

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ У ПАЦИЕНТКИ С НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА *GLIS3*



© Ю.В. Тихонович<sup>1,2</sup>, Л.Г. Черных<sup>3</sup>, И.Н. Великанов<sup>3</sup>, В.М. Полякова<sup>3</sup>, Е.В. Васильев<sup>4</sup>, В.М. Петров<sup>4</sup>, Е.В. Шрёдер<sup>2</sup>, Е.В. Главатских<sup>5</sup>, А.Н. Тюльпак<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

<sup>2</sup>Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>5</sup>Детская городская больница, Первоуральск

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва

Мутации в *GLI*-подобном 3 (*GLIS3*) гене, кодирующем фактор транскрипции *GLIS3*, являются причиной редкой синдромальной формы неонатального сахарного диабета (НСД), протекающего с врожденным гипотиреозом (ВГ), врожденной глаукомой, фиброзом печени и другими аномалиями. Данное заболевание в зарубежной литературе получило название NDH-синдром (Neonatal Diabetes and Hypothyroidism syndrome).

В сообщении мы представляем подробное клиническое описание пациентки с данным синдромом. Ребенок был рожден от близкородственного брака, преждевременных родов с низкими весо-ростовыми показателями. Диагноз НСД был установлен на 2-е сутки жизни на основании глюкозурии, стойкого повышения гликемии до 40 ммоль/л. С 3-го дня жизни инициирована инсулинотерапия в микроструйном режиме. На 5-й день жизни по результатам неонатального скрининга верифицирован ВГ: тиреотропный гормон 1242 мМЕ/л, свободный тироксин 2,1 пмоль/л. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 25 мкг/сут.

Учитывая сочетание НСД, ВГ, задержку внутриутробного развития, был заподозрен NDH-синдром. В 2 мес жизни ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В 5 экзоне гена *GLIS3* (NM\_001042413.2) выявлен гомо(геми)зиготный вариант c.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 — делеция 1 нуклеотида в 1836 положении, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции.

В настоящее время период наблюдения за пациенткой составил 3 года. Сохраняется задержка роста, психомоторного и речевого развития. ВГ и НСД субкомпенсированы на фоне заместительной терапии. Другие компоненты синдрома не выявлены.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неонатальный сахарный диабет; ген *GLIS3*; NDH-синдром; врожденный гипотиреоз

## NOVEL *GLIS3* MUTATION IN PATIENT WITH NEONATAL DIABETES MELLITUS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM (NDH-SYNDROME)

© Yulia V. Tikhonovich<sup>1,2</sup>, Liudmila G. Chernich<sup>3</sup>, Igor N. Velikanov<sup>3</sup>, Valentina M. Polyakova<sup>3</sup>, Evgeny V. Vasilyev<sup>4</sup>, Vasily M. Petrov<sup>4</sup>, Ekaterina V. Shreder<sup>2</sup>, Elena V. Glavatskich<sup>5</sup>, Anatoliy N. Tyulpakov<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Morozov children's city hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>State Autonomous Healthcare Institution Sverdlovsk Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia

<sup>4</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Children City Hospital, Pervouralsk, Russia

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Mutations in the *GLIS3* gene encoding the *GLIS3* transcription factor are cause of a rare syndromic form of neonatal diabetes mellitus (NDM) with congenital hypothyroidism. Additional features include congenital glaucoma, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, developmental delay and other anomalies. This disease in foreign literature is called NDH-syndrome (Neonatal diabetes and Hypothyroidism syndrome).

We present the description of a patient with this syndrome with novel homozygous *GLIS3* mutation.

Our patient is a female, who was born with a weight of 1680 gr, length of 44 cm to consanguineous parents. She developed diabetes on 2 day after birth, requiring continuous intravenous insulin. On day 5 of life hypothyroidism was identified. Thyroid anatomy was normal on ultrasound scan. NDH syndrome was suspected.

Genetic analysis revealed a novel homozygous mutation c.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 in exon 5 in *GLIS3* gene.



To date, the patient is followed up for 4 years in total. Currently, growth retardation, psychomotor and speech development persist. Carbohydrate metabolism and thyroid profile has been subcompensated against the background of replacement therapy. No other components of the syndrome have been identified.

In this report, we have demonstrated the features of the neonatal diabetes mellitus in a patient with a defect in the *GLIS3* gene. Early genetic verification of the diagnosis contributes to the timely starting of personalized therapy, can improve the quality of life of such patients, and, given the nature of inheritance, is necessary for medical genetic counseling of the family.

**KEYWORDS:** neonatal diabetes mellitus; gene *GLIS3*; *NDH*-syndrome; congenital hypothyroidism

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Понятие «неонатальный сахарный диабет» (НСД) включает группу гетерогенных по этиопатогенезу и клинической картине заболеваний, основным проявлением которых является персистирующая гипергликемия у детей первых 6 мес жизни [1]. Частота НСД на сегодняшний день составляет 1:90 000–160 000 новорожденных [1].

Выделяют две основные формы заболевания: транзиторный НСД (ТНСД) и перманентный НСД (ПНСД) [2, 3]. Большинство случаев ТНСД связано с аномалиями хромосомы 6q24 [4].

Что касается ПНСД, на сегодняшний день описано около 20 генов, ответственных за развитие данного заболевания [1, 3].

Большинство выявленных мутаций являются спонтанными, часть — передается по наследству. Основные молекулярно-генетические причины возникновения ПНСД можно разделить на три большие группы [5].

Первая группа мутаций приводит к функциональным нарушениям панкреатических  $\beta$ -клеток. Сюда относятся дефекты генов *KCNJ11* [6, 7], *ABCC8* [8], *GCK* [9, 10], *SLC2A2* (синдром Фанкони–Бикеля) [11], *SLC19A2* (синдром Роджерса) [12], а также некоторые случаи ПНСД в результате аутосомно-рецессивных мутаций в гене *INS* [13].

Вторая группа мутаций представлена дефектами генов *INS* [14, 15], *EIF2AK3* [16, 17], *FOXP3* [18, 19], *IER3IP1* [20] и *WFS1* [21], вызывающими развитие ПНСД в результате преждевременного  $\beta$ -клеточного апоптоза.

К третьей группе относят аномалии развития поджелудочной железы (ПЖ) в результате мутаций в генах факторов транскрипции, контролирующих нормальную закладку и дифференцировку эндокринных и в ряде случаев экзокринных панкреатических клеток, а также экспрессию ключевых генов  $\beta$ -клеток, включая ген проинсулина (*INS*) [5].

Пациенты с функциональными дефектами АТФ-зависимых К-каналов в результате мутаций генов *KCNJ11* и *ABCC8*, а также с НСД в результате мутаций гена *INS* достаточно подробно описаны в отечественной литературе [15, 22–24].

НСД в результате дефектов факторов транскрипции чаще встречается в странах с высоким процентом близкородственных браков. В отечественной литературе имеются единичные сообщения о таких пациентах, в частности, краткое описание и фото пациента с *NDH*-синдромом были опубликованы в атласе «Детская эндокринология» в 2016 г. [25].

В данной публикации мы приводим обзор литературы и подробное клиническое описание ПНСД у пациентки с новой гомозиготной мутацией в гене *GLIS3*.

Мутации в *GLI*-подобном 3 (*GLIS3*) гене, кодирующем фактор транскрипции *GLIS3*, являются причиной редкой синдромальной формы НСД, протекающего с врожденным гипотиреозом (ВГ), врожденной глаукомой, фиброзом печени и другими аномалиями. Данное заболевание в зарубежной литературе получило название *NDH*-синдром (*NDH*-синдром: neonatal diabetes and hypothyroidism syndrome) [26].

## Молекулярно-генетические исследования

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор PureLink, Genomic DNA MiniKit, LifeTechnologies, США). Для молекулярно-генетического анализа применялся метод NGS.

Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции и секвенирования с применением технологии IonAmpliseq™ Custom DNA Panel (LifeTechnologies, США). Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (IonTorrent, LifeTechnologies, США).

Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программного модуля TorrentSuite 4.2.1 (IonTorrent, LifeTechnologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2018Apr16). В качестве референсных последовательностей кДНК генов-кандидатов использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Интерпретация результатов исследований и оценка патогенности нуклеотидных изменений проводилась согласно международным рекомендациям [27]. Все единичные нуклеотидные варианты с частотой минорного аллеля более чем 0,001 были исключены из последующего анализа [28]. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [29].

Все выявленные мутации и полиморфизмы были подтверждены методом Сэнгера. Секвенирование по Сэнгеру проводилось на автоматическом секвенаторе ABI GeneticAnalyzer 3130 (AppliedBiosystems, США).

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребенок от близкородственного брака, беременности, протекавшей на фоне анемии, фетоплацентарной недостаточности. Роды на 37-й неделе путем кесарева сечения с низкими весо-ростовыми показателями при рождении: масса 1680 г (SDS -3,5), длина тела 44 см (SDS -2,0).

При рождении уровень гликемии составил 4,1 ммоль/л. Со 2-го дня жизни выявлены глюкозурия, гипергликемия до 33,9 ммоль/л. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где по жизненным показаниям была инициирована инсулинотерапия в микроструйном режиме в дозе 0,015–0,05 Ед/кг/ч. На этом фоне сохранялись колебания гликемии от 9 до 15 ммоль/л.

На 5-й день жизни по результатам неонатального скрининга был выявлен врожденный гипотиреоз: тиреотропный гормон (ТТГ) 1242 мМЕ/л, свободный тироксин (св. Т<sub>4</sub>) 2,1 пмоль/л. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 25 мкг/сут.

На 10-й день жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, где находилась до 2 мес жизни.

При поступлении состояние тяжелое за счет нарушения углеводного обмена, гипотрофии, гипотиреоза, перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Отмечались бледность кожных покровов, мышечная гипотония, гипорефлексия.

При обследовании обнаружено повышение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза 48 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 88 МЕ/л; по данным Эхо-КГ: аневризма межпредсердной перегородки без признаков перфорации; месторасположение и размеры щитовидной железы по данным УЗИ соответствовали возрасту.

Ребенку был установлен диагноз НСД, ВГ, пренатальная гипотрофия 3-й степени, реактивный гепатит.

Инициировано подкожное введение инсулина по интенсифицированной схеме (детемир, лизпро) в суточной дозе 1,5–2 Ед/кг с положительным эффектом. Проводились мониторинг гликемии, подбор доз короткого и пролонгированного инсулина, мониторинг тиреоидных гормонов, коррекция заместительной терапии левотироксином.

Кроме того, за период нахождения в отделении дважды была выявлена анемия тяжелой степени, потребовавшая введения эритроцитарной массы.

В 3 мес жизни уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) составил 7,1% на фоне терапии детемиром 0,75 Ед утром и 1 Ед вечером и лизпро по 0,5 Ед перед едой при гликемии выше 12 ммоль/л.

На фоне терапии левотироксином натрия 25 мкг/сут сохранялось повышение уровня ТТГ до 19,9 мМЕ/мл при нормальном уровне св. Т<sub>4</sub> — 15,7 пмоль/л.

Учитывая сочетание НСД, ВГ, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у ребенка, рожденного от близкородственного брака, был заподозрен NDH-синдром. В 2 мес жизни ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В 5 экзоне гена *GLIS3* (NM\_001042413.2) выявлен гомо(-гемизиготный) вариант с.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 — делеция 1 нуклеотида в 1836 положении, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции.

В соответствии с системой оценки патогенности нуклеотидных вариантов, рекомендованной Американским обществом медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG), по совокупности критериев патогенности (PVS1, PM2, PP4) выявленный вариант следует отнести к патогенным. Делеция с.1836delT отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека ExAC, gnomAD, ESP6500 и не описана в литературе.

С 11–12 мес жизни родители отметили снижение темпов роста (рис. 1).

При плановом стационарном обследовании в 2 года рост ребенка составил 73 см (SDS -3,68), вес 9,5 кг (SDS веса -2,67, SDS индекса массы тела 1,01), ТТГ 25,83 мМЕ/мл, св. Т<sub>4</sub> — 12,52 пмоль/л, в связи с чем доза левотироксина была увеличена до 50 мкг (5,0 мкг/кг/сут). По данным общего анализа крови сохранялась гипохромная анемия (гемоглобин 87–92 г/л), HbA<sub>1c</sub> 7,4%.



Рисунок 1. Кривая роста пациентки.

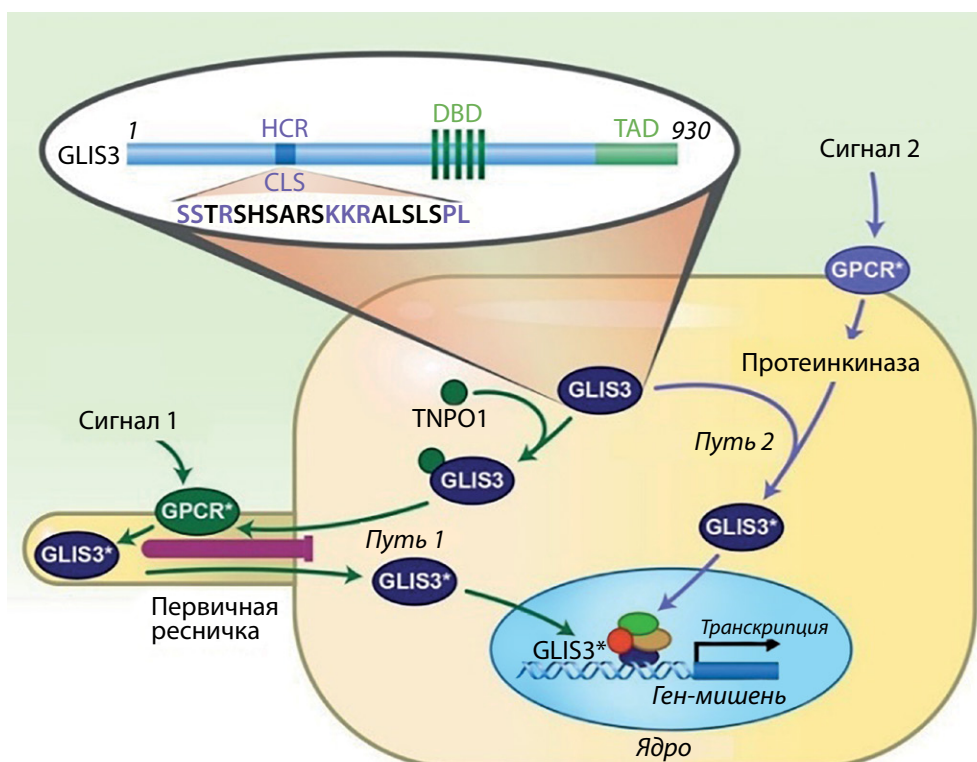


Рисунок 2. Структура и функция *GLIS3* (адаптирован из D.W. Scoville, H.S. Kang, A.M. Jetten, 2020) [35].

В настоящее время ребенку 3 года. Сохраняется задержка роста (SDS -3,12), дефицит веса (SDS индекса массы тела -2,55), задержка моторного (ребенок сидит, но самостоятельно не ходит), речевого развития (говорит отдельные слоги). Тиреоидный профиль компенсирован на фоне приема 50 мкг левотироксина натрия; HbA<sub>1c</sub> 7,8%. Клинико-лабораторные признаки поражения печени, почек, а также нарушения слуха и зрения не выявлены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение транскрипционной регуляции внутриутробного развития ПЖ в клинической практике необходимо для понимания этиологии, патогенеза и выбора терапии моногенного СД.

Формирование ПЖ происходит на ранних этапах эмбрионального развития путем слияния дорсального и вентрального выпячиваний энтодермы первичной кишки под влиянием каскада факторов транскрипции [30].

Дорсальный зачаток появляется раньше вентрального — на 3-й неделе эмбриогенеза, из него в дальнейшем образуются тело и хвост ПЖ. Вентральный зачаток развивается на 4–5-й неделе и в последующем образует головку ПЖ. Уже на 8–9-й неделе эмбриогенеза в ПЖ определяются все типы дифференцированных клеток: эндокринные, экзокринные и клетки протоков [30, 31].

К ключевым генам, контролирующим развитие и дифференцировку клеток ПЖ, относят *PDX1*, *PAX6*, *ISL1*, *NEUROD*, *NGN3*, *MAFA*, *GLIS3*, а также гены семейства ядерных факторов гепатоцитов *HNF* [31–33].

Белок *GLIS3* относится к GLI-подобному (Gli-similar) подсемейству факторов транскрипции, входящих в семью Круппель-подобных протеинов цинковых пальцев (Kruppel-like zinc finger proteins). Семейство Круппель-подобных протеинов цинковых пальцев

формирует одну из самых больших семей факторов транскрипции, играющих ключевую роль не только в эмбриональном развитии, но и оказывающих влияние на множество других физиологических процессов (рис. 2, 3) [34, 35].

Экспрессия белка *GLIS3* (GLI 3 подобный пептид), или *ZNF515* (белок цинкового пальца 515), происходит на ранних стадиях эмбриогенеза, где он функционирует как активатор и супрессор транскрипции через *GLIS3*-связывающие сайты таргетных генов.

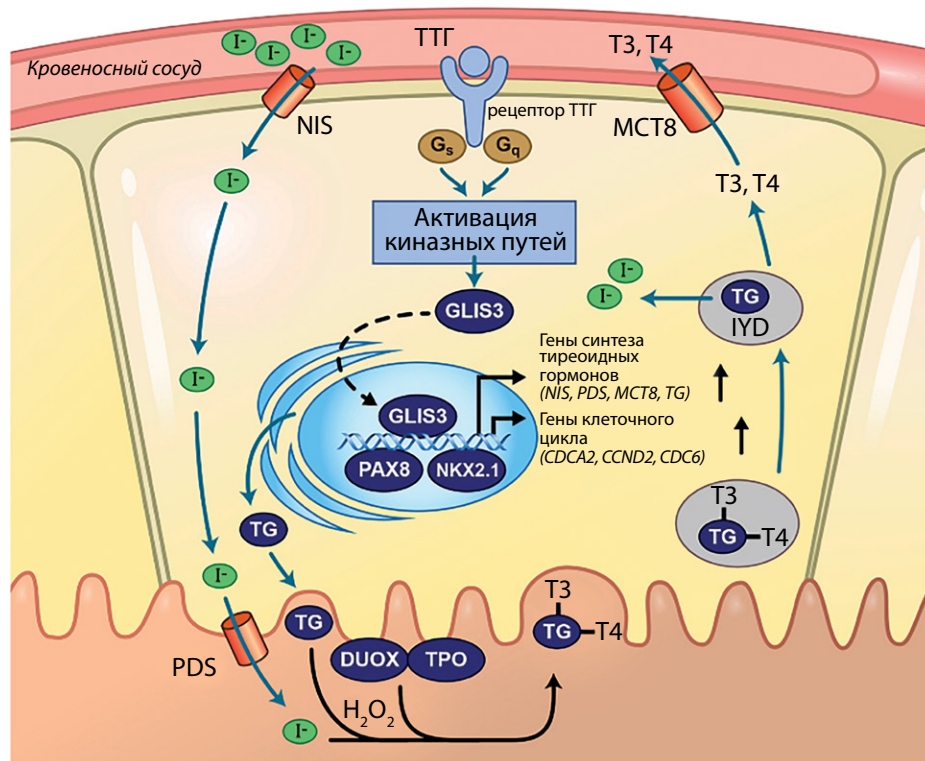
ДНК-связывающий домен (DBD) состоит из 5 регионов C2H2 участков «цинковых пальцев», трансактивирующего домена (TAD) и высококонсервативной области (HCR). HCR состоит из ресничко-локализованных сигналов (CLS), которые взаимодействуют с TNPO1 и способствуют входу *GLIS3* в первичную ресничку. Транскрипционная активность *GLIS3* регулируется множественными путями, включающими зависимый от первичной реснички и независимый пути (пути 1 и 2 соответственно), через активацию различных рецепторов G белка (GPCRs) при помощи соответствующих входящих сигналов и участие протеинкиназ.

В частности, *GLIS3* играет ключевую роль в пролиферации и созревании β-клеток ПЖ, взаимодействуя с регуляторными генами *ONECUT1* и *NEUROGENIN3*, экспрессии гена инсулина (*INS*), биосинтезе тиреоидных гормонов, обеспечивает нормальную функцию почек [34, 35].

Изучение экспрессии генов у мышей с дефектом *GLIS3* и мутациями дикого типа показало, что *GLIS3* регулирует экспрессию определенного ряда генов, критичных для биосинтеза тиреоидных гормонов, особенно *NIS* (*SLC5a5*) и пендрина (*Pds*, *Slc26a4*) [36, 37].

*GLIS3* экспрессируется в фолликулярных клетках щитовидной железы, где он напрямую регулирует экспрессию генов, отвечающих за биосинтез некоторых тиреоидных





**Рисунок 3.** Роль *GLIS3* в биосинтезе тиреоидных гормонов (адаптирован из D.W. Scoville, H.S. Kang, A.M. Jetten, 2020) [35].

гормонов, включающих *NIS*, *PDS*, *MCT8* и *TG*. Он также играет роль в пролиферации фолликулярных клеток щитовидной железы и регулирует некоторые гены клеточного цикла, такие как *CDCA2*, *CCND2*, *CDC6*. Низкие уровни тиреоидных гормонов приводят к повышению в крови ТТГ, который благодаря своей связи с рецептором ТТГ способствует активации некоторых киназных путей через рецептор ТТГ, связанный с G белком, Gs и Gq. Считается, что эти киназы посттрансляционно модифицируют *GLIS3*, тем самым значительно повышая его транскрипционную активность, что приводит к индукции генов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. *GLIS3* регулирует транскрипцию этих генов вместе с другими факторами тиреоидной транскрипции, включающими *PAX8* и *NKX2-1*.

Ген *GLIS3* локализован на хромосоме 9p24.2 и содержит 11 экзонов [34, 35]. Белок GLIS3 состоит из 930 аминокислот и содержит 3 высококонсервативных функциональных домена.

На сегодняшний день в гене *GLIS3* описаны гомозиготные миссенс-мутации, делеции, мутации со сдвигом рамки считывания.

Впервые сочетание НСД с ВГ было описано D. Taħa и соавт. в 2003 г. у двух сиблингов из Саудовской Аравии, рожденных от близкородственного брака [26].

Помимо основных проявлений синдрома, у обоих пациентов отмечались ЗВУР, прогрессирующий фиброз печени, кистозная дисплазия почек и врожденная глаукома. Оба ребенка умерли в младенчестве.

В 2006 г. у данных пациентов V. Senee и соавт. была выявлена гомозиготная мутация со сдвигом рамки считывания (с.1873dupC) в гене *GLIS3* [39].

В последующие годы появлялись новые публикации, демонстрирующие широкую вариабельность клинических проявлений у пациентов с *GLIS3* мутациями [40, 41]. Самая большая серия клинических случаев (12 пациен-

тов) была описана Р. Dimitri и соавт. в 2015 г. [41]. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что к ключевым клиническим проявлениям NDH-синдрома относятся НСД, ВГ и ЗВУР, отражающая дефицит инсулина во внутриутробном периоде.

НСД описан у всех пациентов с гомозиготными *GLIS3* мутациями, дебютирует с первых дней до первых месяцев жизни ребенка, является инсулинозависимым с потребностью в экзогенном инсулине от 0,4 до 2 Ед/кг/сут. Полиморфизмы в гене *GLIS3* ассоциированы с повышенным риском сахарного диабета 1 и 2 типов [41].

ВГ является вторым по частоте проявлением заболевания. На сегодняшний день описан только один пациент P. Dimitri и соавт. (2015 г) с компаунд-гетерозиготной мутацией в *GLIS3* (делеция 1–11 экзонов и миссенс-мутация (p.Arg589Trp) в 5 экзоне) и нормальной функции щитовидной железы [41].

ВГ чаще всего диагностируется по результатам скрининга на 1-й неделе жизни ребенка и может быть связан как с дисгенезией щитовидной железы, так и с дисгормоногенезом.

У некоторых пациентов, описанных Р. Dimitri и соавт., сохранялось выраженное повышение уровня ТТГ на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, несмотря на нормализацию св. Т4 и св. Т3. Причина данного феномена на сегодняшний день остается неизвестной.

К частым проявлениям синдрома также относятся почечная и печеночная дисфункции. Поражение почек чаще представлено кистозной почечной дисплазией. Нарушение функции печени варьирует от бессимптомного повышения печеночных трансаминаз до цирроза печени, являющегося одной из причин неблагоприятного исхода у данной группы больных. Дополнительные компоненты синдрома могут включать врожденную глаукому, экзокринную панкреатическую недостаточность,

сенсоневральную тугоухость, задержку психомоторного развития, скелетные аномалии, врожденный порок сердца (ВПС), лицевой дисморфизм.

В 2017 г. К. Alghamdi и соавт. у пациента с кариотипом 46XY и новой гомозиготной мутацией (дупликация 2 нуклеотидов в положении с.2313\_2314dupTC) в 9 экзоне *GLIS3* впервые было описано нарушение строения наружных гениталий (микропенис, двусторонний крипторхизм и мошоночная форма гипоспадии) как еще одно проявление синдрома [36].

Такая вариабельность клинических проявлений связана с различной экспрессией множества *GLIS3* транскриптов. Основные транскрипты широко экспрессируются в  $\beta$ -клетках ПЖ, тиреоцитах и почках. В меньшей степени *GLIS3* экспрессируется в сердце, скелетной мускулатуре, гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта, клетках головного мозга, надпочечников, костной ткани.

Описанный нами клинический случай демонстрирует классическое течение NDH-синдрома с ЗВУР, нарушением моторного и психоречевого развития, поражением поджелудочной и щитовидной желез. Прогрессирующее снижение темпов роста с 10–11 мес жизни может быть как одним из проявлений синдрома, так и носить соматогенный характер в связи с недостаточным комплаенсом родителей, редким обращением за медицинской помощью и несвоевременной коррекцией дозы левотироксина натрия. Отсутствие вовлечения в патологический процесс других органов и систем на сегодняшний день может быть связано с ранним возрастом ребенка и требует динамического наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении мы продемонстрировали особенности течения НСД у пациентки с дефектом гена *GLIS3*. Ранняя генетическая верификация диагноза спо-

собствует своевременному назначению персонализированной терапии, улучшению качества жизни таких пациентов, а также, учитывая характер наследования, необходима для проведения медико-генетического консультирования семьи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», клиничко-лабораторное обследование — за счет бюджетных средств лечебно-профилактических учреждений — участников исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с настоящей публикацией.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи. Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В. — концепция и дизайн исследования; Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Шрёдер Е.В. — написание текста; Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Главатских Е.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В., Главатских Е.В. — сбор материала, анализ полученных данных; Тюльпаков А.Н., Васильев Е.В., Петров В.М. — проведение молекулярно-генетического исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Получено информированное согласие пациента на проведение молекулярно-генетического исследования и публикацию персональных медицинских данных в обезличенной форме.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении генетического исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.006>
- Fosel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr*. 1995;154(12):944–948. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01958635>
- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957–963. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60098-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60098-8)
- Temple IK, Shield JPH. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):199–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9150-4>
- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):137–46. doi: <https://doi.org/10.1159/000354219>
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56(7):1930–1937. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0043>
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1838–1849. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032922>
- Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355(5):456–66. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055068>
- Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1588–1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442104>
- Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes and hyperinsulinemia of infancy. *Hum. Mutat*. 2003;22(5):353–362. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.10277>
- Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr*. 2002;161(6):351–353. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0931-y>
- Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the «thiamine-responsive anemia syndrome». *N Engl J Med*. 1984;311(13):836–838. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111307>
- Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the *INS* gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(7):3105–3110. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0910533107>
- Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(38):15040–15044. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707291104>

15. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Моногенный сахарный диабет, обусловленный мутацией в гене инсулина (INS) // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №2. — С. 45-48. [Tikhonovich YV, Petraykina EE, Rybkina IG, et al. Monogenic diabetes mellitus associated with a mutation in the insulin gene (INS). *Problems of endocrinology*. 2013;59(2):45-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359245-48>
16. Delepine M. EIF2AK3, encoding translation initiation factor-2 alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet* 2000;25(4):406-409. doi: <https://doi.org/10.1038/78085>.
17. Тихонович Ю.В., Стотикова О.В., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Редкая форма неонатального сахарного диабета (НСД), обусловленного дефектом гена EIF2AK3 (синдром Уолкотта-Раллисона) // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 31-35. [Tikhonovich YuV, Stotikova OV, Rubtsov PM, Tiulpakov AN. Rare form of Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM) due to novel mutation in EIF2AK3 gene (Wolcott-Rallison syndrome). *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):31-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201561631-35>
18. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982;100(5):731-737. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
19. Bennett CL, Yoshioka R, Kiyosawa H, et al. X-Linked syndrome of polyendocrinopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11.23-Xq13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;66(2):461-468. doi: <https://doi.org/10.1086/302761>.
20. Abdel-Salam GM, Schaffer AE, Zaki MS, et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS). *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2788-96. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35583>.
21. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet*. 2011;79(2):103-117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01522.x>
22. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения неонатального сахарного диабета, ассоциированного с активирующими мутациями в гене KCNJ11 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — №1. — С. 48-55. [Tikhonovich YuV, Petraykina EE, Rybkina IG, et al. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii, diagnostiki i lecheniya neonatal'nogo sakharnogo diabeta, assotsirovannogo s aktiviruyushchimi mutatsiyami v gene KCNJ11. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011;90(1):48-55. (In Russ.)].
23. Дедов И.И., Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., и др. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых каналов: данные наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена ABCC8 в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №2. — С. 3-8. [Dedov II, Tikhonovich IV, Petraykina EE, et al. Molecular-genetic verification and treatment of neonatal diabetes mellitus related to the defects in ATP-dependent potassium channels: Results of the observation of 9 patients and the first description of ABCC8 gene mutations in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(2):3-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20115723-8>
24. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 3. — С.10-15. [Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;3:10-15. (In Russ.)].
25. Дедов И.И. Детская эндокринология. Атлас / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с. [Dedov II. Detskaia endokrinologiya. Atlas / Pod red. II Dedova, VA Peterkovi. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 240 s. (In Russ.)].
26. Taha D, Barbar M, Kanaan H, et al. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003;122A(3):269-273. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20267>.
27. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
28. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-291. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
29. Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
30. Молдавская А.А., Савищев А.В. Современные тенденции в изучении морфологии поджелудочной железы в эмбриогенезе // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — Т. 5. — С. 211-217. [Moldavskaya AA, Savishchev AV. Sovremennyye tendentsii v izuchenii morfologii podzheludochnoi zhelezy v embriogeneze. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;5:211-217. (In Russ.)].
31. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology* 2005;146(3):1025-1034. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1576>.
32. Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(5):671-679. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02277>.
33. Oliver-Krasinski JM, Stoffers DA. On the origin of the beta cell. *Genes Dev*. 2008; 22(15):1998-2021. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.1670808>.
34. Jetten AM. Glis 1-3 transcription factors: critical roles in the regulation of multiple physiological processes and diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(19):3473-3494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2841-9>.
35. Scoville DW, Kang HS, Jetten AM. Transcription factor Glis3: Critical roles in thyroid hormone biosynthesis, hypothyroidism, pancreatic beta cells and diabetes. *Pharmacol Ther*. 2020;215:107632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107632>.
36. Alghamdi KA, Alsaedi AB, Aljasser A, et al. Extended clinical features associated with novel Glis3 mutation: a case report. *BMC Endocrine disorders*. 2017;17(1):14 doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0160-z>.
37. Kim YS, Nakanishi G, Lewandoski M, Jetten AM. GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Krüppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(19):5513-5525. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg776>.
38. Beak JY, Kang HS, Kim YS, Jetten AM. Functional analysis of the zinc finger and activation domains of Glis3 and mutant Glis3 (NDH1). *Nucleic Acids Res*. 2008;36(5):1690-1702. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn009>.
39. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet*. 2006;38(6):682-687. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1802>.
40. Dimitri P, Warner JT, Minton JA, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended opisali multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):437-443. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0893>.
41. Dimitri P, Habeb AM, Garbuz F, et al. Expanding the Clinical Spectrum Associated With GLIS3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1362-E1369. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1827>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; адрес: Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2 [address: 19c2, Bol'shaya Pirogovskaya st., Moscow, 119435, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; eLibrary SPIN: 6492-6790; e-mail: [yuliatikhonovich@mail.ru](mailto:yuliatikhonovich@mail.ru)

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., в.н.с. [Evgeny V. Vasilyev, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: [vas-evg@yandex.ru](mailto:vas-evg@yandex.ru)

**Великанов Игорь Николаевич** [Igor N. Velikanov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-8724>; eLibrary SPIN: 7541-3301; e-mail: [ivelikanov@mail.ru](mailto:ivelikanov@mail.ru)

**Петров Василий Михайлович**, к.х.н., в.н.с. [Vasily M. Petrov, PhD in Chemistry, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: [petrov.vasily@gmail.com](mailto:petrov.vasily@gmail.com)

**Полякова Валентина Михайловна**, врач детский эндокринолог [Valentina M. Polyakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8123-9181>; eLibrary SPIN: 1830-3491; e-mail: [valencia9403@gmail.com](mailto:valencia9403@gmail.com)

**Черных Людмила Геннадьевна**, к.м.н. [Liudmila G. Chernich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-2869>; eLibrary SPIN: 3172-2252; e-mail: [lgchern@mail.ru](mailto:lgchern@mail.ru)

**Шрёдер Екатерина Владимировна**, врач детский эндокринолог [Ekaterina V. Shreder, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>; eLibrary SPIN: 7997-2501; e-mail: [evshreder@bk.ru](mailto:evshreder@bk.ru)

**Главатских Елена Владимировна**, врач детский эндокринолог [Elena V. Glavatskich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7626-3750>; e-mail: [glavatskich-ev@mis66.ru](mailto:glavatskich-ev@mis66.ru)

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: [anatolytiulpakov@gmail.com](mailto:anatolytiulpakov@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Тихонович Ю.В., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В., Главатских Е.В., Тюльпаков А.Н. Неонатальный сахарный диабет в сочетании с врожденным гипотиреозом у пациентки с новой гомозиготной мутацией гена *GLIS3* // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 81-88. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12826>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonovich YV, Chernich LG, Velikanov IN, Polyakova VM, Vasilyev EV, Petrov VM, Shreder EV, Glavatskich EV, Tyulpakov AN. Novel *GLIS3* mutation in patient with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism (NDH-syndrome). *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):81-88. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12826>