

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1—3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS

© Н.А. Зубкова¹, О.А. Гиева¹, Ю.В. Тихонович¹, В.М. Петров¹, Е.В. Васильев¹, А.В. Тимофеев², А.Н. Тюльпаков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Цель исследования — изучить клинические и молекулярно-генетические характеристики наиболее частых подтипов MODY (1—3), выявленных с помощью NGS.

Материал и методы. В исследование включены 312 пациентов (162 мальчика, 150 девочек) в возрасте от 3 мес до 25 лет с подозрением на MODY. Критерии включения: нарушения углеводного обмена различной степени выраженности, отрицательный титр аутоантител к ICA, IA2 и GAD, сохранная секреция эндогенного инсулина. Для молекулярно-генетического исследования использована технология NGS. Применялась авторская панель праймеров (Custom DNA Panel) для мультиплексной ПЦР и секвенирования с использованием технологии Ion Ampliseq. Авторская панель «Сахарный диабет» включала 28 генов (13 генов-кандидатов MODY и другие гены, ассоциированные с сахарным диабетом). Неописанные ранее несинонимичные мутации считались «вероятно патогенными» при частоте минорного аллеля менее 0,1% и «патогенными» при оценке по базе данных ANNOVAR.

Результаты. У 178 (57,1%) пробандов выявлены мутации в генах-кандидатах MODY. Из них в гене *GCK* выявлено 99 мутаций у 129 (41,4%) пробандов и 77 родственников, в гене *HNF1A* — 20 мутаций у 19 (6,1%) пробандов и 14 родственников, в гене *HNF4A* — 8 мутаций у 9 (2,9%) пробандов и 3 родственников. Все мутации выявлены в гетерозиготном положении. Подтип MODY1 описан в РФ впервые.

Выводы. В российской популяции преобладает подтип MODY2. Только для MODY2 характерна типичная клиническая картина. Метод NGS является высокоэффективным в диагностике MODY.

Ключевые слова: MODY, NGS, GCK, HNF1A, HNF4A, гестационный сахарный диабет.

Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1—3 cases in the Russian Federation as shown by NGS

© N.A. Zubkova¹, O.A. Gioeva¹, Yu.V. Tikhonovich¹, V.M. Petrov¹, E.V. Vasilyev¹, A.V. Timofeev², A.N. Tiulpakov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective — the research was aimed at studying clinical and molecular genetic characteristics of the most common subtypes of MODY (1—3) detected by NGS.

Material and methods. The study included 312 patients (162 boys and 150 girls) aged 3 months to 25 years with suspected MODY. Inclusion criteria were as follows: carbohydrate metabolism disorders of varying severity, negative titer of ICA, IA2, and GAD autoantibodies, preserved secretion of endogenous insulin. NGS technique was used for molecular genetic studies. Custom DNA Panel was used for the multiplex PCR and sequencing using the Ion Ampliseq technique. Custom Diabetes Panel included 28 genes (13 MODY candidates genes and other diabetes-associated genes). Non-synonymous mutations that were not previously described were rated as «probably pathogenic» if they had minor allele frequency of <0.1% and «pathogenic» when assessed against the ANNOVAR database.

Results. Mutations in MODY candidate genes were detected in 178 (57.1%) probands. Of these, 99 mutations in *GCK* gene were found in 129 (41.4%) probands and 77 relatives, 20 mutations in *HNF1A* gene were found in 19 (6.1%) probands and 14 relatives, 8 mutations in *HNF4A* gene — in 9 (2.9%) probands and 3 relatives. All detected mutations were heterozygous. MODY1 subtype was not previously described in the Russian Federation.

Conclusions. The Russian population is dominated by MODY2 subtype. Only MODY2 is characterized by typical clinical presentation. NGS is a highly effective method in the diagnosis of MODY.

Keywords: MODY, NGS, GCK, HNF1A, HNF4A, gestational diabetes mellitus.

Список сокращений

СД — сахарный диабет

NGS — секвенирование нового поколения

ПЖ — поджелудочная железа

НУО — нарушения углеводного обмена

ПГН — пограничная гипергликемия натощак

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест

ИР — инсулинорезистентность

НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе

МГИ — молекулярно-генетическое исследование

ИТ — инсулинотерапия

СМ — сульфонилмочевина

НГ — нормогликемия

ГСД — гестационный сахарный диабет

ГУ — глюкозурия

ДПН — дистальная полинейропатия

МФ — метформин

ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия

СПКЯ — синдром поликистозных яичников

Среди моногенных форм сахарного диабета (СД) лидирующее место занимает тип MODY, выявляемый в 2—5% всех случаев СД. MODY (maturity-onset diabetes of the young, «диабет взрослого типа у молодых») — гетерогенная группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы (ПЖ). MODY характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, манифестацией в молодом возрасте и мягким течением. Впервые этот термин использовали R. Tattersall [1] в 1975 г. для определения наследственного непрогрессирующего или малопрогрессирующего инсулиннезависимого СД у молодых лиц [1,2]. Первый ген-кандидат MODY (*GCK*) был верифицирован в 1992 г. [3]. К настоящему времени известно 13 генов-кандидатов (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*) и, соответственно, 13 подтипов MODY. Наиболее частыми во всех проведенных в мире исследованиях являются подтипы 1—3, однако их встречаемость в разных странах различна. Так, среди итальянских [4] и польских семей [5] преобладает MODY2; MODY3 чаще выявляется среди английских [6] и американских семей [7], составляя около 50—55% всех подтипов MODY. MODY1 занимает третье место по частоте встречаемости во всех проведенных исследованиях.

Распространенность MODY и его различных подтипов в нашей стране к настоящему времени неизвестна. Впервые в России литературный обзор, посвященный MODY, был опубликован в 2000 г. И.И. Дедовым и соавт. [8]. К настоящему времени в стране опубликован ряд описаний наиболее частых подтипов MODY (2 и 3) [9—14].

«Золотым стандартом» диагностики MODY является молекулярно-генетическое исследование (МГИ). Во всех отечественных работах для МГИ применялась методика прямого секвенирования. В настоящее время во всем мире активно используется технология секвенирования нового поколения (NGS), значительно упрощающая генетическую верификацию моногенных заболеваний. Эта технология позволяет одновременно анализировать несколько генов-кандидатов. Проведено несколько исследований структуры MODY с использованием данной технологии [15—19]. Мы впервые в отечественной практике использовали NGS для генетической диагностики наследственных нарушений углеводного обмена (НУО), что позволило обнаружить в стране редкий вариант СД — MODY6 [20], а также случаи MODY с дигенным и олигогенным наследованием [21]. В данной работе приведены клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с наиболее распространенными подтипами MODY (1—3), выявленными с помощью NGS.

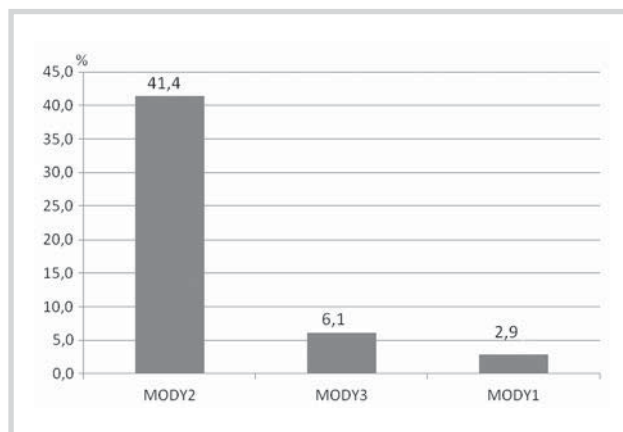


Рис. 1. Частота встречаемости MODY 1—3 среди всех форм MODY в российской популяции по результатам NGS.

Цель исследования — изучить клинические и молекулярно-генетические характеристики наиболее частых подтипов MODY (1—3), выявленных с помощью NGS.

Материал и методы

МГИ проведено 312 пациентам (162 мальчика, 150 девочек) в возрасте от 3 мес до 25 лет и 93 родственникам обследованных детей (МГИ родственников выполнено методом Сэнгера). МГИ матерей проведено за счет средств гранта РФ (проект №16-15-10408). Медиана возраста пациентов на момент проведения исследования составила 10,9 года. Критерии включения: НУО различной степени выраженности, отрицательный титр аутоантител к ICA, IA2, и к GAD, сохранная секреция эндогенного инсулина. МГИ проведено с помощью технологии NGS. Методика высокопроизводительного параллельного секвенирования подробно описана ранее [20]. Все выявленные мутации подтверждены методом Сэнгера.

Результаты

У 178 (57,1%) пробандов выявлены мутации в генах-кандидатах MODY. Из них в гене *GCK* выявлено 99 мутаций у 129 (41,4%) пробандов, 10 sibсов, 57 родителей, 7 человек 2-й степени родства, 2 человек 3-й степени родства, 1 человек 4-й степени родства; в гене *HNF1A* выявлено 20 мутаций у 19 (6,1%) пробандов, 10 родителей, 3 человек 3-й степени родства, 1 человек 4-й степени родства; в гене *HNF4A* — 8 мутаций у 9 (2,9%) пробандов, 1 sibса, 2 родителей (рис. 1). Все мутации найдены в гетерозиготном состоянии.

Мутации в гене *GCK* (MODY2)

В гене *GCK* выявлено 99 мутаций у 129 пробандов (41,4%); из них 37 новых (табл. 1). Среди послед-

Таблица 1. Спектр новых мутаций в гене *GCK* (*MODY2*)

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Экзон/ Инtron	N
c.85G>T	p.D29Y	Миссенс	Экзон 2	1
c.110T>C	p.M37T	Миссенс	Экзон 2	1
c.115_117delAAG	p.K39del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 2	2
c.138delG	p.R46SfsX10	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 2	1
c.171G>A	p.M57I	Миссенс	Экзон 2	1
c.317delA	p.Q106RfsX10	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 3	1
c.424A>T	p.K142X	Нонсенс	Экзон 4	1
c.434C>T	p.P145L	Миссенс	Экзон 4	2
c.452_4delCCT	p.S151del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 4	2
c.475A>T	p.I159F	Миссенс	Экзон 4	1
c.478G>T	p.D160Y	Миссенс	Экзон 4	1
c.479A>G	p.D160G	Миссенс	Экзон 4	1
c.488T>A	p.I163N	Миссенс	Экзон 5	1
c.488T>G	p.I163S	Миссенс	Экзон 5	1
c.574A>G	p.R192G	Миссенс	Экзон 5	1
c.509G>C	p.G170A	Миссенс	Экзон 5	1
c.542T>A	p.V181D	Миссенс	Экзон 5	1
c.632T>A	p.I211N	Миссенс	Экзон 6	1
c.674T>C	p.I225T	Миссенс	Экзон 6	2
c.725A>G	p.E242G	Миссенс	Экзон 6	1
c.689G>A	p.C230Y	Миссенс	Экзон 7	1
c.850_851insTGGTGGACGAGAGCT CTGCAAACC	p.P248insLVDESSANP	Инсерция без сдвига рамки считывания	Экзон 7	1
c.767A>G	p.E256G	Миссенс	Экзон 7	3
c.771G>A	p.W257X	Нонсенс	Экзон 7	1
c.795G>C	p.E265D	Миссенс	Экзон 7	1
c.884G>T	p.G295V	Миссенс	Экзон 8	1
c.946C>T	p.L316F	Миссенс	Экзон 8	1
c.1019G>A	p.S340N	Миссенс	Экзон 8	2
c.1024delA	p.T342RfsX11	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 8	1
c.1019+2_3insG	—	Мутация сайта сплайсинга	Инtron 8	1
c.1154_1155insGCTGGCGGG	p.S383_A384insAGL	Инсерция без сдвига рамки считывания	Экзон 9	1
c.1130_1138delGCTCTGCGC	p.R377_A379del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 9	1
c.1142T>A	p.M381K	Миссенс	Экзон 9	1
c.G1154A	p.G385E	Миссенс	Экзон 9	1
c.1120G>T	p.V374L	Миссенс	Экзон 9	1
c.1346C>A	p.A449E	Миссенс	Экзон 10	1
c.1397G>C	p.X466S	Нонстоп	Экзон 10	1

Примечание. n — число пробандов с данной мутацией.

них 6 выявлены у неродственных пробандов. Из 62 ранее описанных мутаций чаще встречались миссенс-мутации p.F150Y, p.C213R ($n=5$), p.E256K, p.G258C ($n=4$), p.R191W, p.Y273N ($n=3$) и p.L20R, p.G80S, p.E157K, p.L185V, p.R186L, p.C382R ($n=2$). У одного пациента выявлены две мутации в гене *GCK* — новая (p.E265D) и ранее описанная (p.C213R). Помимо миссенс-мутаций ($n=80$; 80,8%); найдены делеции со сдвигом ($n=4$) и без сдвига рамки считывания ($n=3$), мутации сайта сплайсинга ($n=5$), нонсенс-мутации ($n=4$), инсерции без сдвига рамки считывания ($n=2$) и одна мутация с изменением стоп-кодона (p.X446S). Наиболее часто мутации были локализованы в экзонах 7 ($n=18$), 9 ($n=13$), 5

($n=13$), 2 ($n=11$), 4 ($n=11$) и 8 ($n=9$). В экзонах 1, 11 и 12 мутации не обнаружены.

Клиническая характеристика

Среди пациентов преобладали мальчики (62,8%). При рождении медиана массы тела составляла 3149 г, роста — 50,7 см. Медиана возраста выявления НУО составила 7,0 лет (0,1; 17,1). У 79 (61,2%) пациентов диагностика носила случайный характер, у 42 (32,6%) — СД выявлен активно в связи с отягощенной по НУО наследственностью, а у 8 (6,2%) пробандов в дебюте отмечались клинические проявления СД (полиурия, полидипсия). У 8 (6,2%) пациентов в дебюте имела место избыточная масса

Таблица 2. Показатели ПГТТ у пациентов с MODY2

Показатель	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	6,6 (4,2; 9,2)	10,7 (6,0; 14,4)	10,1 (6,0; 15,1)	9,9 (6,5; 14,6)	8,5 (5,07; 13,5)
С-пептид, нг/мл	1,3 (0,2; 5,6)	4,9 (2,9; 6,3)	5,1 (1,29; 8,5)	5,2 (3,2; 6,3)	5,0 (1,5; 11,2)
Инсулин, мкМЕ/мл	4,83 (0,29; 76,94)	40,1 (6,6; 73,42)	32,3 (3,0; 77,1)	36,1 (7,9; 74,7)	25,1 (4,1; 76,8)

тела (SDS ИМТ $+1,5 \pm 1,9$), 2 (1,6%) пациента страдали ожирением (SDS ИМТ $+2,68$ и $+2,32$). Медиана гликемии натощак при манифестации диабета составила 6,9 ммоль/л (5,7; 9,2; в ряде случаев определялась глюкоза в капиллярной крови, норма менее 5,6 ммоль/л). Только в 3 (2,3%) случаях не отмечалось пограничной гипергликемии натощак (ПГН), но базальная нормогликемия (НГ) определялась на фоне повышенного уровня HbA_{1c}; эти пациенты проходили обследование в связи с отягощенной наследственностью по НУО. Медиана уровня HbA_{1c} при манифестации составила 6,4% (4,8; 8,2), при этом в 13 (10,1%) случаях уровень HbA_{1c} был менее 6,0%. У 4 (3,1%) пациентов в дебюте выявлена глюкозурия (ГУ). Ни у одного пациента в дебюте не отмечался кетоацидоз. Инсулинотерапия (ИТ) назначена 10 (7,7%) пациентам в дозе 0,2 ед/кг/сут (0,07; 0,4), метформин (МФ) — 13 (10,1%) пациентам в дозе 500—2000 мг/сут, остальным пациентам (82,2%) рекомендована диета. МФ рекомендовался в основном пациентам с избыточной массой тела и ожирением на момент выявления НУО. Данные стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) при постановке диагноза представлены в табл. 2. У 29 (22,5%) пациентов концентрация глюкозы через 2 ч была в пределах нормы, у 4 (3,1%) — достигала диабетического уровня (11,9—13,5 ммоль/л). Чаще всего ($n=96$; 74,4%) диагностировалась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ).

У 2 пациентов, НУО которых диагностированы на фоне ожирения, в дебюте отмечалась инсулинорезистентность (ИР) (индекс НОМА 25,3 и 10,3, норма менее 3,2). Обоим пациентам установлен диагноз СД 2-го типа (СД2). Пациенту с высокой ИР (индекс НОМА 25,3) назначен МФ в дозе 1300 мг/сут, другому рекомендовано соблюдение диеты. Через 6 мес у обоих пациентов отмечена нормализация массы тела, но уменьшение ИР (индекс НОМА 8,66) зарегистрировано лишь у пациента, получавшего МФ. Второму пациенту после повторного исследования также был рекомендован прием МФ, на фоне чего индекс НОМА через 6 мес снизился до 5,36.

На момент МГИ медиана возраста пациентов составила 10,6 года (0,11; 18,2), длительность заболевания 3,0 года (0,1; 13). Медиана уровня HbA_{1c} составила 6,4% (4,5; 7,7) и не отличалась от показателя, зафиксированного при выявлении НУО. После

молекулярно-генетического подтверждения мутации в гене *GCK* всем пациентам отменена терапия и рекомендовано соблюдение диеты.

Семейный анамнез

В 110 (85,3%) семьях имела место отягощенная по НУО наследственность: в 73 (56,6%) семьях — по линии матери, в 36 (27,9%) — по линии отца. В 20 (15,5%) случаях наследственность не была отягощена, либо данные были недоступны. В большинстве случаев обследование родственников было активно инициировано после выявления НУО у ребенка. По результатам исследования по Сэнгеру, аналогичные мутации найдены у 10 sibсов, 57 родителей, 7 человек 2-й степени родства, 2 человек 3-й степени родства, 1 человек 4-й степени родства, каждый из которых имел НУО. У 28 матерей в анамнезе имел место гестационный СД (ГСД).

Мутации в гене *HNFI1A* (MODY3)

В гене *HNFI1A* (MODY3) обнаружено 20 мутаций у 19 (6,1%) пробандов (табл. 3). В 1 случае пробанд, родитель и 4 родственника имели 2 мутации в гене *HNFI1A*. Из выявленных мутаций 3 ранее не были описаны: 2 миссенс-мутации (с.508C>G p.Q170E, с.1813A>C p.N605H) и 1 дупликация со сдвигом рамки считывания (с.1012dupG p.G339RfsX80). Наиболее часто мутации располагались в экзоне 4 ($n=6$). Мутации в экзонах 7, 8 и 9 не обнаружены.

Клиническая характеристика

Среди пациентов преобладали девочки (78,9%). При рождении медиана массы тела составила 3234 г, роста — 51,9 см. Медиана возраста выявления НУО среди пробандов составила 10,6 года (0,1; 15). У 11 (57,8%) пациентов диагностика носила случайный характер при обследовании по поводу другого заболевания (в 2 случаях по поводу ожирения) или при диспансеризации, у 4 (21,1%) — СД выявлен активно в связи с отягощенной по НУО наследственностью, у 4 (21,1%) детей отмечалась клиническая картина СД (полиурия, полидипсия). В дебюте заболевания ГУ имела место у 11 (57,9%) пациентов, причем у 6 из них на фоне НГ, что послужило поводом для дальнейшего обследования. У 3 детей в анамнезе в течение длительного времени (1—5 лет) периодически фиксировалась ГУ, которая расценивалась как транзиторная, и специфическое обследование не проводилось. У 3 (15,8%) пациентов с классиче-

Таблица 3. Спектр выявленных мутаций в гене *HNF1A* (*MODY 3*)

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Экзон	Н/О	n
c.51delC	p.E18SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	1
c.391C>T	p.R131W	Миссенс	Экзон 2	О	1
c.476G>A	p.R159Q	Миссенс	Экзон 2	О	1
c.508C>G	p.Q170E;	Миссенс	Экзон 2	Н	1
c.512G>A	p.R171Q	Миссенс		О	
c.526+5G>A	—	Нарушение сплайсинга	Экзон 2	О	1
c.607C>T	p.R203C	Миссенс	Экзон 3	О	
c.685C>T	p.R229X	Нонсенс	Экзон 3	О	1
c.693G>A	p.T231T	Синонимичная мутация (нарушение сплайсинга)	Экзон 3	О	1
c.788G>A	p.R263H	Миссенс	Экзон 4	О	1
c.798C>A	p.N266K	Миссенс	Экзон 4	О	1
c.815G>A	p.R272H	Миссенс	Экзон 4	О	1
c.824_826delAAG	p.E275del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 4	О	1
c.862delG	p.P291QfsX51	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	О	1
c.865dupC	p.G292RfsX25	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	О	1
c.1012dupG	p.G339RfsX80	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 5	Н	1
c.1061C>T	p.T354M	Миссенс	Экзон 5	О	1
c.1136_1137delCT	p.P379RfsX39	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	О	1
c.1137delT	p.V380SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	О	1
c.1813A>C	p.N605H	Миссенс	Экзон 10	Н	1

Примечание. n — число пробандов с мутацией; Н — новая мутация; О — ранее описанная мутация.

скими признаками СД и высокой гипергликемией в дебюте отмечался кетоз.

Медиана уровня гликемии при манифестации среди пациентов с клиникой СД ($n=4$) составила 19,5 ммоль/л (10; 33 ммоль/л), HbA_{1c} — 10,5% (7,7; 12,4%). Среди пациентов, у которых СД диагностирован случайно, медиана уровня гликемии составила 10,7 ммоль/л (4,1; 18,5 ммоль/л), HbA_{1c} — 7,0% (5,1; 10,4%). В дебюте заболевания ИТ назначена 8 (42,1%) пациентам в дозе 0,6 ед/кг/сут (0,06; 3), из них наиболее высокие дозы (1,1 и 3 ед/кг/сут) отмечались у 2 детей младшего возраста, манифестировавших с типичной клинической картиной диабета и высокой гипергликемией; в динамике одному пациенту инсулин отменен в связи с гипогликемиями. МФ в дозе 500—1000 мг/сут назначен 4 (21,1%) пациентам; диета рекомендована 7 (36,8%) пациентам.

В дебюте заболевания ПГТТ проведен 8 пациентам (табл. 4). Через 2 ч после углеводной нагрузки у 4 (21,1%) пациентов гликемия достигала диагностического уровня СД ($>11,1$ ммоль/л), в 1 (5,3%) случае диагностирована НТГ, в 3 (15,7%) определялась НГ. Из этой группы пациентов у 2 отмечалось ожирение (SDS ИМТ + 2,32 и +2,65), у одного избыточная масса тела (SDS ИМТ +1,85), однако лишь у 1 пациентки, не имеющей избытка массы тела, выявлена ИР (индекс Matsuda 0,75, норма более 2,5—3) и гиперинсулинемия (130,2 мкМЕ/мл). Эта пациентка проходила обследование по поводу синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Таблица 4. Показатели ПГТТ 8 пациентов с *MODY3* в дебюте заболевания

Показатель	0 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	6,73 (3,87; 12,6)	9,4 (4,9; 13,4)
С-пептид, нг/мл	1,7 (0,3; 3,9)	2,92 (2,3; 3,5)
Инсулин, мкМЕ/мл	7,4 (0,5; 15,1)	36,4 (1,48; 130,2)

При МГИ медиана возраста пациентов составила 12,7 года (0,9; 18), длительность заболевания — 2,3 года (0,2; 9). В динамике [2,6 л (0,6; 6 л)] ПГТТ проведен 9 пациентам на фоне отмены терапии. Данные представлены в табл. 5. Несмотря на сохраненный уровень эндогенного инсулина, НГ через 2 ч фиксировалась лишь у 1 пациента, НТГ — у 3, а гипергликемия более 11,1 ммоль/л — у 5.

Таким образом, отмечено ухудшение показателей гликемического профиля в динамике, несмотря на сохранную секрецию инсулина (рис. 2).

К моменту проведения МГИ ИТ получали 9 пациентов в дозе 0,48 ед/кг/сут (0,2; 1,2), МФ в дозе 500—2000 мг/сут — 5 пациентов, без терапии находились 5 пациентов. После молекулярно-генетического подтверждения диагноза 7 пациентов, получавших ИТ, и 5 пациентов, получавших МФ, были успешно переведены на патогенетическую терапию препаратами сульфонилмочевин (СМ): 4 — на глибенкламид в дозе 5,25—7,5 мг/сут, 8 — на гликлазид в дозе 30—60 мг/сут. ИТ продолжена у 2 пациентов с ранней диагностикой СД в связи с высокой по-

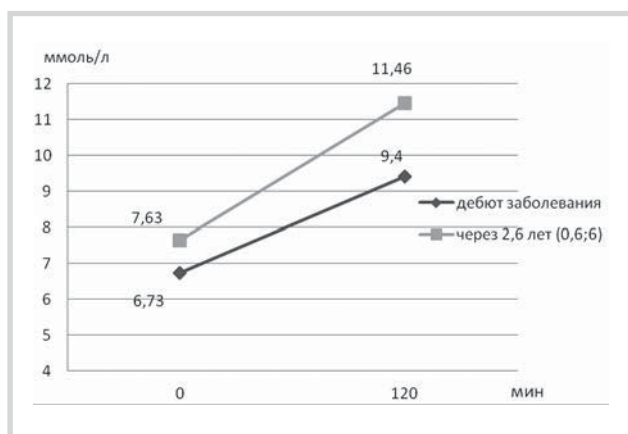


Рис. 2. Показатели гликемии в ходе ПГТТ у пациентов с MODY3 в дебюте заболевания и при динамическом наблюдении.

требностью в инсулине (1,1–1,2 ед/кг/сут) и низким уровнем эндогенного инсулина. На момент МГИ 5 пациентов не нуждались в лечении в связи с компенсацией СД.

Семейный анамнез

Наследственность по НУО была отягощена в 15 (78,9%) семьях: в 7 случаях в двух поколениях, в 5 случаях в трех, в 4 случаях в четырех поколениях. В 2 семьях наследственность не была отягощена, в 1 случае данные по наследственности были недоступны. У 5 (26,3%) матерей имел место ГСД, из них ИТ получали 3.

Аналогичные мутации найдены у 10 родителей, 3 человека 3-й степени родства, 1 человека 4-й степени родства.

Из данной группы пациентов интересным представляется пробанд 10 лет, у которого выявлены две мутации в гене *HNF1A*, одна из которых новая (с.508C>G р.Q170E). После постановки диагноза ИТ отменена и пациент успешно переведен на гликлазид в дозе 60 мг/сут. Учитывая большую концентрацию СД в семье (мать, 6 сестер матери, бабушка, двоюродный брат), методом прямого секвенирования был проведен поиск аналогичных мутаций у 5 членов семьи и у всех были найдены аналогичные мутации.

Мутации в гене *HNF4A* (MODY1)

В гене *HNF4A* (MODY1) выявлено 8 мутаций у 9 (2,9%) пробандов: 1 новая мутация сайта сплайсинга (с.50-3delC) и 7 ранее описанных мутаций (табл. 6).

Мутация с.439G>A р.V147I выявлена у 2 неродственных пробандов и одного родителя с НУО. Мутация, затрагивающая 5'-нетранслируемую область, помимо пробанда, выявлена у сибса и родителя, также имеющих НУО. Наиболее часто мутации обнаружены в экзоне 1 ($n=3$), а в экзонах 3 и с 6-го по 12-й мутации не обнаружены.

Клиническая характеристика

Среди пробандов преобладали девочки (77,8%). У 1 (10%) пациента при рождении отмечалась макросомия (рост 62 см, масса тела 5600 г), остальные имели среднестатистические массо-ростовые показатели. Медиана возраста выявления НУО составила 11 лет (4,7; 18). Случайная диагностика имела место у 5 (55,6%) пациентов, у 2 (22,2%) — в дебюте отмечались клинические проявления СД, также у 2 (22,2%) — СД был выявлен активно в связи с отягощенной по НУО наследственностью. В дебюте заболевания в 1 случае гипергликемия (14 ммоль/л) была выявлена в течение дня на фоне клинических проявлений СД, в остальных случаях медиана гликемии натощак составляла 9,4 ммоль/л (6; 14), HbA_{1c} — 7,0% (6,3;8). ГУ имела место только у 3 (30%) пациентов с гликемией в дебюте в пределах 8,2–14 ммоль/л. СД выявлен на фоне ожирения (SDS ИМТ +2,2–2,8) у 3 (30%) пациентов (что изначально расценивалось как СД2) и на фоне избыточной массы тела — у 1 (11,1%). В дебюте заболевания ИТ по интенсифицированной схеме назначена 4 пациентам, только продленным инсулином — 1 пациенту [0,5 ед/кг/сут (0,1; 1)]. МФ в дозе 1000 мг/сут назначен 1 пациенту с ожирением, 3 пациентам рекомендовано соблюдение диеты. У пациента со стажем заболевания 7,9 года диагностирована дистальная диабетическая полинейропатия (ДПН) через 3 года после выявления НУО, несмотря на удовлетворительную компенсацию СД (HbA_{1c} 6,4%).

Согласно данным ПГТТ, у 3 пациентов в дебюте заболевания имелись разные степени НУО: НГ (5–4,9 ммоль/л), НТГ (4,6–8,4 ммоль/л) и СД (6,67–11,85 ммоль/л).

Медиана возраста пациентов на момент проведения МГИ составила 13,8 года (8,2; 25,9), стаж заболевания — 2,9 года (0,3; 7,9).

В динамике [3,9 года (1,5; 7)] проанализированы данные ПГТТ 4 у пациентов, 3 из которых получали ИТ в дозе 0,2–0,3 ед/кг/сут (тест проводился на фоне отмены ИТ) (табл. 7). В 2 случаях выявлена

Таблица 5. Показатели ПГТТ 9 пациентов с MODY3 в динамике

Показатель	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	7,63 (4,6; 17,49)	9,55 (8,5; 10,6)	13,38 (9,6; 19,8)	14,4 (13,2; 15,6)	11,46 (6,2; 15,4)
С-пептид, нг/мл	1,82 (1,4; 2,7)	4,1 (3,6; 4,6)	4,8 (3,6; 6,7)	6,5 (5,7; 7,3)	4,12 (2,4; 6,1)
Инсулин, мкМЕ/мл	7,9 (0,9; 15,1)	31,55 (29,9; 33,2)	33,9 (7,5; 44,5)	40,3 (33,3; 47,3)	20,75 (4,1; 41,4)

Таблица 6. Спектр выявленных мутаций в гене *HNF4A* (*MODY1*)

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Экзон/Инtron	Н/О	n
c.37_38insGA	p.E13GfsX92	Инсерция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	1
c.12_16delGAACG	p.N5AfsX50	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	1
c.128A>G	p.D43G	Миссенс	Экзон 1	О	1
c.199C>T	p.R67W	Миссенс	Экзон 2	О	1
c.335G>A	p.R112Q	Миссенс	Экзон 4	О	1
c.439G>A	p.V147I	Миссенс	Экзон 5	О	2
c.50-3delC	—	Мутация сайта сплайсинга	Инtron 1	Н	1
chr.20:43029938_43029944delGGAGGC	—	Мутация, затрагивающая 5'-нетранслируемую область	5'UTR	О	1

Примечание. N — число пробандов с данной мутацией; Н — новая мутация; О — ранее описанная мутация.

Таблица 7. Показатели ПГТТ у пациентов с *MODY1* в динамике

Показатель	0 мин	60 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	5,27 (5,19; 6,6)	9 (12,5; 15,9)	9,9 (7,73; 14,5)
С-пептид, нг/мл	1,84 (1,33; 2,5)	5 (4,47; 5,6)	5,02 (4; 6,5)
Инсулин, мКМЕ/мл	9,5 (7,74; 11,6)	32,34 (19,7; 47,3)	37,9 (18,8; 63,53)

НТГ, в 1 гликемия достигала диабетического уровня и в 1 фиксировалась НГ.

После молекулярно-генетического подтверждения диагноза 1 пациент (25,9 года, стаж СД 7,9 года) успешно переведен с ИТ на пероральную сахароснижающую терапию (ПССТ) — Новонорм в дозе 1,5 мг/сут. Попытка перевода одного пациента с ИТ (0,17 ед/кг/сут) на ПССТ оказалась безуспешной.

Семейный анамнез

Наследственность по НУО была отягощена у 7 (87,5%) пациентов: в двух поколениях — у 2, в трех — у 4, в четырех — у 1. Аналогичные мутации найдены у 1 sibsa и 2 родителей.

Обсуждение

MODY2 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (*GCK*). Вследствие мутаций нарушается способность глюкокиназы фосфорилировать глюкозу и, как следствие, увеличивается минимальная концентрация глюкозы, необходимая для стимуляции выброса инсулина. К настоящему времени в гене *GCK* выявлено более 600 мутаций. Большинство мутаций описаны в экзонах 7 и 8. В нашем исследовании мутации преобладали в экзоне 7. Выявлены две частые мутации — p.F150Y и p.C213R.

На момент проведения МГИ при длительности заболевания 3 года (0,1; 13) медиана уровня HbA_{1c} составляла 6,4% (4,5; 7,7), т.е. не отличалась от медианы уровня HbA_{1c} при манифестации заболева-

ния, что лишней раз подтверждает отсутствие прогрессирования НУО при *MODY2*.

Одним из характерных признаков *MODY2* является умеренная гипергликемия натощак, обусловленная повышением порогового уровня гликемии, необходимого для стимуляции выброса инсулина. На момент выявления НУО все наши пациенты с *MODY2* имели повышенную гликемию натощак (5,7—9,2 ммоль/л), однако в ходе ПГТТ (венозная плазма) у 32 (24,8%) пациентов базальная гликемия была ниже 6,1 ммоль/л. Это во многом зависело от потребления углеводов, которое было значительно сокращено после выявления НУО. В ходе ПГТТ у 29 (22,5%) пациентов гликемия через 2 ч была в пределах нормы, у 4 (3,1%) достигала диабетического уровня (11,9—13,5 ммоль/л); в подавляющем числе случаев ($n=96$; 74,4%) диагностировалось НТГ. Таким образом, патогномоничные для *MODY2* умеренная гипергликемия натощак и НТГ и в нашем исследовании были основными типами НУО у этих пациентов.

В последние годы нередко появляются сообщения о дебюте *MODY2* на фоне ожирения и ИР, которые изначально рассматриваются как признаки СД2. Широкое распространение ожирения в детской популяции меняет привычные критерии *MODY2*. Возникает необходимость дифференцировать *MODY* от СД2 и единственно достоверным диагностическим методом является МГИ. Так, в нашем исследовании 2 пациента с ожирением и высокой ИР в дебюте изначально наблюдались с диагнозом СД2. Динамика клинической картины у обоих

пациентов позволила заподозрить моногенный вариант СД и обосновать целесообразность МГИ, несмотря на фенотип СД2 при выявлении НУО.

MODY3 обусловлен мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), приводящими к нарушению инсулиновой секреции и/или снижению количества β -клеток ПЖ [22]. Обнаружено свыше 400 различных мутаций в гене *HNF1A* (как в кодирующей последовательности, так и в промоторе) [23]; более 50% из них приходится на долю миссенс-мутаций. Наиболее частой признана мутация по типу «сдвига рамки считывания» р.Р291fs (экзон 4), в результате которой синтезируется укороченный белок длиной в 315 аминокислот [24]. Данная мутация широко распространена в Японии, Великобритании, Германии и Финляндии, что дало возможность исследователям считать кодон 291 «горячей точкой» мутагенеза. Интересно, что в нашем исследовании данная мутация не выявлена, тогда как в исследовании Е.А. Сечко и соавт. [11], проанализировавших 18 (27,8%) случаев MODY3 среди российских пациентов, эта мутация оказалась преобладающей.

По данным литературы [23], мутации в гене *HNF1A* чаще встречаются в экзонах 2 и 4. В нашем исследовании также превалировали мутации в этих экзонах.

Для пациентов с MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы, которое проявляет себя бессимптомной ГУ часто в сочетании с НГ. Данный симптом обусловлен дефектом натрийзависимого переносчика глюкозы SGLT2 (транскрипцию гена *SGLT2* контролирует белок HNF1A) [25]. У 11 (57,9%) наших пациентов с MODY3 в анамнезе присутствовал данный симптом, у 6 — на фоне НГ. В связи с этим важно еще раз подчеркнуть, что именно сочетание ГУ с НГ или ПГН у пациентов без заболеваний почек должно стать причиной обращения к эндокринологу и началом диагностического поиска.

Принято считать, что для моногенных форм СД нехарактерно наличие кетоза. Однако в ряде работ (в частности, при первом описании MODY3 в России [10, 26]) было показано, что наличие кетоза в дебюте не исключает MODY. Действительно, 3 наших пациента, манифестировавших с клиникой СД и высокой гипергликемией, имели в дебюте кетоз. Это необходимо учитывать во избежание гипердиагностики СД 1-го типа у пациентов с фенотипом MODY.

Для мутаций в гене *HNF1A* характерна прогрессирующая недостаточность секреции инсулина, что влечет за собой ухудшение показателей гликемического профиля в динамике, отмеченного и у наших пациентов. Ранняя манифестация СД у пациентов с MODY3 ведет к быстрому истощению эндогенного инсулина. Так, один из наших пациентов с ранним

дебютом СД (в месячном возрасте) имел высокую потребность в инсулине (1,1—1,2 ед/кг/сут) несмотря на остаточную секрецию С-пептида.

Если для MODY2 характерна гипергликемия натощак в пределах 5,6—8,3 ммоль/л, то при MODY3 гликемия натощак может варьировать в широком диапазоне, что продемонстрировано и в нашем исследовании. Интересны данные ПГТТ при MODY3: в дебюте у 5 наших пациентов в ходе теста гликемия натощак была в пределах нормы, а через 2 ч достигала диабетического значения. Таким образом, нормальный базальный уровень гликемии не является достаточным критерием для исключения MODY3; при подозрении на данную форму диабета необходимо проведение ПГТТ. В частности, диабетический характер кривой одной из наших пациенток при базальной гликемии 3,87 ммоль/л был выявлен случайно при проведении ПГТТ по поводу СПКЯ. Именно нарушения ПГТТ при исходной НГ натощак, а также отсутствие клиники диабета и отрицательный титр аутоантител послужили поводом для поиска моногенного СД.

MODY1 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 4 альфа (*HNF4A*). На долю данного подтипа приходится около 10% всех вариантов MODY. К настоящему времени в 173 семьях описано более 100 мутаций в гене *HNF4A* [23], среди которых превалируют миссенс и нонсенс мутации ($n=52$). Данный подтип характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений — от отсутствия симптомов до тяжелого диабета с кетозом. Часто НУО выявляются на фоне ожирения. Пациенты с MODY1 могут иметь весь спектр сосудистых осложнений диабета. Так, у одного из наших пациентов с MODY1 ДПН имела место уже через 3 года после выявления НУО.

Гетерозиготные мутации в гене *HNF4A* могут вызвать значительную макросомию плода (в среднем увеличение массы тела на 790 г) вследствие увеличения внутриутробной секреции инсулина, что может приводить к транзиторной или длительной неонатальной гипогликемии [27]. Сроки и причины дальнейшего перехода гиперинсулинемии в СД в настоящее время не установлены [28]. Среди наших пациентов лишь у 1 ребенка при рождении отмечалась макросомия, однако эпизоды гипогликемии в раннем возрасте у него не фиксировались. Этот подтип MODY впервые описан в нашей стране.

Заключение

Наиболее частым подтипом MODY в российской популяции является MODY2.

Только для MODY2 характерна типичная клиническая картина. В случае *HNF1A/HNF4A*-MODY клиническая картина значительно варьирует даже среди пациентов с одинаковой мутацией. Такое раз-

нообразии клинического течения лишней раз диктует необходимость молекулярно-генетического подтверждения MODY.

Своевременное установление правильного диагноза является ключом к назначению адекватной терапии, оценке прогноза заболевания, проведению медико-генетического консультирования семьи, а высокая эффективность NGS оправдывает широкое внедрение данной технологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», а так-

же за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста — Н.А. Зубкова.

Сбор материала, анализ полученных данных, написание текста — О.А. Гиева.

Проведение молекулярно-генетического исследования — В.М. Петров, Е.В. Васильев.

Сбор материала — Ю.В. Тихонович, А.В. Тимофеев.

Редактирование текста — А.Н. Тюльпаков.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med.* 1974;43(170):339-357. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067391
2. Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53. doi: 10.2337/diab.24.1.44
3. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1992;356(6365):162-164. doi: 10.1038/356162a0
4. Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia.* 2001;44(7):898-905. doi: 10.1007/s001250100530
5. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia.* 2012;55(10):2631-2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2
6. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12):2504-2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4
7. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4055-4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279
8. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2000. — Т. 79. — №6. — С. 77–88. [Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Pediatric and adolescent diabetes mellitus with autosomal dominant inheritance (MODY type): genetic heterogeneity, clinical and metabolic aspects. *Pediatr. 2000;79(6):77-88.* (In Russ.)].
9. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., и др. MODY2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 3–7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, et al. MODY2: clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2009;55(3):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20095533-7
10. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 51–56. [Zubkova NA, Arbatskaya NY, Petraykina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460151-56
11. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 16–22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(3):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201561316-22
12. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14–25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zil'berman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2016;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201561514-25
13. Емельянов А.О., Созаева Л.С. Сочетание двух моногенных заболеваний: врожденного ламеллярного икhtiоза и сахарного диабета MODY2. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 28–32. [Emel'yanov AO, Sozaeva LS. The combination of two monogenic diseases, congenital lamellar ichthyosis and type 2 MODY diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(4):28-32. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359428-32
14. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., и др. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2-го типа. // *Сахарный диабет.* — 2013. — №2. — С. 88–93. [Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, et al. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes mellitus.* 2013;(2):88-93. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-3762
15. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013;56(9):1958-1963. doi: 10.1007/s00125-013-2962-5
16. Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, et al. Maturity onset diabetes of the young in India - a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):533-542. doi: 10.1111/cen.12541
17. Anik A, Catli G, Abaci A, et al. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Turkish children by using

- targeted next-generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1265-1271. doi: 10.1515/jpem-2014-0430
18. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: The clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab*. 2014;113(4):315-320. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.09.007
 19. Szopa M, Ludwig-Gałęzowska A, Radkowski P, et al. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(11):845-851. doi: 10.20452/pamw.3164
 20. Гюева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16—20. [Gioeva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662316-20
 21. Гюева О.А., Зубкова Н.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY с дигенным и олиогенным наследованием, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 20—27. [Gioeva OA, Zubkova NA, Tikhonovich YV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY cases with digenic and oligogenic inheritance as defined by targeted next-generation sequencing. *Problems of Endocrinology*. 2017;62(6):20-27. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662620-27
 22. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(25):14189-14191. doi: 10.1073/pnas.251558998
 23. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2013;34(5):669-685. doi: 10.1002/humu.22279
 24. Ladias JA, Hadzopoulou-Cladaras M, Kardassis D, et al. Transcriptional regulation of human apolipoprotein genes ApoB, ApoCIII, and ApoAII by members of the steroid hormone receptor superfamily HNF-4, ARP-1, EAR-2, and EAR-3. *J Biol Chem*. 1992;267(22):15849-15860.
 25. Pontoglio M, Prie D, Cheret C, et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359-365. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071
 26. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care*. 2013;36(9):2573-2574. doi: 10.2337/dc13-0058
 27. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the *HNF4A* gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118
 28. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-1884. doi: 10.2337/dc11-0035

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalya A. Zubkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1346-7545>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Гюева Олеся Анатольевна [Olesya A. Gioeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9189-4596>; eLibrary SPIN: 4994-4126; e-mail: olesyasogma@mail.ru

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; eLibrary SPIN: 6492-6790; e-mail: sunflower25@mail.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasiliev, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Тимофеев Алексей Валентинович, к.б.н. [Alexei V. Timofeev, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6861-9630>; eLibrary SPIN: 1117-6599; e-mail: alvaltim@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., проф. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: ant@endocrinentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.10.2016. Одобрена к публикации: 26.10.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тимофеев А.В., Тюльпаков А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1—3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 369—378. doi: 10.14341/probl2017636369-378

TO CITE THIS ARTICLE:

Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YuV, Petrov VM, Vasilyev EV, Timofeev AV, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY 1-3 cases in Russian Federation as defined by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. doi: 10.14341/probl2017636369-378