

ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО СОЧЕТАННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЕВОЙ И НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ЯДЕРНОЙ СЕМЬЕ



© М.Ю. Юкина*, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, Л.С. Урусова, Д.Г. Бельцевич, С.А. Бурякина, Н.В. Тарбаева, Т.В. Солдатова, Г.С. Колесникова, Л.В. Никанкина, М.А. Даурова, А.П. Мякота, А.Д. Молчанов, И.Р. Миннихметов, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Гипогликемический синдром (ГГС) — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующийся введением глюкозы. Одним из наиболее актуальных методов на современном этапе для диагностики наследственных причин ГГС является полноэкзомное секвенирование. Представлено описание двух случаев в одной семье (матери и дочери), когда при помощи полноэкзомного секвенирования с исследованием генов, ответственных за ГГС, стало возможным установление точного диагноза сочетанной наследственной патологии (синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1) и моногенного сахарного диабета взрослого типа у молодых (MODY12)) и определение четкой тактики ведения пациентов.

Данный семейный случай подчеркивает важность проведения расширенного генетического обследования для точной диагностики заболевания; подтверждает необходимость секвенирования гена *MEN1* у молодых пациентов из группы риска, даже если первичный гиперпаратиреоз у них еще не манифестировал; в очередной раз демонстрирует вариабельность фенотипической пенетрантности наследственных заболеваний (в частности МЭН1 и MODY12); напоминает о целесообразности рассмотрения вопроса о применении метода экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим тестированием с целью предупреждения передачи потомству наследственных заболеваний; подчеркивает сложности визуализирующей диагностики нейроэндокринных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полноэкзомное секвенирование; врожденный гиперинсулинизм; синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; *MEN1*; сахарный диабет взрослого типа у молодых; *MODY12*.

WHOLE EXOME SEQUENCING IN THE DIAGNOSIS OF HYPOGLYCEMIC SYNDROME CAUSED BY COMBINED HEREDITARY ENDOCRINE TUMOR AND NON-TUMOR PATHOLOGY IN THE NUCLEAR FAMILY

© Marina Yu. Yukina*, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina A. Troshina, Liliya S. Urusova, Dmitriy G. Beltsevich, Svetlana A. Buryakina, Natalya V. Tarbaeva, Tatyana V. Soldatova, Galina S. Kolesnikova, Larisa V. Nikankina, Marina A. Daurova, Anastasiya P. Mjakota, Artem D. Molchanov, Ildar R. Minniakhmetov, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoglycemic syndrome (HGS) is a symptom complex that develops due to an imbalance in the blood glucose maintenance system with the development of hypoglycemia and is stopped by the administration of glucose. One of the most relevant methods at the present stage for the diagnosis of hereditary causes of HGS is whole exome sequencing. The description of two cases in the same family (mother and daughter) is presented, when using whole exome sequencing with the study of genes responsible for HGS, it became possible to establish an accurate diagnosis of a combined hereditary pathology (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1) and maturity-onset diabetes of the young 12 (MODY12)) and to determine a clear management strategy for patients.

The presented family case highlights the importance of an extended genetic examination for an accurate diagnosis of the disease; confirms the need for *MEN1* gene sequencing in young patients of the risk group, even if primary hyperparathyroidism has not yet manifested in them; once again demonstrates the variability of phenotypic penetrance of hereditary diseases (in particular MEN1 and MODY12); It recalls the expediency of considering the use of in vitro fertilization with preimplantation genetic testing in order to prevent the transmission of hereditary diseases to offspring; highlights the complexities of imaging diagnostics of neuroendocrine tumors.

KEYWORDS: whole exome sequencing; congenital hyperinsulinism; multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; *MEN1*; maturity-onset diabetes of the young 12; *MODY12*.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипогликемический синдром (ГГС) — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующийся введением глюкозы [1]. Причиной ГГС могут быть инсулинпродуцирующая опухоль, инсулиновый аутоиммунный синдром, неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия, искусственная гипогликемия, надпочечниковая недостаточность, опухоли, продуцирующие инсулиноподобный фактор роста 2, в том числе наследственно обусловленная патология [1]. Наследственные причины ГГС включают в себя различные опухолевые и неопухолевые заболевания, своевременное выявление которых имеет крайне важное значение для адекватного лечения пациента и улучшения конечного прогноза. Однако клинические проявления могут значительно варьировать, не всегда манифестировать или манифестировать в более поздние сроки, в связи с чем нередко установить диагноз бывает крайне затруднительно. Заподозрить наследственно обусловленную патологию можно на основании выявления синдромальных компонентов в молодом возрасте, при отягощенном семейном анамнезе и множественном поражении органов [2]. Но основным доказательством, подтверждающим диагноз, является генетическое обследование [3, 4].

В настоящее время применяется ряд генетических методов, отличающихся технологией и стоимостью выполнения. Одним из наиболее актуальных методов на современном этапе является полногеномное секвенирование (Whole exome sequencing, WES) с использованием технологии NGS (Next-generation sequencing). Технология NGS — способ определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания их первичной структуры. Методы секвенирования нового поколения позволяют «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. NGS осуществляется с помощью повторяющихся циклов удлинения цепи, индуцированного полимеразой, или многократного лигирования олигонуклеотидов. В ходе NGS могут генерироваться до сотен миллионов и миллиардов нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл. Все обнаруженные при NGS варианты классифицируются по патогенности. Оценка патогенности выявленных вариантов включает изучение научной литературы и баз данных. Если вариант не был описан в литературе ранее и не представлен ни в одной из баз данных или сведения о нем недостаточны, для решения о его значимости можно использовать результаты программ предсказания патогенности [5].

В данной статье представлено описание двух случаев в одной семье (матери и дочери), когда при помощи полногеномного секвенирования с исследованием генов, ответственных за ГГС, стало возможным установление точного диагноза сочетанной наследственной патологии (синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1) и врожденного гиперинсулинизма (ВГИ)) и определение четкой тактики ведения пациенток.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Л., 51 год, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» с 2017 г. Основная ее жалоба при первом поступлении — приступы сильной слабости и одышки, иногда потери сознания, которые прекращались после употребления сладкой пищи. Семейный анамнез генетических или онкологических заболеваний пациентка отрицала. Из эндокринных заболеваний наследственность отягощена по диффузному токсическому зобу у матери. Роды одни (дочь). Примечательно, что пациентка отмечала у себя вышеописанные приступы с семилетнего возраста, которые в детском периоде сопровождались судорогами. Лечение нейротропными препаратами — без эффекта. С 37 лет приступы участились, но уровень глюкозы в венозной крови после ночного голодания был в норме. В возрасте 42 лет из-за эпизода потери сознания госпитализирована в городскую больницу, где впервые зафиксировано снижение уровня глюкозы до 2,8 ммоль/л. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) поджелудочной железы, выявлены множественные кистозные и солидные образования головки, тела и хвоста. С подозрением на инсулин-продуцирующие опухоли пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова». В ходе госпитализации проводилась проба с голоданием, которая завершена через 51 час на фоне гиперинсулинемической гипогликемии: глюкоза — 2,15 ммоль/л, инсулин — 12,97 МЕ/мл, С-пептид — 2,03 нг/мл, бета-гидроксibuтират — менее 2,7 ммоль/л. Уровни хромогранина А, проинсулиноподобного фактора роста 2, глюкагоноподобного пептида 2, глюкагонозависимого инсулинотропного полипептида, ракового эмбрионального полипептида, нейронспецифической енолазы, альфафетопротейна, бета-хорионического гонадотропина человека, глюкагона, инсулиноподобного фактора роста 2 и антител к инсулину в сыворотке крови были в пределах нормы; отмечено повышение панкреатического полипептида до 477,274 пг/мл и глюкагоноподобного пептида 1 до 16,3 пмоль/л, а также снижение уровня соматостатина до 24,9 пмоль/л. Обращали на себя внимание выраженные суточные колебания гликемии вне голодания. По данным системы непрерывного мониторингирования глюкозы, в интерстициальной жидкости показатели от 3,4 до 18,3 ммоль/л. Однако никаких других критериев, указывающих на сахарный диабет, выявлено не было. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП) с контрастным усилением подтвердила наличие образований поджелудочной железы (всего шесть: четыре кистозных и два солидных размером до 36 мм — самое крупное в дистальной части хвоста) (рис. 1). По данным артериально-стимулированного забора крови (АСЗК) из печеночных вен, клинически значимого выброса инсулина выявлено не было. Проводилась скintiграфия с октреотидом: в дистальной части хвоста поджелудочной железы — два очага со сверхэкспрессией рецепторов соматостатина. От биопсии, а также от оперативного удаления опухолей поджелудочной железы пациентка отказывалась. Рекомендована коррекция питания, наблюдение онколога.

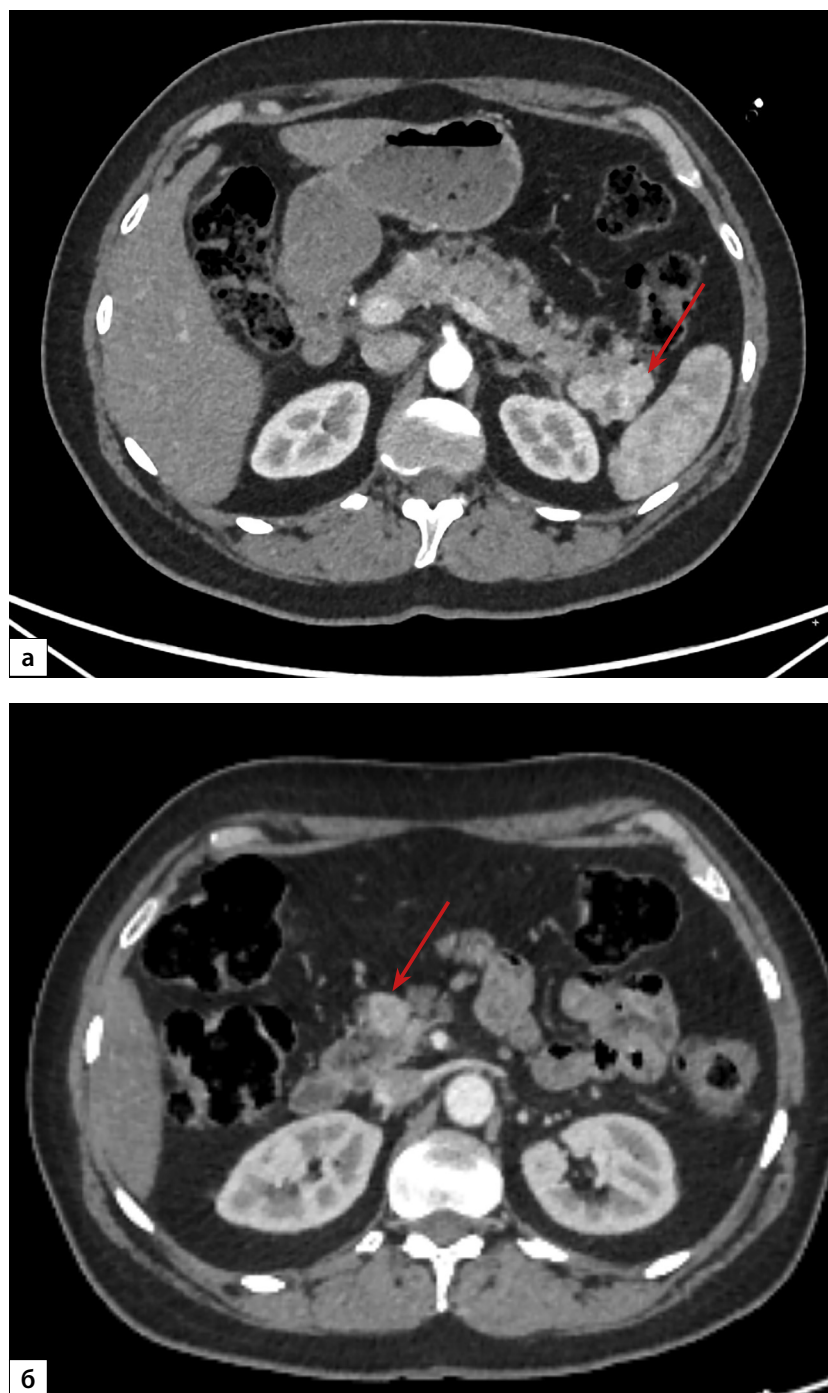


Рисунок 1. НЭО хвоста (а) и головки (б) поджелудочной железы, по данным КТ, у пациентки Л.

Кроме того, у пациентки диагностирован первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциурия, при этом кальций крови с поправкой на альбумин был в норме. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) шеи, КТ шеи и средостения с контрастным усилением, сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной КТ, выявлены аденомы верхней и нижней паращитовидных желез слева. Проведена денситометрия (бедренная и лучевая кости, поясничный отдел позвоночника), а также гастроскопия — патология не выявлена. Для коррекции гиперкальциурии назначался гидрохлортиазид (не принимала из-за выраженного снижения артериального давления). Запланирована парааденомэктомия левой верхней и нижней околощитовидных желез (ОЩЖ). Проведена МРТ головного мозга, аденомы гипофиза не выявлено. Нарушение секреции тропных гормонов исключено. Клинически

диагностирован синдром МЭН1. Для подтверждения диагноза проведено полноэкзомное секвенирование. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием набора MagPure Blood DNA Kit (Magen, Гуанчжоу, Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Количественную и качественную оценку выделенной ДНК проводили с использованием спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США) и флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, Карлсбад, США) с набором Qubit dsDNA HS Assay Kit.

Библиотеки для полноэкзомного секвенирования готовили с применением набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, Базель, Швейцария) согласно протоколу производителя. Обогащение библиотек по экзомным регионам выполняли с использованием набора KAPA HyperExome Kit (Roche, Базель, Швейцария). Секвенирование проводили

на платформе Illumina NovaSeq 6000 (Illumina, Сан-Диего, США) с использованием реагентов NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (200 циклов) в режиме парноконцевого чтения 2 × 100 п.н.

Биоинформатическую обработку данных секвенирования выполняли с использованием автоматизированного алгоритма, включавшего выравнивание ридов на референсный геном человека (GRCh38), поствыравнивающую обработку, вызов вариантов, фильтрацию по качеству и аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам генов на основе базы данных RefSeq. Оценку патогенности выявленных вариантов проводили в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) с использованием популяционных данных и вычислительных алгоритмов прогнозирования.

Клинически значимые варианты подтверждали методом секвенирования по Сэнгеру с использованием специфических праймеров на анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, Уолтем, США).

В результате проведенного секвенирования в гене *ABCC8* (NM 000352.6) обнаружена патогенная однонуклеотидная замена в экзоне 33 в гетерозиготном состоянии с.4055G > A, приводящая к аминокислотной замене p.R1352H (rs28936370; ClinVar: 9098, регистрационный номер: VCV000850884.3). Этот вариант неоднократно описывался в литературе как патогенный при сахарном диабете MODY12 (maturity-onset diabetes of the young 12; PMID: 23563683, 31604004, 31264968, 33046911) с врожденным гиперинсулинизмом (OMIM #240800). В гене *MEN1* (NM 130799.2) в экзоне 2 обнаружен гетерозиготный патогенный вариант, с.1A > G: p.M1V (rs386134250; HGMD: CM022042; ClinVar: 36525, регистрационный номер: VCV000009098.3), описанный при МЭН1 (OMIM #131100).

В 2023 г. в журнале *Genes* (Basel) представлено подробное первичное описание случая пациентки [6]. Таким образом, именно MODY12 расценен как основная причина ГТС, что подтверждалось ранее проведенным АСЗК (одинаковый выброс во всех точках), а также началом приступов в детском возрасте. После подтверждения генетического диагноза инициированы дополнительные исследования и рекомендовано обследование членов семьи первой степени родства.

В 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» при проведении КТ органов грудной полости с контрастным усилением выявлено образование в теле IX ребра слева, наиболее вероятно, бурая опухоль. Рекомендовано наблюдение. Учитывая малые размеры образований ОЩЖ, мягкое течение мочекаменной болезни, незначительное периодическое повышение кальция крови, высокий риск повторных оперативных вмешательств в связи с генетической предрасположенностью к первично-множественному поражению, рекомендовано продолжить консервативное наблюдение относительно аденом ОЩЖ, контрольное обследование 1 раз в 6 мес. Также рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -DOTA-TATE и биопсия образований поджелудочной железы. При УЗИ щитовидной железы: объем 8 мл, в правой доле — узлы 0,5 см и 0,3 см (EU-TIRADS 2). В анализе крови — тиреотропный гормон (ТТГ), кальцитонин — в норме.

23.11.2024 г. выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE: значимое накопление радиофармпрепарата (РФП) — только в поджелудочной железе, видимые очаги в поджелудочной железе — до 38 мм, без динамики; увеличены ОЩЖ до 6 мм; очаг левого легкого — 2 мм; увеличенный и неоднородный правый внутренний подвздошный лимфатический узел — 9х7 мм, без динамики. Проведена телемедицинская консультация (ТМК) с онкологом высокоспециализированного онкологического медучреждения от 03.12.24: очная консультация с решением вопроса о проведении стереотаксической лучевой терапии. ТМК с онкологом высокоспециализированного онкологического медучреждения от 09.12.24:

- биопсия образований поджелудочной железы с последующим рассмотрением вопроса о локальной терапии (07.05.25 в городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга проведена чрескожная биопсия опухоли поджелудочной железы, при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) G1);
- терапия ланреотидом (инициирована с 25.01.2025г);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE через 6 мес. от начала лечения (проведена 16.08.25 (рис. 2): значимое накопление РФП — только в поджелудочной железе (в головке с SUVmax 99,99 размерами 17х16 мм (ранее 75,56 размерами 18х15 мм) и чуть ниже с SUVmax 18,06 размерами 6 мм (ранее 39,69 размером 6 мм); на границе головка-тело SUVmax 59,68 размерами 9 мм (ранее 54,21 размеры без динамики); в теле с SUVmax 14,37 размером 8 мм 13,43 (ранее 8 мм); в хвосте: два очага с SUVmax 25,85 (ранее 27,42), с SUVmax 31,83 без четкой дифференцировки по КТ, с SUVmax 31,62 9х7 мм (ранее 24,33 без визуализации по КТ), наиболее крупный с SUVmax 184,25 размерами 36х20 мм (ранее 132,85 размерами 38х22 мм), с кальцинатом в структуре) — документы повторно направлены в высокоспециализированное онкологическое медучреждение для рассмотрения; в анализе крови — серотонин и хромогранин А от 05.25 в норме.

В феврале и августе 2025 г. — госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова». При денситометрии от 02.25 (оценка проводилась по Z-критерию, так как на момент обследования отмечалась перименопауза) в поясничном отделе позвоночника — -1,4 SD, в проксимальном отделе левой бедренной кости — 0,1 SD, в дистальном отделе левого предплечья — -0,2 SD. По результатам МРТ ОБП и ОМТ с контрастным усилением от 02.25: множественные НЭО в поджелудочной железе — до 34 мм, без динамики; группе правых внутренних подвздошных лимфатических узлов определяется единичный узел 9х10 мм с кистозными включениями в структуре (поствоспалительного характера?). Рекомендована консультация онколога в высокоспециализированном медицинском учреждении. При проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением 02.25 диагностирована эндоселлярная микроаденома гипофиза 4,5х5 мм. В анализе крови биопролактин — 436 мЕд/л (наиболее вероятно, вследствие приема психотропного препарата с 2024 г.) — рекомендовано наблюдение. Диагностирована декомпенсация углеводного обмена (гликированный гемоглобин — 7,2% (4–6)). Рекомендовано

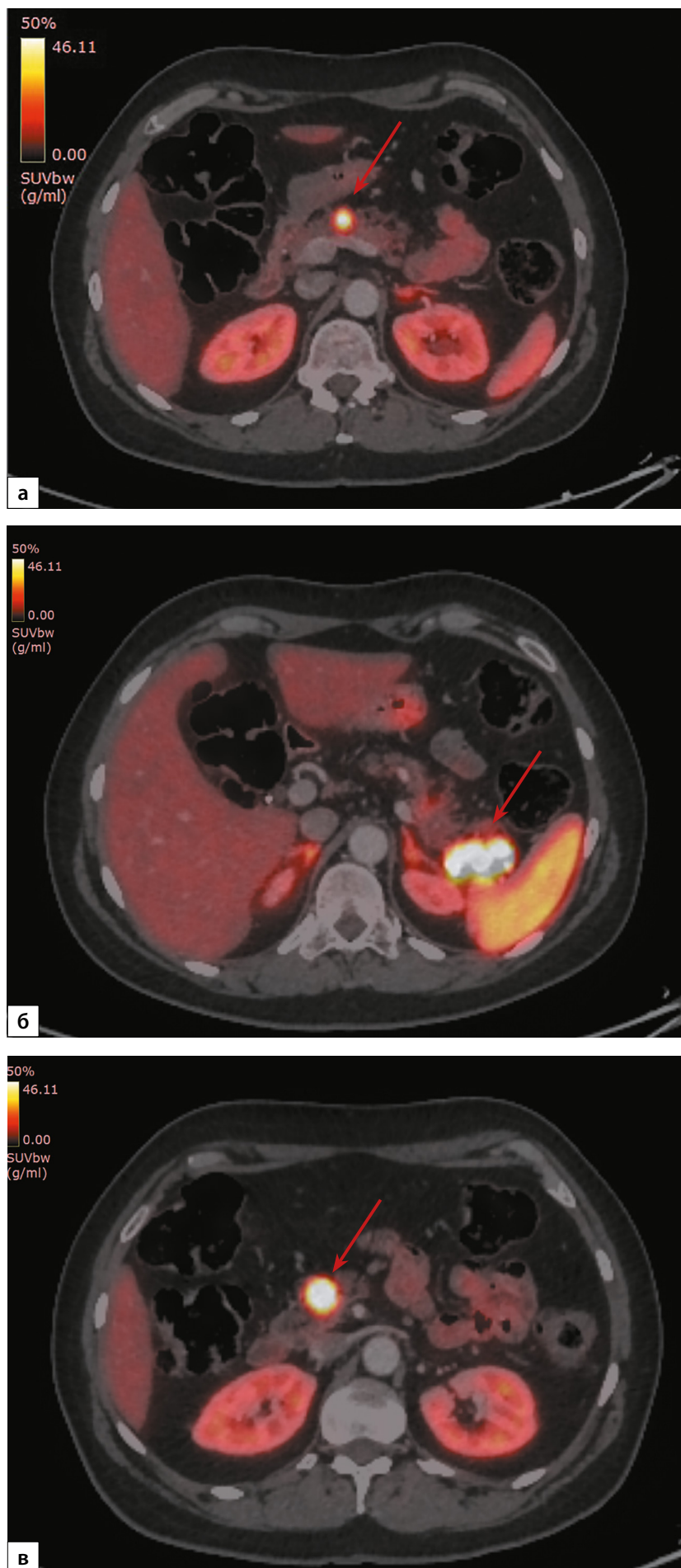


Рисунок 2. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Очаг патологической гиперфиксации РФП в области перешейка (а), дистальном отделе хвоста (б), головке (в) поджелудочной железы.

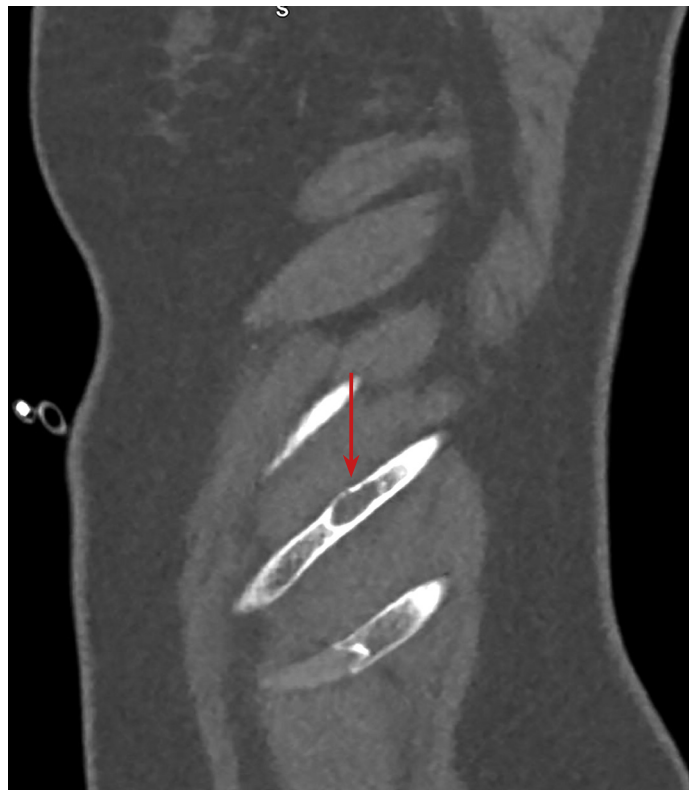


Рисунок 3. Буряя опухоль в теле IX ребра слева, по данным КТ, у пациентки Л.

продолжить лечение метформином (850 мг утром и вечером), назначенным с июня 2025 г. в связи с тенденцией к гипергликемии (до 9 ммоль/л натощак). Данных за диабетическую нефропатию и нейропатию не получено.

Последняя госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» — 10.2025 г. Исследованы показатели фосфорно-кальциевого обмена: в анализе крови паратгормон, скорректированный кальций, фосфор, креатинин, СКФ, щелочная фосфатаза, в анализе суточной мочи кальций — в норме. При УЗИ ОЩЖ: гиперплазия левой нижней (0,5х0,3х0,5 см) и левой верхней (0,7х0,3х0,5 см) ОЩЖ. При описании КТ-изображений выполненной 08.25 ПЭТ/КТ: в 9 ребре слева сохраняется образование 13х6 мм, без значимой динамики (рис. 3). При эзофагогастродуоденоскопии — эрозивно-язвенные поражения не выявлены. При УЗИ почек — конкременты не выявлены. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение, тактика согласована с хирургом-онкологом. По результатам МРТ гипофиза с контрастным усилением: эндоселлярная микроаденома гипофиза без динамики размеров. В анализе крови биоактивный пролактин, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1) — в норме, нейронспецифическая енолаза — 52,4 нг/мл (0,0–16,3) — отрицательная динамика. Рекомендовано повторить исследование. Выполнено УЗИ щитовидной железы: v — 9 мл; в правой доле зоны — 0,3 см и 0,5х0,4х0,4 см (EU-TIRADS 2) — без динамики. В анализе крови ТТГ, свТ4 — в норме. По данным флэш-мониторирования глюкозы на фоне регулярного питания, отмечались колебания гликемии с 5,9 до 13,6 ммоль/л с тенденцией к более высоким показателям в первой половине дня (с 3 часов утра), особенно после приемов пищи; гликированный гемоглобин — 6,9% (4–6). Вечерняя доза метформина увеличена до 1000 мг, заменена на пролонгированную форму. Данных за диа-

бетическую ретинопатию не получено, выявлено повышение альбумина мочи, СКФ в норме — рекомендовано повторить исследование мочи через 3 месяца. С учетом тотального поражения поджелудочной железы, исследована панкреатическая эластаза в кале — в норме. Проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование материала, полученного при биопсии 05.2025 г.: обнаружена ярко выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2 подтипа на мембране практически всех опухолевых клеток (по M/ Volante +++), экспрессия рецепторов соматостатина 5 подтипа не обнаружена (рис. 4).

Пациентка М. (дочь пациентки Л.), наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» с 2021 г. Основная ее жалоба при первом поступлении — потливость, периодическая субфебрильная температура тела. Детей на момент публикации данного случая не имела. Наследственность отягощена: МЭН1 и ВГИ у матери, диффузный токсический зоб у бабушки по материнской линии.

Пациентка ежегодно госпитализировалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова». Выполнено вышеназванное молекулярно-генетическое исследование, выявлены идентичные материнским мутации в генах *MEN1* и *ABCC8* — диагностированы синдром МЭН 1 типа, латентный сахарный диабет MODY12. Выявлена микроаденома гипофиза, без значимой динамики роста, гормонально-неактивная. Гиперпаратиреоз исключен. В 2024 г. при УЗИ ОБП в области головки на границе с телом поджелудочной железы по передней поверхности выявлен участок с нечеткими контурами 0,9 см. При МРТ ОБП с контрастным усилением визуализированы кистозный очаг на границе перешейка и головки поджелудочной железы 5х4 мм (может соответствовать кистозной НЭО) и НЭО в стенке двенадцатиперстной кишки (рис. 5).

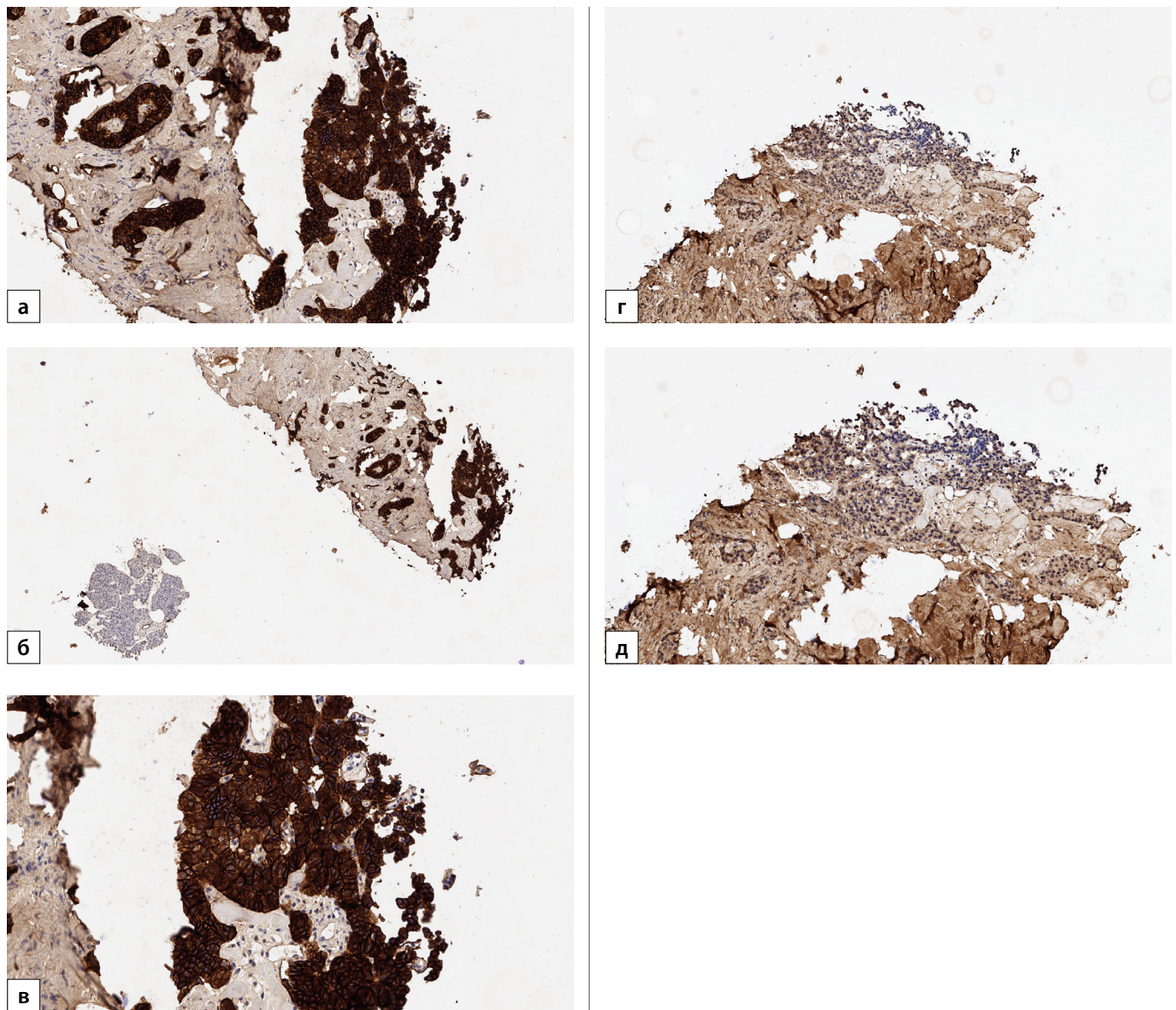


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование материала, полученного при биопсии НЭО поджелудочной железы у пациентки Л. 05.2025 г: экспрессия рецепторов к соматостатину 2 подтипа (а-в) и 5 подтипа (г-д).

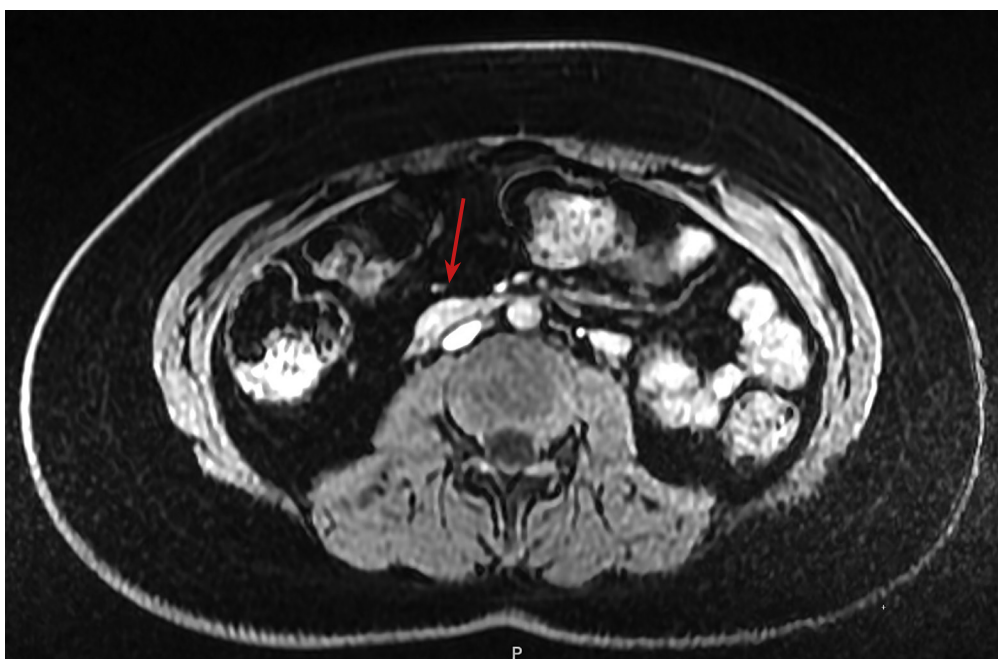


Рисунок 5. НЭО в стенке двенадцатиперстной кишки, по данным МРТ ОБП с контрастным усилением, у пациентки М.

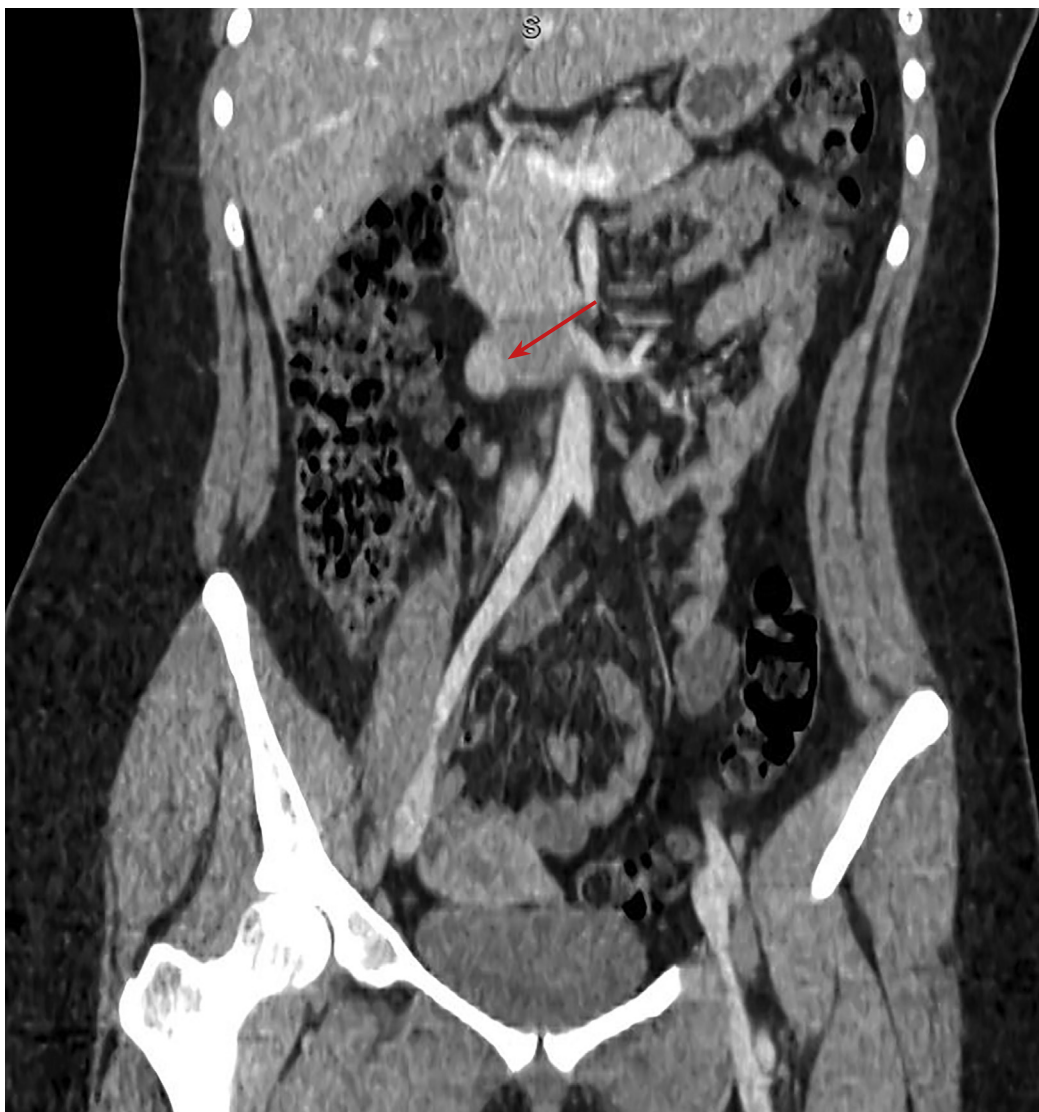


Рисунок 6. НЭО в стенке двенадцатиперстной кишки по данным ПЭТ/КТ у пациентки М.

В анализе крови: кальцитонин, гастрин, серотонин — в норме, нейрон-специфическая енолаза — 28 нг/мл (0,0–16,3), Хромогранин А — 3,2 нмоль/л (0,0–3,0). Рекомендовано проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, консультация онколога. Проведено УЗИ щитовидной железы: объем — 8,5 см³, проявления аутоиммунного заболевания. В анализе крови ТТГ, антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе — в норме. Продолжена терапия левотироксином натрия в суточной дозе 50 мкг, который был ранее назначен по месту жительства. По данным непрерывного мониторингирования уровня глюкозы, гипогликемия не зарегистрирована. В анализ крови: гликированный гемоглобин, глюкоза в ходе перорального глюкозотолерантного теста — в норме, индекс НОМА 4,4. Даны диетические рекомендации. Необходимо отметить, что на момент обследования пациентка планировала беременность. Учитывая наличие доказанной генетической патологии (МЭН1 и MODY12), проведена консультация врача-репродуктолога. С целью предотвращения генетической патологии плода, идентичной материнской, рекомендована реализация репродуктивной функции методом ЭКО-ПГТ-М, А (экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на моногенные заболевания и анеуплоидии).

23.11.24 г. выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE: патологии не выявлено. Рекомендовано проведение ПЭТ/КТ ^{68}Ga -DOTA-NOC, которая выполнена 06.05.25, накопления РФП не выявлено.

Последняя госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» — в октябре 2025 г. При МРТ головного мозга с контрастным усилением подтверждена микроаденома гипофиза 3,4x3,8 мм — без существенной динамики. В анализе крови пролактин, ИФР1 — в норме. Гиперпаратиреоз исключен. Выполнено описание предоставленных ПЭТ/КТ изображений от 05.25 — визуализировано образование двенадцатиперстной кишки (более соответствует НЭО) 19x8 мм (рис. 6), в головке поджелудочной железы подтверждена диффузная гиперфиксация РФП (SUVmax 12) без структурного подтверждения. Выполнен анализ крови: нейронспецифическая енолаза — 33,3 нг/мл (0,0–16,3; без значимой динамики), хромогранин А — в норме. Рекомендована консультация онколога (документы по ТМК отправлены высокоспециализированное онкологическое медучреждение). По данным флэш-мониторинга глюкозы на фоне регулярного питания — нормогликемия. В анализе крови гликированный гемоглобин — 5,3% (4–6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный нами случай пациентки Л. в первую очередь демонстрирует высокую эффективность проведения именно полноэкзомного секвенирования с применением таргетной панели для скрининга максимально возможных заболеваний, сопряженных с выявленным синдромом (у данной пациентки это был «гипогликемический синдром»). Кроме того, полное секвенирование экзона позволяет воспользоваться этими данными в будущем для поиска других новых генетических вариантов в случае отрицательного результата. Поскольку в мире ежегодно выявляются новые гены — предикторы заболеваний, таргетные панели расширяются. В случае секвенирования только гена *MEN1* и подтверждении синдрома наша врачебная тактика по данной пациентке подразумевала бы повторное проведение АСЗК, и при получении идентичных результатов предыдущего обследования — выполнение субтотальной панкреатэктомии. Данный объем оперативного лечения, безусловно, является одним из самых сложных в проведении и обуславливает крайне высокие риски осложнений, не говоря уже про практически гарантированное развитие инсулинозависимого сахарного диабета [7]. После подтверждения ВГИ была избрана консервативная тактика, и на фоне выполнения диетических рекомендаций колебания гликемии были в пределах околоцелевого диапазона. Только после инициации лечения аналогами соматостатина, назначенного с антипролиферативной целью для сдерживания роста НЭО, понадобилось подключение сахароснижающего препарата (метформина).

Семейный клинический случай примечателен еще и тем, что у пациентки М., в отличие от пациентки Л., ВГИ имел практически бессимптомное течение (если не считать инсулинорезистентность на фоне избыточного веса). В то время как пациентка Л. начала отмечать приступы гипогликемии уже с возраста семи лет. Хорошо известно, что фенотип-генотипические корреляции при наследственных заболеваниях не всегда поддаются оценке и не всегда определяются спецификой мутации в гене [8].

В литературе описано множество наблюдений о вариабельности фенотипа МЭН1 при одинаковой мутации у членов семьи [9, 10]. В частности, при МЭН1 отличия могут проявляться в гормональной активности НЭО поджелудочной железы (гиперпродукция инсулина или гастрина или отсутствие гормональной активности), по наличию или отсутствию одного из основных (аденома гипофиза и ОЩЖ, НЭО поджелудочной железы) или дополнительных (аденома надпочечника и пр.) компонентов.

Существует гипотеза, что причиной вариабельности фенотипических проявлений МЭН1 у пациентов, не являющихся родственниками, может быть селективное связывание менина с таргетными молекулами. В то же время в пределах одной семьи отличия клинической картины, вероятнее всего, обусловлены эпигенетическими факторами, прочими изменениями в геноме, влиянием окружающей среды, иммуногенетикой и т.д. [8, 11]. В частности, известно, что дисрегуляция некоторых микроРНК может объяснить рост опухолей при первичном гиперпаратиреозе и, возможно, при гастроэнтеропанкреатических НЭО [8]. Генетическая предрасположенность к другим заболеваниям может стимулировать образование опу-

холей у пациентов с МЭН1. Например, в норме при стимуляции рецепторов к витамину D на поверхности клеток околощитовидных желез ингибируется продукция и высвобождение паратиреоидного гормона, тогда как при инактивирующей мутации в гене *VDR*, кодирующем данные рецепторы, развивается резистентность органов к действию кальцитриола. У пациентов с МЭН1 активация рецепторов к витамину D в паращитовидных железах снижена, при этом дополнительный дефект в гене *VDR* может способствовать гиперсекреции паратгормона, а также гиперплазии и формированию аденом [11]. К влиянию факторов окружающей среды можно отнести рост околощитовидных желез у пациентов с МЭН1 при низком уровне витамина D и недостаточном потреблении кальцийсодержащих продуктов или стимуляцию деления лактотрофов гипофиза на фоне приема эстрогенов или нейролептиков. Ахлоргидрия или прием ингибиторов протонной помпы и блокаторов рецепторов к гистамину H2 могут стимулировать рост опухоли из гастрин-продуцирующих опухолей желудка. Негативное влияние на функцию менина, также как и на рост опухолей, может оказать влияние курение или радиоактивное воздействие [11]. В описанном нами клиническом случае пациентки М. можно предположить наличие неких протективных генетических факторов, унаследованных от отца.

Вариабельность фенотипа MODY12 у членов семьи при одинаковой мутации также описана в литературе [12, 13]. Показано, что у братьев и сестер с идентичной аутосомно-доминантной мутацией в гене *ABCC8* фенотипы могут варьировать от нормогликемии до персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии и нарушенной толерантности к глюкозе или сахарного диабета во взрослом возрасте с ранней манифестацией [13]. Предполагаемый механизм, объясняющий различные фенотипы у членов одной семьи с идентичной мутацией, — активация апоптоза бета-клеток вследствие длительного повышения уровня внутриклеточного кальция, с которым ассоциировано нарушение секреции инсулина [13]. При доминантно-негативных мутациях *ABCC8* различия клинической картины (бессимптомное носительство и яркая картина ВГИ с первого дня жизни) у членов одной семьи могут быть обусловлены транскрипцией разных копий гена: неповрежденной и мутантной [14, 15].

Кроме того, представленное нами наблюдение подчеркивает важность генетического тестирования синдрома МЭН1 при выявлении любого основного компонента заболевания у молодых пациентов. Считается, что первым клиническим проявлением МЭН1 является первичный гиперпаратиреоз с пенетрантностью 50–75% к возрасту 21 года [16], достигающей, по некоторым данным, 100%. В связи с чем для подтверждения МЭН1 в группах риска (наличие родственника с данным синдромом, одного из компонентов синдрома, первично-множественного поражения) многие врачи ориентируются на уровень паратгормона. Однако нормальный его показатель далеко не всегда позволяет исключить МЭН1.

Анализ анамнеза пациентки М. демонстрирует сложности топической диагностики панкреатических НЭО, в частности риск получения ложноотрицательных результатов методов визуализации. Данная проблема не раз поднималась в литературных источниках. Так, анализ баз данных Google Scholar и PubMed показал, что

чувствительность абдоминального УЗИ при поиске данных опухолей составляет всего 39%, эндоскопического УЗИ — 57–94%, КТ с контрастным усилением — 63–82%, МРТ с контрастным усилением — 79% [17]. van Treijen MJS и соавт. провели анализ 71 источника литературы относительно диагностических показателей различных методов визуализации при панкреатических НЭО именно при МЭН1. При этом чувствительность КТ варьировала от 54 до 81%, МРТ — от 74 до 88%, эндоУЗИ — от 75 до 100%, сцинтиграфии с октреотидом — от 20 до 84%, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC — от 76 до 100% [18]. Более высокую чувствительность ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина (^{68}Ga -DOTA-NOC) по сравнению с КТ и МРТ выявили и другие авторы при обследовании 58 пациентов с МЭН1. ПЭТ/КТ выявила в 1,53 ($\pm 2,19$) больше панкреатических НЭО в расчете на 1 пациента по сравнению с другими исследованиями. При этом тактика ведения изменилась у 27 пациентов (47%), из них 7 (12%) направлены на операцию, 5 (9%) — на системное лечение. У 15/25 (60%) пациентов без предшествующих панкреатических НЭО ($n=22$) или в ремиссии после операции ($n=3$) ПЭТ/КТ выявила панкреатическую НЭО впервые ($n=14$) или позволила диагностировать рецидив ($n=1$). У 8 пациентов ПЭТ/КТ обнаружила панкреатическую НЭО, не визуализированную на КТ или МРТ. При динамическом наблюдении в течение 47 месяцев три из них стали определяться методами сравнения. При отрицательном результате ПЭТ/КТ другие методы также не визуализировали опухоль, в том числе при динамическом наблюдении в течение 38 месяцев [19]. В описанном нами клиническом случае ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE не выявила НЭО, но они были заподозрены с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC. При этом специалисты лучевой диагностики по-разному интерпретировали результаты одного и того же исследования, что говорит о необходимости пересмотров результатов в сложных диагностических случаях и принятие решения о тактике дальнейшего ведения пациента только в составе мультидисциплинарной команды.

Наконец, описанный случай подчеркивает важность рассмотрения возможности использования преимплантационного генетического тестирования в рамках ЭКО для предотвращения передачи мутаций в генах *MEN1* и *ABCC8* потомству. Такая практика описана в литературе. Так, Lima ADT и соавт. приводят клинический случай рождения здорового ребенка у отца, больного МЭН1, и здоровой матери благодаря преимплантационному генетическому тестированию [20]. Tien ST и соавт. описывают аналогичный случай в семье с неонатальным сахарным диабетом вследствие мутации в гене *ABCC8* с больным отцом и старшим ребенком и здоровой матерью [21]. Хотя решение о проведении данного исследования или невмешательстве остается за самим пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, представленный семейный случай подчеркивает важность проведения расширенного генетического обследования для точной диагностики заболевания; подтверждает необходимость секвенирования гена *MEN1* у молодых пациентов из группы риска, даже если первичный гиперпаратиреоз у них еще не манифестировал; в очередной раз демонстрирует вариабельность фенотипической пенетрантности наследственных заболеваний (в частности МЭН1 и ВГИ); напоминает о целесообразности рассмотрения вопроса о применении метода экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим тестированием с целью предупреждения передачи потомству наследственных заболеваний; подчеркивает сложности визуализирующей диагностики НЭО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях».

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

Участие авторов. Юкина М.Ю. — курация пациенток; разработка плана обследования и лечения; получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Нуралиева Н.Ф. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Трошина Е.А. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Урусова Л.С. — существенный вклад в получение и анализ данных иммуногистохимического исследования; Бельцевич Д.Г. — определение тактики ведения первичного гиперпаратиреоза, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Бурякина С.А. — существенный вклад в получение и анализ данных визуализирующего обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Тарбаева Н.В. — существенный вклад в получение и анализ данных визуализирующего обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Солдатов Т.В. — существенный вклад в получение и анализ данных визуализирующего обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Колесникова Г.С. — существенный вклад в получение и анализ данных лабораторного обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Никанкина Л.В. — существенный вклад в получение и анализ данных лабораторного обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Даурова М.А. — участие в курации пациенток и написании статьи; Мякота А.П. — участие в курации пациенток и написании статьи; Молчанов А.Д. — существенный вклад в получение и анализ данных генетического обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Миннихметов И.Р. — существенный вклад в интерпретацию результатов генетического обследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245—256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245-256. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
2. Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie E, Pattou F, French Endocrine Society. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):200–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.006>
3. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Попов С.В., Реброва О.Ю., Мокрышева Н.Г. Поиск герминальных мутаций при инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 338-354. [Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Popov SV, Rebrova OYu, Mokrysheva NG. Search for germinal mutations in insulin-producing pancreatic tumors. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):338-354. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13068>
4. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Попов С.В., Мокрышева Н.Г. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых с недиабетической гипогликемией. // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т.21. — №2. — С.136-150. [Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Popov SV, Mokrysheva NG. Congenital disorders of glucose metabolism in adults with nondiabetic hypoglycemia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):136-150. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13052>
5. Рыжкова О.П., Поляков А.В., Скоблов М.Ю., Степанов В.А., Прохорчук Е.Б., Хуснутдинова Э.К., Афанасьев А.А., Кардымон О.Л., Коновалов Ф.А., Мазур А., Заклязьминская Е.В., Костарева А.А. Рекомендации по интерпретации данных, полученных методом Next Generation Sequencing (NGS). Москва. 2016 [Ryzhkova OP, Polyakov AV, Skoblov MY, Stepanov VA, Prohorchuk EB, Khusnutdinova EK, Afanasyev AA, Kardymon OL, Konovalov FA, Mazur A, Zaklyazminskaya EV, Kostareva AA. Guidelines for the interpretation of Next Generation Sequencing (NGS). Moscow. 2016]
6. Yukina M, Solodovnikova E, Popov S, Zakharova V, Utkina M, Petrov V, Troshina E, Mokrysheva N. / Clinical Case Report of Non-Diabetic Hypoglycemia Due to a Combination of Germline Mutations in the MEN1 and ABCC8 Genes / *Genes*. — 2023. — № 14. — 1952
7. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg*. 2008;247(1):165-72. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815792ed>
8. Mele C, Mencarelli M, Caputo M, et al. Phenotypes Associated With MEN1 Syndrome: A Focus on Genotype-Phenotype Correlations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:591501. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591501>
9. Namihiro H, Sato M, Miyauchi A, et al. Different phenotypes of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in monozygotic twins found in a Japanese MEN1 family with MEN1 gene mutation. *Endocr J*. 2000;47(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.37>
10. Skalniak A, Sokołowski G, Jabrocka-Hybel A, et al. A novel in-frame deletion in MEN1 (p.Ala416del) causes familial multiple endocrine neoplasia type 1 with an aggressive phenotype and unexpected inheritance pattern. *Mol Med Rep*. 2016;14(3):2061-6. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5462>
11. Lips CJ, Dreijerink KM, Höppener JW. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):49-56. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(sup01\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(sup01)10)
12. Mouron-Hryciuk J, Stoppa-Vaucher S, Busiah K, et al. Congenital hyperinsulinism: 2 case reports with different rare variants in ABCC8. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(1):60-65. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2040042.021>
13. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, McKiernan J, Thomas AM, Harmer SC, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia*. 2011;54:2575-83
14. Shemer R, Ziv CA, Laiba E, et al. Relative expression of a dominant mutated ABCC8 allele determines the clinical manifestation of congenital hyperinsulinism. *Diabetes*. 2012;61(1):258-63. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0984>
15. Minniakhmetov IR, Khusainova RI, Laptev DN, Yalaez BI, Karpova YS, Deev RV, Salakhov RR, Panteleev DD, Smirnov KV, Melnichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Genetic Structure of Hereditary Forms of Diabetes Mellitus in Russia. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):740. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26020740>
16. Paun D, Tilici D, Paun S, Mirica A. Prospective Genetic Screening in Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Children (Basel)*. 2024;11(8):1012. doi: <https://doi.org/10.3390/children11081012>
17. Póltorak-Szymczak G, Budlewski T, Furmanek MI, et al. Radiological Imaging of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Review of Current Literature Emphasizing the Diagnostic Value of Chosen Imaging Methods. *Front Oncol*. 2021;11:670233. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.670233>
18. van Treijen MJC, van Beek D-J, van Leeuwenaar RS, et al. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The Evidence Base. *J Endocr Soc*. 2018;2(9):1067-1088. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00087>
19. Kostianen I, Majala S, Schildt J, et al. Pancreatic imaging in MEN1-comparison of conventional and somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography imaging in real-life setting. *Eur J Endocrinol*. 2023;188(5):421-429. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad035>
20. Lima AD, Alves VR, Rocha AR, et al. Preimplantation genetic diagnosis for a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: case report. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):67-70. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180010>
21. Trinh The S, Trieu Tien S, Vu Van T, et al. Successful Pregnancy Following Preimplantation Genetic Diagnosis of Adrenoleukodystrophy by Detection of Mutation on the ABCD1 Gene. *Appl Clin Genet*. 2021;14:313-319. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S318884>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, к.м.н. [Nurana F. Nuralieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nuralieva.nurana@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000000179659454>; eLibrary SPIN: 58088065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatyana V. Soldatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>; SPIN-код: 1305-8829; e-mail: tatmoscow@yandex.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000000242662171>; SPINкод: 77169680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000000211208240>; eLibrary SPIN: 27940008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Даурова Марина Ахсарбековна [Marina A. Daurova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9954-831X>; e-mail: marina.daurova.1999@mail.ru

Мякота Анастасия Павловна [Anastasiya P. Mjakota, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0636-4231>; e-mail: anmyakota-work@mail.ru

Молчанов Артем Дмитриевич [Artem D. Molchanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5229-2285>; eLibrary SPIN: 32006520; e-mail: molchanov.artem@endocrincentr.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, акад. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000000297179742>; SPINкод: 56243875; e-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.12.2025. Рукопись одобрена: 06.12.2025. Received: 04.12.2025. Accepted: 06.12.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Урусова Л.С., Бельцевич Д.Г., Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Солдатова Т.В., Колесникова Г.С., Никанкина Л.В., Даурова М.А., Мякота А.П., Молчанов А.Д., Миннихметов И.Р., Мокрышева Н.Г. Полноэкзомное секвенирование в диагностике гипогликемического синдрома, обусловленного сочетанной наследственной эндокринной опухолевой и неопухолевой патологией в ядерной семье // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №3. — С. 28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13044>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Urusova LS, Beltsevich DG, Buryakina SA, Tarbaeva NV, Soldatova TV, Kolesnikova GS, Nikankina LV, Daurova MA, Mjakota AP, Molchanov AD, Minniakhmetov IR, Mokrysheva NG. Whole exome sequencing in the diagnosis of hypoglycemic syndrome caused by combined hereditary endocrine tumor and non-tumor pathology in the nuclear family. *Endocrine Surgery*. 2025;19(3):28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13044>