

21. Chen L., Alam T., Johnson J. H. et al. // *Biochemistry*. — 1990. — Vol. 87. — P. 4088–4092.
22. Cooper G. J., Day A. J., Willis A. C. et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1989. — Vol. 1014. — P. 3247–3258.
23. Eckert B., Schwaninger M., Knebel W. // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137, N 1. — P. 225–233.
24. Eizirik D. L., Sandler S., Hallberg A. et al. // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 125. — P. 752–759.
25. Eizirik D. L., Sandler S., Korsgren O. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1989. — Vol. 121. — P. 849–856.
26. Elisur Y., Luk G. D., Colberg M. // *Neuropeptides*. — 1994. — Vol. 26. — P. 286–295.
27. Fehmann H. C., Bode H. P., Ebert T. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1997. — Vol. 29. — P. 11572–11576.
28. Fernandes A., King L. C., Guz Y. et al. // *Endocrinology*. — 1997. — Vol. 138. — P. 1750–1762.
29. Furuzawa Y., Ohmori Y., Watanabe T. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1996. — Vol. 58. — P. 7641–7646.
30. Gale E. A. // *Horm. Res.* — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 1. — P. 39–43.
31. Gardemann A., Jungermann K., Grosse V. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1995. — Vol. 103. — Suppl. 2. — P. 107–111.
32. Green E. A., Flavell R. A. // *Immunol. Rev.* — 1999. — Vol. 169. — P. 11–22.
33. Hallberg A., Juhlin C., Berne C. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 3. — P. 207–213.
34. Hansson H.-A., Edwall D., Lowenadler B. et al. // *Cell Tissue Res.* — 1989. — Vol. 255. — P. 467–474.
35. Hernanz A., Tato E., De la Fuente M. et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1996. — Vol. 71. — P. 25–30.
36. Hill D. J., Petrik J., Arany E. // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 2. — P. B60–B69.
37. Iton N., Okamoto H. // *Nature*. — 1980. — Vol. 283. — P. 100–102.
38. Janson J., Soeller W. C., Roche P. C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93, N 9. — P. 147283–147288.
39. Kawai M., Kishi K. // *J. Reprod. Fertil.* — 1997. — Vol. 109. — P. 145–152.
40. Kennedy E., Rizzuto R., Theler J.-M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 2524–2538.
41. Koeslag J. H., Saunders P. T., Wessels J. A. // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 154. — P. 187–192.
42. Kohert K. D., Axcrone M., Hehmke B. et al. // *Regulat. Peptides*. — 1999. — Vol. 82. — P. 71–79.
43. Kwon G., Corbett J. A., Hauser S. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 4. — P. 583–591.
44. Liu H. P., Leong S. K., Tay S. S. // *J. Hirnforsch.* — 1994. — Vol. 35. — P. 4501–4510.
45. Loweth A. C., Williams G. T., James R. F. L. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 5. — P. 727–732.
46. McCarty M. F. // *Med. Hypothes.* — 1996. — Vol. 46, N 2. — P. 277–280.
47. McDonald J. K., Greiner F., Wood J. G., Noe B. D. // *Cell Tissue Res.* — 1987. — Vol. 249. — P. 12.
48. Mohan I. K., Das U. // *Free Rad. Biol.* — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 757–765.
49. Morgan D. G., Kulkarni R. N., Hurley J. D. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41. — P. 1482–1491.
50. Moriwaki M., Iton N., Miyagawa J. et al. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1332–1340.
51. Mulder H., Myrsn-Axcrone U., Gebre-Medhin S. et al. // *Microsc. Res. Tech.* — 1998. — Vol. 43. — P. 4313–4321.
52. Munoz A., Gallart T., Usac E. F. et al. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, N 1. — P. 62–72.
53. Myrsen U., Ahren B., Sundler F. // *Regulat. Peptides*. — 1995. — Vol. 60. — P. 119–131.
54. Nielsen J. H., Svensson C., Galsgaard E. D. et al. // *J. Mol. Med.* — 1999. — Vol. 77, N 1. — P. 162–166.
55. Orci R. H. // *Metabolism*. — 1976. — Vol. 25. — Suppl. — P. 1303–1313.
56. Pavlovic D., Vandewinkel M., Vanderauwera B. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2329–2336.
57. Persson-Sjogren S., Forsgren S., Rooth P., Taljedal I. B. // *Cell Tissue Res.* — 1996. — Vol. 284. — P. 3391–3400.
58. Persson-Sjogren S., Forsgren S., Taumil I.-B. // *Peptides*. — 1998. — Vol. 19. — P. 1233–1240.
59. Phillippe J., Missotten M. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 1640–1645.
60. Portis A. J., Rajotte R. V., Krukoff T. L. // *Cell Transplant.* — 1994. — Vol. 3. — P. 163–170.
61. Rabinovitch A., Suarezpinzon W. L., Sorensen O. et al. // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154, N 9. — P. 4874–4882.
62. Rabinovitch A. // *Diabet. Metab.* — 1998. — Vol. 14, N 2. — P. 129–151.
63. Rabinow S. L., Brown F. M., Watts M., Smith A. M. // *Diabetes Care*. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084–1088.
64. Rasmussen H., Zawulich K. C., Ganesan S. et al. // *Diabetes Care*. — 1990. — Vol. 13. — P. 655–666.
65. Reimers J. I. // *Dan. Med. Bull.* — 1998. — Vol. 45. — P. 2157–2180.
66. Schmitz O., Nyholm B., Juhl C. B. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, N 5. — Suppl. 33–36.
67. Sjoholm A. // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45, N 8. — P. 1057–1062.
68. Sreenan S., Pick A. J., Levisetti M. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 5989–5996.
69. Suarez-Pinzon W., Sorensen O., Bleackley R. C. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, N 1. — P. 21–28.
70. Tahmasebi M., Puddefoot J. R., Inwang E. R., Vinson G. P. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 2317–2322.
71. Taniyama H., Hirayama K., Kagawa Y. et al. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 61. — P. 7803–7810.
72. Toyoda H., Formby B. // *Bioessays*. — 1998. — Vol. 20, N 9. — P. 750–757.
73. Trapani J. A., Jans P., Smyth M. J. et al. // *Cell. Deat. D.* — 1998. — Vol. 5, N 6. — P. 488–496.
74. Uchida T., Endo T. // *Cell Tissue Res.* — 1989. — Vol. 255. — P. 379–384.
75. Wang J., Chakravarthy B. R., Morley P. et al. // *Cell Signal.* — 1996. — Vol. 8, N 4. — P. 305–311.
76. Winkler H., Fisher-Colbrie R. // *Neuroscience*. — 1992. — Vol. 49. — P. 497–500.
77. Xu G. G., Gao Z. Y., Borge P. D., Wolf B. A. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 2518067–2518074.
78. Yano M., Moriuchi R., Kawasaki E. et al. // *J. Autoimmun.* — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 83–96.
79. Zawulich W. S., Zawulich K. C., Rasmussen H. // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 125. — P. 2400–2406.
80. Zhu J., Mix E., Olsson T., Link H. // *Immunoph. Im.* — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 109–136.

Поступила 11.11.02

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2004

УДК 616-092:612.6.05

А. В. Витебская

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С SNOX-ГЕНОМ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ЭНЦ РАМН, Москва

Рост — это сложный процесс, на который оказывает влияние огромное количество факторов на всех этапах развития начиная с внутриутробного. До 3% населения страдает низкорослостью, вызванной различными причинами. При обследо-

вании больных с задержкой роста дифференциальная диагностика обычно проводится между гипопитарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциаль-

ными нарушениями и идиопатической задержкой роста, частота которой среди всех форм низкорослости достигает 80% [38].

Идиопатическая низкорослость — собирательный термин, применяемый при характеристике гетерогенной группы пациентов с выраженной задержкой роста, причины которой неизвестны. Клинические наблюдения и лабораторные исследования, опубликованные в мировой литературе, позволяют предположить, что эта патология может быть обусловлена различными причинами, в том числе генетическими. В последние годы появились сообщения о роли мутаций гена SHOX в патогенезе идиопатической низкорослости. Дефицит этого гена также является причиной низкорослости и специфических костных деформаций при синдромах Тернера, Лери—Вейлля и Лангера [2, 8, 14, 44, 46, 47, 59].

Впервые предположения о существовании подобного гена возникли после описания и анализа ряда случаев низкорослости у детей с делециями короткого плеча X- и Y-хромосом (Xp и Yp) [3, 4, 11, 17, 28—31, 35, 41—43, 45, 52, 62, 64, 66]. Предполагаемый ген, влияющий на рост, был отнесен к псевдоаутосомному региону (PAR), расположенному как на Xp, так и на Yp. Особенностью псевдоаутосомного участка половых хромосом является его участие в кроссинговере, а следовательно, аутосомный тип наследования генов, расположенных в этом участке.

В 1996 г. из псевдоаутосомного региона был выделен ген, ответственный за низкорослость при ряде состояний, в том числе при синдроме Тернера [21]. Выделенный ген являлся транскрипционным фактором и относился к группе гомеобоксодержащих генов. Экспрессия данного гена была ограничена остеогенными клетками (трабекулярные клетки и стромальные фибробласты). Обнаруженному гену было дано название PNOG (псевдоаутосомный гомеобоксодержащий остеогенный ген). Возникло предположение о том, что отсутствие одного из аллелей данного гена, гаплонедостаточность, приводит к низкорослости, а следовательно, важен его "дозовый" эффект. На основании этого было высказано предположение о том, что синдром Тернера является результатом гаплонедостаточности нескольких генов, расположенных на X-хромосоме. Позже было показано, что ростовая кривая девочек, носителей измененного гена, соответствует таковой у девочек с синдромом Шерешевского—Тернера. Предположение о роли "дозы" гена привело к гипотезе о том, что гены, задействованные в этой патологии, в норме "избегают" инактивации на X-хромосоме и имеют функциональные гомологи на Y-хромосоме.

В 1997 г. при изучении делеций и различных перестановок в Xp22 или Yp11.3 у 36 пациентов с низкорослостью был изолирован гомеобоксодержащий ген, получивший название SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс), который позже оказался идентичным ранее описанному PNOG [53, 54].

Ген SHOX состоит из 6 экзонов. Описано 2 варианта mPHK: SHOXa и SHOXb, содержащие 1870 и 1349 нуклеотидов, которые кодируют протеины

из 292 и 225 аминокислот соответственно. Экспрессия SHOXa обнаружена в скелетных мышцах, плаценте, поджелудочной железе, сердце и костных фибробластах, а SHOXb — в фетальной почке, скелетных мышцах и костных фибробластах [38, 53, 54, 56].

Функция гена SHOX окончательно неясна. Предполагается, что он принимает участие в регуляции транскрипции на ранних стадиях эмбриогенеза [55], приводя к задержке роста уже внутриутробно [49, 68]. Гистологический анализ эпифизов лучевой кости пациентов с генетически доказанной патологией гена SHOX выявил нарушение нормального параллельного расположения хондроцитов, а также тенденцию к энхондральному окостенению [39, 49].

К настоящему времени известно, что изменения в гене SHOX могут являться причиной задержки роста при идиопатической (семейной) низкорослости, синдромах Тернера, Лери—Вейлля (дисхондростозе), Лангера. Распространенность мутаций гена SHOX при этих состояниях различна. Так, при идиопатической задержке роста она составляет 0,8—1,1% [54, 56], при дисхондростозе Лери—Вейлля — 41,7—100,0% [19, 27, 40, 60, 61], при синдроме Тернера один из аллелей данного гена отсутствует в 100% случаев, при синдроме Лангера поражены оба аллеля.

Характерным клиническим проявлением патологии гена SHOX является задержка роста, часто носящая наследственный характер, в сочетании с укорочением средних сегментов конечностей (предплечье и голень) — так называемая мезомелическая низкорослость [51, 57, 63, 64].

Синдром Шерешевского—Тернера является результатом гаплонедостаточности ряда генов, локализованных на X-хромосоме, в том числе SHOX. Следовательно, причина задержки роста в допубертатном возрасте, ее клинические и рентгенологические проявления аналогичны таковым при синдроме Лери—Вейлля [1, 5, 10, 13, 15, 18, 48].

При дисхондростозе Лери—Вейлля одно из наиболее частых проявлений — деформация дистальных частей лучевой и локтевой костей, а также проксимальных частей пястных костей. Деформация предплечья известна как деформация Маделунга. Она включает в себя изгиб лучевой кости и дорсальное смещение дистальной части локтевой кости, в результате чего возникает ограничение движения в локте и запястье. Отмечается укорочение IV пястной кости. Возможна деформация голени, сходная с деформацией предплечий. Часто у пораженных детей отмечается наличие других стигм дизэмбриогенеза и деформаций (микрोगнатия, готическое небо, девиация предплечий, девиация голени, укорочение кистей, укорочение стоп, сколиоз, гипертрофия мышц и др.) [13, 16, 61, 65, 67]. Для этого заболевания характерна широкая вариабельность проявлений у женщин и мужчин. Отмечено, что у женщин по сравнению с мужчинами деформации более выражены. Начало формирования деформации Маделунга обычно совпадает с началом пубертата. На основании этого существует предположение о том, что на степень деформации

Таблица

Динамика роста и костного возраста у пациентов

Год	Больной Д.			Больная М.		
	возраст, годы	костный возраст, годы	рост, см	возраст, годы	костный возраст, годы	рост, см
1996	6,3	3	102,2 (sds = - 3,3)	9,5	6	116,1 (sds = - 2,8)
2000	11	10	122,7 (sds = - 2,9)	14,3	13	139,0 (sds = - 3,3)
2002	12,5	13,5	135,6 (sds = - 1,9)	15,5	15	142,6 (sds = - 3,3)
Предполагаемый конечный рост, см			155,0	143,5		

оказывает влияние уровень женских половых гормонов [33, 37, 49].

Синдром Лангера — более тяжелый пример SHOX-патологии — был впервые описан как "мезомелическая карликовость с гипоплазией локтевой, малоберцовой костей и нижней челюсти" [36]. Для деформации конечностей характерны аплазия или тяжелая гипоплазия локтевой и малоберцовой костей. Нижняя челюсть гипоплазирована. Остальные скелетные структуры интактны [25, 36, 58].

На основе изучения семей с дисхондростеозом Лери—Вейлля многими исследователями доказано, что в основе синдрома Лангера лежит гомозиготность по гену, вызывающему дисхондростеоз в гетерозиготном состоянии [22, 24, 32, 34]. В 1988 г. была продемонстрирована возможность постановки данного диагноза во II триместре беременности по данным сонографии [23]. Исследования были проведены в семье, где у матери наблюдались явные признаки синдрома Лери—Вейлля (в частности, деформация Маделунга), а первый ребенок имел черты, характерные для синдрома Лангера.

В 1998 г. был описан случай синдрома Лангера, вызванный гетерозиготной делецией гена SHOX. Женщина из этой семьи имела симптомы, типичные для дисхондростеоза Лери—Вейлля, а ее ребенок, унаследовавший пораженную аллель от матери, имел кариотип 45,X, характерный для синдрома Тернера, а в результате — отсутствие 2-го аллеля SHOX на отцовской X-хромосоме. Делеция 2 аллелей SHOX у плода явилась причиной мезомелической дисплазии Лангера [7].

К настоящему времени известно о существовании на 3-й аутосоме гена-гомologa SHOX, получившего название SHOT (или SHOX2) [20]. Предполагается, что ген, вызывающий синдром де Ланге, находится в этой же области, на основании чего в 1998 г. было высказано предположение о том, что SHOT является геном-кандидатом для этого заболевания [12]. Для синдрома де Ланге характерно наличие множественных стигм дизэмбриогенеза (низкий рост волос, сросшиеся брови, развернутые ноздри, максиллярный прогнатизм, длинный филтр, "рыбий" рот) в сочетании с пренатальной и постнатальной задержкой роста, задержкой умственного развития и во многих случаях аномалиями рук.

В детском отделении ЭНЦ РАМН с 1996 г. наблюдается семья, в которой у 2 sibсов диагностирован синдром Лери—Вейлля.

Больная М., 15 лет, от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов в головном

предлежании, масса тела при рождении 3000 г, длина 50 см.

Больной Д., 12 лет, от 2-й нормально протекавшей беременности, срочных родов в головном предлежании, масса тела при рождении 3400 г, длина 51 см.

Рост матери составлял 152 см, отца — 165 см; телосложение пропорциональное, костные деформации визуально не определяются.

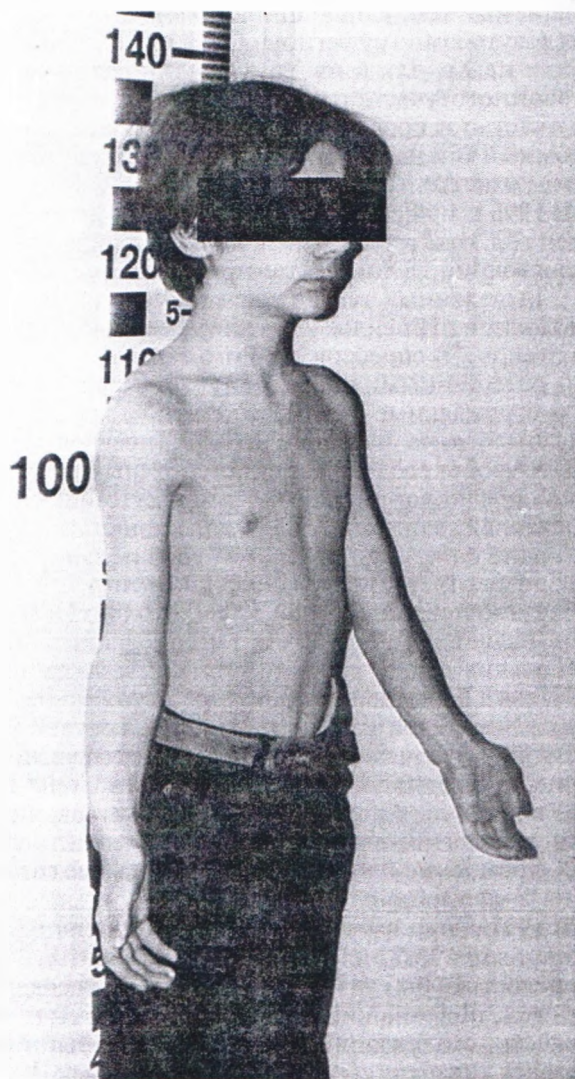


Рис. 1. Больной Д. с клинически выраженной деформацией Маделунга (штыковидные деформации предплечий, ограничение движений в локтевых и лучезапястных суставах, укорочение предплечий).



Рис. 2. Выраженная деформация Маделунга на рентгенограмме костей предплечья у больного Д.

При первом обращении (см. таблицу) пациенты предъявляли жалобы только на задержку роста. Возраст брата и сестры составлял 6,3 и 9,5 года соответственно. У мальчика задержка роста была более выраженной ($sds = -3,3$), несмотря на меньший возраст. У девочки задержка роста составляла $sds = -2,8$. Отмечалась задержка костного возраста (3 и 6 лет соответственно). При обследовании недостаточность гормона роста и гипотиреоз были исключены.

При повторном осмотре через 4 года задержка роста у мальчика сократилась ($sds = -2,9$), но при этом костный возраст приблизился к паспортному (10 лет при паспортном 11 лет). Клинически жалоб на деформации костей предплечья не было, но рентгенологически впервые была выявлена деформация Маделунга.

В течение следующего года у пациента началось половое развитие, был отмечен выраженный ростовой скачок (скорость роста возросла до 8,6 см в год), задержка роста резко сократилась, рост стал соответствовать нижней границе возрастной нормы ($sds = -1,9$), однако костный возраст стал опережать паспортный (13,5 лет при паспортном 12,5 лет). На фоне этого стали беспокоить боли в области предплечий, отмечено ограничение движений в локтевом и лучезапястном суставах, появились видимые

деформации предплечий (рис. 1). Рентгенографически деформация Маделунга стала более выраженной (рис. 2). Предполагаемый конечный рост пациента составляет 155,0 см ($sds = -2,9$) [6, 26].

С момента первого осмотра у девочки задержка роста, наоборот, стала более заметной ($sds = -3,3$). Начало полового развития отмечено в возрасте 14 лет. К этому моменту стала обращать на себя внимание мышечная гипертрофия. В то же время рентгенологически выявлено начало формирования деформации Маделунга (рис. 3). Клинически деформации не выявляются (рис. 4). Несмотря на начало пубертата, выраженного ростового скачка не отмечено. Менархе в 15 лет. Костный возраст на момент последнего обследования 15 лет (при паспортном 15,5 лет). Предполагаемый конечный рост составляет 143,5 см ($sds = -2,9$) [6, 26].

Обращают на себя внимание различные сроки наступления и темпы полового развития у брата и сестры. У девочки очевиден синдром позднего пубертата с отсутствием выраженного ростового скачка, благодаря чему не произошло усугубления костных деформаций, у мальчика — относительно ранние сроки наступления полового развития, благодаря которому значительно увеличилась ско-



Рис. 3. Незначительная деформация Маделунга на рентгенограмме костей предплечья у больной М.

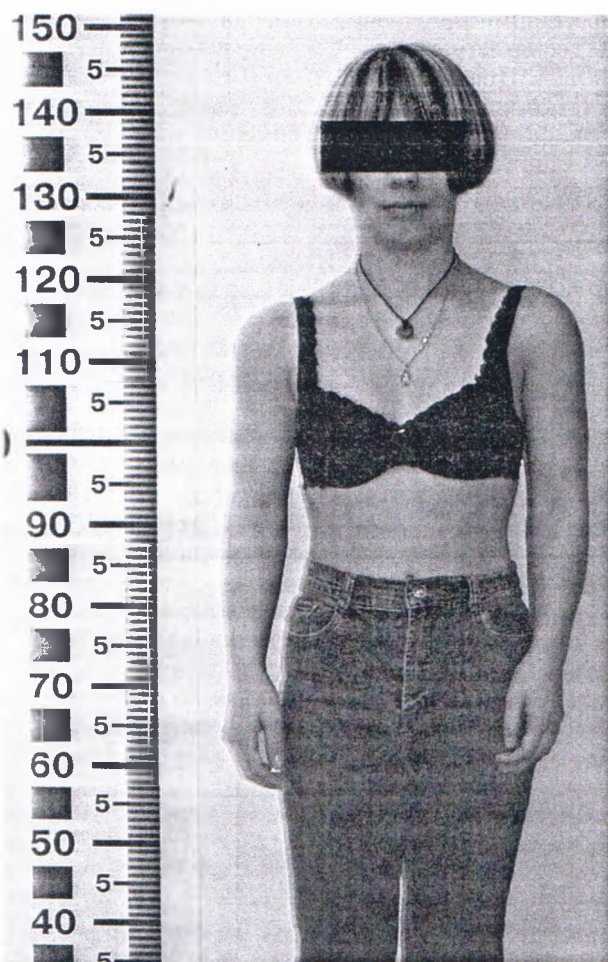


Рис.4. Больная М. с отсутствием клинических проявлений деформации Маделунга.

рость роста, но и деформации стали более выражены.

Для синдрома Лери—Вейлля характерна широкая вариабельность выраженности костных деформаций у женщин и мужчин. В описанных ранее наблюдениях у девочек костные дисплазии были выражены гораздо сильнее, чем у мальчиков. Деформации прогрессировали во время пубертата, что большинство авторов связывали с влиянием эстрогенов на костеобразование [37, 61].

Представленное нами наблюдение показывает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы и уточнения факторов, влияющих на формирование костных дисплазий и задержку роста при синдроме Лери—Вейлля.

Идиопатическая низкорослость крайне гетерогенна. Отсутствие характерных клинических признаков при некоторых синдромах до наступления пубертата требует более внимательного подхода к задержке роста, особенно в семейных случаях. С этой целью необходимы разработка алгоритмов дифференциальной диагностики наследственных форм низкорослости, выявление симптомов, позволяющих заподозрить заболевание в раннем возрасте. Изучение синдромов, связанных с геном SNOX, является одним из первых шагов на пути

дифференциальной диагностики идиопатической низкорослости.

Плохой ростовой прогноз при описанной патологии доказывает целесообразность разработки методов ростстимулирующей терапии. Многими исследователями предпринимаются попытки лечения пациентов с дисхондростезом гормоном роста, аналогами ГнРГ и анаболическими стероидами, что приводит к увеличению скорости роста, но влияние на конечный рост и степень деформаций пока остается спорным [9, 41, 50, 63]. Предполагается, что изучение патогенеза заболеваний, вызванных мутациями гена SNOX, позволит найти новые методы терапии низкорослости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adachi M., Tachibana K., Asakura Y. et al. // Hum. Genet. — 2000. — Vol. 106, N 3. — P. 306—310.
2. Attie K. M. // Curr. Opin. Pediatr. — 2000. — Vol. 12, N 4. — P. 400—404.
3. Ballabio A., Bardoni B., Carrozzo R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 10001—10005.
4. Baralle D., Willat L. R., Shears D. J. // Am. J. Genet. — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 391—395.
5. Barrenas M. L., Nylen O., Hanson C. // Hear. Res. — 1999. — Vol. 138, N 1—2. — P. 163—170.
6. Bayley N., Pinneau S. R. // J. Pediatr. — 1952. — Vol. 40. — P. 432—441.
7. Belin V., Cusin V., Viot G. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 67—69.
8. Bernasconi S., Mariani S., Falcinelli C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 737—741.
9. Binder G., Schwarze C. H., Ranke M. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 245—249.
10. Binder G., Fritsch H., Schweizer R. et al. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55, N 2. — P. 71—76.
11. Binder G., Eggermann T., Enders H. et al. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, N 2. — P. 285—287.
12. Blaschke R. J., Monaghan A. P., Schiller S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 2406—2411.
13. Blaschke R. J., Rappold G. A. // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 227—230.
14. Blaschke R. J., Rappold G. A. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55. — Suppl. 1. — P. 21—23.
15. Boucher C. A., Sargent C. A., Ogata T. et al. // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38, N 9. — P. 591—598.
16. Calabrese G., Fischetto R., Stuppia L. et al. // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 105. — P. 367—368.
17. Castillo S., Youlton R., Be C. // Cytogenet. Cell Genet. — 1985. — Vol. 40. — P. 601—602.
18. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2000. — Vol. 9. — P. 695—702.
19. Cormier-Daire V., Belin V., Cusin V. et al. // Acta Pediatr. — 1999. — Vol. 88. — Suppl. 433. — P. 55—59.
20. De Baere E., Speleman F., Van Roy N. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1998. — Vol. 82. — P. 228—229.
21. Ellison J. W., Wardak Z., Young M. F. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1341—1347.
22. Espiritu C., Chen H., Woolley P. V. // Am. J. Dis. Child. — 1975. — Vol. 129. — P. 375—377.
23. Evans M. I., Zador I. E., Qureshi F. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 31. — P. 915—920.
24. Fryns J. P., Van den Berghe H. // Hum. Genet. — 1979. — Vol. 46. — P. 21—27.
25. Fryns J. P. // Clin. Genet. — 1995. — Vol. 48. — P. 111—112.
26. Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeleton Development of the Hand and Wrist. — 2nd Ed. — Stanford, 1979.
27. Grigeliioniene G., Schoumans J., Neumeyer L. et al. // Hum. Genet. — 2001. — Vol. 109, N 5. — P. 551—558.
28. Guichet A., Briault S., Le Merrer M. et al. // Clin. Dysmorphol. — 1997. — Vol. 6. — P. 341—345.
29. Hecht F., Hecht B. K. // Am. J. Med. Genet. — 1984. — Vol. 18. — P. 779—780.
30. Henke A., Wapenaar M., van Ommen G.-J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 49. — P. 811—819.

31. *Hortwitz M., Wiernik P. H.* // *Am. J. Genet.* — 1999. — Vol. 65, N 5. — P. 1413–1422.
32. *Jones M. C., Pickney L. E.* // *David W. Smith Workshop on Dismorphology.* — San Francisco, 1983. — P. 12–18.
33. *Kosho T., Muroya K., Nagai T.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4613–4621.
34. *Kunze J., Klemm T.* // *Eur. J. Pediatr.* — 1980. — Vol. 134. — P. 269–272.
35. *Kuznetzova T., Baranov A., Ivaschenko T.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P. 649–651.
36. *Langer L. O.* // *Radiology.* — 1967. — Vol. 89. — P. 654–660.
37. *Lichtenstein J. R., Sundaram M., Burdige R.* // *J. Med. Genet.* — 1980. — Vol. 17. — P. 41–43.
38. *Marttila P., Stene M.* // *Esoterix Endocrinology.* — California, 2001. — P. 1–10.
39. *Munns C. F., Glass J. A., LaBrom R.* et al. // *Hand Surg.* — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 13–23.
40. *Musebeck J., Mohnike K., Beye P.* et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Sep. — Vol. 160, N 9. — P. 561–565.
41. *Ogata T., Petit C., Rappold G.* et al. // *J. Med. Genet.* — Vol. 29. — P. 624–628.
42. *Ogata T., Goodfellow P., Petit C.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 29. — P. 455–459.
43. *Ogata T., Yoshizawa A., Muroya K.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1995. — Vol. 32. — P. 831–834.
44. *Ogata T.* // *Growth Horm. IGF Res.* — 1999. — Vol. 9. — Suppl. B. — P. 53–57 (Discussion P. 57–58).
45. *Ogata T., Kosho T., Wakui K.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 8. — P. 2927–2930.
46. *Ogata T., Wakui K., Kosho T.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 256–259.
47. *Ogata T., Matsuo N., Fukushima Y.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 104, N 4. — P. 307–311.
48. *Ogata T., Matsuo N., Nishimura G.* // *J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 1–6.
49. *Ogata T., Muroya K., Matsuo N.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5498–5508.
50. *Ogata T., Onigata K., Hotsubo T.* et al. // *Endocr. J.* — 2001. — Vol. 48, N 3. — P. 317–322.
51. *Palka G., Stupia L., Guanciali Franchi P.* et al. // *Clin. Genet.* — 2000. — Vol. 57, N 6. — P. 449–453.
52. *Pfeiffer R. A.* // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1980. — Vol. 26. — P. 150–157.
53. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // *Nature Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 54–63.
54. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 236–239.
55. *Rao E., Blanschke R. J., Marchini A.* et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10, N 26. — P. 3083–3091.
56. *Rappold G.* // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 8–9.
57. *Reinehr T., Jauch A., Zoll B.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 102, N 1. — P. 81–85.
58. *Robertson S. P., Shears D. J., Oei P.* et al. // *J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 37, N 12. — P. 959–964.
59. *Rosenfeld R. G.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5672–5673.
60. *Ross J. L., Scott C. Jr., Marttila P.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5674–5680.
61. *Schiller S., Spranger S., Schechinger B.* et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 8. — P. 54–62.
62. *Shanske A., Ellison J., Vuguin P.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 82, N 1. — P. 34–39.
63. *Shears D. J., Vassal H. J., Goodman F. R.* et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 70–73.
64. *Spranger S., Schiller S., Jauch A.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 83. — P. 367–371.
65. *Stupia L., Calabrese G., Borrelli P.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 711–713.
66. *Uehara S., Hanew K., Harada N.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 196–199.
67. *Wei F., Cheng S., Badie N.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 102, N 4. — P. 353–358.
68. *Yaegashi N., Uehara S., Ogawa H.* et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2000. — Vol. 50, N 4. — P. 237–241.

Поступила 30.10.02

© Т. М. МИШУНИНА, 2004

УДК 612.43/.45:547.466.3

Т. М. Мишунина

КОМПОНЕНТЫ ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ФУНКЦИЯ В ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев

В первые годы после открытия в мозге позвоночных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая позже была признана основным тормозным медиатором ЦНС, считали, что она локализована исключительно в клетках нервной системы. Повышение чувствительности методов определения ГАМК позволило позже установить присутствие аминокислоты, ферментов ее обмена, систем транспорта, а также рецепторов и в клетках иных тканей и органов. Механизм действия ГАМК на периферии опосредован как мембранными рецепторами (в случае передачи нервного импульса или при трофическом действии), так и без их участия (при регуляции внутриклеточных процессов) [34, 35]. Кроме медиаторной функции, ГАМК в нейрональных тканях может играть трофическую и паракринную роль в процессах секреции и транспорта биологически активных соединений, подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению, сокращения матки и маточных труб, механизмах клеточной пролиферации. Особо интересна, учитывая значение ГАМК в контроле нейроэн-

докринных механизмов деятельности эндокринных желез, роль аминокислоты в процессах регуляции синтеза и секреции гормонов собственно на уровне секреторной клетки.

Перед изложением данных литературы о локализации ГАМК, особенностях строения и функции ферментов ее обмена, транспортеров и рецепторов в эндокринных железах, а также возможной функции аминокислоты в них необходимо напомнить, что ГАМК в нервной ткани синтезируется из глутаминовой кислоты при участии фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК), которая присутствует в мозге в виде 2 изоформ — ГДК₆₅ и ГДК₆₇ (по величине молекулярной массы). Изоферменты различаются по нуклеотидной последовательности, клеточной и субклеточной локализации, иммунореактивности, факторам, контролирующим их активность, и нейрохимическим функциям. При экстремальных условиях определенное значение могут приобретать альтернативные пути синтеза аминокислоты, например образование ее из путресцина.