

## Молекулярная генетика MODY

М.И. ВОЕВОДА<sup>1, 2</sup>, А.А. ИВАНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ШАХТШНЕЙДЕР<sup>1</sup>, А.К. ОВСЯННИКОВА<sup>1</sup>, С.В. МИХАЙЛОВА<sup>2</sup>, К.С. АСТРАКОВА<sup>1</sup>, С.М. ВОЕВОДА<sup>1</sup>, О.Д. РЫМАР<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

### Аннотация

Верификация типа сахарного диабета (СД) остается крайне важным вопросом в эндокринологии, так как наряду с 1-м и 2-м типами СД существуют более редкие наследственные формы СД, в том числе MODY. MODY (maturity onset diabetes of the young) — генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования. Выявлено 11 подтипов MODY (MODY1—MODY13), каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11* и *ABCC8*. Молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, а также для определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений в зависимости от выявленного подтипа MODY. Поиск мутации, вызвавшей развитие MODY, также важен с точки зрения раннего выявления MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии заболевания и профилактики его осложнений.

*Ключевые слова:* maturity onset diabetes of the young (MODY), диабет не 1-го типа у молодых, наследственные формы сахарного диабета, генетические дефекты  $\beta$ -клеток.

### Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young

M.I. VOEVODA<sup>1, 2</sup>, A.A. IVANOVA<sup>1</sup>, E.V. SHAKHTSHNEIDER<sup>1</sup>, A.K. OVSYANNIKOVA<sup>1</sup>, S.V. MIKHAILOVA<sup>2</sup>, K.S. ASTRAKOVA<sup>1</sup>, S.M. VOEVODA<sup>1</sup>, O.D. RYMAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

To verify the type of diabetes mellitus (DM) remains an extremely important problem in endocrinology, as along with types 1 and 2 DM there are rarer hereditary types of DM, including maturity-onset diabetes of the young (MODY). The latter is a genetic type of DM, which is characterized by an autosomal dominant inheritance. Eleven types of MODY (MODY 1 to MODY13) are identified; each is associated with mutations in the certain gene: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11* and *ABCC8*. A molecular genetic testing for suspected MODY is conducted to verify the diagnosis and to define a subtype of MODY, patient management tactics, to predict the outcome of the disease and its complications in relation to the found subtype of MODY. It is also important to seek mutation causing MODY in terms of the early detection of MODY in the first-degree relatives of a proband, appropriate therapy of the disease, and prevention of its complications

*Keywords:* maturity onset diabetes of the young (MODY), non-type 1 diabetes mellitus of the young, hereditary forms of diabetes mellitus, genetic  $\beta$ -cell defects.

ГСД — гестационный СД  
НСД — неонатальный СД  
ПЖ — поджелудочная железа  
СД — сахарный диабет

СД-1 — СД 1-го типа  
СД-2 — СД 2-го типа  
MODY (от англ.: maturity onset diabetes in the young) — диабет взрослых, развившийся у детей

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных социально значимых заболеваний. В мире насчитывается около 135 млн больных СД и их число ежегодно увеличивается на 5–7%. Важно отметить, что наблюдается рост числа заболевших СД среди лиц молодого возраста (моложе 25 лет). В разных странах и регионах распространенность СД значительно варьирует. Высокая заболеваемость отмечается в Скандинавских странах (Финляндии, Швеции, Дании), а наиболее редко СД встречается в странах Востока (Корея, Япония). В России число больных СД в 2010 г. составляло чуть более 3 млн [1].

Проблема верификации типа СД остается крайне актуальной, так как наряду с классическими 1-м и 2-м типами СД (СД-1, СД-2) существуют более редкие наследственные формы, такие как MODY, отличающиеся от классических типов СД клиническим течением, тактикой лечения и прогнозом для пациента [2–7].

MODY — maturity onset diabetes of the young — генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования, началом заболевания в возрасте моложе 25 лет и наличием первичного дефекта в функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ). Впервые термин «диабет зрелого типа у молодых» и аббревиатуру MODY ввели S. Fajans и R. Tattersall в 1975 г. Термином MODY обозначали СД, диагностированный в молодом возрасте, но протекающий в мягкой форме, подобно СД 2-го типа, но без снижения чувствительности к инсулину. В дальнейшем MODY стали классифицировать как генетически обусловленный СД с дефектом функционирования  $\beta$ -клеток ПЖ [8]. По классификации ВОЗ 1999 г. MODY относится к группе «другие специфические типы сахарного диабета», в частности к группе «генетические дефекты  $\beta$ -клеток». Термин MODY в настоящее время устаревает и корректнее использовать моногенное название различных форм СД у молодых, подтверж-

денное молекулярно-генетическим методом. Верификация диагноза MODY с использованием молекулярно-генетических методов важна как для самих пациентов, так и для их родственников. Почти 80% случаев MODY не определяется или неправильно диагностируется как СД-1 или СД-2, что приводит к некорректной терапии заболевания, в том числе не обоснованной инсулинотерапии и ее осложнениям [2]. В среднем MODY выявляется в 2–5% случаев среди общего числа случаев СД-1 и СД-2 и в половине случаев при гестационном СД — ГСД (диабет беременных). Среди больных СД-1 не диагностированный MODY определяется у 10%. Такие ошибки при некорректном определении типа СД ведут к назначению неадекватной терапии, что увеличивает затраты на лечение данной нозологии. Пациенты с СД-1 имеют абсолютную потребность в экзогенном инсулине, тогда как при MODY в большинстве случаев эффективны препараты сульфонилмочевины. Выявлен ряд генов, мутации которых вовлечены в развитие MODY (см. таблицу).

Ген *HNF4A* кодирует ядерный фактор гепатоцитов 4а, локализован на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.12) [9]. Кодируемый геном белок содержит 465 аминокислот, состоит из 5 функциональных доменов от А/В до F. Ген *HNF4A* кодирует 9 различных изоформ (*HNF4A1*—*HNF4A9*), которые возникают в результате альтернативного сплайсинга и транскрипции двух независимых промоторов. Изоформы *HNF4A1*—*HNF4A6* кодируются P1 (печеночным) промотором, изоформы *HNF4A7*—*HNF4A9* — P2 (поджелудочным) промотором. В ПЖ взрослых обнаруживаются только P2-производные изоформы. Ген *HNF4A* играет ключевую роль в развитии, дифференциации и функционировании β-клеток ПЖ [10]. *HNF4A* регулирует экспрессию генов, участвующих в секретию инсулина, глюконеогенезе, синтезе желчных кислот и липидном обмене у взрослых [11, 12]. В β-клетках ПЖ *HNF4A* необходим для метаболизма глюкозы, а также нормальной экспрессии и секреции инсулина. В печени *HNF4A* требуется для печеночного глюконеогенеза. Наиболее распространенной патологией, вызываемой мутацией гена *HNF4A*, является MODY1 [10]. На мутации в гене *HNF4A* приходится примерно 5% случаев MODY [2, 13, 14]. Первой описана мутация Q268X гена *HNF4A* в семье, у членов которой первичный дефект проявлялся в виде уменьшенной секреции инсулина β-клетками ПЖ с нормальной чувствительностью к инсулину, снижением функции α- и δ-клеток. В последующем описаны и другие мутации в гене, которые также ассоциированы с развитием MODY. Так, в одном из исследований мутации в гене *HNF4A* обнаружены у 14 (29%) из 48 пробандов с фенотипом MODY, которые не несли мутации в гене *HNF1A*. Из них 3 мутации описаны ранее: E276Q, R127W, P2—146T > C; 8 пробандов имели 7 новых мутаций: S34X, D206Y, E276D, I314F, L332P (2 семьи), L332insCTG и IVS5nt + 1G > [15]. Снижение функции *HNF4A* ухудшает активность β-клеток, что проявляется изменениями в дозозависимых связях между концентрацией глюкозы в плазме и уровнем секреции инсулина. Кроме MODY ряд мутаций в области промотора P2 гена связан с повышенным риском развития СД-2, увеличением массы тела при рождении и макросомией с гиперинсулинемическими гипогликемиями у новорожденных [16]. Это фенотипическое изменение парадоксально, так как

*HNF4A*-MODY характеризуется невозможностью β-клеток адекватно увеличивать секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, в то время как макросомия и гипогликемия происходят вследствие повышенной секреции инсулина в период внутриутробного развития и в неонатальный период [17].

Ген *GCK* кодирует глюкокиназу (гексокиназу-4), которая катализирует первый шаг в большом количестве путей метаболизма глюкозы, одним из которых является гликолиз [18, 19]. Глюкокиназа обладает относительно низким сродством к глюкозе, что способствует регуляции активности фермента в ответ на физиологические изменения концентрации глюкозы в крови. Это способствует эффективному клиренсу глюкозы из крови после еды. В отличие от других гексокиназ глюкокиназа имеет сигмоидальную кривую активности в отношении глюкозы и не ингибируется своим продуктом глюкозо-6-фосфатом или другими метаболитами. Около 99,9% глюкокиназы экспрессируется в печени, остальное приходится на долю ПЖ [20]. Мутации в гене *GCK* в гетерозиготной форме являются причиной развития MODY2, тогда как в гомозиготной форме они связаны с развитием таких состояний, как неонатальный СД (НСД) и семейная гиперинсулинемическая гипогликемия. Кроме того, мутации в гене ассоциированы с развитием СД-2, ГСД [21]. MODY2 ассоциирован более чем с 600 мутациями в гене *GCK* [22]. При этом список мутаций постоянно пополняется за счет вновь выявленных. Наиболее изученными мутациями в гене, которые вызывают MODY2, являются *GLU279TER*, *THR228MET*, *GLY261ARG*, *GLY299ARG*, *GLU265TER*, *ALA378THR*. MODY2 характеризуется стабильной или мягкой гипергликемией натощак в течение всей жизни. За исключением беременности пациенты с MODY2 не нуждаются в фармакологическом лечении [23]. Кроме того, в одном из исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов с мутациями в гене *GCK* (в среднем 48,6 года), распространенность микро- и макрососудистых осложнений СД у них невелика [8].

Развитие MODY3 связано с мутациями в гене *HNF1A*, который кодирует один из факторов транскрипции, регулирующий экспрессию генов, связанных с липидным и углеводным обменом, синтезом белков острой фазы воспаления. В ПЖ *HNF1A* регулирует экспрессию генов, необходимых для нормального функционирования β-клеток ПЖ [24]. В 1996 г. описана первая мутация гена, ассоциированная с развитием MODY. С тех пор описаны более 200 мутаций гена *HNF1A* [14]. Наиболее распространенной мутацией в гене является мутация сдвига рамки считывания в 4-м экзоне Pro291fsinsC [14, 25]. Гетерозиготные мутации в гене обнаруживаются примерно у 63% семей с MODY в Великобритании [26]. MODY3 характеризуется тяжелым прогрессирующим клиническим течением, при этом почти 50% пациентов с MODY3 нуждаются в инсулинотерапии [27]. Следует отметить, что локализация мутации в гене влияет на возраст верификации диагноза MODY. Так, при расположении мутации в 1—6-м экзонах гена средний возраст постановки диагноза MODY на 7 лет меньше, чем при носительстве мутации в 8—10-м экзонах гена [28]. По некоторым данным, в детском и подростковом возрасте лица с мутациями гена *HNF1A* обычно имеют нормальную толерантность к глюкозе, что затрудняет постановку диагноза [29]. Наиболее ранним клиническим маркером заболевания у таких больных служит глюкозурия, что связано с низким почечным порогом для глюкозы у пациентов с MODY3 [30]. Риск развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с MODY3 очень велик, что подчеркивает необходимость адекватного контроля уровня глюкозы в крови [31]. Носители мутаций в гене *HNF1A* более чувствительны к гипогликемическому действию препаратов сульфонилмочевины по сравнению с пациентами с СД-2, и это может привести к значительной симптоматической гипогликемии во время начала терапии, но в низких дозах пре-

#### Сведения об авторах:

*Воевода Михаил Иванович* — директор ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

*Иванова Анастасия Андреевна* — аспирант

*Овсянникова Алла Константиновна* — н.с. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

*Михайлова Светлана Владимировна* — н.с. лаб. молекулярной генетики человека

*Астракова Ксения Сергеевна* — ординатор

*Воевода Светлана Михайловна* — ординатор

*Рымар Оксана Дмитриевна* — зав. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

#### Контактная информация:

*Шахтштейндер Елена Владимировна* — к.м.н., в.н.с. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; тел./факс +7(383)373-1068; e-mail: 2117409@mail.ru

## Гены, ассоциированные с развитием MODY

символ	Ген		Локализация	Тип MODY
		официальное название		
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4, alpha		20q13.12.	MODY1
GCK	Glucokinase (hexokinase 4)		7p15.3—p15.1	MODY2
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1, alpha		12q24.2	MODY3
PDX1	Pancreatic and duodenal homeobox 1		13q12.1	MODY4
HNF1B	HNF1 homeobox B		17q12	MODY5
NEUROD1	Neuronal differentiation 1		2q32	MODY6
KLF11	Kruppel-like factor 11		2p25	MODY7
CEL	Carboxyl ester lipase		9q34.3	MODY8
PAX4	Paired box 4		7q32	MODY9
INS	Insulin		11p15.5	MODY10
BLK	BLK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase		8p23—p22	MODY11
KCNJ11	Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11		11p15.1	MODY12
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8		11p15.1	MODY13

параты сульфонилмочевины являются препаратами выбора у пациентов с MODY3 [32]. Кроме развития MODY3 мутации в гене связаны с развитием новообразований в печени — гепатоцеллюлярных аденом, редких доброкачественных опухолей печени, как правило, встречающихся у молодых женщин, использующих пероральные контрацептивные средства, и в редких случаях гепатоцеллюлярных карцином [33].

Мутации в генах *HNF1A* и *HNF4A* вызывают схожий клинический фенотип MODY, характеризующийся прогрессирующей дисфункцией  $\beta$ -клеток, дефектами глюкозостимулированной секреции инсулина и чувствительностью к низким дозам сульфонилмочевины [32]. Однако младенцы с мутациями *HNF4A* подвержены риску развития макросомии и переходящим и стойким гиперинсулинемическим гипогликемиям [16]. Поэтому специфические молекулярно-генетические маркеры для различия мутаций *HNF1A* и *HNF4A* будут способствовать дифференциальной диагностике этих подтипов.

MODY2 и MODY3 являются наиболее распространенными типами MODY (около 70% всех случаев MODY) [13]. В одном из исследований выполнено секвенирование гена *GCK* (MODY2) и гена *HNF1A* (MODY3) в 2 семьях. У нескольких членов семей выявлены одновременно мутации обоих генов в гетерозиготной форме, но клиническая картина соответствовала MODY3. Полученные результаты позволили сделать вывод, что мутации в гене *GCK* не влияют на клиническую картину при наличии мутации в гене *HNF1A* [34].

Ген *PDX1* представляет собой панкреатический и дуоденальный гомеобокс-1. Полногеномные исследования показали, что *PDX1* — гомеодомен, который играет роль в регуляции экспрессии тысячи генов. *PDX1* регулирует дифференцировку двенадцатиперстной кишки, желудка и играет главную роль в регуляции развития ПЖ. Ген *PDX1* кодирует белок, являющийся транскрипционным активатором для таких генов, как гены, кодирующие инсулин, соматостатин, глюкокиназу, островковый амилоидный полипептид и транспортер глюкозы 2-го типа. Протеин вовлечен в раннее развитие ПЖ и играет большую роль в глюкозозависимой регуляции экспрессии гена инсулина. Дефект в этом гене служит причиной развития агенезии ПЖ, которая может привести к раннему развитию инсулинзависимого СД (NIDDM), а также MODY4 [35]. Так, делеция (FS123TER) и миссенс-мутации (Glu164Asp, Glu178Lys) в гене *PDX1* ассоциированы с агенезией ПЖ. Делеция FS123TER (p63fsdelC) в гомозиготной форме причиной служит развития агенезии ПЖ, тогда как гетерозиготное носительство этой мутации — причиной развития MODY4. Некоторые варианты дефекта гена (C18R, D76N, R197H) связаны с повышенным риском развития СД-2 [36]. Кроме того, оказалось, что мутации гена связаны и с развитием СД новорожденных [37].

MODY5, почечные кисты и диабетический синдром — аутомно-доминантные состояния, вызванные мутациями в гене *HNF1B* [38]. Ген *HNF1B* кодирует гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, вовлеченный в раннее развитие почки, ПЖ, печени, половых путей [39, 40]. Транскрипционный фактор может действовать как гомодимер или гетеродимер совместно с HNF-1 $\alpha$  [41]. Всего описано около 30 мутаций в гене, включая миссенс- и нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, инсерции/делеции и мутации, связанные с изменением сайта сплайсинга. (R177X, P328L329fsdelCCTCT, E101X, S148W и др.) [42]. Большинство из них являются семейными [41]. Связанные с HNF1B заболевания представляют собой комбинацию почечных и внепочечных проявлений. В течение внутриутробного периода и детства поражение почек представлено гиперэхогенными почками или билатеральной ренальной кистозной гиподисплазией. Во взрослом состоянии повреждение связано с тубулоинтерстициальной компонентой и медленным снижением почечного клиренса (2 мл/мин/год). Поражение почек включает почечные кисты (в основном несколько кист коркового вещества), единичную почку, аномалии лоханки. Экстраренальный фенотип включает СД (MODY5), экзокринную недостаточность ПЖ, атрофию ПЖ, изменения в параклинических показателях функции печени, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, а также незначительную умственную отсталость в отдельных случаях. В «пораженных» семьях отмечается выраженная фенотипическая гетерогенность. Лица, заболевание которых прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек, имеют право на трансплантацию почки или комбинированную трансплантацию ПЖ и почки при наличии СД [39]. Кроме того, показано, что мутации в гене связаны с развитием карциномы почки и светлоклеточной карциномы яичников [43, 44].

Ген *NEUROD1* кодирует транскрипционный фактор bHLH (тип спираль—петля—спираль). Транскрипционные факторы bHLH контролируют детерминацию и дифференцировку клеток различных тканей в период эмбрионального развития [45]. *NEUROD1* играет важную роль в развитии и функционировании некоторых нервных и нейроэндокринных тканей, деятельности нейронов центральной и периферической нервной системы [46]. Ген экспрессируется в нейронах, передней доле гипофиза, клетках островков Лангерганса ПЖ, энтероэндокринных клетках. Целевыми генами транскрипционного фактора *NEUROD1* являются гены, кодирующие гормоны секретин, инсулин, глюкагон, проопиомеланокорцин [47]. *NEUROD1* — ключевой регулятор морфогенеза островков ПЖ и транскрипции гена инсулина [48]. Полиморфизмы в функциональной части гена меняют трансляционную активность транскрипционных факторов, что сказывается на способности дифференциации и восстановления

β-клеток островков Лангерганса ПЖ [49]. Мутации в гене *NEUROD1* ассоциированы в первую очередь с развитием СД-2, *MODY6*, *HSD*. Две мутации гена *NEUROD1* связаны с развитием *MODY6*. Первая из них — миссенс-мутация (ARG111LEU), G—T трансверсия, ведущая к нарушению связывания транскрипционного фактора *NEUROD1* с E1-боксом гена инсулина. Эта мутация в гетерозиготном состоянии ассоциирована с *MODY*. Четыре из 6 носителей данной мутации на момент ее обнаружения имели диагноз СД, у остальных на момент осмотра диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Средний возраст носителей мутации на момент постановки диагноза составил 40 лет (от 30 до 59 лет). Вторая мутация — точковая (206+C), связана с С-концевым обрывом трансляции гена *NEUROD1*, с более тяжелым течением СД по сравнению с таковым у носителей мутации ARG111LEU. Мутация найдена у 7 пациентов с ранее диагностированными СД и 2 лиц без СД. По всей видимости, это свидетельствует о неполной пенетрантности гена. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 31 год (от 17 до 56 лет). Во время идентификации мутации пациенты получали разное лечение — от диетотерапии до терапии инсулином. У всех пациентов наблюдался низкий уровень инсулина в плазме [45]. Кроме того, имеются данные о вкладе гена в развитие некоторых онкологических заболеваний, таких как нейробластома, мелко-клеточный рак легких, карцинома ПЖ [50].

Ген *KLF11* кодирует транскрипционный фактор, член семейства Sp/KLF (Kruppel-like factors). У человека ген *KLF11* находится на 2-й хромосоме в локусе 2p25.1 и содержит 4 экзона [51]. Ген экспрессируется повсеместно, но наибольший уровень экспрессии отмечен в эмбриональных эритроидных клетках, а во взрослом состоянии — в мышцах, ПЖ и в тканях репродуктивной системы [52]. Белки Sp являются активаторами транскрипции, а в семейство KLF входят активаторы и репрессоры. KLF содержат 3 «цинковых пальца» для связывания с ДНК на карбоксильном конце белка, они участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировки, развития и программировании смерти клеток. *KLF11* связывается с промотором гена инсулина и регулирует его активность в β-клетках ПЖ в зависимости от уровня глюкозы [53]. *KLF11* является одним из звеньев в цепи регуляции гена *PDX1*, ассоциированного с *MODY4*. Два полиморфных сайта, rs34336420 и rs121912645, ассоциированы с *MODY7* в гетерозиготном состоянии. Эти две редкие замены приводят к изменению аминокислот в кодируемом белке Thr220Met и Ala347Ser соответственно. Частота rs34336420 G/A составляет около 0,02 в популяциях Северной Америки и Западной Африки, популяционные частоты rs121912645 G/T не определены, он описан только у членов одной семьи. Показана ассоциация мутации Gln62Arg (rs35927125) гена *KLF11* с развитием СД-2 в европейской популяции. Следует отметить, что для всех 3 перечисленных несинонимичных замен Thr220Met, Ala347Ser и Gln62Arg *in vitro* показана усиленная репрессия промотора каталазы-1, а это может делать β-клетки, несущие в геноме эти мутации, более чувствительными к окислительному стрессу [54].

Ген *CEL* кодирует гликопротеин (carboxyl ester lipase), секретируемый ацинарными клетками ПЖ в пищеварительный тракт и молочными железами во время лактации в молоко. *CEL* составляет 4—8% от всего секретируемого белка в панкреатическом соке. Этот белок является ферментом, активируется желчными солями и участвует в гидролизе и адсорбции эфиров холестерина, моно-, ди- и триглицеролов, фосфолипидов, липофосфолипидов, керамидов, а также жирорастворимых витаминов. В желудочно-кишечном тракте *CEL* играет компенсаторную роль для других липолитических ферментов, завершая полное переваривание и адсорбцию жиров. *CEL* участвует также в формировании и секреции хиломикронов, липопротеиновых частиц, переносящих липиды из кишечника к тканям тела [55]. Ассоциацию с *MODY8* и экзокринной дисфункцией ПЖ показали делеции в области VNTR (variable number of tandem repeats) гена *CEL*, вызывающие сдвиг рамки считывания в гене *CEL* (1686delT, 1785delC). Кроме того, очень короткий вариант аллеля VNTR, содержащий только 3 повтора (среднее количество повторов в популяции варьирует от 7 до 23), также оказался связанным с развитием *MODY8*, но предположено, что он имеет меньшую пене-

трантность в отношении развития *MODY* [56]. Механизм развития этой формы СД неизвестен. Заболевание характеризуется выявляемыми в раннем детском возрасте нарушениями функции ПЖ, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью панкреатической эластазы, сниженным уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в ПЖ, а в возрасте старше 40 лет развитием СД и невропатологией, связанной с демиелинизацией [57, 58]. Показано, что у пациентов с *MODY*, обусловленным мутациями в гене *CEL*, одновременно с манифестацией СД в ПЖ формируются множественные кисты, количество которых коррелирует с возрастом пациентов. Этот процесс оказался связанным с активацией сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). Известно, что такие кисты ПЖ являются факторами риска развития онкологического процесса. На этом основании сделано заключение, что пациенты с *MODY8* имеют повышенный риск развития рака ПЖ [59].

Ген *PAX4* кодирует ядерный транскрипционный фактор [60]. Промотор гена содержит по крайней мере 4 сайта для связывания транскрипционных факторов HNF4a, HNF1a, Pdx1, neuroD1, мутации в генах которых вызывают дисфункцию β-клеток и развитие *MODY*. Кроме того, в промоторе гена выявлены 2 сайта связывания самого *PAX4*, что делает возможным авторегуляцию *PAX4* [61]. У взрослого человека *PAX4* экспрессируется в норме в ядрах α- и β-клеток ПЖ [62]. Показано, что ген *PAX4* отвечает за регенерацию β-клеток [63]. Проводились многочисленные исследования ассоциации мутаций гена *PAX4* с различными формами СД. При генотипировании пациентов с редким подтипом СД-2 Ketosis-Prone Diabetes (KPD) из Западной Африки оказалось, что R133W предрасполагает к развитию KPD [64]. При скринировании экзонов и экзон-интронных границ гена *PAX4* у 46 тайских пробандов с *MODY*, у которых не выявлены известные мутации в генах, ассоциированные с этим заболеванием, обнаружено несколько мутаций в этом гене. Часть из них встречалась в контрольной выборке со сходными частотами (Q173Q, R183C, R192S, R321H), одна мутация (R192H) имела в 3 раза повышенную частоту у пациентов, а еще 3 мутации (R31Q, R164W и IVS7(-1)G/A) встречались только у пациентов с *MODY* [65]. В японской семье с *MODY* обнаружена делеция 39 нуклеотидов в 3-м экзоне гена *PAX4*, с.374—412del39 [66]. При секвенировании у 56 индийских пациентов с *MODY* последовательностей генов, ассоциированных с этим заболеванием, обнаружен вариант R31L гена *PAX4* [67].

Ген *INS* кодирует профермент (проинсулин), который синтезируется β-клетками островков Лангерганса ПЖ и клетками тимуса. Проинсулин энзиматически превращается в А- и В-цепи инсулина и С-пептид. Наличие аллеля гена *INS* с длинными повторами VNTR дает защитный эффект в отношении развития аутоиммунных заболеваний, однако увеличивает риск развития ГСД и инсулиннезависимого СД-2, а также синдрома поликистозных яичников. При аллелях гена *INS* с короткими повторами VNTR, напротив, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний (особенно СД-1 и целиакии), а также рака ПЖ [68]. Мутации в гене *INS* вызывают СД новорожденных. Кроме того, предположено, что мутации в гене *INS* могут привести к развитию *MODY*. В результате проведено молекулярно-генетическое исследование у 62 пробандов с *MODY*, 30 пробандов с подозрением на *MODY* и 223 детей из Норвежского реестра по детскому СД. У больных с диагнозом *MODY* обнаружена мутация с.137G> A (R46Q) и с.163C> T (R55C) гена [69]. На основании этого можно сделать выводы, что необходимо проводить скрининговые обследования для выявления мутаций в гене *INS* не только в случаях развития СД в неонатальном периоде, но в случае *MODY* и в отдельных случаях СД-1.

Ген *BLK* кодирует нерцепторную тирозинкиназу семейства SRC протоонкогенов, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток. Белок стимулирует синтез и секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови и усиливает экспрессию нескольких факторов транскрипции β-клеток ПЖ. Мутации в гене *BLK* ассоциированы с развитием *MODY11* [70]. Данные мутации уменьшают секрецию инсулина в такой степени, что он становится не определяемым, а также снижают индуцирующий эффект *BLK* в отношении экспрессии факторов транскрипции Pdx1 и Nkx6.1. Показано, что мутации в промото-

ре гена *BLK* связаны с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и синдром Шегрена) [71].

С точки зрения выбора лекарственной терапии MODY интересны два гена: *KCNJ11* и *ABCC8*. Они кодируют субъединицы чувствительных к АТФ калиевых каналов  $\beta$ -клеток ПЖ. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2 (Potassium inward rectifier 6.2), который является одной из 2 субъединиц канала; ген *ABCC8* кодирует вторую субъединицу канала — рецептор к сульфонилмочевине (SUR1). Закрытие чувствительных к АТФ калиевых каналов необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина  $\beta$ -клетками. Открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина. Мутации в генах ассоциированы с развитием MODY, СД-2, ГСД и НСД. Кроме того, наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* может вызывать чрезмерную секрецию инсулина и в результате развитие гиперинсулинизма в младенческом возрасте [72–74]. Наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* позволяет скорректировать лечение пациентов с гипергликемией, что связано с чувствительностью у носителей мутантных аллелей генов к препаратам группы сульфонилмочевины. Подтвержденную мутацию в генах *KCNJ11* и *ABCC8* следует рассматривать для перевода лиц с гипергликемией на лечение препаратами группы сульфонилмочевины, что связано с лучшим терапевтическим ответом таких пациентов на препараты данной группы [75]. За последнее десятилетие понимание причин НСД значительно расширилось. НСД когда-то считался вариантом СД-1, начинающимся в начале жизни. Недавние успехи в изучении этого расстройства позволили установить, что НСД является не аутоиммунным заболеванием, а, скорее всего, моногенной формой СД в результате мутаций в ряде различных генов, кодирующих белки, которые играют

ключевую роль в нормальной функции  $\beta$ -клеток ПЖ. Более того, правильная генетическая диагностика может повлиять на лечение, клинический исход заболевания и качество жизни пациентов. Это особенно важно для пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* или *ABCC8*.

## Заключение

MODY — генетически гетерогенное наследственное заболевание, которое может быть обусловлено мутациями различных генов. Это могут быть как уже известные мутации, так и вновь выявленные, в том числе мутации *de novo*. Перечень мутаций генов *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK* и *KCNJ11* и *ABCC8*, ассоциированных с развитием нозологии, постоянно пополняется, в том числе у пациентов с MODY в России. Доступность таргетного высокопроизводительного секвенирования позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику широкого спектра генов у пациентов с вероятным диагнозом MODY. Важно, что молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится не только с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, но и определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений. Поиск мутации, вызвавшей развитие MODY, важен с точки зрения раннего выявления MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии заболевания и профилактики его осложнений.

Обзор выполнен при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №14-15-00496.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактики сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013;3:2-10. doi:10.14341/2072-0351-811.
2. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-286. doi:10.1001/jama.2013.283980.
3. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова О.В. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. *Педиатрия*. 2000;6:77-83.
4. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;1:20-28. doi:10.14341/2072-0351-6246.
5. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(24):45-49.
6. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. Ретинопатия у пациентов с дебютом сахарного диабета моложе 25 лет. *Вестник НГУ*. 2011;9(4):207-211.
7. Овсянникова А.К. Генетические характеристики MODY 2 диабета в Сибири. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013;5:74-77.
8. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
9. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:131-142. doi:10.1038/nrm1835.
10. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol*. 2001;27:11-29. doi:10.1677/jme.0.0270011.
11. Gupta R, Vatamaniuk MZ, Lee C, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, Duncan SA, Kaestner KH. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Investigat*. 2005;115:1006-1015. doi:10.1172/jci22365.
12. Inoue Y, Yu AM, Yim SH, Ma X, Krausz KW, Inoue J, Xiang CC, Brownstein MJ, Eggertsen G, Björkhem I, Gonzalez FJ. Regulation of bile acid biosynthesis by hepatocyte nuclear factor 4alpha. *J Lipid Res*. 2006;47:215-227. doi:10.1194/jlr.m500430-jlr200.
13. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51:546-553. doi:10.1007/s00125-008-0942-y.
14. Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Human Mutation*. 2006;27:854-869. doi:10.1002/humu.20357.
15. Pearson ER, Pruhova S, Hattersley TCJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear

- factor 4 $\alpha$  mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48:878-885.  
doi:10.1007/s00125-005-1738-y
16. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4:e118.  
doi:10.1371/journal.pmed.0040118.
  17. Byrne MM, Sturis J, Clement K, Pueyo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*. 1994;93:1120-1130.  
doi:10.1172/jci117064.
  18. Tang L, Ye H, Hong Q, Wang L, Wang Q, Wang H, Xu L, Bu S, Zhang L, Cheng J, Liu P, Le Y, Ye M, Mai Y. Duan Elevated CpG island methylation of GCK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329-333.  
doi:10.1016/j.gene.2014.06.062.
  19. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem*. 2014;289(18):12189-94.  
doi:10.1074/jbc.r114.557314.
  20. Zelent B, Raimondo A, Barrett A, Buettger CW, Chen P, Gloyn AL, Matschinsky FM. Analysis of the co-operative interaction between the allosterically regulated proteins GK and GKR P using tryptophan fluorescence. *Biochem J*. 2014;459(3):551-564.  
doi:10.1042/bj20131363.
  21. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang KS, Gidh-Jain M, Pilkis SJ. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1993;42(6):937-940.  
doi:10.2337/diabetes.42.6.937.
  22. Negahdar M, Aukrust I, Molnes J, Solheim MH, Johansson BB, Sagen JV, Dahl-Jorgensen K, Kulkarni RN, Sovik O, Flatmark T, Njolstad PR, Bjorkhaug L. GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55-65.  
doi:10.1016/j.mce.2013.08.020.
  23. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, Colclough K, Mathews A, Taylor J, Ellard S, Owen KR. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabetic Med*. 2013;30(8):e233-8.  
doi:10.1111/dme.12210.
  24. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*. 2004;303:1378-1381.  
doi:10.1126/science.1089769.
  25. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, Oda N, Rjasanowski I, Sahm J, Meincke G, Schulze J, Schmechel H, Petzold C, Ledermann HM, Sachse G, Boriraj VV, Menzel R, Kerner W, Turner RC, Yamagata K, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes*. 1997;46:528-535.  
doi:10.2337/diabetes.46.3.528.
  26. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, Bingham C, Hannemann M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Beta cell genes and diabetes — molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*. 2001;50:S94-S100.  
doi:10.2337/diabetes.50.2007.s94.
  27. Wobser H, Bonner C, Nolan JJ, Byrne MM, Prehn JHM. Down-regulation of protein kinase B/Akt-1 mediates INS-1 insulinoma cell apoptosis induced by dominant-negative suppression of hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  function. *Diabetologia*. 2006;49:519-526.  
doi:10.1007/s00125-005-0119-x.
  28. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline J, Valero R, Gautier J-F, Larger E, Reznik Y, Ducluzeau P-H, Sola A, Hartemann-Heurtier A, Lecomte P, Chaillous L, Laloi-Michelin M, Wilhem J-M, Cuny P, Duron F. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes*. 2008;57:503-508.  
doi:10.2337/db07-0859.
  29. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to kir6.2 mutations. *New Engl J Med*. 2006;355:467-477.  
doi:10.1056/nejmoa061759.
  30. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28:1751-1756.  
doi:10.2337/diacare.28.7.1751.
  31. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Hagblom M, Groop L. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41:467-473.  
doi:10.1007/s001250050931.
  32. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic Med*. 2000;17:543-545.  
doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00305.x.
  33. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006;43(3):515-524.  
doi:10.1002/hep.21068.
  34. López-Garrido MP, Herranz-Antolín S, Alija-Merillas MJ, Giral P, Escibano J. Co-inheritance of HNF1 $\alpha$  and GCK mutations in a family with maturity-onset diabetes of the young (MODY): implications for genetic testing. *Clin Endocrinol*. 2013;79(3):342-347.  
doi:10.1111/cen.12050.
  35. Donelan W, Wang H, Li SW, Pittman D, Li Y, Han S, Sun Y, Carter C, Atkinson M, Reeves W, Winter WE, Yang LJ. Novel detection of pancreatic and duodenal homeobox 1 autoantibodies (PAA) in human sera using luciferase immunoprecipitation systems (LIPS) assay. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1202-1210.
  36. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LIS, Bulman MP, Ayres S, Shepherd M, Clark P, Millward A, Demaine A, Wilkin T, Docherty K. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 1999;104:R33-R39.  
doi:10.1172/jci7449.
  37. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Edghill EL, Wolf J, Otte V, Ebinger F, Varthakavi P, Vasanthi T, Edvardsson S, Hattersley AT, Ellard S. Biallelic PDX1 (insulin promoter factor 1)

- mutations causing neonatal diabetes without exocrine pancreatic insufficiency. *Diabetic Med.* 2013;30(5):e197-200.  
doi:10.1111/dme.12122.
38. Rasmussen M, Ramsing M, Petersen OB, Vogel I, Sunde L. A description of a fetal syndrome associated with HNF1B mutation and a wide intrafamilial disease variability. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161A(12):3191-3195.  
doi:10.1002/ajmg.a.36190.
  39. Chauveau D, Faguer S, Bandin F. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrol Ther.* 2013;9(6):393-397.
  40. Cuff J, Salari K, Clarke N, Esheba GE, Forster AD, Huang S, West RB, Higgins JP, Longacre TA, Pollack JR. Integrative bioinformatics links HNF1B with clear cell carcinoma and tumor-associated thrombosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74562.  
doi:10.1371/journal.pone.0074562.
  41. Edghill EL, Bingham C, Ellard S. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet.* 2006;43(1):84-90.  
doi:10.1136/jmg.2005.032854.
  42. Carette C, Vaury C, Barthelemy A, Clauin S, Grünfeld J-P, Timsit J, Bellanné-Chantelot C. Exonic duplication of the hepatocyte nuclear factor-1-beta gene (transcription factor 2, hepatic) as a cause of maturity onset diabetes of the young type 5. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:2844-2847.  
doi:10.1210/jc.2007-0286.
  43. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C. Germline hepatocyte nuclear factor 1-alpha and 1-beta mutations in renal cell carcinomas. *Human Molr Genet.* 2005;14:603-614.  
doi:10.1093/hmg/ddi057.
  44. DeLair D, Han G, Irving JA, Leung S, Ewanowich CA, Longacre TA, Gilks CB, Soslow RA. HNF-1 $\beta$  in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(6):541-546.  
doi:10.1097/pgp.0b013e318273fd07.
  45. Chae JH, Stein GH, Lee JE. NeuroD: the predicted and the surprising. *Mol Cells.* 2004;18(3):271-288.
  46. Osborne JK, Larsen JE, Shields MD, Gonzales JX, Shames DS, Sato M, Kulkarni A, Wistuba II, Girard L, Minna JD, Cobb MH. NeuroD1 regulates survival and migration of neuroendocrine lung carcinomas via signaling molecules TrkB and NCAM. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(16):6524-6529.  
doi:10.1073/pnas.1303932110.
  47. Ray SK, Leiter AB. The basic helix-loop-helix transcription factor NeuroD1 facilitates interaction of Sp1 with the secretin gene enhancer. *Mol Cell Biol.* 2007;27(22):7839-7847.  
doi:10.1128/mcb.00438-07.
  48. Appavoo M, Tuch B. Effect of upregulation of NeuroD in insulin-producing liver cells. *Islets.* 2009;1(1):55-61.  
doi:10.4161/isl.1.1.8993.
  49. Gong ZC, Huang Q, Dai XP, Lei G-H, Lu H-B, Yin J-Y, Xu X-J, Qu J, Qi Pei, Min Dong, Bo-Ting Zhou, Shen J, Zhou G, Zhou H-H, Liu Z-Q. NeuroD1 A45T and PAX4 R121W polymorphisms are associated with plasma glucose level of repaglinide monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):501-509.  
doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04202.x.
  50. Huang P, Kishida S, Cao D, Murakami-Tonami Y, Mu P, Nakaguro M, Koide N, Takeuchi I, Onishi A, Kadomatsu K. The neuronal differentiation factor NeuroD1 downregulates the neuronal repellent factor Slit2 expression and promotes cell motility and tumor formation of neuroblastoma. *Cancer Res.* 2011;71(8):2938-2948.  
doi:10.1158/0008-5472.can-10-3524.
  51. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1337-1381.  
doi:10.1152/physrev.00058.2009.
  52. Zheng Y, Tabbaa ZM, Khan Z, Schoolmeester JK, El-Nashar S, Famuyide A, Keeney GL, Daftary GS. Epigenetic Regulation of Uterine Biology by Transcription Factor KLF11 via Posttranslational Histone Deacetylation of Cytochrome p450 Metabolic Enzymes. *Endocrinology.* 2014;155(11):4507-4520.  
doi:10.1210/en.2014-1139.
  53. Perakakis N, Danassi D, Alt M, Tsaroucha E, Mehana AE, Rimmer N, Laubner K, Wang H, Wollheim CB, Seufert J, Path G. Human Krüppel-like factor 11 differentially regulates human insulin promoter activity in  $\beta$ -cells and non- $\beta$ -cells via p300 and PDX1 through the regulatory sites A3 and CACCC box. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;363(1-2):20-26.  
doi:10.1016/j.mce.2012.07.003.
  54. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, Vaillant E, Benmezroua Y, Durand E, Bakaher N, Delannoy V, Vaxillaire M, Cook T, Dallinga-Thie GM, Jansen H, Charles M-A. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(13):4807-4812.  
doi:10.1073/pnas.0409177102.
  55. Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase: structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2002;43(12):2017-2030.  
doi:10.1194/jlr.r200013-jlr200.
  56. Torsvik J, Johansson BB, Dalva M, Marie M, Fjeld K, Johansson S, Bjorkoy G, Saraste J, Njolstad PR, Molven A. Endocytosis of secreted carboxyl ester lipase in a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *J Biol Chem.* 2014;289(42):29097-29111.  
doi:10.1074/jbc.m114.574244.
  57. Vesterhus M, Raeder H, Aurlen H, Gjesdal CG, Bredrup C, Holm PI, Molven A, Bindoff L, Berstad A, Njolstad PR. Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1738-1740.  
doi:10.2337/dc07-2217.
  58. Tjora E, Wathle G, Engjom T, Erchinger F, Molven A, Aksnes L, Haldorsen IS, Dimcevski G, Njolstad PR, Ræder H. Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations. *Pancreas.* 2013;42(7):1078-1084.  
doi:10.1097/mpa.0b013e3182920e9c.
  59. Ræder H, McAllister FE, Tjora E, Bhatt S, Haldorsen I, Hu J, Willems SM, Vesterhus M, El Ouaamari A, Liu M, Raeder MB, Immervoll H, Hoem D, Dimcevski G, Njolstad PR, Molven A, Gygi SP, Kulkarni RN. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid. *Diabetes.* 2014;63(1):259-269.  
doi:10.2337/db13-1012.
  60. Smith SB, Ee HC, Connors JR, German MS. Paired-homeodomain transcription factor PAX4 acts as a transcriptional repressor in early pancreatic development. *Mol Cell Biol.* 1999;19(12):8272-8280.
  61. Smith SB, Watada H, Scheel DW, Mrejen C, German MS. Auto-regulation and maturity onset diabetes of the young transcription factors control the human PAX4 promoter. *J Biol Chem.* 2000;275(47):36910-36919.  
doi:10.1074/jbc.m005202200.

62. Bonnavion R, Jaafar R, Kerr-Conte J, Assade F, Stralen E, Leteurtre E, Pouponnot C, Gargani S, Pattou F, Bertolino P, Cordier-Bussat M, Lu J, Zhang CX. Both PAX4 and MAFA are expressed in a substantial proportion of normal human pancreatic alpha cells and deregulated in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(8):e72194. doi:10.1371/journal.pone.0072194.
63. Bignon-Laubert A, Boehm B, Lang-Muritano M, Gauthier BR, Brun T, Wollheim CB, Schoenle EJ. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity. *Diabetologia*. 2005;48(5):900-905. doi:10.1007/s00125-005-1723-5.
64. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Human Mol Genet*. 2004;13:3151-3159. doi:10.1093/hmg/ddh341.
65. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Tantibhedhyangkul W, Boonyasrisawat W, Yenchitsomanus P, Doria A, Banchuin N. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2821-2826. doi:10.1210/jc.2006-1927.
66. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, Tajima T. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *Tohoku J Exper Med*. 2011;223(2):113-118. doi:10.1620/tjem.223.113
67. Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, Varghese D, Varshney M, Vasan SK, Venkatesan P, Nair V, Mathai S, Paul TV, Thomas N. Maturity onset diabetes of the young in India — a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing. *Clin Endocrinol*. 2014. doi:10.1111/cen.12541.
68. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, Viscardi M, Chiumello G, Meschi F, Barbetti F. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care*. 2009;32(1):123-125. doi:10.2337/dc08-0783.
69. Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, Dechaume A, Bonnefond A, Fetita S, Tarasov AI, Guillausseau P-J, Boesgaard TW, Pedersen O, Hansen P, Polak M, Gautier J-F, Froguel P, Rutter GTA, Vaxillaire M. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-661. doi:10.2337/db09-1091.
70. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, El Khattabi I, Kim S-H, Marselli L, Rich SS, Krolewski AS, Bonner-Weir S, Sharma A, Sale M, Mychaleckyj JC, Kulkarni RN, Doria A. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106:14460-14465. doi:10.1073/pnas.0906474106.
71. Tsuchiya N, Ito I, Kawasaki A. Association of IRF5, STAT4 and BLK with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 2010;33:57-65. doi:10.2177/jsci.33.57.
72. D'Amato E, Tammara P, Craig TJ, Tosi A, Giorgetti R, Lorini R, Ashcroft FM. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation. *Diabetic Med*. 2008;25(6):651-656. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02443.x.
73. Shimomura K, Girard CA, Proks P, Nazim J, Lippiat JD, Cerutti F, Lorini R, Ellard S, Hattersley AT, Barbetti F, Ashcroft FM. Mutations at the same residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) that cause neonatal diabetes produce different functional effects. *Diabetes*. 2006;55(6):1705-1712. doi:10.2337/db05-1640.
74. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier J-F, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes*. 2008;57(6):1595-1604. doi:10.2337/db07-1547.
75. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Haerian BS. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198-204. doi:10.1016/j.gene.2014.04.040.

Поступила 23.04.2015