

среды, например, некоторые тяжелые металлы), действие которых реализуется с различной эффективностью в женском и мужском организме [22].

Выводы

1. Распределение чувствительности к ФТК среди больных с эндемическим эутиреоидным зобом, АИТ и раком ЩЖ отличается от распределения в группе здоровых лиц.

2. Статистически достоверное снижение доли "нечувствительных" мужчин и женщин выявлено среди больных раком ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велданова М. В. Уроки тиреодологии: Пособие для врачей. — Петрозаводск, 2005.
2. Данилова Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. — Минск; Нагасаки, 2005.
3. Маленченко А. Ф. // Вопросы медицинской генетики и генетики человека. — Минск, 1971. — С. 84—88.
4. Маленченко А. Ф., Василенко И. Я., Василенко О. И. // Радиационная биология. Радиозащита. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 435—443.
5. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотериоз: Руководство для врачей. — М., 2004.
6. Хмара И. М. Аутоиммунный тиреоидит в Республике Беларусь, 1989—1991 гг.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1992.

7. Adler E., Hoon M. A., Mueller K. L. // Cell. — 2000. — Vol. 100. — P. 693—702.
8. Allison A. C., Blumberg B. S. // Hum. Biol. — 1959. — Vol. 31. — P. 352—359.
9. Astwood E. B. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1943. — Vol. 78. — P. 79—89.
10. Azevedo E., Krieger H., Morton N. // Am. J. Hum. Genet. — 1956. — Vol. 17. — P. 87—93.
11. Bartoshuk L. M., Duffy V. B., Miller J. G. // Physiol. Behav. — 1994. — Vol. 56. — P. 1165—1171.
12. Covarrurias E., Bazelatto G., Stevenson C. // Nature. — 1965. — Vol. 205. — P. 1036—1037.
13. Drewnowski A., Henderson A., Barrat-Fornelt A. // Drug. Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29, N 4. — P. 535—538.
14. Evans W. H., Kitchin F. D. Advans in Thyroid Research. — Oxford, 1961.
15. Expert Panel Report on the Consequences of the Chernobyl Accident // Rep. EUR 15248 EN. — Luxembourg, 1993.
16. Fox A. L. // Science. — 1931. — Vol. 73. — P. 14—15.
17. Harris H., Kalmus H. // Ann. Eugen. (Camb.). — 1949. — Vol. 14. — P. 24—31.
18. International Scientific Collaboration on the Consequences of the Chernobyl Accident // Final Report EUR 16538 EN. — Luxembourg, 1996.
19. Kalmus H., Trotter W. R. // Ann. Hum. Gen. Lond. — 1962. — Vol. 26. — P. 145—149.
20. McBurney D. H. // Handbook of Perception: Testing and Smelling / Eds E. C. Carterette, M. P. Friedman. — New York, 1978. — Vol. 6.
21. Olson G. M., Boehnke M., Nieswanager K. et al. // Genet. Epidemiol. — 1989. — Vol. 6. — P. 423—434.
22. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds S. C. Werner, S. H. Ingbar. — 4-th Ed. — New York, 1978.

Поступила 02.08.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-053.1-036.1

В. А. Петеркова, О. В. Васюкова, А. Н. Тюльпаков

НЕИММУННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА (ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ)

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

На долю болезни Грейвса приходится до 95% всех случаев тиреотоксикоза у детей [12]. К редким причинам гипертиреоза у детей относят ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза (тиреотропиномы), токсические аденомы щитовидной железы (ЩЖ), ХГЧ-секретирующие опухоли, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта [5, 13, 27, 30], а также врожденный тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз новорожденных, наблюдаемый менее чем у 1% беременных женщин с болезнью Грейвса, обусловлен трансплацентарным переносом стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ). Клиническая картина проявляется в первые дни жизни ребенка, носит транзиторный характер и, как правило, заканчивается полным выздоровлением по мере исчезновения из кровотока новорожденного материнских антител к рТТГ.

Однако, кроме "классического" аутоиммунного тиреотоксикоза, к настоящему времени описаны случаи врожденного [6, 15, 25] и семейного [2, 3, 8,

10, 24, 28] неаутоиммунного тиреотоксикоза (СНТ), которые обусловлены наследуемыми активирующими мутациями гена, кодирующего рТТГ — TSHR.

Представляем собственное наблюдение.

Пациент Б., 7 лет, госпитализирован в Институт детской эндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) с жалобами на увеличение ЩЖ, быструю утомляемость, раздражительность, сердцебиение, потливость, деформацию грудной клетки.

Из анамнеза: мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой невынашивания, гестозом; первых преждевременных родов на сроке 36 нед, сопровождавшихся отслойкой плаценты. Масса при рождении 3160 г, длина тела 51 см, отмечались небольшие размеры родничков. Раннее физическое развитие с задержкой, наблюдался невропатологом по поводу гидроцефалии. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, краснуха, скарлатина, водянка левого яичка — хирургическое лечение (в 3 года), аденоидотомия (в 4 года), пневмония (в 4 года), ветряная оспа (в 6 лет). С первого года жизни отмечается воронкообразная деформация грудной клетки, прогрессирующая с возрастом. Наследственный анамнез по эндокринопатиям не отягощен.

В роддоме на 5-й день жизни (по данным скрининга на врожденный гипотиреоз) уровень ТТГ 0,06 мМЕ/л (норма 0,3—3,8),

Уровни тиреоидных гормонов, объем ЩЖ и проводимая терапия до момента поступления в ЭНЦ

Показатель	Возраст, годы							
	2,0	3,2	3,8	4,8	5,0	5,5	6,0	6,4
ТТГ, мМЕ/л	0,11 (0,23—3,4)	0,02	0,30	0,02	0,97	0,02	0,2	0,6
T ₄ , пмоль/л	394,9 (54—156)	34,63 (10—25)	19,22	54,4	30,5	45,8	8,5	9,2 (9—20)
T ₃ , пмоль/л	14,0 (1,0—2,8)	1,6	—	11,8 (2,5—6,6)	—	—	—	6,0 (2,5—5,5)
Объем ЩЖ, мл	8,1	—	10,0	—	13,8	13,8	—	16,3
Тиамазол, мг/сут	10	10	5	10	10	15	10	15
L-тироксин	—	—	—	—	—	—	—	12,5

T₄ — общий 155,8 пмоль/л (норма 54—156), T₃ общий 3,5 пмоль/л (норма 1,0—2,8), лечения не получал. В 10 мес выявлены ультразвуковые признаки зоба (объем железы 4 мл), уровень ТТГ — 0,527 мМЕ/л, эндокринологом по месту жительства назначен йодомарин 50 мкг в день, который пациент принимал в течение 1 года. В возрасте 2 лет — экзофтальм, тахикардия, эмоциональная лабильность, ТТГ 0,11 (0,23—3,4) мМЕ/л, T₄ общий 394,9 (54—156) пмоль/л, T₃ общий 14,0 (1,0—2,8) пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе (ТПО) 27,9 (0,0—30,0) Ед/мл, объем ЩЖ 8,1 мл, установлен диагноз диффузного токсического зоба, назначена тиреостатическая терапия тиамазолом в дозе 10 мг/сут; с 5,5 года — 15 мг/сут, при попытке снижения дозы до 10 мг/сут — рецидив тиреотоксикоза (см. таблицу).

Впервые обследован в Институте детской эндокринологии ЭНЦ в июле 2006 г. (6,4 года): на фоне терапии тиамазолом (тирозол) в дозе 10 мг/сут отмечалось состояние T₃-токсикоза при нормальных значениях св. T₄, ТТГ и антител к рецептору ТТГ (1,28 Ед/л при норме 0—1,5 Ед/л), объем ЩЖ составлял 16,3 мл с признаками диффузного токсического зоба. Для коррекции гормональных нарушений доза тирозола была увеличена до 15 мг/сут, к терапии добавлен L-тироксин 12,5 мкг/сут. При обследовании по месту жительства в августе 2006 г.: ТТГ 0,5 мЕд/л, св. T₄ 8,5 пмоль/л, доза L-тироксина увеличена до 25 мкг/сут.

Повторно обследован в ЭНЦ в ноябре 2006 г. (тирозол 15 мг, L-тироксин 25 мкг/сут): св. T₄ 5,4 (2,5—5,5) пмоль/л, ТТГ 0,5 (0,25—3,5) мЕд/л, антитела к рецептору ТТГ — 1,0 (0—1,5) Ед/л, УЗИ ЩЖ: объем 27,8 мл, структура диффузно неоднородная, пониженной эхогенности, узлов нет; при цветном доплеровском картировании усиленная васкуляризация. Биохимический, клинический анализы крови — без особенностей.

При объективном осмотре: рост 132,1 см (SDS +2,27), масса тела 22 кг, индекс массы тела (ИМТ) 12,6, SDS ИМТ -2,86 [4].

Телосложение астеническое (высокий рост, пониженное питание). Выражена воронкообразная деформация грудной клетки, арахнодактилия, готическое небо, узкое лицо, крыло-видные лопатки, сколиоз. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, теплые, умеренно влажные. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Видимые слизистые чистые, розовые, влажные. Экзофтальм. Периферические лимфоузлы интактны. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Пульс 76—80 в 1 мин, АД 80/60 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Носовое дыхание свободное. Язык розовый, влажный, зев спокойный, отмечается гипертрофия миндалин. Живот безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Дизурии нет, мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный. Половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие: Таннер I, тестикулы в мошонке 1/1 мл. ЩЖ увеличена до II степени (по ВОЗ); пальпаторно: мягкоэластической консистенции, безболезненна. Клинически — эутиреоидное состояние. Надпочечники — нарушения функции нет.

Клинический диагноз: диффузный токсический зоб II степени (по ВОЗ). Тиреотоксикоз средней тяжести, стадия медикаментозной компенсации.

Учитывая ранний дебют заболевания, низкий титр антител к рТТГ, быстро прогрессирующее увеличение объема ЩЖ на фоне постоянной тиреостатической терапии в течение 4 лет с формированием зоба II степени (по ВОЗ), был заподозрен неиммунный тиреотоксикоз. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена TSHR.

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали экзон 10 гена TSHR. После электрофореза в 1% агарозном геле продукт ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit (Qiagen), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 (Applied Biosystems, США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" Института молекулярной биологии РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-04-55000). При проведении ПЦР и последующем секвенировании использовали следующие олигонуклеотиды:

TSHR_E10F: 5'-CTGTTGCCCTTGACAGAACTCCTTG-3' и

TSHR_E10R: 5'-CAAGAGTGAGGGCAGCTATGTG-3'.

Для обозначений мутаций были использованы рекомендации Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mut-nomen>).

Секвенирование экзона 10 гена TSHR выявило гетерозиготную замену 1887G > T, что приводило к замене кодона лейцина (TTG) на кодон фенилаланина (TTG) в положении 629 (L629F) (см. рисунок на вклейке).

Пациенту проведено оперативное лечение — тотальная тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 25 мкг/сут. При динамическом наблюдении через 6 мес состояние и самочувствие пациента удовлетворительные, клинически и лабораторно — эутиреоидное состояние.

Связь неиммунного тиреотоксикоза с гетерозиготной мутацией L629F была продемонстрирована в публикациях ранее. Первоначально данная аминокислотная замена была описана в числе других соматических мутаций, выявленных при анализе образцов ДНК из токсических аденом ЩЖ [22]. Несколько позже D. Fuhrer и соавт. [9] сообщили об обнаружении герменативной мутации L629F у 10-летнего мальчика и его 31-летней матери с наследственным неаутоиммунным гипертиреозом. Анализ клинических признаков заболевания позволили предположить, что симптомы гипертиреоза и зоб у ребенка имели место уже при рождении, а у матери проявились в периоде раннего детства [9]. In vitro лиганд-независимая цАМФ-продуцирующая активность клеток, экспрессирующих рецептор ТТГ с мутацией L629F, была приблизительно в 4 раза выше, чем в клетках с рецептором ТТГ дикого типа [9].

В соответствии с моделью пространственной структуры рецептора ТТГ, лейцин в позиции 629 располагается на стыке III внутриклеточной петли и VI трансмембранного домена. Данная область является одним из типичных мест локализации конституционально активирующих мутаций, определяемых в сцепленных с G-белком рецепторах. Несколько таких мутаций, локализованных в непо-

средственной близости от позиции 629, были также выявлены у пациентов с неаутоиммунным гипертиреозом: A623V [25], F631L [5], T632I [16].

Рецептор ТТГ представляет собой гликопротеин, экспрессирующийся на клеточной мембране тиреоцита и принадлежащий к семейству G-белок-связанных трансмембранных рецепторов. Ген рецептора ТТГ (TSHR) расположен на длинном плече 14 хромосомы (14q31) и содержит 10 экзонов [19–21, 23]. Экзоны 1–9 кодируют эктодомен рецептора, а экзон 10 кодирует трансмембранный и цитоплазматический домены. Эктодомен рецептора ТТГ на 35–40% гомологичен с рецептором лютеинизирующего/хорионического гормона (рЛГ/ХГ) и рецептором фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). Отличие рТТГ от рЛГ/ХГ состоит в двух уникальных последовательностях из 8 аминокислот (с 38 по 45) и 50 аминокислот (с 317 по 366) в эктодоме [14]. Гликозилированный эктодомен, А-субъединица, соединяется с трансмембранной В-субъединицей за счет дисульфидных связей. Связывание ТТГ с рецептором стимулирует продукцию цАМФ через активацию аденилатциклазы, а при высокой концентрации ТТГ наблюдается также повышение активности фосфолипазы С через инозитол-фосфатный путь [7].

Клинический полиморфизм патологии рТТГ зависит от характера мутации. Инактивирующие наследуемые мутации являются причиной врожденной резистентности к ТТГ. Соматические активирующие мутации гена TSHR обнаруживаются в автономных токсических аденомах, в многоузловом токсическом зобе, в высокодифференцированном раке ЩЖ. Наследуемые активирующие мутации гена TSHR могут обуславливать развитие спорадического и СНТ [31].

Как правило, активирующие мутации рТТГ, связанные с развитием врожденного и семейного неаутоиммунного тиреотоксикоза, затрагивают трансмембранные домены или внутриклеточную петлю рецептора (домены 1, 2, 3, 5, 6, 7) [1–3, 6]. Тем не менее у ребенка с тяжелым врожденным тиреотоксикозом была обнаружена мутация в терминальном внеклеточном домене рТТГ (S281N) [11]. Функциональные исследования показали, что найденные мутации приводят к стойкой активации рТТГ [6, 9, 11, 15, 25], что сопровождается гиперплазией тиреоцитов и повышением синтеза тиреоидных гормонов.

Длительное время считалось, что мутации, выявляемые у пациентов с врожденным тиреотоксикозом, отсутствуют у других членов семей [6, 15] и не встречаются при СНТ. Однако к настоящему времени показано, что наличие одной и той же мутации может наблюдаться у членов одной семьи с дебютом заболевания у одних — с первых дней жизни, у других — в подростковый период [9, 25].

Впервые СНТ был описан J. Thomas и соавт. в 1982 г. во Франции [26]. Авторы предположили, что его развитие связано с внутренней активацией рТТГ, что было подтверждено после клонирования рТТГ в 1989 г.

В 2004 г. были опубликованы данные национального исследования этиологии тиреотоксикоза у 121 подростка в Дании, согласно которым из 25

детей с исходно низким уровнем антител к рТТГ и ТПО мутация гена TSHR была обнаружена только у 1 пациента [17]. Вместе с тем высказано предположение, что СНТ может составлять от 2 до 5% всех случаев тиреотоксикоза на фоне диффузного зоба [18].

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, встречается с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола, преимущественно дебютируя в детском и подростковом возрасте. При этом некоторые пациенты могут иметь сниженный уровень ТТГ в течение нескольких лет до появления зоба и клинически выраженного тиреотоксикоза [18].

У всех лиц с мутациями рТТГ в случае СНТ структура и размеры ЩЖ меняются с течением болезни. При этом если для лиц молодого возраста характерны нормальные или слегка увеличенные размеры ЩЖ, то у старших пациентов она симметрично увеличена, и над долями может выслушиваться типичный сосудистый шум. В исходе диффузно увеличенная ЩЖ может перерождаться в многоузловую зоб [18].

При СНТ могут наблюдаться классические глазные симптомы тиреотоксикоза (экзофтальм, ретракция верхнего века, широкая глазная щель), однако отсутствует поражение ретробульбарной клетчатки, характерное для офтальмопатии Грейвса [6]. Лабораторные исследования выявляют высокий уровень общих и свободных тиреоидных гормонов и низкий уровень ТТГ. Как правило, антитела к рТТГ не определяются, как и антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, хотя в некоторых работах уровень антител был определяемым у пациентов с доказанной активирующей мутацией гена TSHR [3, 10].

К клиническим особенностям описанных врожденных форм следует отнести преждевременные роды (32–36 нед), малые рост и массу при рождении [29], наличие у новорожденного стойкой тахикардии и зоба, малые размеры родничков при рождении, наличие краниосиностозов, что в ряде случаев сопровождается развитием гидроцефалии; высокорослость с дефицитом массы тела, низкую эффективность консервативной терапии тиреотоксикоза — быстро прогрессирующее увеличение объема ЩЖ, несмотря на применение больших доз тиреостатической терапии в комбинации с левотироксином [6, 9, 15, 25].

Своевременная диагностика неиммунного тиреотоксикоза важна для выбора правильного лечения таких пациентов. Заболевание может быть заподозрено в случае клинического тиреотоксикоза без аутоиммунных проявлений (претибиальная микседема, эндокринная офтальмопатия, лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ), отсутствия или низкого титра антител к рТТГ у лиц с семейным анамнезом, отягощенным по тиреотоксикозу. Как и при болезни Грейвса, с помощью тиреостатической терапии можно контролировать заболевание, однако, вследствие такой функциональной автономии, обусловленной мутацией гена TSHR, стойкая ремиссия не достижима. Также в случае субтотальной тиреоидэктомии состояние эутиреоза, наблюдаемое после операции, имеет временный характер, сопровождается продолженным ростом железы и клиническим рецидивом тиреотоксикоза [3, 18].

Таким образом, радикальным методом лечения неиммунного тиреотоксикоза является тотальное удаление ЩЖ — тиреоидэктомия или применение радиойодтерапии. Учитывая отсутствие данных о возможности применения радиойодтерапии у новорожденных и детей первых лет жизни, в качестве радикального метода лечения рассматривается тиреоидэктомия.

В семьях с доказанным неиммунным тиреотоксикозом для остальных членов семьи рекомендуем динамический контроль с обязательным определением уровня ТТГ сыворотки для раннего выявления тиреотоксикоза.

Таким образом, неиммунный гипертиреоз может быть заподозрен при клиническом проявлении тиреотоксикоза на фоне отсутствия или низкого титра антител к рТТГ, у лиц с положительным семейным анамнезом по тиреотоксикозу, при низкой эффективности консервативной терапии. Радикальным методом лечения неиммунного тиреотоксикоза является тотальное удаление ЩЖ. Молекулярно-генетическое исследование гена TSHR позволяет своевременно диагностировать и правильно лечить заболевание, предупреждать развитие осложнений тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti L., Proverbio M. C., Costagliola S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 249–254.
2. Arturi F., Chieffari E., Tumino S. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 8. — P. 696–701.
3. Biebertmann H., Schoneberg T., Hess C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4429.
4. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1240–1243.
5. Dallas J. S., Foley T. P. Jr. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — Miami, 2007. — Vol. 2.
6. De Roux N., Polak M., Couet J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2023–2026.
7. Dumont J. E., Lamy F., Roger P. et al. // Physiol. Rev. — 1992. — Vol. 72. — P. 667–697.
8. Duprez L., Parma J., Van Sande J. et al. // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 7. — P. 396–401.
9. Fuhrer D., Wonerow P., Willgerodt H., Paschke R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4234.
10. Fuhrer D., Warner J., Sequeira M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 1035.
11. Gruters A., Schoneberg T., Biebertmann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1431–1436.
12. Hayles A. B., Zimmerman D. // Werner's the Thyroid / Eds S. H. Ingbar et al. — 5-th Ed. — Philadelphia, 1986. — P. 1412–1428.
13. Hershman J. M. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 653.
14. Kohn L., Shimura H., Shimura Y. et al. // Vit. Horm. — 1995. — Vol. 50. — P. 287–384.
15. Kopp P., van Sande J., Parma J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 150–154.
16. Kopp P., Jameson J. L., Roe T. F. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 5. — P. 765–770.
17. Lavard L., Jacobse J. J., Perrild H. et al. // Acta Paediatr. — 2004. — Vol. 93. — P. 1192.
18. Leclere J., Bene M. C., Aubert V. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 158.
19. Libert F., Lefort A., Gerard C. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 165. — P. 1250–1255.
20. Misrahi M., Loosfelt H., Atger M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 166. — P. 394–403.
21. Nagayama Y., Kaufman K. D., Seto P., Rapoport B. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 165. — P. 1184–1190.
22. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2695–2701.
23. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. // Science. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620–1622.
24. Pohlenz J., Pfarr N., Kruger S., Hesse V. // Acta Paediatr. — 2006. — Vol. 95, N 12. — P. 1685–1687.
25. Schwab K. O., Sohlmann P., Gerlich M. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 124–128.
26. Thomas J. S., Leclere J., Hartemann P. et al. // Acta Endocrinol. — 1982. — Vol. 100, N 4. — P. 512–518.
27. Tomer Y., Huber G. K., Davies T. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 1477.
28. Tonacchera M., Van Sande J., Cetani F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 547–554.
29. Vaidya B., Campbell V., Tripp J. H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60. — P. 711.
30. Van Vliet G., Polak M. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — Miami, 2007. — Vol. 2.
31. Калейро Д., Перзани Л., Бэк-Пэкоз П. // Материалы 3-го Международного конгресса по заболеваниям щитовидной железы. — 2005.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.64-007.17+616.611-002.2]-036.1-07:577.21

Е. О. Новикова¹, П. М. Рубцов², П. С. Сverdлова², А. Н. Тюльпаков¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ФРЕЙЗЕРА — ЛОЖНОГО МУЖСКОГО ГЕРМАФРОДИТИЗМА И ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ)

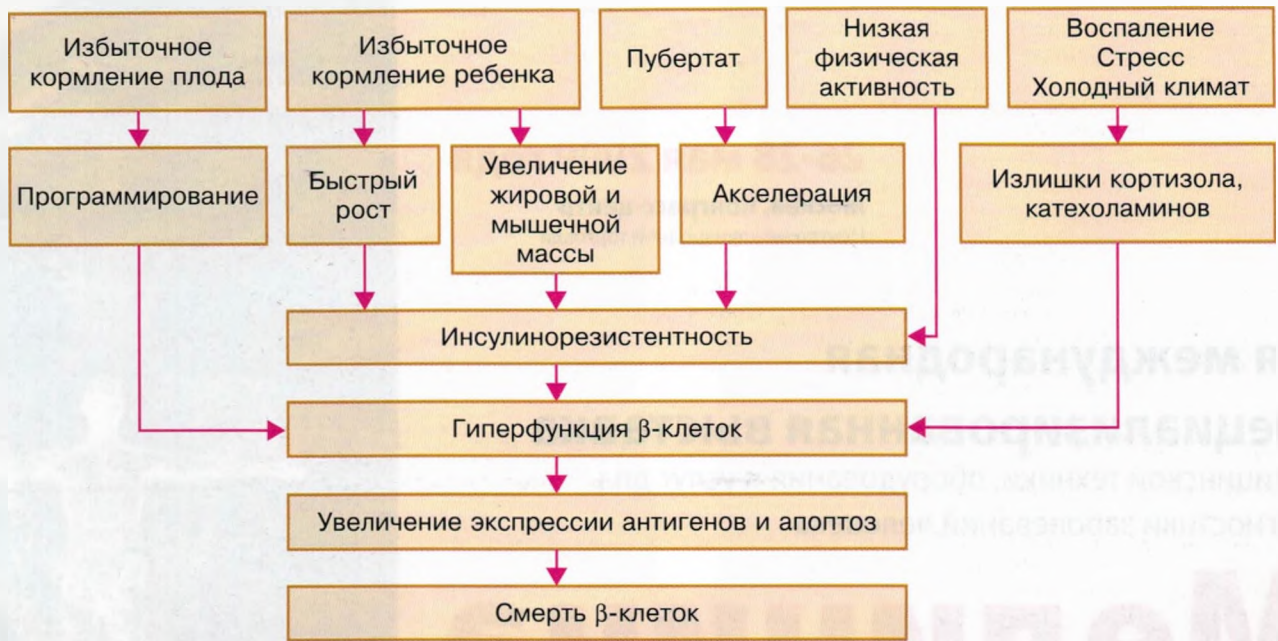
¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, ²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Половая дифференцировка организма — процесс становления внутренних и наружных половых органов — включает серию следующих друг за другом процессов, начинающихся с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжающихся не только в период эмбрионального развития, но и в постнатальный период.

Эти процессы находятся под контролем каскада генов, экспрессирующихся в строго очерченные

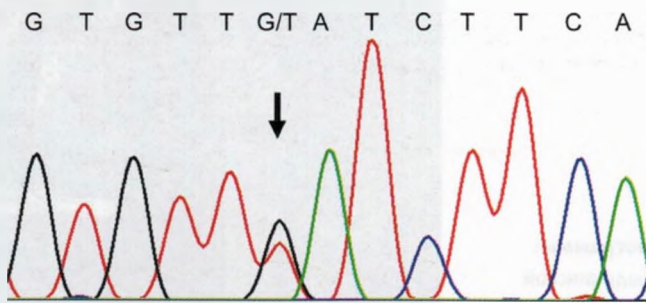
временные рамки и ответственных за определенные этапы формирования пола.

Ключевым моментом половой дифференцировки при мужском генетическом поле является закладка яичка. На Y-хромосоме (локус Yp11.3) находится ген SRY, кодирующий "детерминирующий яичко фактор" (testis-determining factor), в отсутствие которого закладка мужской гонады не происходит. Помимо SRY, в закладке и дифференциров-



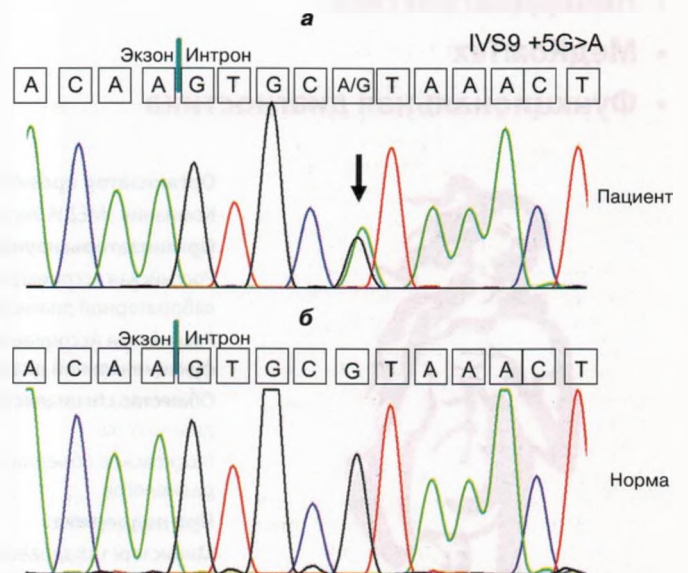
Влияние факторов окружающей среды на деструкцию β-клетки: гипотеза "сверхнагрузки".

К ст. В. А. Петерковой и соавт.



Фрагмент последовательности экзона 10 гена *TSHR* у пациента: гетерозиготная замена G > T, приводящая к замене кодона лейцина (TTG) на кодон фенилаланина (TTG) в положении 629 (L629F).

К ст. Е. О. Новиковой и соавт.



Фрагменты последовательности стыка экзона 9 и интрона 9 гена *WT1*: а — гетерозиготная замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции +5 донорного сайта сплайсинга интрона 9; б — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации.