

## Литература

1. Chung J.H. Antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 2021; 36 (3): 491–499. doi:10.3803/EnM.2021.1070
2. Morshed S.A., Davies T.F. Understanding Thyroid Cell Stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2020; 105 (3). doi: 10.1210/clinem/dgz193
3. Догadin С.А., Дудина М.А., Савченко А.А., Маньковский В.А., Гвоздев И.И. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. *Проблемы эндокринологии*, 2017; 63 (1): 4–8. [Dogadin S.A., Dudina M.A., Savchenko A.A., Man'kovskii V.A., Gvozdev I.I. Respiratory burst activity in neutrophilic granulocytes in the onset of Graves' disease. *Problems of Endocrinology*, 2017; 63 (1): 4–8. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20176314-8
4. Lanzolla G., Marcocci C., Marinò M. Oxidative stress in Graves disease and Graves orbitopathy. *Eur. Thyroid J.*, 2020; 9 (1): 40–50. doi: 10.1159/000509615
5. Gargouri B., Mseddi M., Mnif F., Abid M., Attia H., Lassoued S. Oxidative stress enhances the immune response to oxidatively modified catalase enzyme in patients with Graves' disease. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020; 34 (2): e23051. doi: 10.1002/jcla.23051
6. Российская Ассоциация Эндокринологов [доступ от 16.05.2021]. Доступ по ссылке [https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_versiya\\_3.0\\_fin\\_otredaktirovan\\_16.05.2021g.pdf](https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/kr_versiya_3.0_fin_otredaktirovan_16.05.2021g.pdf)
7. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*, 2017; 7 (4): 327–340. [Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017; 7 (4): 327–340. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-414-415

## Применение NGS в диагностике наследственных форм сахарного диабета

Д.Е. Иваношук<sup>1,2</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>, С.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.К. Овсянникова<sup>2</sup>,  
О.Д. Рымар<sup>2</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,  
г. Новосибирск, Россия

Сахарный диабет (СД) – распространенное заболевание, характеризующееся гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями. В отличие от наиболее часто встречающихся первого и второго типов СД (СД1 и СД2) с полигенным характером наследования, до 5 % клинических фенотипов минимально подвержены модулирующему действию факторов окружающей среды и ассоциированы, как правило, с носительством специфического варианта одного гена [1]. Менделевские подтипы сахарного диабета включают диабет взрослого типа у молодых, или MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), неонатальный диабет, а также системные синдромальные формы.

Наличие моногенной формы диабета можно заподозрить, если клинические проявления у пациента не соответствуют классической картине как СД1, так и СД2, а именно: молодой возраст начала, отсутствие зависимости от инсулина, отсутствие титров антител к островкам поджелудочной железы, отсутствие ожирения или других признаков резистентности к инсулину, а также семейный анамнез СД в нескольких поколениях [2, 3].

Верифицировать у пациента моногенную форму СД возможно только при проведении молекулярно-генетического анализа. На основе данных о механизмах формирования менделевских подтипов СД разработаны алгоритмы по выявлению таких пациентов, сформированы персонализированные подходы к назначению сахароснижающих препаратов [4]. Интегрирование в практическую медицину методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет быстро и точно выполнять диагностику, корректировать лечение, выявлять группы риска и проводить раннюю профилактику заболевания и его осложнений [5].

**Цель.** Выявление генетических вариантов, определяющих развитие заболевания, с использованием высокотехнологичного секвенирования нового поколения у 280 пациентов с диагнозом СД и клиническими признаками моногенного типа СД.

**Материал и методы.** Секвенирование нового поколения проведено у 280 пробандов с диагнозом СД и клиническими признаками MODY-диабета с последующей верификацией обнаруженных вариантов прямым автоматиче-

ским секвенированием по Сэнгеру. В данном исследовании использованы экзомное секвенирование [6] и разработанная нами таргетная панель генов. В таргетную панель включены кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга генов, ассоциированных с моногенными формами сахарного диабета. Последующий биоинформационный анализ представлял собой удаление ПЦР-дубликатов, поиск однонуклеотидных вариантов с помощью Genome Analysis Toolkit v.3.3 и их аннотацию с использованием программы ANNOVAR. Также были использованы данные баз gnomAD, ClinVar и учтены литературные данные.

**Результаты.** У 51 пробанда из 280 обнаружены патогенные и вероятно патогенные ранее описанные и новые варианты в генах, ассоциированных с MODY-диабетом. Замены выявлены в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* и *ABCC8*. Кроме этого обнаружены описанные ранее редкие варианты в генах *WFS1* (кодирует трансмембранный белок вольфрамин) у одного пациента и *TRMT10A* (кодирует белок тРНК метилтрансферазы 10 гомолога А, принадлежащий к семейству тРНК (гуанин-1)-метилтрансфераз) также у одного пациента.

Показано, что молекулярно-генетическое тестирование является быстрым и надежным способом диагностики моногенных форм СД, в отличие от СД1 и СД2. Генетическое тестирование в семьях пробандов позволило выявить носителей мутаций среди их родственников с целью проведения первичной профилактики у бессимптомных носителей патогенных вариантов.

**Заключение.** Представленное исследование демонстрирует перспективность молекулярно-генетического тестирования пациентов с се-

мейными формами СД с помощью технологии секвенирования нового поколения. Персонализированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении неклассического течения СД у лиц молодого возраста.

**Финансирование.** Высокотехнологичное секвенирование нового поколения частично выполнено при поддержке проекта FWNR-2022-0021.

## Литература

1. Schwitzgebel V.M. Many faces of monogenic diabetes. *J. Diabetes Investig.*, 2014; 5: 121–133. doi: 10.1111/jdi.12197
2. Fajans S.S., Bell G.I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1878–1884.
3. Воевода М.И., Рымар О.Д., Шахтштейн Е.В., Овсянникова А.К., Иваношук Д.Е., Малахина Е.С., Сазонова О.В. Диагностика и ведение пациентов с диабетом MODY: методические рекомендации для врачей. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2020.
4. Hattersley A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 2017; 60: 769–777.
5. Donath X., Saint-Martin C., Dubois-Laforgue D., Rajasingham R., Mifsud F., Ciangura C., Timsit J., Bellanne-Chantelot C., Monogenic Diabetes Study Group of the Societe Francophone du D. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16 % of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med.*, 2019; 17 (1): 132. doi: 10.1186/s12916-019-1363-0
6. Шахтштейн Е.В., Иваношук Д.Е., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Орлов П.С., Втюрин К.А., Воевода М.И. Экзомы пациентов с моногенными формами сахарного диабета (ЭМСД). Свидетельство о государственной регистрации базы данных. 2020; № 2020620959.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-415-417

## Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные аспекты прогнозирования развития тиреотоксической кардиомиопатии

Л.В. Квиткова<sup>1</sup>, Д.С. Виниченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия

**Цель.** Проанализировать влияние клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных показателей и их сочетаний на риск развития тиреотоксической кардиомиопатии (ТТК).

**Материал и методы.** В исследование включены 113 женщин 25–60 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» (БГ) (54,0 % ( $n = 61$ ) со средней степенью тяжести, 46,0 % ( $n = 52$ ) – с тяжелой

степенью), поступившие на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии. Длительность течения БГ со средней степенью тиреотоксикоза (ТТ) в молодом возрасте – 18,5 (14,0; 20,0) месяцев (медиана (Q1; Q3)), в среднем возрасте – 19,0 (15,0; 21,0) ( $p = 0,51$ ), с тяжелой степенью ТТ – соответственно 25,0 (18,0; 30,0) и 25,0 (20,0; 31,0) месяцев ( $p = 0,51$ ). На