 20 лет, имеющих зоб большого размера, высокий исходный уровень тироксина, и увеличенное время захвата йода, а также у больных, получавших тиреостатики, отмечается более низкий процент успешной терапии, поэтому E. Alexander и P. Larsen [8] считают, что фиксированная доза для лечения таких больных должна быть больше или равна 402 МБк, однако и при такой дозе результат неуспешного лечения составляет 5—10%.

Введенный в организм ^{131}I избирательно поглощается ЩЖ. Это свойство используется при лечении БГ и дифференцированного рака ЩЖ. Разру-

шающее действие ^{131}I на ткань ЩЖ оказывают β -частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (90% энергии распада β -частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1–2 мм). γ -Кванты, испускаемые ^{131}I , не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством ^{131}I в организме [3].

Целью лечения БГ [2] является достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния путем разрушения ткани ЩЖ. Несмотря на то что метод является высокоэффективным, A. Allahabadia и соавт. [9] показали, что невозможно рассчитать индивидуально дозу, позволяющую достичь эутиреоидного состояния.

Течение ЭО после радиойодтерапии

Данные о воздействии ^{131}I на течение ЭО противоречивы. В ряде исследований показано, что ^{131}I не влияет на прогрессирование заболевания [37], однако результаты других работ противоречат таким заключениям [17, 59]. Следует отметить, что большинство проведенных исследований были ретроспективными и нерандомизированными, с недостаточным контролем. Кроме того, в них использовались разные методы оценки патологии органа зрения [17].

По данным H. Hamilton и соавт. [40], после лечения ^{131}I ухудшение течения ЭО отмечалось чаще (18%), чем ее возникновение впервые после радиойодтерапии (5%). Похожие результаты были получены E. Requegnat и соавт. [56]. J. Kriss и соавт. [49] обнаружили увеличение птоза у 33% больных, леченных ^{131}I , а B. Hetzel и соавт. — у 53% [42]. По данным других авторов [33], прогрессирование ЭО после терапии ^{131}I было зарегистрировано у 19–25% больных, причем, как указывают A. Kung и соавт. [50], в эту группу, как правило, входили пациенты, у которых сохранялся постлучевой гипотиреоз.

По данным D. Agon-Rosa и соавт. [11], ухудшение течения ЭО после лечения ^{131}I было зарегистрировано лишь у 4% пациентов. В исследовании V. Sridama и L. DeGroot [61] влияние ^{131}I на ЭО было сопоставимо с результатами тиреоидэктомии и лечения тиреостатиками. В проспективном нерандомизированном исследовании P. Manso и соавт. [51] прогрессирования ЭО не обнаружено.

Результаты рандомизированных исследований более однородны: прогрессирование ЭО наблюдается в 15–37% случаев [17]. В исследованиях L. Bartalena и соавт. [12] прогрессирование ЭО отмечено у 35% больных, получавших ^{131}I , и отсутствовало у пациентов, получавших помимо ^{131}I терапию ГК. Более того, в группе больных, получавших ГК, было выявлено улучшение состояния органа зрения. Более крупное исследование, проведенное L. Tallstedt и соавт. [62], показало, что частота прогрессирования ЭО выше после лечения ^{131}I (33%), чем после тиреоидэктомии (16%) и терапии тиреостатиками (10%).

M. Gupta и соавт. [38] исследовали влияние ^{131}I на изменение объема экстраокулярных мышц с помощью магнитно-резонансной томографии орбит и экзофтальмометрии по Гертелю. Результаты исследования показали, что ^{131}I не повышает риск возникновения или развития ЭО.

Патогенез ^{131}I -ассоциированной офтальмопатии

Предполагается, что прогрессирование ЭО после лечения ^{131}I связано с выбросом антигенов из поврежденной радиацией ткани ЩЖ с последующей активацией аутоиммунных реакций, направленных против идентичных антигенных детерминант ЩЖ и орбиты [12]. Терапия ^{131}I приводит к выбросу компонентов тиреопероксидазы в кровяное русло [55] и сопровождается повышением активности антител к рецептору ТТГ [32]. Кроме того, после курса ^{131}I отмечается активация Т-лимфоцитов крови [64] и усиленная продукция тиреоидных антител в течение последующих 2 лет [7].

Несмотря на то что однократное введение ^{131}I , возможно, связано с риском ухудшения течения ЭО, повторное введение ^{131}I в организм пациента, по некоторым данным, способно оказать на него положительное влияние за счет снижения уровня антигенов ткани ЩЖ и удаления интратиреоидных активированных Т-лимфоцитов [19].

Рекомендации по проведению радиойодтерапии, принятые Европейской группой врачей по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) 2007

По объединенным данным EUGOGO, после терапии ^{131}I примерно у 15% пациентов ЭО прогрессирует [15], что предполагает наличие факторов риска, этому способствующих.

- Прогрессирование ЭО было отмечено в 23% случаев у курильщиков и только в 6% случаев — у некурящих пациентов [16].

Другим фактором риска является тяжесть тиреотоксикоза до начала лечения, так как ЭО выражена у лиц с более высокой концентрацией тиреоидных гормонов.

- Высокий уровень трийодтиронина [62], антител к рецептору ТТГ [28, 50] также повышает риск прогрессирования ЭО после терапии ^{131}I .

Кроме того, прогрессирование ЭО чаще наблюдается у больных с несвоевременной компенсацией гипотиреоза.

- Ранее назначение пациенту левотироксина, не позднее чем через 2 нед после ^{131}I (при условии его назначения в достаточной активности), снижает частоту ухудшения или возникновения ЭО [63].

- Пациентам при среднетяжелом течении БГ рекомендуется проведение терапии ^{131}I на фоне ГК (преднизолон в таблетках в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в течение 1 мес с постепенным снижением дозы в течение 3 мес до полной отмены).

Необходимость назначения больным с минимальными проявлениями ЭО (компенсированная ЭО, отсутствие ухудшения в предшествующие 2–3 мес, отсутствие хемоза) обсуждается.

● Р. Pergos и соавт. [58] считают, что ^{131}I не вызывает прогрессирования ЭО в этой группе пациентов, если у них не допускается развитие гипотиреоза. По мнению авторов, таким больным не показана превентивная терапия ГК, но необходимо предупреждение гипотиреоза.

● Противоположного мнения придерживаются В. Dederichs и соавт. [25], которые полагают, что ГК в малых дозах показаны даже при отсутствии симптомов ЭО на начало проведения терапии ^{131}I .

● У больных с тяжелой ЭО лечение ^{131}I следует осуществлять после введения высоких доз ГК и/или радиотерапии орбит, или хирургической декомпрессии орбит [14].

Факторы риска развития ЭО

Курение. У пациентов с БГ серьезным фактором риска для развития ЭО является курение [69].

● Согласно данным метаанализа, проведенного Р. Vestergaard [69], курильщики с БГ подвержены развитию ЭО в 4 раза чаще некурящих.

● Риск развития ЭО прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет, причем при отказе от курения риск снижается [21]. Кроме того, показано, что курение повышает риск прогрессирования ЭО после лечения ^{131}I [15].

● Во многих работах отмечены большой процент курящих среди больных со всеми аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и увеличение его среди больных ЭО [17, 27, 48].

● Тем не менее связь между количеством выкуриваемых сигарет и тяжестью ЭО остается спорной. Наряду с отсутствием данных о влиянии числа выкуриваемых сигарет на течение заболевания [15], имеются свидетельства об утяжелении ЭО при курении [43]. Также отмечено, что курение влияет на эффективность как лечения БГ ^{131}I , так и лучевой терапии орбиты и терапии ГК [37].

● Прекращение курения — обязательное условие перед началом лечения тиреотоксикоза и ЭО, особенно для женщин [13, 69].

Механизм действия табачного дыма на течение ЭО не ясен, но есть основание предполагать, что курение ассоциировано с повышением уровня тиреоглобулина [57] и развитием гипоксии в тканях, в том числе и орбитальных, что индуцирует дополнительное освобождение цитокинов [15]. R. Utiger [67] полагает, что табачный дым влияет на структуру рецептора ТТГ, делая его более иммуногенным у курящих.

Пол. Согласно данным G. Bartley и соавт. [18], женщины болеют ЭО в 5 раз чаще мужчин, но это, видимо, лишь отражает тот факт, что женщины более подвержены БГ. Мужчины в возрасте старше 60 лет имеют более тяжелые формы заболевания [54].

Беременность. У беременных, особенно во II и III триместрах, даже в период ремиссии тиреотоксикоза меняется уровень цитокинов Th1- и Th2-профиля [45], что, по некоторым данным, повышает вероятность возникновения ЭО. Симптомы ЭО могут появляться и в III триместре [1].

Наследственность. Роль наследственности в развитии ЭО остается неясной, но имеются сообще-

ния о нескольких семейных случаях. При обследовании 114 больных с аутоиммунным заболеванием ЩЖ R. Villanueva [70] выявил отягощенный семейный анамнез при БГ в 86% случаев, из которых только в 3% (все пациенты — родственники II степени родства) имелась ЭО. По мнению автора, столь низкий показатель не исключает наследственность как фактор риска развития ЭО. Пока не найден ген, определяющий предрасположенность к ЭО [31]. Есть предположения, что различные гены, включая и гены HLA, могут быть ответственны за развитие ЭО [39, 41]. Вероятнее всего, в развитии ЭО принимают участие многие гены, на которые оказывают влияние факторы окружающей среды [46, 68].

Использование тиреостатиков при проведении радиойодтерапии

В мировой клинической практике накоплен большой опыт назначения анти tireоидных средств до или после проведения терапии ^{131}I . Однако отсутствует единое мнение относительно влияния тиреостатиков на исход лечения ^{131}I и продолжительность достигнутого эффекта. В некоторой степени это связано с ретроспективной оценкой, неоднородностью выборки пациентов и вероятностью того, что анти tireоидная терапия проводилась лишь пациентам с более тяжелым тиреотоксикозом, разными режимами применения ^{131}I и отсутствием исследования уровня тиреоидных гормонов и ТТГ до лечения. Последнее важно, поскольку передозировка тиреостатиков влияет на кинетику йода с потенциальным риском снижения эффективной дозы ^{131}I , удерживаемой в ткани ЩЖ [19]. У пожилых пациентов с тяжелым тиреотоксикозом общепринятым является достижение эутиреоидного состояния до терапии ^{131}I с целью предупреждения обострения тиреотоксикоза из-за возможного выхода большого количества тиреоидных гормонов в кровь из разрушенной ткани ЩЖ [23]. Однако в литературе приведены данные о том, что уровень тиреоидных гормонов не повышается после лечения ^{131}I без применения тиреостатиков [20]. Анти tireоидная терапия, которую заканчивают незадолго до введения ^{131}I , не предупреждает транзиторного увеличения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, однако такое повышение клинически практически не проявляется, если добиться нормального уровня этих гормонов до отмены тиреостатиков [20]. В исследованиях R. Mole и соавт. [53] и A. Forssberg [34] было показано, что анти tireоидные препараты из группы тиомочевинны так же, как и другие вещества, содержащие сульфгидрильные (-SH) группы, являются радиопротекторами, снижая летальность у подвергшихся радиации лабораторных животных и бактерий. Радиопротективным эффектом пропилтиоурацила можно объяснить значительное (28,6%) снижение эффективности ^{131}I у пациентов, которые принимали препарат за 7 дней до введения ^{131}I , по сравнению с больными, не получавшими анти tireоидные препараты (только в 75,5% случаев) [24]. В дру-

гом исследовании было показано, что наибольший процент низкой эффективности ^{131}I был у пациентов, продолжавших прием анти тиреоидных препаратов во время лечения ^{131}I [29]. В более поздних исследованиях установлено, что радиопротективный эффект пропилтиоурацила сохраняется в течение 7–55 дней после окончания приема анти тиреоидных препаратов [66].

Очевидно, что пропилтиоурацил приводит к относительной резистентности тканей ЩЖ к ^{131}I . В случае, если прием пропилтиоурацила не был прекращен как минимум за 2 нед до начала терапии ^{131}I , следует применять большие дозы изотопа с целью преодоления радиорезистентности.

Введение ^{131}I больным с БГ ассоциировано с транзиторным повышением уровня антител к рецепторам ТТГ [22, 54]. В литературе обсуждается возможный иммуносупрессивный эффект анти тиреоидных препаратов на продукцию антител к рецепторам ТТГ [22, 71]. Некоторые исследования показали что метимазол влияет на продукцию антител к рецепторам ТТГ, снижая их концентрацию [50].

V. Attridge и соавт. [10] установили, что снижение базального уровня антител, вызванное метимазолом до начала терапии ^{131}I , снижает ^{131}I -индуцированное повышение уровня антител. Клиническое значение увеличения уровня антител после применения ^{131}I остается невыясненным. L. Chiovato и соавт. [22] предположили, что повышение уровня антител после терапии ^{131}I вызвано высвобождением молекул рецепторов ТТГ из разрушенных фолликулярных клеток. Поскольку рецепторы к ТТГ являются мембранными белками, ^{131}I -индуцированное повышение уровня антител к ним является маркером разрушения клеток и, возможно, благоприятным прогностическим фактором при лечении ^{131}I . A. Kung и соавт. [50] исследовали влияние введения метимазола до ^{131}I на прогрессирование ЭО. Согласно их данным, несмотря на то что метимазол предупреждает повышение уровня антител после ^{131}I , это не влияет на течение ЭО.

Исследования о влиянии на исход лечения анти тиреоидными средствами, проводимого после ^{131}I , менее многочисленны. Было показано, что высокий уровень свободного T_4 через 1 мес после назначения ^{131}I и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза [5].

Заключение

Эндокринная офтальмопатия — ассоциированное с БГ самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациента и в тяжелых случаях ведет к потере зрения. Перспективным методом лечения БГ является терапия ^{131}I . Однако его использование ограничено в связи с мнением многих авторов о том, что ^{131}I способствует прогрессированию офтальмопатии. В данной статье проведен обзор имеющихся иссле-

дований о влиянии терапии ^{131}I на течение ЭО. Согласно обзору литературы, мнения авторов на проблему не совпадают, что, вероятно, вызвано разной методологией исследований, разными подходами к диагностике офтальмопатии, определению тяжести и активности процесса, отсутствием общепринятой классификации. В настоящее время основным методом лечения тиреотоксикоза при БГ большинство исследователей признают применение ^{131}I , однако с целью снижения возможного риска прогрессирования офтальмопатии или ее возникновения рекомендуют проводить терапию ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang Y., Proenca R. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
2. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
3. Lonnqvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M. // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 950–993.
4. Lonnqvist F., Thorne A., Nilsell K. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 1109–1116.
5. Montague C. T., Prins J. B., Sanders L. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 342–347.
6. Ronnema T., Karonen S. L., Rissanen A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 26–31.
7. Lee G. H., Proenca R., Montez J. M. et al. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 632–635.
8. Steiner R. A. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 4533–4535.
9. Tartaglia L. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 6093–6096.
10. Elmquist J. K., Ahima R. S., Elias C. F. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 741–746.
11. Wolf G. // Nutr. Rev. — 1997. — Vol. 55. — P. 85–88.
12. Woods A. J., Stock M. J. // Nature. — 1996. — Vol. 381. — P. 745.
13. Ahima R. S., Flier J. S. // Annu. Rev. Physiol. — 2000. — Vol. 62. — P. 413–437.
14. Flier J. S., Maratos-Flier E. // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437–440.
15. Mantzoros C. S. // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 8–12.
16. Vrang N., Larsen P. J., Clausen J. T., Kristensen P. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, N RC5. — P. 1–8.
17. Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280. — P. 827–847.
18. Kolarczyk J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 699–701.
19. Malmstrom R., Taskinen M. R., Karonen S. L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993–996.
20. Remesar X., Rafecas I., Fernandez-Lopez J. A., Alemany M. // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 402. — P. 9–11.
21. Ryan A. S., Elahi D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4433–4438.
22. Montague C. T., Farooqi I. S., Whitehead J. P. et al. // Nature. — 1997. — Vol. 387. — P. 903–908.
23. Gibson W. T., Farooqi I. S., Moreau M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4821–4826.
24. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 398–401.
25. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M. et al. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1093–1103.
26. Flier J. S., Harris M., Hollenberg A. N. // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 859–861.
27. Flier J. S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 4242–4245.
28. Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3686–3695.
29. Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 879–884.
30. Licinio J., Caglayan S., Ozata M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4531–4536.
31. Caro J. F., Kolarczyk J. W., Nyce M. R. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 159–161.

32. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 221. — P. 286—289.
33. Scherer P. E., Williams S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 26746—26749.
34. Nakano Y., Tomita M. et al. // *J. Biochem. (Tokyo)*. — 1996. — Vol. 120. — P. 803—812.
35. Hu E., Liang P., Spiegelman B. M. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 10697—10703.
36. Chandran M., Henry R. R. et al. // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2442—2450.
37. Fain J. N., Bahouth S. W. et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.
38. Arita Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 257. — P. 79—83.
39. Kadowaki T., Yamauchi T. // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 439—451.
40. Diez J. J., Iglesias P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 293—300.
41. Yamauchi T., Shudo K. et al. // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 941—946.
42. Ouchi N., Matsuzawa Y. et al. // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 231—234.
43. Kubota N., Kadowaki T., Noda T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
44. Maeda N., Matsuzawa Y. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 731—737.
45. Hotta K. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1595—1599.
46. Stefan N. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1884—1888.
47. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1930—1935.
48. Funahashi T., Hanson R. L. et al. // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 57—58.
49. Lindsay R. S., Funahashi T. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 2419—2425.
50. Ouchi N., Matsuzawa Y. et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473—2476.
51. Takahashi M., Arita Y., Kihara S., Matsuzawa Y. // *Intern. Med.* — 1999. — Vol. 38. — P. 202—206.
52. Matsuda M., Shimomura I., Matsuzawa Y. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 37487—37491.
53. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
54. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
55. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 134—141.
56. Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S. et al. // *J. A. M. A.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1730—1737.
57. Iwashima Y. et al. // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 1318—1323.
58. Kumada M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 85—89.
59. Hara K., Kadowaki T. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 536—540.
60. Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 40352—40363.
61. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. // *Science*. — 2005. — Vol. 307. — P. 426—430.
62. Samal B. et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 1431.
63. Wang T., Zhang X., Bheda P. et al. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 661—662.
64. Kim M. K., Lee J. H., Kim H. et al. // *J. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 362. — P. 66—77.
65. Martin P. R., Shea R. J., Mulks M. H. // *J. Bacteriol.* — 2001. — Vol. 183. — P. 1168—1174.
66. Rongvaux A., Shea R. J., Mulks M. H. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 32. — P. 3225—3234.
67. Sommer G. et al. // *Clin. Sci.* — 2008. — Vol. 115. — P. 13—23.
68. Revollo J. R., Grimm A. A., Imai S. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 50754—50763.
69. van der Veer E., Pickering J. G. et al. // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 25—34.
70. Dahl T. B., Yndestad A., Skjelland M. et al. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 972—980.
71. Moschen A. R., Kaser A., Enrich B. et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 1748—1758.
72. Oki K., Kohno N. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 67. — P. 796—800.
73. Nusken K. D., Dotsch J. et al. // *Clin. Chim. Acta*. — 2007. — Vol. 382. — P. 154—156.
74. Korner A., Kiess W. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4783—4791.
75. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2911—2916.
76. Chen M., Lee Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 295—299.
77. Dogru T., Sonmez A., Tasci I. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 24—29.
78. Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F. et al. // *Clin. Sci.* — 2006. — Vol. 110. — P. 605—609.
79. Chan T. F., Tsai E. M. et al. // *Fertil. and Steril.* — 2007. — Vol. 88. — P. 401—405.
80. Tan B. K., Randeva H. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 5022—5028.
81. Stepan C. M., Bailey S. T., Bhat S. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 307—312.
82. Holcomb I. N., Kabakoff R. C., Chan B. et al. // *EMBO J.* — 2000. — Vol. 19. — P. 4046—4055.
83. Kim K. H., Lee K., Moon Y. S., Sul H. S. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 11252—11256.
84. Levy J. R., Davenport B., Clore J. N., Stevens W. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E626—E633.
85. Curat C. A., Bouloumie A. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 744—747.
86. Nohira T., Nagao K., Kameyama K. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 151—154.
87. Lee J. H., Mantzoros C. S. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E625—E632.
88. Rajala M. W., Qi Y., Patel H. R. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1671—1679.
89. Asensio C., Muzzin P. et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2206—2213.
90. Haugen F. et al. // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 507. — P. 105—108.
91. Marna J., Vazquez C., Gonzalez R. et al. // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149. — P. 4534—4543.
92. Moon B., Begum N. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 285. — P. E106—E115.
93. Rangwala S. M., Rich A. S., Rhoades B. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1937—1941.
94. Satoh H., Olefsky J. M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 224—231.
95. Stepan C. M., Wang J., Whiteman E. L. et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1569—1575.
96. Rajala M. W., Rossetti L. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 225—230.
97. Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S. et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1195—1198.
98. Moore G. B., Chapman H., Holder J. C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 286. — P. 735—741.
99. Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S. et al. // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11. — P. 997—1001.
100. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J. E., Juliar B. E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5452—5455.
101. Yannakoulia M., Mantzoros C. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1730—1736.
102. Lee J. H., Mantzoros C. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4848—4856.
103. Vozarova de Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R. V., Tataranni P. A. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1279—1284.
104. Osawa H., Makino H. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 1501—1506.
105. Hivert M. F., Meigs J. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (8). — P. 3165—3172.

Поступила 31.10.08