

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ
С МОНОГЕННЫМИ ФОРМАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Воевода М.И.^{1,2}, Шахтшнейдер Е.В.¹, Овсянникова А.К.¹, Рымар О. Д.¹,
Иваношук Д.Е.^{1,2}, Курильщикова А.М.³, Рагино Ю.И.¹

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»

Maturity onset diabetes of the young (MODY) – генетически обусловленная форма сахарного диабета, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования, началом заболевания в молодом возрасте и наличием первичного дефекта функции β-клеток поджелудочной железы. Клинические проявления MODY гетерогенны. Цель работы – выполнить анализ липидного профиля и полиморфизма генов, участвующих в метаболизме липидов, у пациентов с MODY.

Материалы и методы: в исследование были включены пациенты с фенотипом MODY старше 18 лет – 11 человек. Пациентам выполнено полное клиническое обследование, биохимические (в том числе определение С-пептида, гликозилированного гемоглобина, антител к В-клеткам) и ультразвуковые исследования. С помощью технологии высокопроизводительного секвенирования были проанализированы следующие гены: HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABC8 и KCNJ11. Диабет MODY2 был подтвержден у 5 больных; MODY3, у 2 больных; MODY6,

Воевода Михаил Иванович, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», академик РАН, д. м. н., профессор, адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16; зав. лабораторией молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Шахтшнейдер Елена Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», к. м. н., адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16, 2117409@mail.ru

Овсянникова Алла Константиновна, научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», к. м. н., адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16

Рымар Оксана Дмитриевна, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», д. м. н., адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16

Иваношук Динара Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16; м. н. с. лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Курильщикова Александра Михайловна, м. н. с. лаборатории молекулярной микробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», к. б. н., адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, тел. (383) 363-51-33

Рагино Юлия Игоревна, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», член-корр. РАН, д. м. н., профессор, адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 373-10-68

© Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Иваношук Д.Е., Курильщикова А.М., Рагино Ю.И., 2016

у 1 пациента; MODY8, у 2 пациентов; MODY12, у 1 пациента. Уровни липидов в плазме определяли по стандартной методике. В анализ включены гены липидного обмена APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC3, APOD, LDLR, LDLRAP1, LPL, PCSK9, SCARB1 и SREBF2.

Результаты: гиперлипидемия диагностирована у пациентов с разными типами MODY – MODY2, MODY3 и MODY12. Выявлен Pro434Gln полиморфизм гена SREBF2 экзон 7 и полиморфизм Gly2Ser в гене SCARB1 экзоне 1. Определена нонсенс-мутация Ser474Ter в 9 экзоне гена LPL у 2 пациентов.

Заключение: мутации в генах, участвующих в метаболизме липидов, могут приводить к нарушению липидного обмена у пациентов с MODY. Работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 14-15-00496.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахарный диабет зрелого типа у молодых, гиперлипидемия, полиморфизм генов

ВВЕДЕНИЕ

Maturity onset diabetes of the young (MODY) – генетически обусловленная форма сахарного диабета, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования, началом заболевания в молодом возрасте и наличием первичного дефекта функции β -клеток поджелудочной железы. Эта форма диабета отличается от классических типов сахарного диабета первого и второго типов (СД1, СД2) клиническим течением, тактикой лечения и прогнозом для пациента [1, 2]. В настоящее время известно 13 генов, обуславливающих развитие MODY-диабета: HNF4A (MODY1), GCK (MODY2), HNF1A (MODY3), PDX1 (MODY4), HNF1B (MODY5), NEUROD1 (MODY6), KLF11 (MODY7), CEL (MODY8), PAX4 (MODY9), INS (MODY10), BLK (MODY11), ABCC8 (MODY12), KCNJ11 (MODY13). Однако, по данным различных исследователей от 11% до 30% случаев MODY-диабета обусловлено нарушениями других генов [3, 4]. Эти формы MODY-диабета принято обозначать как MODY-X.

Патологический фенотип MODY гетерогенен, это обусловлено участием различных генов в патогенезе заболевания, воздействием внешних факторов и образа жизни. Наличие дислипидемии оказывает влияние на развитие и степень выраженности сосудистых осложнений у лиц с сахарным диабетом [5, 6]. Нарушения обмена липидов могут быть первичные, вследствие генетических дефектов, и вторичные при некоторых патологических состояниях, опосредованно приводящих к нарушению метаболизма липидов, например, сахарном диабете. В развитии дислипидемии часто сочетаются обе причины: первичные изменения в структуре генов и вторичные нарушения метаболических процессов [7]. Диабетическая дислипидемия характеризуется повышением триглицеридов (ТГ), снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и постпрандиальной липемией [8, 9, 10], приводящими к нарушениям в производстве и клиренсе липопротеинов плазмы [11].

Цель работы – выполнить анализ липидного профиля и полиморфизма генов, участвующих в метаболизме липидов, у пациентов с MODY.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск, Россия («НИИТПМ»). От каждого пациента получено письменное информированное согласие на обследование и участие в исследовании.

В исследование включены одиннадцать пациентов старше 18 лет с диагнозом сахарный диабет [12], тип MODY подтвержден молекулярно-генетическим методом. Пациентам на базе клинико-диагностического отделения «НИИТПМ» был проведен клинический осмотр, биохимический анализ крови, определение HbA1c, С-пептида (Monobind Inc.), тиреотропного гормона (ТТГ) (Monobind Inc.), микроальбуминурии, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, суточное мониторирование глюкозы крови (MiniMed Paradigm, ММТ-754). Уровень глюкозы в крови натощак определяли с помощью стандартного ферментативного анализа («BIOKON», Германия). Нормальные значения 3,3 – 5,5 ммоль/л. Обследование проведено в 2014 и 2015 годах (5 и 6 больных соответственно).

Геномную ДНК для секвенирования выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [13]. Качество извлеченной ДНК оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec. Inc. USA).

Секвенирование первой группы пациентов, состоящей из 5 человек, проведено на приборе Ion Proton (ThermoFisher Scientific). Обогащение проводили с помощью набора Ampliseq Exome kit (ThermoFisher Scientific) с последующим приготовлением библиотек и картированием на геном человека (GRCh37), используя программу Torrent Suite

Software 4.2. Аннотирование данных было проведено с помощью программы IonReporter 4.0 Software. Среднее покрытие экзона более 30X.

Секвенирование второй группы пациентов в количестве 6 человек проводили на приборе Illumina HiSeq1500 machine. Обогащение и приготовление библиотек проводили с помощью набора SureSelectXT Human All Exon V5+UTRs. Картирование чтений проводили с помощью программы BWA на референсный геном человека (GRCh37). С помощью пакета Picard произведён поиск ПЦР-дубликатов чтений с целью их исключения из дальнейшего анализа. Поиск полиморфизмов проведён в пакете GATK. Среднее покрытие экзона от 34x до 53x.

Для подтверждения типа MODY поиск полиморфных сайтов проводился в известных генах, ассоциированных с MODY: *HNFA4*, *GCK*, *HNFA1*, *PDX1*, *HNFA1B*, *NEUROD*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8* и *KCNJ11*. Обнаруженные мутации были подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Оценка возможного функционально-значимого эффекта однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) проводилась с использованием программы PolyPhen-2 v2.2.5 [14]. Для предсказания возможного эффекта ОНП на сплайсинг использована программа SPANR [15].

В анализ генов липидного метаболизма были включены гены липидного обмена *APOA1*, *APOA2*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC3*, *APOD*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LPL*, *PCSK9*, *SCARB1* и *SREBF2*. Оценка возможного функционально-значимого эффекта однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) проводилась с использованием программы PolyPhen-2 v2.2.5 [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу из 11 пациентов с MODY входят 4 мужчин (36%) и 7 женщин (64%). Возраст начала заболевания среди обследованных лиц составил от 15 до 38 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. При дебюте СД у большинства пациентов отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, а гипергликемия диагностирована при прохождении пациентами рутинных обследований. У лиц женского пола в 33% MODY дебютировал во время беременности. У пациентов с MODY диабетом выявлены: не высокий уровень гликемии, целевые значения гликированного гемоглобина и нормальный средний уровень С-пептида. Антитела к β -клеткам поджелудочной железы и антитела к GAD (anti-glutamate decarboxylase antibodies) были отрицательными. Всем пациентам проведено суточное мониторирование уровня глюкозы крови в течение трех дней. Средний уровень гликемии составил $7,2 \pm 2,7$ ммоль/л, минимальный уровень – 2,8 ммоль/л, максимальный уровень – 12,8 ммоль/л. Четыре пациента с MODY достигали нормогликемии

рациональным питанием, три пациента использовали инсулинотерапию и 4 пациента принимали пероральные сахароснижающие препараты.

Мы проанализировали липидный профиль и полиморфизм генов, участвующих в метаболизме липидов у больных с MODY в Западной Сибири, Россия.

Максимальный уровень общего холестерина сыворотки (ОХС) составил 6,1 ммоль/л. Максимальный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) – 4,3 ммоль/л. Дислипидемия определена у 27% пациентов. При проведении ультразвуковой доплерографии у одного из пациентов (возраст 29 лет) выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, гемодинамически незначимая бляшка в левой общей сонной артерии с распространением во внутреннюю сонную артерию [16].

Выполнен молекулярно-генетический анализ ряда генов, регулирующих обмен липидов: *APOA1*, *APOA2*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC3*, *APOD*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LPL*, *PCSK9*, *SCARB1* и *SREBF2*. В результате исследования получены данные о наличии ряда полиморфизмов в кодирующих частях изученных генов. Определены несколько функционально значимых вариантов: Pro434Gln полиморфизма гена *SREBF2* в экзоне 7, полиморфизма Gly2Ser гена *SCARB1* в экзоне 1, нонсенс-мутации Ser474Ter в 9 экзоне гена *LPL* у пациентов с дислипидемией (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген липопротеинлипазы *LPL* кодирует фермент липопротеинлипазу (ЛПЛ). Тяжелые формы дефицита ЛПЛ, развивающиеся вследствие носительства мутаций потери функции, являются причиной гиперлипотеинемии I типа, в то время как менее экстремальные мутации в *LPL* связаны с различными нарушениями метаболизма липидов [17]. Липопротеинлипаза – является ключевым ферментом, участвующим в процессе удаления триглицеридов из плазмы. ЛПЛ катализирует гидролиз триглицеридов в частицах липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронах. Максимальное количество ЛПЛ определяется в скелетных мышцах и жировой ткани. В активации ЛПЛ участвует апополипротеин СII [18]. У двух пациентов с MODY определен широко изучаемый полиморфизм р. Ser474Ter (rs328), ранее обозначавшийся, как р. Ser447Ter или HindIII +/- (rs320), который характеризуется повышением каталитической активности ЛПЛ и снижением среднего уровня триглицеридов в плазме [19, 20, 21, 22]. Влияние р. Ser474Ter на концентрацию ТГ может быть частично объяснено неравновесием по сцеплению с функциональными 3'UTR ОНП регулирующими miR-29, miR-1277 и miR-410 [22].

Ген *SREBF2* кодирует белок, связывающий стерол-регулирующий элемент 2 и активизирующий

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.

	P01	P03	P05	P08	P09	P14	P16	P17	P18	P19	P20
Подтип MODY на основании генетического тестирования 13 генов	2	2	2	2	2	6	3	3	8	8	12
Пол	ж	ж	ж	м	м	м	ж	ж	ж	ж	м
Возраст, годы	32	28	39	39	27	41	19	41	37	41	29
Возраст выявления MODY, годы	23	22	31	34	23	22	15	27	33	38	27
Жалобы при осмотре	нет	да	нет	нет	нет	нет	да	нет	да	нет	да
ИМТ	21	17,8	24,6	21,5	21,6	22,3	19,8	22,1	23,6	22,5	21,6
Глюкоза, ммоль/л	7,0	5,2	5,3	6,8	7,3	6,8	6,1	7,3	10,1	7,2	5,6
С-пептид, нг/мл (норма 0,7–1,9 нг/мл)	0,9	0,4	0,8	1,1	1,0	2,1	0,5	1,9	0,8	1,8	0,7
НbA1c, %	6,7	5,6	5,5	5,9	6,4	6,5	7,1	5,5	7,5	6,4	6,6
Кетоз	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
ОХС, ммоль/л	5,4	3,8	4,2	5,2	4,7	4,3	4,1	6,1	4,7	2,6	6,1
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8	1,7	2,0	2,6	2,9	1,9	2,7	4,3	2,9	1,3	3,9
ХС-ЛВП, ммоль/л	2,2	1,7	1,1	1,4	1,4	1,5	0,94	1,1	1,3	1,0	1,3
ТГ, ммоль/л	1,2	0,8	1,1	1,5	0,7	1,3	0,9	0,9	0,7	0,7	1,6
ТТГ, 0,4–4,0 мМЕ/л	0,8	0,4	0,5	1,2	2,6	2,6	-	0,7	1,5	0,9	2,0
Дислипидемия	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Да
Атеросклероз	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Гипертензия	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Ретинопатия	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Нефропатия	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Полинейропатия	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Лечение	ДПП4-ингибиторы	Диета	Инсулин	Диета	Диета	Диета	Инсулин	ДПП4-ингибиторы	Инсулин	ДПП4-ингибиторы	SGLT2 ингибиторы, препараты-сульфонилмочевинны

Таблица 2.

Аминокислотные замены в генах липидного метаболизма у пациентов с MODY.

ГЕН	Локализация	Аминокислотная замена	MAF*	Генотип
LPL	Экзон 9	p. Ser474Ter с. 1421C>G	0,096	гетерозигота
SREBF2	Экзон 7	p. Pro434Gln с. 1301C>A	-	гетерозигота
SCARB1	Экзон 1	p. Gly2Ser с. 4G>A	0,075	гомозигота

* – частота редкого аллеля

транскрипцию нескольких генов (рецептора ЛНП, ГМГ-КоА – редуктазы, ГМГ – КоА – синтазы, феррил дифосфат синтазы, сквален синтазы), контролируя гомеостаз холестерина [23]. SREBF2 также участвует в контроле уровня холестерина посредством посттранскрипционной репрессии ABCA1, через microRNA (miR33) включенной в пределах интрона 17 гена SREBF2 [24, 25]. У пациента с диагнозом MODY3 и наличием дислипидемии определен полиморфизм р. Pro434Gln (с. 1301C>A) в 7 экзоне гена SREBF2. По данным программы PolyPhen-2 полиморфизм с. 1301C>A может обладать функционально-значимым повреждающим эффектом (рис. 1).

Ген SCARB1 кодирует один из нескольких рецепторов на поверхности клеток, которые участвуют в регулировании метаболизма липопротеинов и плазменных уровней холестерина. Рецепторы SCARB1, преимущественно, найдены в печени, желудочно-кишечном тракте и стероидогенных органах, а также обнаружены в макрофагах и эндотелиальных клетках. SCARB1 участвуют в транспорте эфиров холестерина в клетку, стимулируют двунаправленный поток незатерифицированного холестерина между клетками и внеклеточными липопротеинами. Полиморфизм гена SCARB1 воздействует на плазменные уровни АРОВ в дополнение к своей роли в регуляции метаболизма ХС-ЛВП [26].

В нашем исследовании у пациента с диагнозом MODY12, дислипидемией и проявлениями атеросклероза по данным ультразвукового обследования, вклад в развитие заболевания может вносить полиморфизм р. Gly2Ser (с. 4G>A) в экзоне 1 гена SCARB1. Для варианта с. 4G>A гена SCARB1 ранее была показана ассоциация со снижением функции рецептора *in vitro* [27]. По данным программы PolyPhen-2 полиморфизм с. 4G>A прогнозируется как функционально-значимый (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия оказывает влияние на развитие и степень выраженности сосудистых осложнений у лиц с сахарным диабетом. Нарушения липидного обмена при MODY могут быть как вторичными, развивающимися на фоне нарушения углеводного обмена, так и первичными в случае носительства мутаций в генах, участвующих в метаболизме липидов.

При наличии у пациентов с MODY выраженных клинических проявлений атеросклероза целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование генов липидного метаболизма, как у пациента, так и у его родственников первой и второй степени родства для выявления случаев первичной наследственной дислипидемии и ее коррекции на ранних этапах.

Коррекция липидных нарушений у больных сахарным диабетом, в том числе MODY, имеет потен-

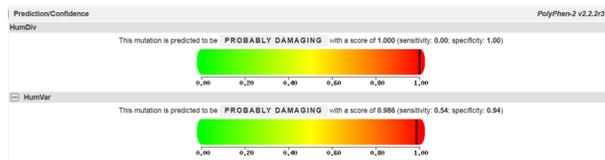


Рис. 1. Полиморфизм р. Pro434Gln (с. 1301C>A) в 7 экзоне гена SREBF2.

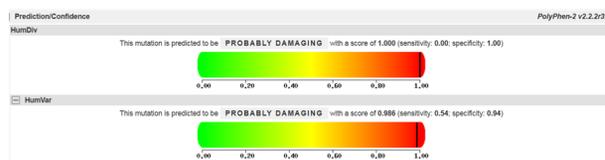


Рис. 2. Полиморфизм р. Gly2Ser (с. 4G>A) в экзоне 1 гена SCARB1.

циал для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений основного заболевания.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 14-15-00496.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J., Colclough K., Ellard S., Hattersley A.T. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014; 311 (3): 279–86. doi:10.1001/jama.2013.283980;
2. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β – cell diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2008; 4 (4): 200–213. doi: 10.1038/ncpendmet0778.
3. Bonnefond A. et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS one*. – 2012. – Т. 7. – №. 6. – С. e37423;
4. Edghill E.L. et al. Sequencing of candidate genes selected by beta cell experts in monogenic diabetes of unknown aetiology. *Jop*. – 2010. – Т. 11. – С. 14–17.
5. Осипов А.Г., Силкина С.Б., Правдина Е.А. и др. Факторы риска и относительный коронарный риск у лиц молодого возраста. *Кардиоваск. тер. и проф.* – 2012; 1: 41–2.
6. Овсянникова А. К., Рымар О.Д., Воевода М.И. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с сахарным диабетом. *Атеросклероз* – 2014; Т. 10, № 3, С. 37–40.
7. Feng Gao, Hao Luo, Zhiyao Fu, Chun-Ting Zhang, Ren Zhang Exome sequencing identifies novel ApoB loss-of-function mutations causing

hypobetalipoproteinemia in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* (2015) 52:531–537. DOI 10.1007/s00592-014-0687-7

8. Goldberg I.J. Clinical review 124: diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86 (3):965–971.

9. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* (2009) 5 (3):150–159.

10. Adiels M., Boren J., Caslake M.J., Stewart P., Soro A., Westerbacka J., Wennberg B., Olofsson S.O., Packard C., Taskinen M.R. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2005) 25 (8):1697–1703.

11. Haffner S.M. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* (2003) 26 (Suppl 1):S83 – S86.

12. World Health Organization (2006) Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Organization, Geneva.

13. Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform. // *CSH Protoc.*—2006. № 1

14. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, et al. (2010) A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 7: 248–249.

15. Xiong H.Y., Alipanahi B., Lee L.J., Bretschneider H., Merico D., Yuen R.K. C., Hua Y., Gueroussov S., Najafabadi H.S., Hughes T.R., Morris Q., Barash Y., A.R. Krainer, N. Jovic, S.W. Scherer, B.J. Blencowe, and B.J. Frey, “The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease,” *Science* (80-.), vol. 347, no. 6218, p. 1254806 – , 2014.

16. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Shakhtshneider E.V., Klimontov W., Koroleva E.A., Myakina N.E., Voevoda M.I. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective. *Diabetes Therapy*. 2016. Т. 7. № 3. С. 591–600.

17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4023>

18. M.M. Hoffmann, S. Jacob, D. Luft, R.M. Schilling, K. Rett, W. März, H.U. Häring, S. Matthaei Type I hyperlipoproteinemia due to a novel loss of function mutation of lipoprotein lipase, Cys (239) – >Trp, associated with recurrent severe pancreatitis. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. 85 (12). P. 4795–4798.

19. Jaap Rip, Melchior C. Nierman, Colin J. Ross, Jan Wouter Jukema, Michael R. Hayden, John J.P. Kastelein, Erik S.G. Stroes, Jan Albert Kuivenhoven Lipoprotein Lipase S447X a Naturally Occurring Gain-of-Function Mutation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006. V. 26. P. 1236–1245.

20. Lopez-Miranda, J., Cruz, G., Gomez, P., Marin, C., Paz, E., Perez-Martinez, P., Fuentes, F. J., Ordovas, J. M., Perez-Jimenez, F. The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism. // *J. Clin. Endocr. Metab*. 2004. V. 89. P. 4721–4728.

21. Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Воевода М.И. Ассоциация HindIII полиморфизма гена LPL с формированием липидного профиля сыворотки // *Атеросклероз – 2014 – Том 10 – № 2, стр. 24–31*

22. C. Caussy, S. Charri, A. Meirhaeghe, J. Dallongeville, E. Lefai, S. Rome, C. Cuerq, V. Euthine, M. Delay, O. Marmontel, M. Di Filippo, M. Lagarde, P. Moulin, C. Marais Multiple microRNA regulation of lipoprotein lipase gene abolished by 30UTR polymorphisms in a triglyceride-lowering haplotype harboring p. Ser474Ter. *Atherosclerosis* 246 (2016) 280e286.

23. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2006 Nov; 28 (9): 627–56.

24. Najafi-Shoushtari, S. H., Kristo, F., Li, Y., Shioda, T., Cohen, D. E., Gerszten, R. E., Naar, A.M. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science* 328: 1566–1569, 2010.

25. Rayner, K. J., Suarez, Y., Davalos, A., Parathath, S., Fitzgerald, M. L., Tamehiro, N., Fisher, E. A., Moore, K. J., Fernandez-Hernando, C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science* 328: 1570–1573, 2010.

26. Niemsiri V, et al. Impact of genetic variants in human scavenger receptor class B type I (SCARB1) on plasma lipid traits. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014 Dec. PMID 25245032.

27. Yang X, Sethi A, Yanek LR, Knapper C, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Becker DM, Mathias RA, Remaley AT, Becker LC SCARB1 Gene Variants Are Associated With the Phenotype of Combined High High-Density Lipoprotein Cholesterol and High Lipoprotein (a). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016 Oct;9 (5):408–418. Epub 2016 Sep 20.

POLYMORPHISM IN GENES INVOLVED IN LIPID METABOLISM IN MODY PATIENTS

**M.I. Voevoda^{1,2}, E.V. Shakhtshneider¹, A.K. Ovsyannikova¹, O.D. Rymar¹, D.E. Ivanoshchuk^{1,2},
A.M. Kurilshikov³, Yu.I. Ragino¹**

1 – Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

2 – Institute Cytology and Genetics, RAS, Novosibirsk, Russia

3 – Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, RAS, Novosibirsk, Russia

We have analyzed the lipid profile and polymorphism in the genes involved in lipid metabolism in patients with maturity onset diabetes of the young (MODY) in West Siberia, Russia. MODY is a heterogeneous group of disorders caused by mutations in different autosomal dominant genes with high penetration. MODY is characterized by a slow onset of symptoms, the absence of obesity, no ketosis, and no evidence of beta cell autoimmunity.

Materials and methods: In the Clinical-Diagnostic Department of the Institute of Internal and Preventive Medicine, the eligible patients underwent a clinical examination, biochemical blood analysis, quantification of HbA1c, C-peptide, thyroid status, microalbuminuria testing, ultrasonography of the abdomen and kidneys, and blood glucose monitoring (MiniMed Paradigm, MMT-754). MODY2 diabetes was confirmed in 5 patients; MODY3, in 2 patients; MODY6, in 1 patient; MODY8, in 2 patients; MODY12, in 1 patient by sequencing. The plasma lipid levels were determined by standard enzymatic assays. The lipid metabolism genes (*APOA1*, *APOA2*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC3*, *APOD*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LPL*, *PCSK9*, *SCARB1* and *SREBF2*) were analyzed.

Results: Hyperlipidemia was detected in patients with MODY (MODY1, MODY2, MODY3 subtypes). We found the Pro434Gln polymorphism the *SREBF2* gene exon 7 and the Gly2Ser polymorphism in the *SCARB1* gene exon 1. We detected the Ser474Ter nonsense-mutation the *LPL* gene exon 9 in 2 patients.

Conclusion: Polymorphism in the genes involved in lipid metabolism can cause the lipid disorder in MODY patients. Sequencing of the genes improved our understanding of the molecular basis of MODY phenotype and may help to provide the future personalized therapy.

Key words: maturity onset diabetes of the young, hyperlipidemia, polymorphism, genes

*Статья поступила 07 ноября 2016 г.
Принята в печать 20 ноября 2016 г.*