

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *GNAS* У ДЕТЕЙ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗОМ



© Д.А. Копытина^{1*}, О.В. Васюкова¹, Р.Р. Салахов¹, П.Л. Окорокров¹, Е.В. Копытина², Е.В. Нагаева¹, Р.И. Хусаинова¹, И.Р. Миннихметов¹, С.В. Попов¹, О.Б. Безлепкина¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ГУЗ Липецкая городская детская больница, Липецк, Россия

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — клинически гетерогенная группа редких наследственных заболеваний костной системы, характеризующихся резистентностью органов-мишеней к действию паратгормона (ПТГ) в результате эпигенетического нарушения.

В данной статье приводится описание пациентов с фенотипом псевдогипопаратиреоза 1а типа, у которых идентифицированы два ранее неописанных варианта в гене *GNAS*: NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, захватывающий участок 7 интрона, акцепторный сайт сплайсинга 8 экзона и участок 8 экзона, приводящий к делеции 24 нуклеотидов, и NM_000516.7(*GNAS*):c.201del p.Phe68LeufsTer32, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона у двух неродственных детей с прогрессирующей избыточной массой тела с рождения. Согласно критериям оценки патогенности, оба варианта отнесены к вероятно патогенным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морбидное ожирение; псевдогипопаратиреоз; гиперкальцитонинемия; *GNAS*.

IDENTIFICATION OF NOVEL PATHOGENIC VARIANTS IN THE *GNAS* GENE IN CHILDREN WITH MORBID OBESITY AND PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM

© Daria A. Kopytina^{1*}, Olga V. Vasyukova¹, Ramil R. Salakhov¹, Pavel L. Okorokov¹, Elena V. Kopytina², Elena V. Nagaeva¹, Rita I. Khusainova¹, Ildar R. Minniakhmetov¹, Sergey V. Popov¹, Olga B. Bezlepina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lipetsk City Children's Hospital, Lipetsk, Russia

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a clinically heterogeneous group of rare inherited bone diseases characterized by resistance of target organs to the action of parathormone (PTH) as result of an epi/genetic disorder.

This article describes patients with the phenotype of pseudohypoparathyroidism type 1a in whom two previously undescribed variants in the *GNAS* gene were identified: NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, which captures intron 7, exon 8 acceptor splice site and exon 8 splice site resulting in a 24 nucleotide deletion, and NM_000516.7(*GNAS*):c.201del p.Phe68LeufsTer32 resulting in a reading frame shift and a premature termination codon in two unrelated children with progressive weight gain from birth. According to the pathogenicity evaluation criteria, both variants are categorized as likely pathogenic variants.

KEYWORDS: morbid obesity; pseudohypoparathyroidism; hypercalcitoninemia; *GNAS*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение у детей является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Неуклонный рост распространенности ожирения отмечается во всем мире: в последние 20 лет число детей с ожирением в возрасте от 6 до 11 лет удвоилось, а число подростков с избыточной массой тела утроилось [1]. Наряду с увеличением общего ожирения в детской популяции отмечается появление морбидных форм у детей младшего возраста, что является нетипичным и служит сигналом для поиска генетических причин заболевания.

Развитие раннего морбидного ожирения характерно для пациентов как с дефектами в генах лептин-меланокортинового пути (ген рецептора меланокортина 4 (*MC4R*), проопиомеланокортина (*POMC*), лептина (*LEP*) и рецептора лептина (*LEPR*) и др., объясняющими до 5% случаев заболевания [2], так и с синдромальными формами ожирения [3].

В литературе на сегодняшний день описано более 70 синдромов, ассоциированных с развитием ожирения, причем для 49 из них определены участки хромосом, включая патологически измененный ген, обуславливающий заболевание; у порядка 30 синдромов молекулярная причина не установлена [4].

Использование современных технологий массового параллельного секвенирования экзона и генома в целом позволяет выявлять ранее не описанные в литературе варианты, вовлеченные в патогенез ожирения.

GNAS представляет собой сложный локус, расположенный на длинном плече хромосомы 20 (q13.32), из этого локуса транскрибируется несколько продуктов, в том числе альфа-субъединица белка G (*Gsq*), которая опосредует передачу сигналов разнообразных рецепторов, включая рецептор меланокортина 4 (*MC4R*), который играет ключевую роль в регулировании потребления пищи, энергетического гомеостаза и массы тела [5]. Помимо *Gsq*, *GNAS*, используя альтернативные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

промоторы и первые экзоны, кодирует ряд различных транскриптов, — хромограниноподобный нейроэндокринный специфический белок массой 55 кДа (*NESP55*), экстрабольшую изоформу белка *XLas*, стимулирующего *Gsa*, а также некодирующий антисмысловой транскрипт *GNAS-AS1* — длинную некодирующую РНК (днРНК) [6, 7, 8]. Экспрессия *GNAS* также может приводить к метилированию транскриптов A/B — днРНК без кодона инициации трансляции, которая также транскрибируется как более короткий вариант сплайсинга локуса *GNAS* [9].

Известно, что генетические или эпигенетические изменения в *GNAS* вызывают различные подтипы псевдогипопаратиреоза (ПГП) — гетерогенную группу синдромальных заболеваний, характеризующихся ожирением, задержкой развития, брахидактилией, эктопической оссификацией (подкожные кальцинаты) и другими аномалиями скелета [10, 11]. Впервые данное заболевание было описано Фуллером Олбрайтом в 1942 г. Именно сочетание таких фенотипических особенностей, как брахидактилия, округлое (лунообразное) лицо, низкий рост, наличие подкожных кальцинатов было объединено в понятие «наследственная остеодистрофия Олбрайта» (НОО) [12, 13, 14]. ПГП — это первое заболевание, на примере которого было описано явление гормональной резистентности.

Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет в Японии 1:295 000 [15], в Германии 1:100 000 [16], в Италии — 1:150 000 (ORPHA79443).

Гетерозиготные аутосомно-доминантные варианты *GNAS* с потерей функции, затрагивающие любой из экзона с 1 по 13, кодирующих *Gsa*, приводят к развитию псевдогипопаратиреоза 1А типа (ПГП 1А). Особенностью данной патологии является резистентность органов-мишеней ПТГ, обусловленная снижением передачи гормонального сигнала через семейство рецепторов, ассоциированных с G-белками, по причине нарушений в локусе *GNAS* [17].

Все гены локуса *GNAS*, исключая *Gas*, экспрессируются моноаллельно (т.е. от материнского или отцовского аллеля). Данный механизм реализуется благодаря импринтингу через дифференциально метилированные участки *GNAS*. Промоторы транскриптов *GNAS-AS1*, *XLas* и A/B, метилированы по материнскому аллелю и, следовательно, транскрипция с этих промоторов происходит только с неметилированного отцовского аллеля. Промотор *NESP*, наоборот, метилирован на отцовском аллеле, поэтому его мРНК транскрибируется только с материнского аллеля. Белок *Gas* экспрессируется преимущественно биаллельно, поскольку его промотор неметилирован, за исключением небольшого количества тканей, включая проксимальные каналцы почек, щитовидную железу, гонады и гипофиз, где он экспрессируется преимущественно с материнского аллеля по причине аллель-специфичного метилирования H3K4 области первого экзона *Gas* [18]. Основная причина этого заключается в том, что резистентность к ПТГ и НОО связаны как с материнскими, так и с отцовскими инактивирующими мутациями *GNAS*, обусловленными импринтингом в соответствующих тканях, поскольку один и тот же тип инактивирующих мутаций, присутствующих как в отцовских, так и в материнских аллелях, вызывает развитие заболеваний. Таким образом, механизм двух аллельных мута-

ций *GNAS* можно считать одинаковым, однако необходимо учитывать родительское происхождение [19]. ПГП 1А и ассоциированные с ним расстройства характеризуются вариативностью клинической картины и тяжести заболевания среди пациентов. Кроме резистентности к ПТГ, может наблюдаться резистентность к другим гормонам: тиреотропному гормону (ТТГ), гонадотропинам, гормону роста, соматолиберину и кальцитонину [20, 21].

Помимо вышеописанных наиболее частых симптомов ПГП 1А типа, у пациентов могут встречаться и дополнительные клинические проявления, вероятно, связанные с нарушением передачи сигнала через $G\alpha_s$, такие как: потеря слуха, снижение обоняния, апноэ во сне и клинические проявления бронхиальной астмы [22].

Известно, что около 41% пациентов являются носителями однонуклеотидных замен в гене *GNAS*, 2% больных имеют структурные перестройки, в 14% случаев наблюдается дифференциальное метилирование в определенных областях гена *GNAS*. Более того, у 38% пациентов наблюдается изменение профиля метилирования во всех дифференциально метилированных участках *GNAS* [23, 24].

Большинство патогенных вариантов в гене *GNAS* приводят в конечном счете к нарушению передачи сигналов рецептора меланокортина (*MC4R*) и развитию ожирения [25]. Характерной составляющей фенотипа НОО является ожирение, появляющееся с младенчества. Зачастую именно это является первичной жалобой, с которой обращаются за медицинской помощью родители детей с ПГП.

Таким образом, гетерогенность локуса *GNAS* представляет определенные сложности для оценки значимости выявленных изменений нуклеотидной последовательности для развития заболеваний человека, в том числе различных форм ожирения.

Цель настоящей работы — поиск патогенных вариантов у детей с тяжелым ожирением и ранним проявлением с использованием полноэкзомного секвенирования.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В исследование включены 103 пациента с ожирением, возникшим в раннем возрасте, которые были обследованы в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. От каждого пациента/представителя пациента было получено письменное информированное согласие. Клинические и биохимические данные получены из медицинских карт на дату первой госпитализации, если таковых было более одной.

Критерии включения: девочки и мальчики с дебютом ожирения в возрасте до 7 лет с SDS IMT более 3,5.

Критерии исключения: наличие органической патологии ЦНС.

Протокол исследования содержал клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза, с физикальным осмотром и оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей (расчет SDS роста, SDS IMT проведен с помощью компьютерной программы Aukhology 1,0 (Pfizer, США)). Лабораторная диагностика включала исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гемоглобина, показателей кальция общего и кальция

ионизированного, фосфора, глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Исследование гормонального профиля включало определение уровня инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня свободного тироксина (свТ4), паратгормона (ПТГ), инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), кальцитонина, 25-гидроксивитамина D (25-ОН витамин D). Инструментальная диагностика включала в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек (УЗИ почек), щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), рентгенографию кистей рук с лучезапястными суставами.

Выделение геномной ДНК проводили из лимфоцитов периферической крови с использованием набора MagPure Blood DNA kit (Magen, China). Количественный и качественный анализ выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) и флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), Qubit dsDNA HS Assay Kit. и спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

Полноэкзомные библиотеки готовили с помощью набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, Basel, Switzerland) по протоколу производителя. Подготовленные библиотеки обогащали с помощью набора KAPA HyperExome Kit (Roche, Basel, Switzerland).

Секвенирование проводили на приборе Illumina Novaseq 6000 с использованием набора Novaseq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (200 cycles) методом парноконцевого секвенирования в режиме 2x100 п.о., а также методом сэнгеровского секвенирования на приборе ABI 3500 (Applied Biosystems, USA) с помощью олигонуклеотидных праймеров, подобранных к целевым участкам гена *GNAS*.

Данные, полученные в ходе NGS-секвенирования, обрабатывали с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений по референсной последовательности генома человека (GRCh38), постобработку выравнивания, идентификацию вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотирование выявленных вариантов для всех известных транскриптов каждого гена из базы данных RefSeq — с помощью компьютерных алгоритмов, предсказывающих патогенность вариантов с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG). Для прогнозирования влияния изменений в сайтах сплайсинга и областях интронов, прилегающих к сайту сплайсинга, использовались программы SpliceAI и AdaBoost. Клиническая значимость выявленных вариантов оценивалась с использованием OMIM, HGMD. Оценка эффекта найденных вариантов на структуру и функцию белка оценивалась с помощью программных инструментов Annovar, SIFT, Mutation Tester, MutPred; 1000Genomes, Exome Aggregation Consortium, dbSNP, HGMD и др.

Оценку патогенности выявленных вариантов проводили на основании рекомендаций по интерпретации данных массового параллельного секвенирования [26, 27].

В результате экзомного секвенирования у 5 пациентов обнаружены генетические варианты в гене *GNAS*: три из которых были ранее описа-

ны как патогенные: NM_000516.7(*GNAS*):c.85C>T, NM_000516.7(*GNAS*):c.565_568del (p.Asp189MetfsTer14), NM_000516.7(*GNAS*):c.493C>T и два неописанных варианта NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, и NM_000516.7(*GNAS*):c.201del с вероятно патогенной клинической значимостью в гене *GNAS* в гетерозиготном состоянии у двух неродственных детей с ранним анамнезом ожирения.

Приводим описания данных случаев.

Пациент 1. Мальчик от неродственных родителей, физиологической беременности, вторых самостоятельных родов на сроке 39 недель массой тела: 2780 г (SDS: -1,9); длиной тела: 50 см (SDS: -0,38). При рождении выявлены правосторонний крипторхизм и пупочная грыжа, по поводу чего наблюдался хирургом, оперативное лечение не проводилось. С рождения отмечались частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) с бронхообструктивным синдромом и избыточный набор массы тела, в связи с чем в возрасте 3 месяцев обследован в эндокринологическом отделении по месту жительства. При поступлении рост: 67 см (SDS роста: 2,77), вес: 10 кг (SDS IMT 3,17), в лабораторном профиле: субклинический гипотиреоз: ТТГ — 6,6 мМЕ/л (норма 0,7–5,97); свТ4 — 18,32 пмоль/л (норма 12,3–22,8); гипокальциемия: Ca²⁺ — 0,7 ммоль/л; Ca общий — 1,62 ммоль/л; уровень ПТГ — 20,85 пг/мл (норма 4,4–160); дефицит витамина D: 25 ОН витамин D — 8,67 нг/мл (норма 30–150). Выполнено УЗИ ЩЖ: общий объем — 2,3 см³; в правой доле визуализировано объемное образование с четкими ровными контурами «губчатой» структуры с перинодулярным кровотоком размерами 0,5x0,3x0,2 см (TIRADS 2–3). Установлен диагноз: «Гипокальциемия на фоне дефицита витамина D, субклинический гипотиреоз, морбидное ожирение (Синдром Прадера-Вилли?)». Пациенту назначена терапия препаратами кальция в дозе 500 мг/сут и колекальциферолом 2000 МЕ/сут.

В возрасте 4 месяцев мальчик консультирован врачом-генетиком. Проведено кариотипирование, кариотип 46, XY — нормальный мужской. При исследовании 15 хромосомы для исключения синдрома Прадера-Вилли — делеции в регионе 15q11.2q24 с использованием локуспецифичных зондов не обнаружено.

В ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» поступил в возрасте 1 года 1 месяца с жалобами на избыточную массу тела прогрессирующего характера с первого месяца жизни, частые ОРЗ с бронхообструктивным синдромом.

Объективно: морбидное ожирение (рост: 79 см; SDS роста: 0,59; вес: 23,4 кг; SDS IMT: 6,6). При осмотре выявлены фенотипические особенности: лунообразное лицо, подкожные кальцификаты в области больших пальцев обеих кистей (рис. 1), аускультативно отмечались сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких, усиливающиеся на форсированном выдохе, печень и селезенка не увеличены. При поступлении получал терапию колекальциферолом в дозе 2500 МЕ/сут.

По результатам проведенного обследования (табл. 1), у ребенка диагностировано морбидное ожирение, осложненное гиперинсулинемией натощак, гипертриглицеридемией, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии стеатогепатита. Кроме того, отмечалось повышение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии, гиперфосфатемии, низкий уровень витамина D, а также

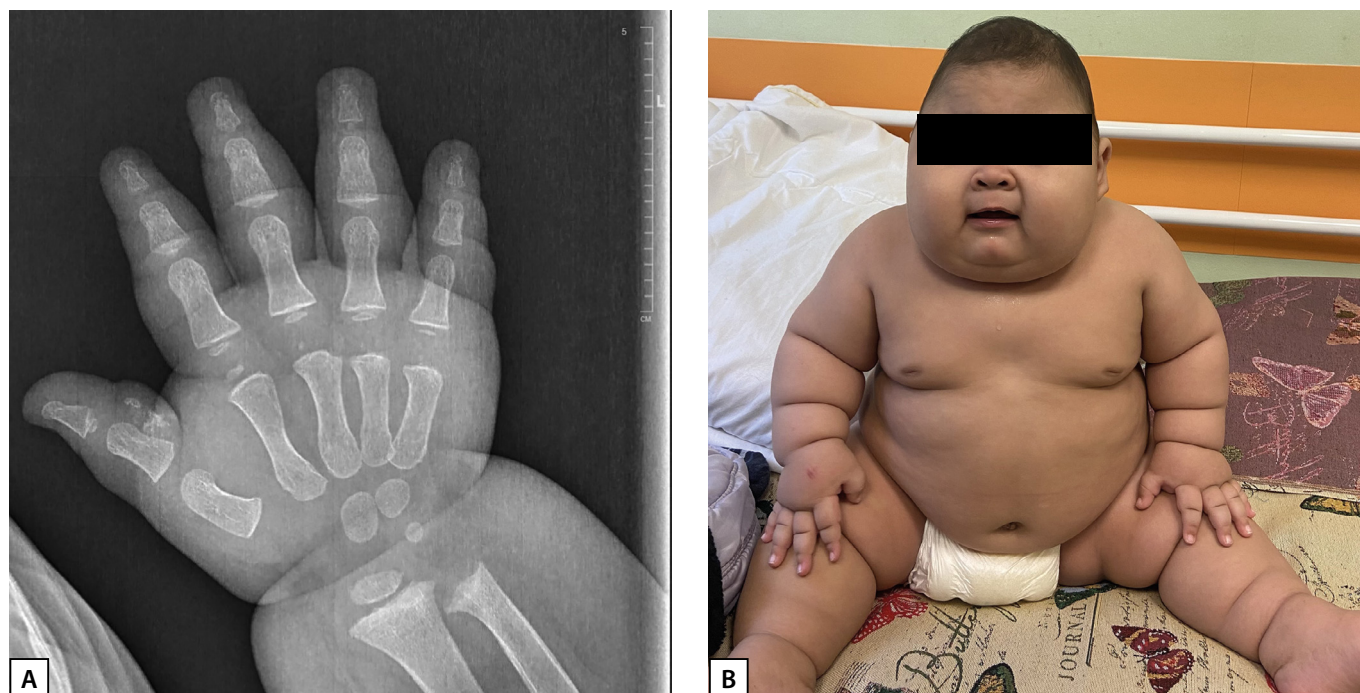


Рисунок 1. Фенотипические особенности у мальчика с ПГП 1а: А — Брахидактилия и подкожные кальцинаты (рентгенография кистей с лучезапястными суставами); В — лунообразное лицо, морбидное ожирение.

Figure 1: Phenotypic features in a boy with PHP 1a: A — Brachydactyly and subcutaneous calcinates (radiograph of hand and wrist); B — Moon shaped face, morbid obesity.

повышение уровня ТТГ и кальцитонина. По данным УЗИ ЩЖ, данных за АИТ и объемные образования щитовидной железы не получено.

Рекомендован прием колекальциферола ежедневно в дозе 5000 МЕ/сут под контролем уровня кальция и витамина D, постоянная заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут под контролем уровня ТТГ и свТ4.

Учитывая данные анамнеза (морбидное ожирение с первых месяцев жизни, гипокальциемию в анамнезе), отягощенный наследственный анамнез (клинически у мамы имеется низкий рост, дефицит массы тела, подкожные кальцинаты, сниженный интеллект) объективного осмотра (лунообразное лицо, подкожные кальцификаты в области больших пальцев обеих кистей) и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (повышение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии, гиперфосфатемии, снижения уровня витамина D, а также повышение уровня ТТГ и кальцитонина), у мальчика заподозрен псевдогипопаратиреоз. По результатам проведенного секвенирования полного экзона в гене *GNAS* (NC 000020.11(NM 000516.7)) обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr20:58909332 58909355del, c.586-18 591del) в гетерозиготном состоянии с глубиной покрытия 62х, захватывающий участок 7 интрона, акцепторный сайт сплайсинга 8 экзона и участок 8 экзона и приводящий к делеции 24 нуклеотидов. При обследовании мамы обнаружен аналогичный генетический вариант. При проведении генетического исследования у отца данной мутации не выявлено (рис. 2).

Пациент 2. Девочка от неродственных родителей; беременности, протекавшей на фоне анемии, гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности 2А степени, многоводия. Роды вторые, экстренное кесарево

сечение на 31 неделе в связи с гипоксией плода. При рождении масса тела 1560 г (SDS 0,16), длина тела 38 см (SDS -1,16). Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности, применялось введение сурфактанта, искусственная вентиляция легких, СИПАП-терапия. Зондовое питание не усваивала, отмечались церебральные расстройства, мышечная гипотония. Пациентка наблюдается офтальмологом с диагнозом: ретинопатия недоношенных, неврологом: задержка психомоторного и речевого развития, сурдологом с диагнозом: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 степени. С раннего возраста ежегодно переносит ОРЗ с пневмонией.

К эндокринологу по месту жительства впервые обратились в возрасте 1 года 1 месяца с жалобами на избыточный набор массы тела (вес 14 кг). Установлен диагноз: «Субклинический гипотиреоз» (ТТГ — 13,6 мкМЕ/мл; свТ4 — 1,7 нг/мл), инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут. В последующем регулярно не наблюдалась.

В возрасте 5,5 года обратились к детскому эндокринологу повторно с жалобами на прогрессирующий набор массы тела с раннего возраста на фоне хороших темпов роста. Объективно: вес: 43 кг (SDS IMT + 4,94), рост: 115 см (SDS роста +0,99). При осмотре обращало на себя внимание наличие подкожных кальцинатов на внутренней поверхности правого плеча. Учитывая наличие раннего морбидного ожирения, наличие подкожных кальцинатов, заподозрена синдромальная патология, девочка направлена на консультацию к врачу — генетику, даны рекомендации по модификации образа жизни и динамическому наблюдению, а также рекомендовано дообследование в специализированном эндокринологическом стационаре. Проведено кариотипирование — кариотип 46 XX, нормальный женский.

Таблица 1. Результаты обследований

Table 1. Test results

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	5,8	4–6
Гемоглобин, г/л	123	110–140
Кальций общий, ммоль/л	2,49	2,25–2,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	1,84	1,45–1,78
АЛТ, Ед/л	108,2	7–35
АСТ, Ед/л	99	15–60
Холестерин общий, ммоль/л	4,22	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	5,07	0,1–1,7
ЛПНП, ммоль/л	2,886	1,1–3
ЛПВП, ммоль/л	0,641	0,9–2,6
Инсулин, мкЕ/мл	56,64	2,6–24,9
ТТГ, мМЕ/л	9,062	0,64–5,76
свТ4, пмоль/л	10,53	11,5–20,4
ПТГ, пг/мл	75,68	15–65
ИФР-1, нг/мл	138,8	11–233
Кальцитонин, пг/мл	87,4	0–14,3
25ОН Витамин D, нг/мл	6,64	30–100
УЗИ ОБП	Гепатомегалия, жировая дистрофия печени	
УЗИ ЩЖ	Признаков структурной патологии не выявлено. Общий объем — 2,0 см ³	
УЗИ почек	Признаки мелких гиперэхогенных включений паренхимы почек: микрокисты, микрокальцинаты	
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	На р-грамме кистей — «костный возраст» = 2 г 6 мес (формирование трехгранных костей, эпифизы фаланг пальцев и пястных костей относительно мелких размеров), умеренная вогнутость метафизарных пластин локтевых костей без разволокнения структуры симметрично с обеих сторон, оссификаты в мягких тканях 1-х пальцев. По TW-20 костный возраст соответствует 2,4 года	

Примечания: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста — 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПТГ — паратгормон.

Notes: IGF-1 — insulin-like growth factor-1; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TSH — thyroid-stimulating hormone; FT4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein; PTH — parathormone.

В ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обследована в возрасте 6 лет 3 месяцев с жалобами на избыточную массу тела.

Объективно: морбидное ожирение (рост: 118,9 см, SDS роста: 0,73. Вес: 47,0 кг, SDS ИМТ: 4,64), выявлены фенотипические особенности: лунообразное лицо, брахидактилия, подкожные кальцинаты (на внутренней стороне правого плеча пальпируется плотное подкожное образование с элементами тромбофлебита, мелкие подкожные образования на внутренней стороне правого предплечья, на наружной поверхности левого бедра в нижней трети 2 внутрикожных плотных образования), ожирение, акантоз шейных складок, подмышечных впадин, фолликулярный кератоз плеч, задержка пси-

хоречевого развития (рис. 3). При аускультации легких отмечалось жесткое дыхание, свистящие хрипы в верхних и нижних отделах, усиливающиеся на форсированном выдохе ниже угла лопатки с обеих сторон. При поступлении получала терапию левотироксином натрия 37,5 мкг/сут.

По результатам лабораторных исследований у девочки выявлено повышение уровня ПТГ, гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышение уровня ТТГ на фоне заместительной терапии (табл. 2). В связи с выявленной гипокальциемией в отделении пациентке инициирована терапия препаратами активной формы витамина D 1,25 мкг/сут и препаратами кальция 1500 МЕ/сут. Проведена коррекция терапии левотироксином натрия,

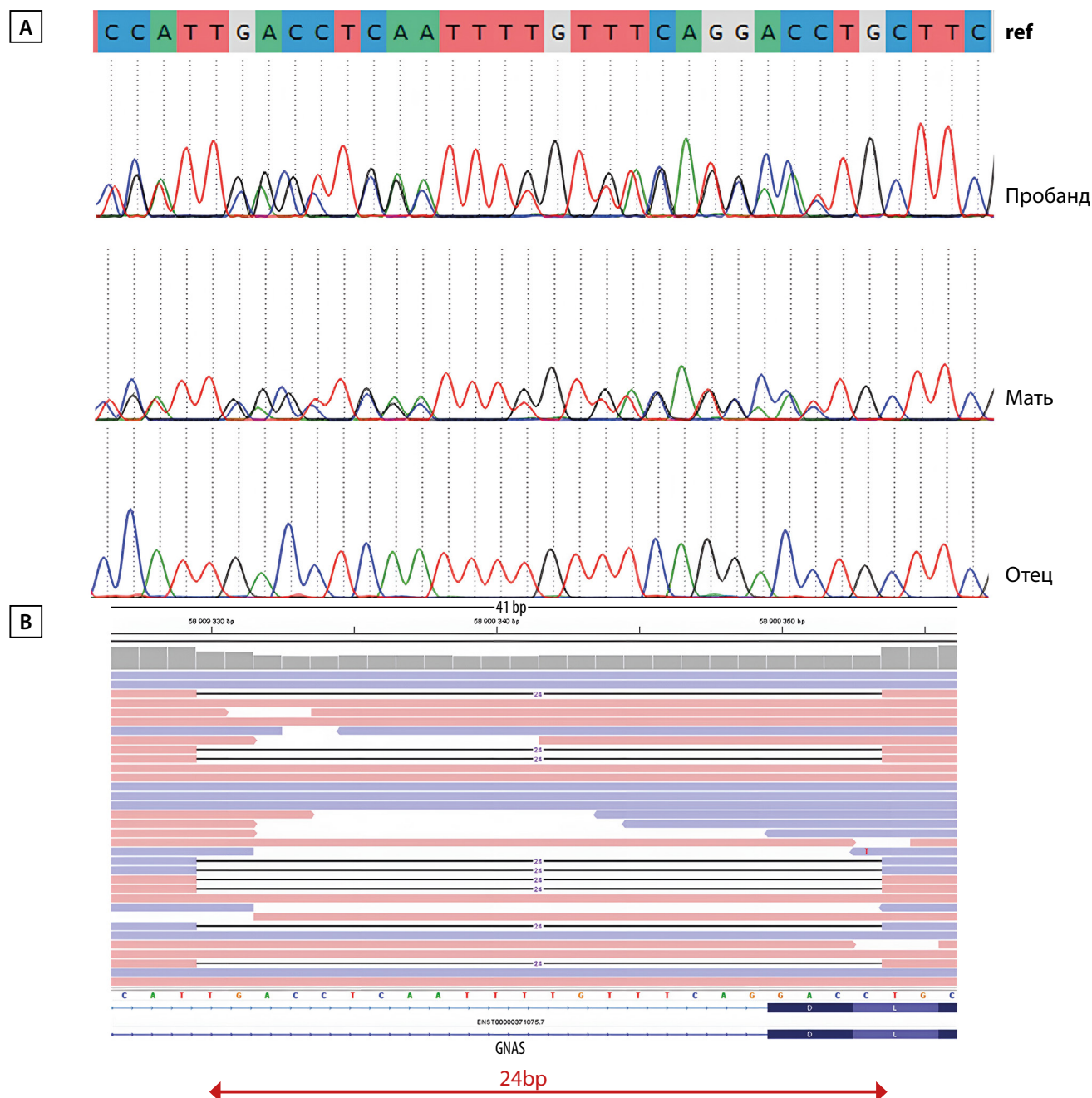


Рисунок 2. Вариант NM_000516.7(GNAS):c.586-18_591del: А. Электрофореграммы пробанда и родителей. Б. Изображение делеции в графическом браузере IGV [27].

Figure 2. Variant NM_000516.7(GNAS):c.586-18_591del A. Electrophoregrams of the proband and his parents. B. IGV (graphical browser) plot of the deletion [28].

доза увеличена до 50 мкг/сут. На фоне терапии удалось достичь компенсации гипокальциемии, гипотиреоза.

Учитывая данные анамнеза, отягощенный наследственный анамнез (клинически у мамы имеется низкий рост, ожирение, подкожные кальцинаты, сниженный интеллект), объективного осмотра и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, у девочки заподозрен псевдогипопаратиреоз. Проведено генетическое исследование (полное секвенирование экзона), по результатам которого выявлен вариант делеции одного нуклеотида NM_000516.7(GNAS):c.201del p.Phe68LeufsTer32, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона (рис. 4). При обследовании мамы обнару-

жен аналогичный генетический вариант. Генетическое исследование биологического материала отца не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний срок возникновения и прогрессирующий характер является одной из особенных черт ожирения при ПГП 1а, что объясняется повреждением центрального пути контроля аппетита и пищевого поведения. Резко сниженный расход энергии покоя (РЭП, основной обмен), характерный для ПГП 1а типа, обуславливает тенденцию к набору массы тела даже при отсутствии избыточной калорийности питания и гиперфагии, что подтверждено



Рисунок 3. Фенотипические особенности у девочки с ПГП 1а: А. Брахидактилия (рентгенография кистей с лучезапястными суставами). В. Подкожные кальцинаты. С. Лунообразное лицо, морбидное ожирение.

Figure 3: Phenotypic features in a girl with PHP 1a: A. Brachydactyly (wrist hand radiograph). B. Subcutaneous calcinates. C. Moon-shaped face, morbid obesity.

в исследованиях на мышах, нокаутированных по *MC4R* и 1 экзону *GNAS* материнской аллели, где в обеих группах отмечалось снижение РЭП, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам [29].

В исследовании Mendes de Oliveira и соавт. проведено секвенирование экзона 2548 детям с тяжелым ожирением. У 22 пациентов выявлены различные изменения в гене *GNAS*: 16 миссенс-мутаций, 2 нонсенс-мутации и 1 мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания. При этом у 16 детей было изучено влияние вариантов *GNAS* на передачу сигналов с рецептора меланокортина 4 типа (*MC4R*), связанного с $G\alpha_s$ и имеющего критическое значение для регуляции аппетита и веса, и как следствие, регуляции энергетического гомеостаза (варианты в гене *MC4R*, приводящие к потере функции белка, являются наиболее частой причиной моногенной формы ожирения). Так, в 14 из 16 случа-

ев были выявлены нарушения взаимодействия между $G\alpha_s$ и *MC4R*, *MC4R*-опосредованного накопления цАМФ, или же *MC4R*-независимого накопления цАМФ, или же все данные факторы вместе взяты. $G\alpha_s$ запускает один из двух путей проведения сигнала от меланокортиновых рецепторов *MC2R* и *MC4R*, обеспечивая в первом случае эффекты АКТГ, а во втором способствуя регуляции основного обмена. Все это объясняет механизм развития ожирения при ПГП 1А, которое опосредовано резистентностью данных рецепторов [30].

Гиперкальцитонинемия описана у пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 1А и 1В [31]. Кальцитонин — это полипептидный гормон, секретируемый С-клетками щитовидной железы, который состоит из 32 аминокислот [32]. Сывороточный кальцитонин считается специфическим маркером медуллярного рака щитовидной железы. Вместе с тем, к повышению

Таблица 2. Результаты обследований

Table 2. Test results

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	5,6	4–6
Гемоглобин, г/л	140	110–140
Кальций общий, ммоль/л	2,03	2,25–2,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	2,05	1,45–1,78
АЛТ, Ед/л	17	7–35
АСТ, Ед/л	22	15–60
Холестерин общий, ммоль/л	2,38	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,72	0,1–1,7
ЛПНП, ммоль/л	1,473	1,1–3
ЛПВП, ммоль/л	0,607	0,9–2,6
Инсулин, мкЕ/мл	13,46	2,6–24,9
ТТГ, мМЕ/л	8,108	0,64–5,76
свТ4, пмоль/л	13,19	11,5–20,4
ПТГ, пг/мл	498,8	15–65
ИФР1, нг/мл	98,44	11–233
Кальцитонин, пг/мл	19,3	0–9,8
УЗИ ЩЖ	Гипоплазия, фокальное изменение в правой доле (зона диаметром до 0,4 см, анэхогенная, аваскулярная, с четкими контурами). Общий объем — 1,9 см³	
УЗИ почек	Патологических изменений не выявлено	
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	На р-грамме кистей — «костный возраст» = 9–9,5 года (формирование гороховидных костей). Элементы околосуставного гипертрофического остеопороза с остеодистрофическими кистовидными очагами разрежения плотности в дисплазичных основных и ногтевых фалангах 1-х пп с обеих сторон (скорее всего, гиперпаратиреоидного генеза). Брахиметакарпическая деформация диафизов 3-х, 4-х и 5-х пястных костей (генетический фактор). Микрокальцификаты в проекции мягких тканей по внутреннему ребру левого предплечья	
УЗИ ОБП	гепатомегалия; перегиб желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы	

Примечания: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста — 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПТГ — паратгормон.

Notes: IGF-1 — insulin-like growth factor-1; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TSH — thyroid-stimulating hormone; FT4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein; PTH — parathormone.

уровня кальцитонина в сыворотке крови могут приводить гиперкальциемия, гипергастринемия [33, 34], почечная недостаточность [35, 36], папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы [37, 38], хронический аутоиммунный тиреоидит [39, 40], длительное лечение омепразолом (более 2–4 месяцев) [41], бета-блокаторами, глюкокортикоидами [42]. Также синтез и/или секреция кальцитонина зависят от пола, возраста и физической активности [33; 41]. Так, физическая активность может вызывать незначительное повышение уровня кальцитонина, а у женщин наблюдаются более низкие

базальные уровни кальцитонина (<5 пг/мл) по сравнению с мужчинами (<8,5 пг/мл); у пожилых людей уровень ниже, чем у молодых людей [43]. Доказательства риска медуллярной карциномы щитовидной железы или гиперплазии С-клеток у пациентов с ПГП и гиперкальцитонинемией отсутствуют [21, 44]. В работе Virginie Vlaeminck-Guillem et al. уровни кальцитонина исследованы у шести пациентов с ПГП 1А типа из трех неродственных семей и четырех пациентов с псевдопсевдогиперпаратиреозом для определения частоты и изучения механизма дисфункции С-клеток при

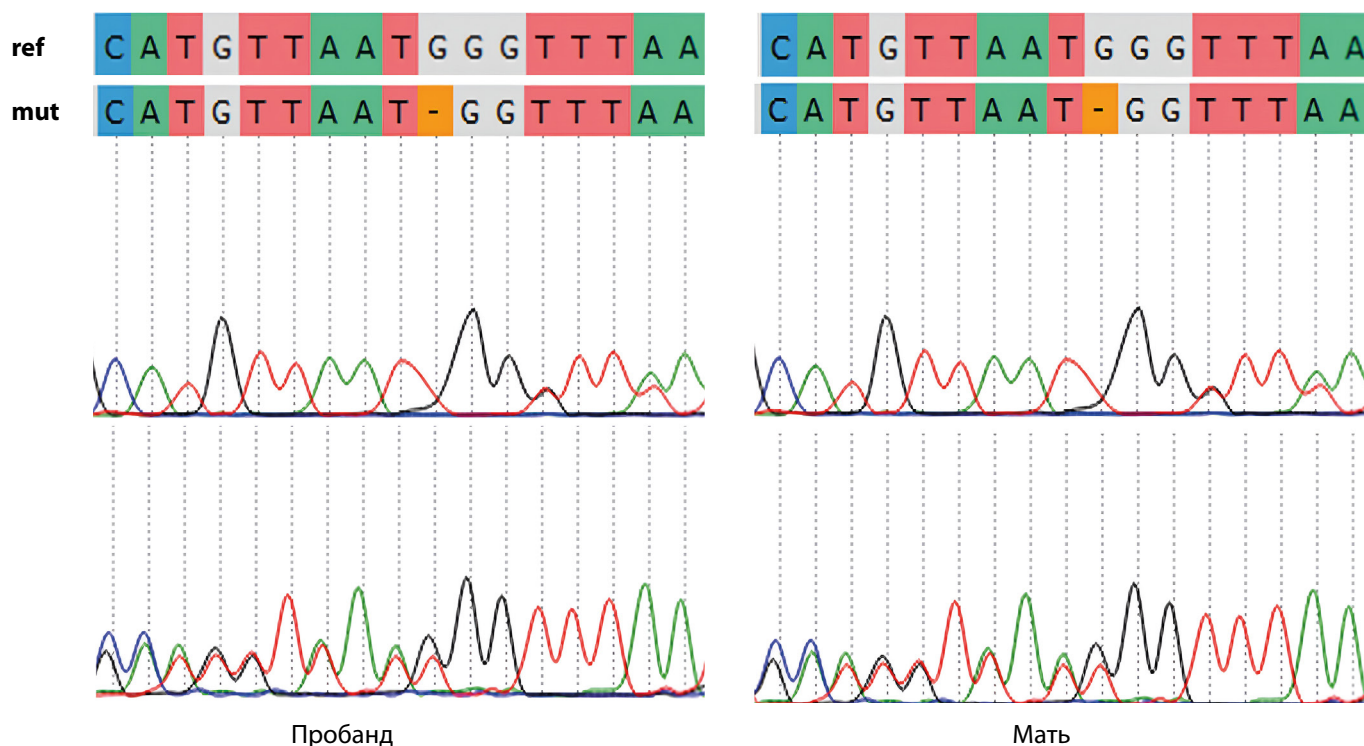


Рисунок 4. Вариант NM_000516.7(GNAS):c.201del, (p.Phe68LeufsTer32), выявленный у пробанда и матери.

Figure 4: Variant NM_000516.7(GNAS):c.201del, (p.Phe68LeufsTer32) identified in the proband and her mother.

ПГП. Контрольная группа включала 5 здоровых людей, 1 пациента с ПГП 1В и 3 пациентов с гипопаратиреозом (у 1 пациента наблюдался идиопатический гипопаратиреоз, у двоих он являлся компонентом аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа). Перед проведением исследования всем пациентам был исключен медуллярный рак щитовидной железы и возможное метастазирование, проведено генетическое исследование на наличие мутации зародышевой линии протоонкогена *RET*, исключена почечная недостаточность как причина развития гиперкальцитонинемии. У пациентов с ПГП 1А типа средний базальный уровень кальцитонина был выше, чем в контрольной группе ($95,3 \pm 112,7$ против $3,7 \pm 2,4$ пг/мл; $P=0,005$; $n<10$). Провокационные пробы по введению пентагастрина приводили к повышению уровня кальцитонина, указывая на адекватную реакцию С-клеток щитовидной железы. С другой стороны, инъекции кальцитонина не приводили к повышению уровня цАМФ у пациентов с ПГП 1А, в отличие от здоровых людей. Однако в литературе описан клинический случай папиллярного рака щитовидной железы в сочетании с гиперплазией С-клеток у мужчины 43 лет с ПГП 1В и гиперкальцитонинемией [45].

В Российской Федерации отсутствуют нормативы для уровня кальцитонина в плазме крови для детей младше 14 лет. При интерпретации результатов лабораторных исследований наших пациентов нами были использованы референсные значения лаборатории клиники Майо (Mayo clinic USA) <https://www.mayocliniclabs.com/>

Кальцитонин активирует рецепторы, которые относятся к группе связанных с G-белком. С рецептором кальцитонина связано несколько путей сигнальной трансдукции, основной из которых приводит к повышению регуляции протеинкиназы А посредством активации аденилатциклазного пути [46]. Пептид, связанный

с геном кальцитонина (Calcitonin gene-related peptide - CGRP), представляет собой нейропептид, широко распространенный в организме человека. В организме человека CGRP представлен в виде двух основных изоформ: α -CGRP и β -CGRP, которые образуются в результате тканеспецифичного альтернативного сплайсинга генов *CACLI* и *CACLI* [47]. Известно, что α -CGRP преобладает в центральной и периферической нервной системе, а β -CGRP — в энтеральной сенсорной системе [48].

Антагонисты CGRP, первоначально признанные в качестве ноцицептивных медиаторов, в настоящее время используются для лечения мигрени [49]. Кроме того, он выступает регулятором многочисленных биологических процессов. CGRP играет важную роль в дилатации сосудов, воспалении, перистальтике кишечника и апоптозе.

CGRP подавляет аппетит, участвует в температурном гомеостазе, увеличивает частоту сердечных сокращений, способствует секреции желудочного сока и играет роль в паракринном высвобождении гормонов гипофиза. CGRP высвобождается в поджелудочной железе, что приводит к снижению высвобождения инсулина и повышению уровня глюкозы в крови [50], а также к инсулинорезистентности в мышцах. Использование капсаицина для разрушения чувствительных нервов, содержащих CGRP, приводит к нарушению толерантности к глюкозе [51].

Одним из возможных механизмов гиперкальцитонинемии считается снижение вырабатываемого кальцитриола в результате уменьшения синтеза почечной 1α -гидроксилазы, обусловленного резистентностью к ПТГ. Помимо участия в метаболизме витамина D, кальцитонин ингибирует всасывание фосфора в почечных канальцах, а развитие резистентности к кальцитонину может быть причиной гиперфосфатемии, которая обычно наблюдается при ПГП 1А типа. Поскольку кальцитонин известен как нейромедиатор, резистентность к нему

может способствовать развитию легкой или умеренной умственной отсталости, являющейся также одним из клинических проявлений ПГП 1А типа [52].

На мышинной модели наследственной остеодистрофии Олбрайта показано значительное снижение экспрессии мРНК рецептора кальцитонина в образцах большеберцовой кости, а также в культурах стромальных клеток костного мозга мышей *Gnas E1+/-m*, так и у мышей *Gnas E1+/-p*; однако только в линии *Gnas E1+/-m* наблюдалась нарушенная активность рецептора кальцитонина в линии остеокластов. Остеокласты *Gnas E1+/-m* также демонстрировали значительно повышенную экспрессию *Sphk1* по сравнению с культурами WT. Вполне вероятно, что наблюдаемые различия в активности костеобразования между мышами *Gnas E1+/-m* и *Gnas E1+/-p* обусловлены изменениями в передаче сигналов сфингозин-1-фосфата по линии остеокластов из-за резистентности к кальцитонину [53]. Таким образом, учитывая сложность диагностики и оценки резистентности различных гормонов при ПГП 1А, требуется более широкий и всесторонний полногеномный анализ.

Развитие резистентности к кальцитонину в плазме крови приводит к нарушению функции кальцитониноподобного пептида и может являться одним из диагностических критериев для постановки диагноза «псевдогипопаратиреоз». Дисфункция кальцитониноподобного пептида и, как следствие, нарушение анорексигенного эффекта может являться еще одной причиной полифагии и развития ожирения у пациентов с псевдогипопаратиреозом.

До настоящего времени псевдогипопаратиреоз классифицировали на несколько типов в зависимости от типа наследования определенных мутаций, а также клинической картины.

Так, псевдогипопаратиреоз 1А типа, обусловленный инактивирующими мутациями в гене *GNAS*, затрагивающими материнские экзоны гена, характеризуется мультигормональной резистентностью вследствие снижения активности субъединицы *Gas* и фенотипом наследственной остеодистрофии Олбрайта.

Псевдогипопаратиреоз 1С типа клинически аналогичен псевдогипопаратиреозу 1А типа, однако при ПГПТ 1С отмечается нормальная активность субъединицы *Gas* в эритроцитах [54].

При мутациях в гене *GNAS*, затрагивающих отцовские экзоны, развивается фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта, но без развития гормональной резистентности. Данное состояние обозначено термином псевдопсевдогипопаратиреоз [12, 13].

При псевдогипопаратиреозе 1В типа у пациентов отсутствует фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта и умственная отсталость. Патогенез псевдогипопаратиреоза типа 1В (ПГП — 1В) связан с потерей метилирования в области экзона А/В *GNAS*, что сочетается с эпигенетическими дефектами в других дифференциально метилированных областях *GNAS* в большинстве спорадических случаев. Унаследованные по материнской линии делеции в *STX16* или *NESP55* были выявлены при семейном ПГП — 1В [55].

Существующая классификация ПГП активно используется до настоящего времени, однако не позволяет достоверно различать ПГП и другие состояния, связан-

ные с нарушением сигнального пути ПТГ/ПТГрП (акродизостоз, прогрессирующая костная гетероплазия и др.), так как не учитывается молекулярный дефект в качестве критерия.

В 2016 г. европейской ассоциацией EuroPHP (Euro-Pseudohypoparathyroidism network) была предложена новая классификация заболевания, включающая в себя все заболевания, связанные с инактивацией сигнального пути ПТГ/ПТГрП (inactivating PTH/PTHrP signalling disorder сокращенно IPPSD). Группой авторов были выделены основные критерии — ключевые клинические признаки ПГП: резистентность к ПТГ, подкожные кальцинаты и наличие брахидактилии. Чтобы установить диагноз в совокупности с одним или несколькими основными критериями, учитывают малые признаки, такие как: другие гормональные резистентности, задержка психо-речевого и моторного развития, ожирение или избыточная масса тела, лунообразное лицо, задержка внутриутробного развития. В последующем каждому гену, генетические варианты в котором приводят к нарушению сигнального пути ПТГ/ПТГрП, был присвоен номер, что позволило разделить пациентов на определенные генетические группы [19].

Согласно новой классификации, у наших пациентов диагностирован IPPSD2, развившийся в результате инактивирующей мутации в гене *GNAS*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заподозрить диагноз ПГП 1А можно на основании фенотипических особенностей и сочетания клинических проявлений, однако окончательная верификация диагноза требует молекулярно-генетического исследования.

Исследование гена *GNAS* у детей с морбидным ожирением, развивающимся в раннем возрасте, может способствовать своевременной диагностике заболевания, выбору корректной тактики ведения пациентов и улучшению клинических результатов.

В настоящее время не существует специфической терапии для лечения ожирения при псевдогипопаратиреозе. Пациенты требуют постоянного наблюдения и регулярного контроля эффективности терапии. Ранняя диагностика позволит выявлять и контролировать гормонорезистентность, распознавать гипокальциемию как причину судорог у детей раннего возраста. Точная диагностика необходима не только для выбора корректной тактики ведения пациента, но и для информирования пациентов относительно возможных клинических проявлений заболевания, а также рисков наследования заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гранта: 075-15-2022-310).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Копытина Д.А., Васюкова О.В., Окороков П.Л. — клиническое обследование пациентов, поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Салахов Р.Р., Попов С.В. —

проведение генетического исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, редактирование текста; Копытина Е.В. — анализ литературы, редактирование текста; Нагаева Е.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. — идея и дизайн исследования, редактирование текста, финальная редакция статьи.

Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и 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. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric Obesity: Complications and Current Day Management. *Life*. 2023;13(7):1591. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071591>
- Saeed S, Arslan M, Froguel P. Genetics of Obesity in Consanguineous Populations: Toward Precision Medicine and the Discovery of Novel Obesity Genes. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):474-484. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22064>
- Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016;375(3):240-6. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512693>
- Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes. Rev*. 2017;18:603-634. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12531>
- Abbas A, Hammad AS, Al-Shafai M. The role of genetic and epigenetic GNAS alterations in the development of early-onset obesity. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2023;793:108487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrev.2023.108487>
- Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10(1):29-33. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.10.29>
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):904-11. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12948>
- Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1541-1552. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab060>
- Romanet P, Galluso J, Kamenicky P, Hage M, Theodoropoulou M, et al. Somatotroph Tumors and the Epigenetic Status of the GNAS Locus. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(14):7570. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22147570>
- Mantovani G, Linglart A, Garin I, Silve C, Elli FM, de Nancrales GP. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(6). doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.211>
- Маказан Н.В. Роль нарушений пострецепторного сигналинга в развитии мультигормональной резистентности и автономной гиперфункции эндокринных желез у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М.; 2017, 14 с. [Makazan N.V. Rol' narušenij postreceptornogo signalinga v razvitii mul'tigormonal'noj rezistentnosti i avtonomnoj giperfunkcii endokrinnyh zhelez u detej: Avtoref. dis. kand. med. nauk. — М.; 2017, 14 s. (In Russ.)]
- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism — an example of "Seabright-Bantam syndrome". *Endocrinology*. 1942;30:922-932
- Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1952;65:337-350
- Eyre WG, Reed WB. Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. *Archives of Dermatology*. 1971;104:634-642. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1971.04000240058008>
- Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10(1):29-33. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.10.29>
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of hypo- and pseudohypoparathyroidism in Denmark. *Bone*. 2012;50:s171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.536>
- Дзеранова Л.К., Маказан Н.В., Е.А. Пигарова, Тюлякова А.Н., Артемова Е.В., и др. Множественная гормональная резистентность и метаболические нарушения при псевдогипопаратиреозе // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — № 2 — С. 51-55. [Dzeranova LK, Makazan NV, Pigarova EA, Tiuliakova AN, Artemova EV, et al. Multiple hormonal resistance and metabolic disorders in pseudogypoparatioidis. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):51-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET20182>
- Sakamoto A. Tissue-specific imprinting of the G protein Gs is associated with tissue-specific differences in histone methylation. *Hum Mol Genet*. 2004;13(8):819-828. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh098>
- Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):P1-P17. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0107>
- Mantovani G, Linglart A, Garin I, Silve C, et al. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(6). doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.211>
- Yavropoulou MP, Chronopoulos E, Trovas G, Avramidis E, et al. Hypercalcitoninaemia in pseudohypo-parathyroidism type 1A and type 1B. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019:18-0125. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0125>
- Shoemaker AH, Jüppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):33-38;.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14: 476-500
- Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, et al. The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3657-3668. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4310>
- Garin I, Elli FM, Linglart A, Silve C, de Sanctis L, et al. Novel microdeletions affecting the GNAS locus in pseudohypoparathyroidism: characterization of the underlying mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E681-7. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3098>
- Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1541-1552. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab060>
- 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):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Kononov FA, Maslennikov AB, et al. Rukovodstvo po interpretacii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redakciya 2018, versiya 2). *Medicinskaya genetika*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Wenger AM, Zehir A, Mesirov JP. Variant Review with the Integrative Genomics Viewer. *Cancer Res*. 2017;77(21):e31-e34. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0337>

30. Chen M, Gavrilova O, Liu J, et al. Alternative Gnas gene products have opposite effects on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(20):7386-7391
31. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, et al. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1581-1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103329>
32. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476-500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
33. Borges MF, Abelin N, Toledo SPA. Calcitonina: fisiologia e deficiência. *Arq Brasil Endocrinol Metab*. 1996;40:67-82
34. Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. pp. 1717-62
35. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:377-411
36. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, et al. Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Europ J Endocrinol*. 1995;132:75-81
37. Lissak B, Baudin E, Cohen R, Barbot N, Meyrier A, Niccoli P, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsivity of mature calcitonin. *Thyroid*. 1998;8:265-8
38. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:425-7
39. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura CT, Ezabella MC, Abelin NM, Nicolau W, et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia by an affinity-purified anti-human calcitonin antiserum. *Cancer*. 1993;72:1356-63
40. Toledo SPA, Santos MA, Toledo RA, Lourenço DM, Jr Impact of RET protooncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics*. 2006;61:59-70
41. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:515-9
42. Viégas TMR. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001. Comparação dos testes de estímulo da secreção de calcitonina (omeprazol versus cálcio) no diagnóstico e seguimento de pacientes com carcinoma medular de tireóide
43. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):699-706
44. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):699-706. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000700015>
45. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476-500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
46. Ferrari D, Pandozzi C, Filice A, et al. C-Cell Hyperplasia and Cystic Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with Type 1B Pseudohypoparathyroidism and Hypercalcitoninemia: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023;12(24):7525. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12247525>
47. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007
48. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2017. — Т. 117. — №1-2. — С. 28-42 [Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R., Lebedeva E.R., Azimova Yu.E., et al. Diagnostika i lechenie migreni: rekomendacii rossijskih ekspertov. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2017;117(1-2):28-42 (In Russ.)]
49. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(1):3-17. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14075>
50. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, Iversen H, Sperling B, Olesen J. Cgrp May Play A Causative Role in Migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>
51. BRETHERTON-WATT D, GHATEI MA, JAMAL H, GILBEY SG, JONES PM, BLOOM SR. The Physiology of Calcitonin Gene—Related Peptide in the Islet Compared with That of Islet Amyloid Polypeptide (Amylin). *Ann N Y Acad Sci*. 1992. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb22777.x>
52. Gram DX, Hansen AJ, Wilken M, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):963-969. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02046>
53. Vlaeminck-Guillem V, D'Herbomez M, Pigny P, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7690>
54. McMullan P, Maye P, Yang Q, Rowe DW, Germain-Lee EL. Parental Origin of Gsa Inactivation Differentially Affects Bone Remodeling in a Mouse Model of Albright Hereditary Osteodystrophy. *JBM R Plus*. 2021;6(1):e10570. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10570>
55. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, Grotzinger J, Aydin C, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsalpha-receptor interaction. *Human Mutation*. 2011;32:653-660. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21489>
56. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Jüppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet*. 2005;76:804-814

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN-код: 3602-7270; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; eLibrary SPIN-код: 6432-3934; e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru

Салахов Рамиль Ринатович, к.м.н. [Ramil R. Salakhov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-9555>; ResearcherID: AAG-3914-2020; Scopus AuthorID: 55821948700; AuthorID: 630315; e-mail: salakhov.ramil@endocrincentr.ru

Окорок Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Копытина Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kopytina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4999-7327>; eLibrary SPIN-код: 6166-6815; e-mail: helen_bob@mail.ru

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н. [Rita I. Khusainova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; Researcher ID: E-6061-2014; Scopus Author ID: 6602798130; eLibrary SPIN-код: 4091-9326; e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN-код: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Попов Сергей Владимирович [Sergey V. Popov]; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Копытина Д.А., Васюкова О.В., Салахов Р.Р., Окороков П.Л., Копытина Е.В., Нагаева Е.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р., Попов С.В., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. Идентификация новых патогенных вариантов в гене GNAS у детей с морбидным ожирением и псевдогипопаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 412-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kopytina DA, Vasyukova OV, Salakhov RR, Okorokov PL, Kopytina EV, Nagaeva EV, Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Popov SV, Bezlepkina OB, Mokrysheva NG. Identification of novel pathogenic variants in the GNAS gene in children with morbid obesity and pseudohypoparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):412-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>