

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.75-76>

Применение молекулярно-генетических методов в диагностике тяжелой гипертриглицеридемии

Кривошеина М.И., Штейн К.А., Бакалейко В.В., Сокольникова П.С., Алиева А.С., Бабенко А.Ю., Костарева А.А.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тяжелая гипертриглицеридемия (ГТГ) – нарушение обмена липидов, характеризующееся повышением уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови ≥ 10 ммоль/л. Возникновение патологии обусловлено факторами окружающей среды, образом жизни и генетическими детерминантами. В статье на примере двух клинических случаев описана диагностика тяжелой ГТГ с использованием молекулярно-генетических методов, в результате которой были выявлены варианты в генах *LMF1* и *LPL*. Генетическое исследование пациентов с ГТГ способствует дифференциальной диагностике заболевания, помогает установить наследственный характер патологии и подобрать терапию.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, *LMF1*, *LPL*, секвенирование.

Для цитирования: Кривошеина М.И., Штейн К.А., Бакалейко В.В., Сокольникова П.С., Алиева А.С., Бабенко А.Ю., Костарева А.А. Применение молекулярно-генетических методов в диагностике тяжелой гипертриглицеридемии. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 75-76.

Автор для корреспонденции: Кривошеина М.И.; e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке РФФИ, грант № 25-75-30010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.05.2025

Принята: 30.06.2025

Application of molecular genetics methods in the diagnosis of severe hypertriglyceridemia

Krivosheina M.I., Shtein K.A., Bakaleiko V.V., Sokolnikova P.S., Alieva A.S., Babenko A.Yu., Kostareva A.A.

Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
2, Akkuratova st., St. Petersburg, 2197341, Russian Federation

Severe hypertriglyceridemia (HTG) is a lipid metabolism disorder characterized by an increase in the level of triglycerides (TG) in blood plasma ≥ 10 mmol/l. The occurrence of pathology is caused by environmental factors, lifestyle and genetic determinants [1]. Using the example of two clinical cases, the article describes the diagnosis of severe HTG using molecular genetic methods, as a result of which variants in the *LMF1* and *LPL* genes were identified. Genetic examination of patients with hypertriglyceridemia contributes to the differential diagnosis of the disease, helps to establish the hereditary nature of the pathology and select therapy.

Key words: hypertriglyceridemia, *LMF1*, *LPL*, sequencing.

For citation: Krivosheina M.I., Shtein K.A., Bakaleiko V.V., Sokolnikova P.S., Alieva A.S., Babenko A.Yu., Kostareva A.A. Application of molecular genetics methods in the diagnosis of severe hypertriglyceridemia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 75-76. (In Russ.)

Corresponding author: Krivosheina M.I.; e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. № 25-75-30010.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Нарушение обмена липидов, для которого характерно повышение уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови $>1,7$ ммоль/л, называется гипертриглицеридемией (ГТГ). Многочисленные варианты и полиморфизмы в генах, участвующие в регуляции обмена ТГ, ответственны за формирование широкого спектра фенотипов от нормотриглицеридемии до тяжелых случаев (≥ 10 ммоль/л). Известно пять основных причинных генов ГТГ: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIIBP1*, *LMF1*. Негенетическими факторами данной патологии являются образ жизни, метаболические за-

болевания, прием некоторых лекарственных средств. В зависимости от тяжести нарушения обмена ТГ клинические признаки и осложнения ГТГ могут появляться как в детском, так и во взрослом возрасте [1].

Цель: установить генетическую причину развития тяжелой ГТГ в двух клинических случаях.

Пациенты и методы

Пациентка 1, 32 лет, в 2019 г. перенесла эпизод острого деструктивного панкреатита с распадом, при

госпитализации впервые зафиксирована гипергликемия (13,02 ммоль/л). Сложилось представление о возможном липоатрофическом генезе сахарного диабета. В 2022 г. показатели липидограммы были неудовлетворительными (ОХС – 7,80 ммоль/л, ТГ – 14,08 ммоль/л, ХС ЛНП – 0,67 ммоль/л, ХС ЛОНП – 6,46 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,67 ммоль/л). В январе 2024 г. пациентка повторно госпитализирована вследствие сохраняющейся гипергликемии (13 ммоль/л) и ГТГ (10,84 ммоль/л). При объективном осмотре: выраженная рельефность мышц, почти полное отсутствие подкожно-жировой клетчатки. Биоимпедансный анализ показал низкое содержание жировой ткани. Для подтверждения липоатрофической природы сахарного диабета в 2022 г. было выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру для выявления вариантов в гене *LMNA*, ассоциированном с развитием семейной парциальной липодистрофии, тип 2 (OMIM#151660). В 2024 г. с целью установления причины развития состояния проведено полноэкзомное секвенирование (WES) по технологии секвенирования нового поколения (NGS) с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сэнгеру.

Пациентка 2, 44 лет, в 2023 г. была направлена в липидную клинику по причине повышенного уровня ТГ в плазме крови. ГТГ и гиперхолестеринемия наблюдаются более 15 лет. В 2008 г. пациентка перенесла острый панкреатит с панкреонекрозом. В 2010 г. во время беременности у неё диагностирован гестационный сахарный диабет. В начале 2022 г. уровень ТГ в плазме крови пациентки достигал 35,98 ммоль/л, что, вероятно, вместе с сохраняющейся гипергликемией (22 ммоль/л) стало причиной повторного эпизода острого панкреатита. В 2024 г. для установления причины ГТГ проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроцессивного секвенирования с использованием панели генов и полиморфизмов, разработанной в ИМБГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Верификация результатов проводилась методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение

Секвенирование по Сэнгеру не выявило у Пациентки 1 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *LMNA*, потенциально объясняющих наличие липодистрофии. Однако в результате полноэкзомного секвенирования обнаружен гетерозиготный вариант в гене *LMFI* (chr16:g.879676C>T; NM_022773.4:c.791G>A; NP_073610.2:p.Arg264His, rs758016731) с популяционной

частотой 0,000926%. В соответствии с рекомендациями ACMG [2] данный вариант описан как неопределённого клинического значения, CADD – 23,9. Ген *LMFI* кодирует фактор созревания липазы 1, который отвечает за посттрансляционные модификации липопротеинлипазы (ЛПЛ). Изменения в структуре данного гена приводят к дефициту активной формы ЛПЛ и ГТГ [1]. Несмотря на то, что в описанных ранее случаях патогенные и вероятно патогенные варианты находились в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии, мы предполагаем, что выявленный вариант p.Arg264His генах можно считать значимым в развитии клинической картины.

В результате высокопроцессивного секвенирования у Пациентки 2 выявлен гетерозиготный вариант в гене *LPL* (chr8:g.19954182G>A; NM_000237.3:c.604G>A; NP_000228.1:p.Asp202Asn) с популяционной частотой встречаемости 0,0001859%, описанный в соответствии с рекомендациями ACMG [2] как вероятно патогенный, CADD – 27,2. Ген *LPL* кодирует основной фермент гидролиза ТГ – ЛПЛ, поэтому изменения в его структуре являются причиной снижения синтеза фермента и накопления в крови частиц, богатых ТГ [1]. Подтверждением патогенности варианта может быть работа Kolářová H. с соавт., в которой вариант p.Asp202Asn был описан как затрагивающий высококонсервативную аминокислоту и в совокупности с другим вариантом в гене *LPL* (p.Tyr233Cys) приводил к дефициту ЛПЛ у новорожденного ребенка [3].

Выводы

Таким образом, в обоих клинических случаях выявлены генетические варианты с большой вероятностью значимые для развития ГТГ. Для расшифровки их патогенного эффекта необходимо проведение более детальных функциональных биохимических тестов и исследований на клеточных культурах.

Литература/ References

1. Alves M., Laranjeira F., Correia-da-Silva G. Understanding Hypertriglyceridemia: Integrating Genetic Insights. *Genes* (Basel). 2024;15(2):190.
2. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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.
3. Kolářová H., Tesařová M., Švecová Š. et al. Lipoprotein lipase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics in three patients with novel mutations in the LPL gene. *Folia Biol* (Praha). 2014;60(5):235-43.