

- логия, диагностика, профилактика): Метод. пособие. — М., 1999.
8. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы: Руководство для врачей. — М., 1999
 9. Belfiore A., Runello S., Tomaselli L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
 10. Cavalieri R. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 177–181.
 11. Celani M. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 56. — P. 283–287.
 12. Celani M., Mariani M., Mariani G. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1990. — Vol. 123. — P. 603–608.
 13. Cooper D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
 14. Corvilain B., Laurent E., Lecomte M. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 152–159.
 15. Corvilain B., Van Sande J., Dumont J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 107–113.
 16. Derwahl M. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 32–35.
 17. Dugrillon A., Garner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 735–743.
 18. Dugrillon A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 41–45.
 19. Dunn J., Semigran M., Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 101–106.
 20. Gharib H., James E., Charboneau J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 70–75.
 21. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17. — P. 362–365.
 22. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19. — P. 527–534.
 23. Kahaly G., Dienes H., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049–4953.
 24. Kimura E., Kopp P., Zbaeren J. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 119–125.
 25. Koutras D. // Thyroidol. Clin. Exp. — 1993. — Vol. 5. — P. 49–55.
 26. La Rosa G., Lupo L., Giuffrida D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 1–8.
 27. La Rosa L., Ippolito A., Lupo L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4385–4387.
 28. Lima N., Knobel M., Cavaliere H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 691–697.
 29. Mainini E., Martinelli I., Morandi G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 796–799.
 30. Miloni E., Studer H. // J. Mol. Med. — 1980. — Vol. 4. — P. 7–20.
 31. Papini E., Bacci V., Panunzi C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 507–513.
 32. Papini E., Petrucci L., Guglielmi R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 780–783.
 33. Reverter J., Lucas A., Salinas I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36. — P. 25–28.
 34. Saller B., Hoermann R., Ritter M. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1991. — Vol. 125. — P. 662–667.
 35. Schurch M., Peter H., Gerber H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 1224–1229.
 36. Shingu K., Fujimori M., Ito K. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 35–43.
 37. Studer H., Peter H., Gerber H. // Endocr. Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 125–135.
 38. Studer H., Derwahl M. // Ibid. — 1995. — Vol. 16. — P. 411–426.
 39. Thompson S., Franklyn J., Watkinson J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1336–1341.
 40. Tseloni-Balafouta S., Katsouyanni K., Kitsopaniades J. et al. // Thyroidology. — 1991. — Vol. 3. — P. 75–78.
 41. Van der Laan B. F., Freeman J. L., Asa S. L. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 67–73.
 42. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrito S. et al. Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Central and Eastern Europe, CIS and Baltic States. — Geneva, 1997.
 43. Yusa R., Eggo M., Meikoth J. et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 141–145.
 44. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3881–3885.

Поступила 29.02.2000

© Е. И. КОНДРАТЬЕВА, Т. В. КОСЯНКОВА, 2002

УДК 616.379-008.64-06-092:546.172.6-31

Е. И. Кондратьева, Т. В. Косянкova

ГЕНЫ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА (NOS) В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Томск

Молекулярная генетика открыла принципиально новые перспективы в познании природы сахарного диабета (СД) [9]. Изучение генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и СД, имеет особенности, обусловленные концепцией молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии. Изучение этих маркеров позволяет определить риск развития патологии, сформировать группы повышенного риска, организовать их мониторинг и в случае необходимости назначать превентивную терапию [9].

Последнее десятилетие в биологии ознаменовано важным событием: установлено, что простейшее химическое соединение — оксид азота (NO) — непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме животных и человека, выполняя функции одного из универсальных регуляторов метаболизма. Лавинообразный рост публикаций (более 60 тыс.) по биологии NO, начавшийся с конца

80-х годов, позволил редакции журнала "Science" в 1992 г. провозгласить NO молекулой года [18], а решением Шведской академии наук за открытие функциональной активности NO в сердечно-сосудистой системе была присуждена Нобелевская премия по медицине за 1998 г. американским ученым Роберту Форчготу, Фериду Мьюрэду и Луису Игнарро ("Оксид азота как сигнальная молекула сердечно-сосудистой системы" [4]). Это открытие уже привело к важным последствиям в медицине, не менее существенное значение оно имеет и для биологии в целом, сформировав особую область биологии — биологию NO [5]. Спектр направлений в этой области огромен и охватывает практически все разделы биологии и медицины. Поскольку NO имеет отношение почти ко всем метаболическим и физиологическим процессам, есть все основания полагать, что исследовательские работы в этой области помогут решать не только фундаментальные биологические задачи, но и прикладные, особенно медицинские.

Общие сведения об NO

Газообразный химический мессенджер NO, по современным представлениям, играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов в организме. NO — свободный радикал, период полужизни которого составляет всего несколько секунд [4, 16]. Высокий диффузный коэффициент NO, который в 1,4 раза выше, чем у кислорода, определяет его способность распространяться в ткани на значительные расстояния [16]. Анализ данных литературы показал, что продукты реакций, связанных с нейтральной молекулой O₂ и ее активными формами — супероксидом, пероксидом, а также ферментами активации молекулярного кислорода (Fe²⁺- и Cu²⁺-содержащими белками), супероксиддисмутазой и каталазой, могут быть замкнуты в цикл. Учитывая принципы симметрии и важную роль супероксидного анион-радикала в процессах, регулирующих содержание NO, этот процесс был назван циклом супероксидного анион-радикала, или циклом супероксида [18].

NO — мощный перехватчик супероксид-аниона: O₂⁻ + NO = ONOO⁻. Известно, что пероксинитрит (ONOO⁻) обладает высокой токсичностью: он способен окислять NH⁻- и SH⁻-группы белков, что приводит к ONOO⁻-инактивации α₁-ингибитора протеаз, тканевого ингибитора металлопротеаз (Mn-COD и Fe-COD) [6, 10]. В то же время в его присутствии образуются тиольные радикалы глутатиона (GS), в результате чего последний превращается в прооксидант и инициирует процессы перекисного окисления липидов в мембранах и ЛП сывотки крови, что усиливает их захват макрофагами и лежит в основе поражения сосудов при атеросклерозе и диабете [15].

Таким образом, обладая высокой реакционной способностью, NO может как активировать цепные свободнорадикальные реакции, так и ингибировать их за счет увеличения или подавления активности антиоксидантных ферментов или экспрессии кодирующих их генов [13]. Ингибирование каталазы является важным дополнительным механизмом действия NO: в эксперименте было показано, что тоническое выделение NO, обусловленное образованием ONOO⁻, участвует в ингибировании каталазы, и сосудистые эффекты зависят от катализируемого каталазой метаболизма перекиси водорода [13].

Образование NO обнаружено в эндотелии сосудов, гранулоцитах, макрофагах, тромбоцитах, гепатоцитах, гладкомышечных, мезангиальных клетках и нейронах. NO регулирует тонус кровеносных сосудов как антагонист адренергической нервной системы, тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. Он вызывает расслабление гладких мышц не только в стенке сосудов, но и в стенке желудочно-кишечного тракта. NO функционирует в центральной и вегетативной нервной системах: показано его участие в регуляции пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров, синаптической пластичности нервной ткани, памяти [3, 4, 10, 17, 52, 55]. По эфферентным нервам он регулирует деятельность дыхательной системы,

желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [2, 33, 65, 71].

Наряду с регуляторными функциями NO обнаруживает цитостатическую/цитотоксическую активность, выступая в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета: гиперпродукция NO активированными макрофагами и нейтрофилами коррелирует с их цитотоксическим эффектом при аутоиммунных процессах [5, 10, 18, 20].

Особый интерес представляет способность NO и его производных экспрессировать ряд важнейших белков и ферментов на уровне как транскрипции, так и трансляции (стресс-белков, ферритина, белков антиоксидантной защиты и др.), активировать или подавлять активность многих белков и ферментов (гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, фактора транскрипции NFκB, белков типа цитохрома P-450 и др.) [5, 8, 13, 22].

Характеристика синтаз NO

Синтез NO осуществляется семейством цитохром P-450-подобных гемопротеинов — NO-синтаз (NOS). Различают 3 формы NOS: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS), кодируют которые соответствующие гены: NOS1, NOS2 и NOS3 [70]. Данные гены идентифицированы, установлены их экспрессия в разные клетки и ткани, а также их взаимосвязь с различной патологией человека (см. таблицу).

Ген nNOS — NOS1 — локализован на хромосоме 12 человека и состоит из 29 экзонов и 28 интронов размером более 200 кв. NOS1 постоянно экспрессируется во многих тканях, включая нейроны периферической и центральной нервной системы, скелетные мышцы и клетки эпителия легких. Продуцируемый геном NOS1 NO известен как нейротрансмиттер неадренергических и нехолинергических нервных синапсов, а также как бронходилататор физиологических процессов дыхания [17, 29].

В гепатоцитах, макрофагах, нейтрофилах, мезангиальных и гладкомышечных клетках синтез NO определяет iNOS, при стимуляции которой продукция NO может возрасти в десятки раз, при этом NO приобретает цитотоксические свойства. Ген NOS2 был впервые клонирован и картирован Хартрайном в 1994 г. [30] на хромосоме 17q11.2 человека из гепатоцитов. Последующие исследования этого участка хромосомы 17 позволили выделить клоны, содержащие 3 независимых гена. Один клон кодировал ранее идентифицированный ген, обозначенный теперь как NOS2A, и экспрессировался он преимущественно в гепатоцитах. Два других гена были названы NOS2B и NOS2C с преимущественной экспрессией в макрофагах.

Экспрессия генов iNOS, как и синтез самой iNOS, обеспечивается сложной многоуровневой молекулярной регуляцией. iNOS индуцируется комбинацией факторов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей (TNF), интерферона J и липополисахаридов [10, 45].

К тому же в результате экспрессии iNOS воспалительные стимулы вызывают в кровеносных сосу-

Гены изоформ NOS: структура, связь с патологией

Признак	Ген		
	NOS1	NOS2	NOS3
Формальные данные			
Хромосомная локализация	12q24.2	17q11.2-q12	7q35-q36
Тканеспецифичная экспрессия	Нейроны	Гепатоциты, макрофаги	Клетки эндотелия
Размер гена	> 200 kb	≈ 37 kb	≈ 21 kb
Число экзонов	29	26	26
Размер мРНК	8,5—9,5 kb	4,2—4,5 kb	4,3—4,8 kb
Известные полиморфизмы	Экзон 29 — (GT) _n Экзон 29 — SNP Экзон 22 — SNP Экзон 18 — SNP	Промотор — (CCTTT) _n Промотор — G954C	Промотор — A924G, Промотор — C788T, Промотор — C691T, Промотор — T786C, Интрон 4 — VNTR, Экзон 6 — C774T, Экзон 7 — G894T, Экзон 7 — Glu298Asp, Экзон 16 — C1998G
Патология	Эссенциальная гипертензия (-), Япония; бронхиальная астма (+), европеоиды (США)	Малярия (-), Африка; диабетическая ретинопатия (+), Северная Ирландия	Эссенциальная гипертензия (+), Япония; коронарный атеросклероз (+), Япония; артериальная гипертензия (-), Франция; ишемический инсульт (-), Англия; болезнь Альцгеймера (+), Испания; ИБС, связанная с курением (+), Англия, Австралия; неинсулинзависимый диабет (+), Япония; мигрень (-), Англия; преэклампсия (+), Англия; эмфизема легких (-), Италия; инфаркт миокарда (+), Япония

дах стойкую продукцию больших количеств NO. Это происходит при септическом шоке и при местных реакциях, вызванных разрушением эндотелия и атеросклерозом. Таким образом, iNOS в сосудах может защищать ткани благодаря вазодилаторному, антитромботическому и ингибирующему адгезию лейкоцитов действию NO [20].

NO активно влияет на процесс генетически запрограммированной гибели клеток — апоптоз, что крайне важно для понимания патогенетических механизмов дебюта СД типа 1 (СД1) и его сосудистых осложнений [5, 20]. Единственный способ снять это отрицательное действие на организм — ослабить с помощью специфических ингибиторов iNOS генерацию этим ферментом NO [5]. Имеются данные о положительных результатах такого подхода. Разрабатываются фармакологические средства, которые способны подавлять или усиливать активность NOS и тем самым модулировать генерацию эндогенного NO [5, 14, 39, 43, 57]. Перспективным подходом является регуляция синтеза NOS на генетическом уровне. Например, показано угнетающее действие глюкокортикоидов на активность гена, ответственного за синтез iNOS у животных. Другая группа лекарственных средств, разрабатываемых в настоящее время, — это соединения, способные продуцировать NO [5].

В то же время [[2] Б. С. Тэйлор обнаружил защитное влияние NO как *in vivo*, так и *in vitro*, которое проявляется в его способности предотвращать апоптоз и ослаблять токсикоз печени. Экспрессия iNOS в печени рассматривается как адаптивный ответ ткани, обеспечивающий снижение степени ее повреждения. NO способен инициировать перекисное окисление липидов, окислять сульфгидрильные группы и реагировать с активными формами кислорода с образованием токсичных продуктов, что сказывается на течении СД.

В клетках эндотелия сосудов находится зависящая от Ca²⁺ и кальмодулина неиндуцируемая NOS, ген которой (NOS3) расположен на хромосоме 7. Вырабатываемый ею NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилаторов [4, 40, 69]. Сосуды малого диаметра и артерии синтезируют больше NO, чем крупные сосуды и вены. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [14]. По мнению нобелевского лауреата Дж. Вейна "эндотелий — это маэстро кровообращения, а NO — дирижерская палочка в руках маэстро" [18].

В опытах продемонстрировано, что депонирование NO в гладкой мышце в отсутствие эндотелия также может служить компенсаторной реакцией, обеспечивающей вазодилаторный тонус сосудов при повреждении эндотелия, вызванном, например, атеросклерозом, процедурой катетеризации сердца или трансплантацией сосуда [19].

У животных с недостатком NOS3 наблюдается сужение сосудов, что приводит к ряду расстройств сердечно-сосудистой системы. Недостаток NOS3 может быть обусловлен как наследственными факторами, так и повреждением эндотелия сосудов при склеротических изменениях. Купирование таких патологических реакций достигается введением лекарств, продуцирующих NO, или активацией синтеза NOS3 в эндотелиальных клетках сосудов. В этом плане являются перспективными исследования по пересадке животным с врожденной гипертензией гена NOS3, что ведет к нормализации АД у животных [5].

Поэтому изучение полиморфных вариантов гена NOS3 представляет интерес для познания генетических основ сердечно-сосудистой патологии. Так, установлена его взаимосвязь с ЭГ [53], инфарктом миокарда [47, 62], коронарным атеросклерозом [67], синдромом преэклампсии во время бе-



Патогенетическая роль NO при СД1.

ременности у женщин [24] и гипертрофией левого желудочка [21].

Таким образом, противоречивая природа NO как химического вещества и отбор его в качестве метаболита для выполнения многих, подчас прямо противоположных функций постоянно ставят перед исследователями задачи, методы решения которых неизвестны, а результаты не только не предсказуемы, но, даже будучи логически безупречными, часто необычайно трудны психологически для восприятия и первоначально выглядят заведомо артефактом [16]. По мнению А. Ф. Ванина, "ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения к практической медицине, как результаты исследований биологической роли NO" [5].

Ассоциация NOS и СД

Патогенетическая роль эндогенного NO при СД1 изучается с двух точек зрения: как фактора, участвующего в индукции самого заболевания, и как фактора, аномальная экспрессия которого играет заметную роль в формировании ангиопатий [12, 35]. В первом случае молекула NO выступает в роли важного эффектора в аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к их резкому количественному уменьшению и развитию клинической картины СД1 (см. рисунок). Эксперименты с различными клеточными культурами показали, что повреждающему действию NO наиболее подвержены клетки островков Лангерганса, деструкция которых является ключевым звеном развития СД1. Источником образования NO являются макрофаги и собственно β -клетки [48, 54], при этом усиление цитотоксического эффекта наблюдается при индукции синтеза NO и экспрессии iNOS данными клетками под действием цитокинов (особенно лимфоцитарного ИЛ-1) через активацию G-белков [31, 32, 54, 63].

Общим же корнем всех диабетических микроангиопатий является изменение работы клеток эндо-

телиа сосудов — эндотелиальная дисфункция [1, 7, 11]. Данные о роли NO в патогенезе диабетических ангиопатий достаточно противоречивы. В ряде исследований обнаружено снижение продукции NO тромбоцитами при СД: предполагают, что дефицит NO имеет значение в развитии гиперагрегации тромбоцитов [26, 49, 56, 60, 61]. В других исследованиях выявлено повышение активности тромбоцитарной NOS у больных СД1 с нефропатией [23]. V. Bremer и соавт. [25] обнаружили, что диабетическая сыворотка содержит фактор, вызывающий повышение выработки NO нормальными нейтрофилами. Вместе с тем содержание метаболитов NO в плазме крови при СД может иметь как повышенные значения, так и быть снижено [27, 36]. Кислородные радикалы, такие как анион супероксида O_2^- , способны инактивировать NO и тем самым снизить эндотелийзависимую релаксацию [41, 51].

Экспериментальные данные свидетельствуют о зависимости NO от активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), определяя релаксацию сосудов и регуляцию функции эндотелия [37]. Высвобождение NO происходит под действием брадикинина, опосредованного действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [44]. АПФ блокирует этот механизм и снижает содержание NO и простагландинов. Кроме того, установлена зависимость ангиотензина II, эндотелина и вазопрессина от NO с патологией сосудов при диабете [50].

Работы последних лет продемонстрировали увеличение продолжительности жизни больных диабетом при коррекции нарушенной функции РАС [37, 58]. В связи с этим совместное изучение генов РАС и eNOS, детерминирующих в определенной степени эндотелиальную функцию сосудов, является актуальным.

Одним из ранних сосудистых осложнений СД является диабетическая ретинопатия, конечным результатом которой может быть потеря зрения. В эксперименте на животных показано, что сетчатки животных с экспериментальным диабетом содер-

жали увеличенное количество NO по сравнению с таковым в сетчатках крыс без диабета [34, 42].

Показана роль nNOS в патогенезе диабетической нейропатии в эксперименте (в спинном нервно-ганглии крыс с диабетом) [59]. Показатели системы nNOS—сGMP были снижены при диабете и корригировались инсулином. Авторами сделан вывод о том, что данные нарушения могут играть важную роль в патогенезе диабетической сенсорной нейропатии. В целом в клетках нервной системы обнаружено 3 вида NOS, обсуждается их вклад в различную патологию данной системы.

Среди генетических маркеров был изучен динуклеотидный полиморфизм в гене NOS2 и NOS3 у 93 больных ретинопатией с СД типов 1 и 2, жителей Северной Ирландии [68]. Было показано, что 14 повторов маркера NOS2 имели достоверную ассоциацию с отсутствием ретинопатии у больных СД, а полиморфизм гена NOS3, по всей видимости, не имеет решающего значения для определения восприимчивости или устойчивости к диабетической ретинопатии.

Наиболее тяжелое осложнение СД — это диабетическая нефропатия, являющаяся причиной ранней инвалидизации больных и основной причиной смерти при данном заболевании [9]. В экспериментальных и клинических научных работах в последние годы активно изучается роль NOS и вырабатываемого ими NO в развитии почечной патологии [39, 53, 64, 66]. В нормальных почках выявлено преобладание eNOS; iNOS выделена в минимальных количествах, а nNOS не обнаружена [38]. Необходимо отметить, что NO участвует в регуляции почками водно-солевого обмена [18].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что избыточное образование NO может играть патогенетическую роль и при ряде аутоиммунных болезней (например, системный липоидный эритематоз, хронический гломерулонефрит и др.), характеризующихся поражением почек: индукция iNOS и, таким образом, азотное окисное производство играют роль в возникновении апоптоза при липоидном гломерулонефрите, а подавление iNOS может предотвращать повреждение гломерул в ранней стадии нефрита [25, 39, 43, 46]. Терапия производными α -аргинаина, такими как L-NAME (N^G -нитро- α -аргинин), вызывает супрессию iNOS макрофагами и увеличивает синтез eNOS [72].

В клиническом исследовании [64] подтверждено, что у детей с первичным нефротическим синдромом был увеличен синтез NO. Авторы делают вывод о том, что данные о синтезе NO могут быть диагностическим критерием между минимальными изменениями у больных с нефротическим синдромом и гломерулонефритом. Исследователи приходят к выводу, что каждый вид NOS может играть свою роль в патогенетических механизмах поражения гломерул, а в целом V. Cattell [28] считает, что при аутоиммунном поражении почек NO может быть как потенциально ядовит, так и играть защитную роль. Это может зависеть от генетического контроля, производства других радикалов и деятельности аргиназ.

Таким образом, при СД в условиях выраженных гормонально-метаболических изменений, сопро-

вождающихся активацией перекисных процессов и нарушением цикла NO, одним из наиболее точных и ранних маркеров могут являться гены NOS. Анализ генотипов при СД позволит выявить "генетические ансамбли", которые помогут идентифицировать группы "высокого риска" по развитию данного заболевания и его осложнений. Задача установления причинно-следственных связей между генами и различными патологическими фенотипами при СД, представляется весьма актуальной. Такой подход имеет практическое значение для профилактической медицины и фармакогенетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 6. — С. 3—9.
2. Башкатова В. Г., Вицкова Г. Ю., Наркевич В. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 26—30.
3. Башкатова В. Г., Раевский К. С. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 1020—1028.
4. Ванш А. Ф. // Там же. — С. 867—869.
5. Ванш А. Ф. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3—5.
6. Васильев А. В., Ли Хва Рен, Орехов А. Н. и др. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 4. — С. 124—127.
7. Вербова Н. И., Лебедева Е. А. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 43—46.
8. Волин М. С., Дэвидсон К. А., Камински П. М. и др. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 958—965.
9. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
10. Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б., Реутов В. П. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 30—34.
11. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. // Тер. арх. — 1997. — № 6. — С. 75—78.
12. Кондратьев Я. Ю. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 43—51.
13. Малышев И. Ю., Малышок Е. Б., Манухина Е. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 23—26.
14. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 16—21.
15. Назориев В. А., Кетлинский С. А. // Бюл. экспер. биол. — 1999. — Т. 128, № 10. — С. 364—371.
16. Недоспасов А. А. // Биоорганич. химия. — 1999. — Т. 25, № 6. — С. 403—411.
17. Раевский К. С. // Бюл. экспер. биол. — 1997. — Т. 123, № 5. — С. 484—489.
18. Реутов В. П. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 35—39.
19. Смирин Б. В., Ванш А. Ф., Малышев И. Ю. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 629—632.
20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Клецев А. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 976—983.
21. Степанов В. А., Пузырев К. В., Спиридонова М. Г. и др. // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 10. — С. 1—4.
22. Тэйлор Б. С., Аларсон Л. Х., Билицар Т. З. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 905—923.
23. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. и др. // Вестн. РАМН. — 1995. — № 5. — С. 30—34.
24. Arngrimsson R., Hayward C., Naudal S. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 354—362.
25. Bremer V., Tojo A., Kimura K. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 11. — P. 1712—1721.
26. Brooks-Worell M., Stakebaum A., Greenbaum C. et al. // J. Immunol. — 1996. — N 12. — P. 5668—5674.
27. Catalano M., Carzaniga G., Perilini E. et al. // Vasc. Med. — 1997. — Vol. 2, N 4. — P. 302—305.
28. Cattell V. // Semin. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 277—287.
29. Chung E., Curtis D. // Am. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 58. — P. 363—370.
30. Chartrain N. A., Geller D. A., Koty P. P. et al. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 6765—6772.
31. Darville M. I., Eizirik D. L. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 9. — P. 1101—1108.
32. Dimatteo M. A., Loweth A. C. et al. // Apoptosis. — 1997. — Vol. 2. — P. 164—177.

33. Dixon J. S., Jen P. Y. // Br. J. Urol. — 1995. — Vol. 76, N 7. — P. 719—725.
34. Do Carmo A., Lopes C., Santos M. et al. // Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol. 30, N 3. — P. 319—324.
35. Eizirik D. L., Flodstrom M., Karlens A. E., Welsh N. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 8. — P. 875—890.
36. Ferlito S., Gallina M. // Panminerva Med. — 1998. — Vol. 40, N 4. — P. 304—308.
37. Furrakh S., Malik M. D., Carl J. et al. // Am. Heart J. — 1997. — Vol. 134, N 3. — P. 514—527.
38. Furuu A., Miyazaki M., Abe K. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, N 6. — P. 1760—1768.
39. Gabbai F. B., Boggiano C., Peter T. et al. // J. Immunol. — 1997. — N 12. — P. 6266—6275.
40. Garthwaite J. // Nature. — 1998. — Vol. 395, N 10. — P. 133—134.
41. Giagliano D., Ceriello A., Paolisso // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 3. — P. 363—368.
42. Hangai M., Miyamoto K., Hiroi K. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40, N 2. — P. 450—458.
43. Hortelano S., Diaz-Guerra M. J., Gonzalez-Garcia A. et al. // J. Immunol. — 1997. — N 3. — P. 1402—1408.
44. Inoue N., Venema R. C., Sayegh H. S. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 15. — P. 1255—1261.
45. Ischiropoulos H., Zhu L., Beckman J. S. // Arch. Biochem. — 1992. — Vol. 298. — P. 446—451.
46. Kelly C. J., Gold D. P. // Semin. Nephrol. — 1999. — N 3. — P. 288—295.
47. Liao Y. L., Saku K., Ou J. et al. // Angiology. — 1999. — Vol. 50, N 8. — P. 671—676.
48. Mandruppousen T., Corbett J. A., McDaiel M. L. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 470—471.
49. Mattar A. L., Fujihara C. K., Ribero M. O. et al. // Nephron. — 1996. — Vol. 74, N 1. — P. 136—143.
50. Mayhan W. G. // Brain Res. — 1998. — Vol. 783, N 2. — P. 326—331.
51. McCall T. B., Boighton-Smith N. K., Palmer R. M. // Biochem. J. — 1989. — Vol. 261, N 1. — P. 293—296.
52. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43. — P. 109—143.
53. Nakayama T., Soma M., Takahashi Y. et al. // Clin. Genet. — 1997. — Vol. 51, N 1. — P. 26—30.
54. Ohta K., Hirata Y., Imai T., Marumo F. // Biomed. Res. — 1993. — Vol. 4. — P. 117—122.
55. Pieper G. M., Siebeneich W., Moore-Hilton G., Roza A. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40, N 8. — P. 910—915.
56. Rabin R. A., Staffolani R., Fumelli P. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 41, N 1. — P. 101—104.
57. Reddy S., Yip S., Karanam M. et al. // Histochem. J. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 303—314.
58. Ruiz J., Blanche H., Chen N. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 3662—3665.
59. Sasaki T., Yasuda H., Maeda K., Kikkawa R. // Neuroreport. — 1998. — Vol. 9, N 2. — P. 243—247.
60. Shareef S., Sawada A., Neufeld A. H. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40, N 12. — P. 2884—2891.
61. Shecher P., Boner G., Rabkin R. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1994. — Vol. 4, N 8. — P. 1582—1587.
62. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31, N 7. — P. 1506—1510.
63. Stosic-Grujicic S., Dimitrijevic M., Bartlett R. // Clin. Exp. Immunol. — 1999. — Vol. 117, N 1. — P. 44—50.
64. Trachtman H., Gauthier B., Frank R. et al. // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 128, N 2. — P. 173—176.
65. Ventura S., Burnstock G. // Cell Tissue Res. — 1996. — Vol. 285, N 3. — P. 427—434.
66. Wang J. S., Tseng H. H., Shih D. F., Jou H. S. // Nephron. — 1997. — Vol. 77, N 4. — P. 404—411.
67. Wang X. L., Sim A. S., Badenhop R. F. et al. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 41—45.
68. Warpeha K. M., Xu W., Liu L. et al. // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, N 13. — P. 1825—1832.
69. Wilcox J. N., Subramanian R. R., Sundell C. L. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 2479—2488.
70. William C. // J. Vasc. Res. — 1994. — Vol. 31. — P. 131—143.
71. Wu F., Park F., Cowley A. W. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276, N 6. — P. 874—881.
72. Yang C. W., Yu C. C., Ko Y. C. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 113, N 2. — P. 258—264.

Поступила 11.01.01

© О. В. ФОФАНОВА, 2002

УДК 616.432-008.64-053.2-073.756.8-073.8

О. В. Фофанова

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

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

Согласно современным представлениям и крупным проспективным международным исследованиям, точная этиология дефицита гормона роста у детей остается неясной в значительном большинстве случаев, в связи с чем в современных классификациях идиопатическому дефициту соматотропного гормона (СТГ) отводится ведущая роль [2, 4, 26].

Вместе с тем совершенствование инструментальных методов, используемых в алгоритме диагностики эндокринных заболеваний, позволяет внести существенные коррективы в этиопатогенез соматотропной недостаточности у детей. В этом плане такие современные методы, как компьютерная томография головного мозга [12, 17, 19, 40, 45], а с 1985 г. — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [1, 3, 6, 8, 19, 33, 36, 38, 44], стали ценными методами диагностики поражений гипоталамо-гипофизарной области в педиатрической практике.

Согласно рентгенологическим данным [11, 18], гипофиз занимает в среднем 79% полости турецкого седла (81% у взрослых и 76% у детей). Разница между объемом седла и гипофиза составляет в среднем 22% (20% у взрослых и 27% у детей), от 0 до 53%, в 90% случаев этот показатель составляет 0—38%. Коэффициент корреляции между размером гипофиза и турецкого седла составляет 0,854 (0,646 у взрослых и 0,818 у детей). У мальчиков размер турецкого седла несколько больше, чем у девочек. Объем турецкого седла у детей больше коррелирует с ростом, чем с хронологическим возрастом. У здоровых детей корреляция между объемом турецкого седла и костным возрастом аналогична таковой объем седла — хронологический возраст [11].

У здоровых низкорослых детей размер турецкого седла относительно хронологического возраста меньше, чем в контрольной группе, но нормальный относительно роста. У детей с дефицитом гор-