

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МУТАЦИЙ GNAS-ГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ***Исмаилова Нодира Абдурахмановна**Супонова Холида Сухробовна**Самаркандский государственный медицинский университет***Аннотация**

Данная обзорная статья посвящена молекулярным механизмам мутаций GNAS-гена и их роли в патогенезе эндокринных заболеваний. GNAS, кодирующий Gs $\alpha$ -белок, отвечает за регуляцию аденилатциклазного каскада и гормонального гомеостаза. Мутации в этом гене могут приводить к различным эндокринным нарушениям, таким как псевдогипопаратиреоз и синдром МакКьюна-Олбрайта. В статье рассматриваются типы мутаций GNAS, их молекулярные механизмы, а также последствия для гормональной регуляции. Также обсуждаются современные подходы к диагностике, терапии и профилактике заболеваний, связанных с GNAS-мутациями. Перспективы лечения включают молекулярные и персонализированные методы, а также генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Углубленное понимание роли GNAS в эндокринной системе позволит улучшить диагностику и лечение пациентов с мутациями данного гена.

**Ключевые слова:** GNAS, мутации, эндокринные заболевания, псевдогипопаратиреоз, синдром МакКьюна-Олбрайта, молекулярная терапия, диагностика, генетическое консультирование, гормональный гомеостаз.

**Введение.**

Изучение мутаций GNAS-гена представляет собой важное направление в современной генетике и эндокринологии ввиду его значительной роли в регуляции множества физиологических процессов. GNAS-ген кодирует ключевые компоненты G-белок-связанных сигнальных путей, которые контролируют клеточную реакцию на различные гормональные стимулы, такие как паратиреоидный гормон, тиреотропный гормон, глюкагон и другие. Мутации этого гена приводят к нарушению регуляции аденилатциклазы и уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что оказывает прямое влияние на функционирование эндокринной системы и развитие ряда тяжелых заболеваний [6,11].

Научный интерес к GNAS-мутациям обусловлен их причастностью к широкому спектру эндокринных патологий, включая псевдогипопаратиреоз, синдром Олбрайта, акромегалию и другие наследственные и спорадические

заболевания. GNAS-мутации могут также способствовать развитию опухолей эндокринной системы, что подчеркивает их значимость в клинической практике [9].

Кроме того, важность изучения GNAS-мутаций возрастает в контексте персонализированной медицины, так как ранняя диагностика этих генетических изменений позволяет разработать более точные стратегии лечения и профилактики эндокринных нарушений. Выявление и изучение молекулярных механизмов GNAS-мутаций открывает перспективы для разработки новых методов терапии, таких как таргетная терапия и генная коррекция, что делает данное направление крайне актуальным в контексте улучшения качества жизни пациентов и повышения эффективности лечения.

Таким образом, исследование мутаций GNAS-гена имеет большое научное и практическое значение, что обусловлено его важной ролью в патогенезе эндокринных заболеваний, возможностью применения новых терапевтических подходов и перспективой разработки методов ранней диагностики и профилактики.

**Цель:** анализ молекулярных механизмов GNAS-мутаций и их роли в эндокринной патологии.

Ген GNAS отвечает за кодирование альфа-субъединицы G-белка, которая играет решающую роль в активации аденилатциклазы и синтезе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Этот цАМФ участвует в важных клеточных сигнальных процессах, которые регулируют различные физиологические функции, включая метаболизм, рост и дифференцировку клеток [12].

В эндокринной системе ген GNAS выполняет несколько ключевых функций. Во-первых, он помогает регулировать гормональную сигнализацию, опосредованную такими гормонами, как паратиреоидный гормон (ПТГ), гормон щитовидной железы (ТТГ), глюкагон и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Этот сигнальный путь активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению уровня цАМФ и влияет на метаболизм и гомеостаз. Во-вторых, GNAS имеет решающее значение для поддержания костного и минерального обмена, особенно для регулирования уровня кальция и фосфатов под действием ПТГ. Мутации в гене GNAS могут приводить к нарушениям костного обмена, таким как псевдогипопаратиреоз. Кроме того, GNAS участвует в регуляции функции щитовидной железы через рецептор ТТГ, который влияет на рост, развитие и обмен веществ. Наконец, GNAS также играет важную роль в контроле уровня глюкозы, влияя на секрецию и действие инсулина и глюкагона в эндокринной системе [20,26,28].

*Локализация гена GNAS, его структура и изоформы.*

GNAS-ген расположен на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.32). Этот

ген имеет сложную структуру и является одним из примеров генов с альтернативным сплайсингом и импринтингом (зависимость экспрессии аллелей от родительского происхождения).

Ген GNAS является сложным и имеет множество изоформ и первых экзонов, которые варьируются в зависимости от изоформы. Этот ген продуцирует различные белковые продукты, включая альфа-субъединицу основной изоформы G-белка (Gsa), которая играет роль в передаче гормональных сигналов, регулируя активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. Gsa экспрессируется обоими родительскими аллелями в большинстве тканей. Кроме того, GNAS кодирует другие белковые продукты, которые зависят от экспрессии родительского аллеля. Экзон 1A (NESP55) экспрессируется исключительно материнским аллелем и участвует в функционировании нервной системы и эндокринной регуляции. XLas экспрессируется по отцовской аллели и имеет решающее значение для контроля роста и метаболизма в жировой и костной тканях. AS также экспрессируется по отцовской аллели и действует как антисмысловая РНК, потенциально влияя на экспрессию других продуктов GNAS. В целом, сложная организация гена GNAS позволяет получать функционально различные изоформы, выполняющие различные функции в организме. Основными изоформами гена GNAS являются Gsa, XLas и NESP55.

Особенностью GNAS является его импринтинг – генный механизм, при котором некоторые его продукты экспрессируются только с одного аллеля (материнского или отцовского). Нарушения импринтинга могут приводить к различным патологиям, включая псевдогипопаратиреоз и синдром Олбрайта [19,24,27].

Таким образом, сложная структура гена GNAS и его способность образовывать несколько изоформ обеспечивают разнообразие функций в различных тканях, что делает этот ген ключевым в регуляции множества физиологических процессов, особенно в эндокринной системе.

*Роль GNAS в регуляции аденилатциклазного каскада и клеточной сигнализации.*

GNAS-ген кодирует Gsa, ключевой компонент сигнальной трансдукции через G-белки, который играет основополагающую роль в активации аденилатциклазы – фермента, отвечающего за синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Этот второй мессенджер участвует в передаче сигналов от рецепторов на клеточной поверхности к внутриклеточным процессам, регулируя множество клеточных функций [21].

**Основные этапы активации аденилатциклазного каскада при участии GNAS:**

1. Активация рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR): когда гормон

или лиганды связываются с рецептором на поверхности клетки (например, паратиреоидный гормон, адреналин, глюкагон), активируется Gs-белок, который состоит из трех субъединиц ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) [23].

2. Активация Gs $\alpha$ : после активации рецептора Gs $\alpha$ -субъединица связывает гуанозинтрифосфат (ГТФ), что приводит к ее отделению от  $\beta\gamma$ -субъединиц и взаимодействию с аденилатциклазой [25].

3. Активация аденилатциклазы: Gs $\alpha$  активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению уровня цАМФ в клетке. ЦАМФ является вторичным мессенджером, который активирует протеинкиназу А (РКА), которая, в свою очередь, фосфорилирует различные белки, включая транскрипционные факторы, и регулирует ключевые клеточные процессы [18].

4. Отключение сигнала: гидролиз ГТФ до ГДФ приводит к инактивации Gs $\alpha$ , которая снова связывается с  $\beta\gamma$ -субъединицами, завершая цикл передачи сигнала [10].

Функции GNAS в клеточной сигнализации [3,27,29]:

-Регуляция клеточного метаболизма: цАМФ активирует различные ферменты и белки, влияя на метаболические процессы, включая гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез.

-Контроль клеточной пролиферации: через активацию РКА, GNAS регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, что особенно важно в контексте тканей эндокринной системы, таких как гипофиз.

-Сигнализация в иммунной и нервной системах: цАМФ участвует в регуляции воспалительных реакций и нейротрансмиттерной передачи, демонстрируя широкое участие GNAS в системной клеточной коммуникации.

GNAS играет ключевую роль в поддержании гормонального гомеостаза и метаболизма через свою способность регулировать активность гормональных рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), которые участвуют в контроле жизненно важных процессов. Через каскады цАМФ GNAS регулирует множество эндокринных функций, таких как секреция гормонов, обмен веществ и энергетический баланс.

### **Основные функции GNAS в гормональном гомеостазе и метаболизме:**

1. Регуляция паратиреоидного гормона (ПТГ):

-GNAS играет решающую роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена через взаимодействие с ПТГ-рецепторами. Активация GNAS в клетках костной ткани и почек приводит к повышению уровня цАМФ, что способствует мобилизации кальция и фосфатов, поддерживая нормальный уровень этих элементов в организме. Мутации GNAS могут привести к псевдогипопаратиреозу, характеризующемуся нарушением кальциевого гомеостаза [8].

## 2. Контроль функции щитовидной железы:

-GNAS регулирует синтез тиреоидных гормонов через взаимодействие с рецепторами тиреотропного гормона (ТТГ). Активация аденилатциклазы в клетках щитовидной железы способствует секреции тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), гормонов, регулирующих общий метаболизм и энергетический баланс. Дисфункции GNAS могут привести к гипо- или гипертиреозу [6].

## 3. Регуляция уровня глюкозы:

-В ответ на глюкагон, GNAS активирует аденилатциклазу в клетках печени, стимулируя гликогенолиз и глюконеогенез, что поддерживает уровень глюкозы в крови. Этот механизм важен для предотвращения гипогликемии во время голодания и стрессовых ситуаций [30].

## 4. Регуляция функции гипофиза:

-В клетках гипофиза GNAS участвует в регуляции секреции гормонов роста и АКТГ. Нарушения в этом механизме могут приводить к патологическим состояниям, таким как акромегалия (при повышенной секреции гормона роста) или синдром Кушинга (при избыточной секреции АКТГ) [21].

## 5. Метаболизм жиров:

-GNAS участвует в регуляции липолиза через рецепторы к катехоламинам (например, адренорецепторы). Активация аденилатциклазы приводит к мобилизации жирных кислот из жировых депо, что важно для энергетического гомеостаза, особенно в условиях голодания [14,29].

Мутации или нарушения функции GNAS приводят к ряду эндокринных и метаболических расстройств, таких как псевдогипопаратиреоз, синдром Олбрайта, акромегалия, нарушения щитовидной железы и ожирение. Эти патологии иллюстрируют критическую роль GNAS в поддержании нормального гормонального баланса и метаболической активности.

Таким образом, GNAS является центральным звеном в регуляции гормонального гомеостаза и метаболизма, его дисфункция ведет к серьезным метаболическим и эндокринным патологиям.

### *Типы мутаций GNAS-гена.*

Мутации в GNAS-гене могут принимать различные формы и существенно влиять на функции белковых продуктов, кодируемых этим геном. Эти мутации играют ключевую роль в патогенезе нескольких эндокринных заболеваний, таких как псевдогипопаратиреоз, синдром Олбрайта и акромегалия. В зависимости от типа и локализации, мутации могут по-разному сказываться на передаче сигналов через аденилатциклазный каскад, что приводит к гормональной дисрегуляции.

Миссенс-мутации возникают, когда происходит замена одной

аминокислоты на другую в Gsa-субъединице G-белка, что приводит к нарушению функции и потенциально вызывает псевдогипопаратиреоз типа 1А. Нонсенс-мутации приводят к преждевременному образованию стоп-кодона, что приводит к укорочению белка и часто приводит к полной потере функции. Вставки и удаления могут вызвать сдвиг структуры, нарушая структуру и функции белка и приводя к гормональным нарушениям. Соматические мутации, возникающие после оплодотворения, могут привести к мозаичному распределению мутантного гена GNAS, что приводит к синдрому Олбрайта с нарушениями костного обмена и эндокринной системы. Мутации, связанные с импринтингом, нарушают процесс генетического закрепления и метилирования, вызывая такие заболевания, как псевдогипопаратиреоз типа 1В. Мутации при сплайсинге могут приводить к нефункциональным изоформам белка. Эти различные мутации могут привести к целому ряду эндокринных патологий и гормональных дисфункций [16].

*Молекулярные механизмы мутаций GNAS-гена.*

GNAS-ген кодирует  $\alpha$ -субъединицу Gs-белка (Gsa), которая играет центральную роль в передаче сигналов, регулирующих активность аденилатциклазы и уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Мутации в GNAS приводят к нарушению сигнализации через G-белки, что вызывает широкий спектр эндокринных и метаболических нарушений. Эти мутации могут затрагивать как структуру белка, так и процесс импринтинга, а также сплайсинг, что приводит к различным патологическим состояниям [15].

Миссенс-мутации, приводящие к замене одной аминокислоты в  $\alpha$ -субъединице Gs-белка, могут оказывать значительное влияние на его функциональную активность. Основные последствия таких мутаций включают нарушение связывания Gsa с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) или его гидролиза до ГДФ, что ведет к нарушениям активации или инактивации аденилатциклазы. Мутации в экзонах 6 и 7 GNAS-гена часто ассоциируются с псевдогипопаратиреозом 1А типа (PHP1A), который характеризуется сниженной чувствительностью клеток к паратиреоидному гормону (ПТГ) и нарушением гомеостаза кальция и фосфатов [4].

Нонсенс-мутации, вызывающие преждевременное формирование стоп-кодонов, приводят к синтезу укороченных белков, лишенных функциональной активности. Делеции, в свою очередь, могут изменять рамку считывания (frameshift), что также вызывает синтез нефункциональных белков или их преждевременное разрушение. Эти мутации ведут к полной или частичной потере функции Gsa и могут быть связаны с тяжелыми эндокринными заболеваниями, включая синдром МакКьюна-Олбрайта, который

характеризуется костными аномалиями, гиперпродукцией гормонов и пигментацией кожи [9].

Соматические мутации GNAS, возникающие после оплодотворения, приводят к мозаичному распределению мутантных клеток в организме, что особенно характерно для синдрома МакКьюна-Олбрайта. Эти мутации приводят к конститутивной активации аденилатциклазы, что вызывает избыточное образование цАМФ и аномальную активацию каскадов клеточной сигнализации. Это, в свою очередь, ведет к развитию полиостотической фиброзной дисплазии, эндокринопатий (гиперфункции щитовидной железы, надпочечников, гипофиза) и гиперпигментации кожи [2,3].

GNAS подвержен сложному процессу генетического импринтинга, при котором экспрессия его аллелей зависит от того, унаследованы ли они от матери или отца. Мутации, влияющие на процесс метилирования ДНК или другие эпигенетические механизмы, могут приводить к нарушению экспрессии GNAS. Это особенно выражено при псевдогипопаратиреозе 1В типа (PHP1B), при котором наблюдается селективная потеря экспрессии Gs $\alpha$  на материнском аллеле, что ведет к гормональной резистентности и нарушению функций паратиреоидного гормона.

Мутации, затрагивающие процессы альтернативного сплайсинга GNAS, могут приводить к образованию нефункциональных или дисфункциональных изоформ белка. Например, в результате таких мутаций могут продуцироваться изоформы Gs $\alpha$ , неспособные к адекватной активации аденилатциклазы, что приводит к нарушениям внутриклеточной сигнализации и гормональной регуляции. Это может вызывать разнообразные клинические проявления, от резистентности к гормонам до сложных эндокринных патологий.

Генные дупликации или делеции крупных фрагментов GNAS могут затрагивать сразу несколько функциональных областей гена и приводить к серьезным дефектам в синтезе Gs $\alpha$  или его регуляции. Эти изменения могут приводить к множественным эндокринным нарушениям, включающим как дефицит, так и гиперпродукцию гормонов.

Молекулярные механизмы мутаций GNAS-гена варьируются от точечных миссенс- и нонсенс-мутаций до нарушений сплайсинга и эпигенетических модификаций. Эти нарушения приводят к разнообразным патологиям, характеризующимся нарушением гормональной регуляции, что подчеркивает критическую роль GNAS в поддержании эндокринного гомеостаза и клеточной сигнализации. Понимание молекулярных основ мутаций GNAS открывает перспективы для разработки таргетных терапий и диагностики заболеваний, связанных с его дисфункцией.

*Патогенез эндокринных заболеваний, связанных с мутациями GNAS.*

Мутации в GNAS-гене, кодирующем G $\alpha$ -субъединицу G-белка, играют ключевую роль в патогенезе ряда эндокринных заболеваний. G $\alpha$  является важным регулятором аденилатциклазного сигнального каскада, который активирует синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в ответ на стимуляцию гормонами. Нарушение этого процесса приводит к дисфункции клеточной сигнализации и гормональной регуляции, что вызывает патологические изменения в эндокринных органах [5].

Псевдогипопаратиреоз (РНР) представляет собой группу заболеваний, связанных с нарушением чувствительности тканей к паратиреоидному гормону (ПТГ), несмотря на его нормальный или повышенный уровень в крови. В этом контексте GNAS-ген играет центральную роль, поскольку G $\alpha$  необходим для активации аденилатциклазы и синтеза цАМФ в ответ на ПТГ. Мутации GNAS нарушают этот процесс, что приводит к низким уровням цАМФ в клетках-мишенях, несмотря на высокую концентрацию ПТГ в крови. Например, РНР1А (псевдогипопаратиреоз 1А типа) возникает вследствие унаследованных мутаций в GNAS, что приводит к дисфункции G $\alpha$ . Это, в свою очередь, приводит к резистентности клеток к ПТГ и другим гормонам, таким как тиреотропный гормон (ТТГ) и гонадотропины, что вызывает кальциевый дисбаланс, гипопаратиреоз и другие эндокринные расстройства. Клинически РНР1А также ассоциируется с симптомами остеодистрофии Олбрайта. Кроме того, РНР1В характеризуется селективной потерей импринтированных аллелей GNAS, что приводит к нарушению экспрессии G $\alpha$ , и, следовательно, нарушению передачи сигналов ПТГ, хотя без проявлений остеодистрофии [8].

Синдром МакКьюна-Олбрайта является заболеванием, вызванным соматическими мозаичными мутациями GNAS, которые приводят к конститутивной активации G $\alpha$  и избыточному синтезу цАМФ. Это вызывает неконтролируемую активацию сигнальных каскадов, что, в свою очередь, приводит к дисфункции различных эндокринных желез и тканей. В патогенезе синдрома ключевую роль играет постоянная стимуляция аденилатциклазы, что ведет к гиперфункции эндокринных желез. Это проявляется клинически как гигантизм или акромегалия, гипертиреоз, синдром Кушинга и преждевременное половое развитие. Также наблюдается дисфункция костной ткани в виде полиостотической фиброзной дисплазии, что является следствием избыточной активности цАМФ, нарушающего нормальный костный ремоделинг [3].

Мутации GNAS могут приводить к развитию гипофизарных аденом, продуцирующих гормон роста (соматотропин), что вызывает акромегалию. В этих опухолях часто выявляются активирующие мутации GNAS, которые ведут к постоянной активации аденилатциклазы и увеличению синтеза цАМФ. Повышенные уровни цАМФ стимулируют пролиферацию клеток гипофиза и

избыточную секрецию гормона роста. Акромегалия, в свою очередь, характеризуется патологическим увеличением костей, мягких тканей и внутренних органов, что связано с длительным избытком гормона роста. Это нарушает регуляцию метаболических процессов, таких как углеводный и липидный обмен, и может приводить к вторичным заболеваниям, таким как сахарный диабет и артериальная гипертензия [1].

Мутации GNAS могут оказывать влияние не только на эндокринные органы, но и на жировую ткань, вызывая нарушения метаболизма. Псевдогипопаратиреоз часто сопровождается ожирением и инсулинорезистентностью, что связано с нарушениями сигнализации через Gsa в жировых клетках. Недостаточная активация аденилатциклазы приводит к снижению липолиза и повышенной аккумуляции жировой массы.

Конститутивные активирующие мутации GNAS могут вызывать аденомы щитовидной железы, что ведет к гипертиреозу. Это состояние обусловлено постоянной активацией аденилатциклазы и гиперсекрецией тиреоидных гормонов, что влечет за собой ускоренный метаболизм, потерю веса, тахикардию и другие симптомы гипертиреоза.

Мутации GNAS, приводящие к дисбалансу сигналов через Gsa, могут нарушать процессы ремоделирования костной ткани. В частности, это проявляется в фиброзной дисплазии, при которой нормальная костная ткань замещается незрелыми фиброзными структурами, что делает кости уязвимыми к переломам и деформации. Эти изменения наиболее характерны для синдрома МакКьюна-Олбрайта, но могут также наблюдаться при других формах заболеваний, связанных с мутациями GNAS [7].

Таким образом, мутации в GNAS-гене оказывают широкое воздействие на патогенез различных эндокринных заболеваний. В основе большинства из этих патологий лежит нарушение передачи сигналов через Gsa-белок, что ведет к дисрегуляции гормонального гомеостаза, нарушению клеточного метаболизма и структурным изменениям в органах и тканях. Изучение молекулярных механизмов мутаций GNAS способствует не только лучшему пониманию патогенеза эндокринных заболеваний, но и разработке эффективных подходов к их диагностике и лечению.

Диагностика мутаций GNAS-гена требует комплексного подхода, включающего как клиническую оценку симптомов, так и молекулярно-генетическое тестирование. Выявление мутаций в GNAS-гене позволяет установить точный диагноз, предсказать развитие заболевания и разработать персонализированные стратегии лечения (таб.1) [13,15,16,17,22].

Таблица 1. Диагностика мутаций GNAS-гена.

Метод диагностики	Описание
<b>Клиническая диагностика и симптомы</b>	Первоначальный этап, основывающийся на клинических проявлениях, таких как гипокальциемия и остео дистрофия Олбрайта при псевдогипопаратиреозе, или триада симптомов при синдроме МакКьюна-Олбрайта.
<b>Анализ уровней гормонов</b>	Оценка уровней гормонов, взаимодействующих с Gs $\alpha$ -белком, таких как ПТГ, кальций, фосфаты, ТТГ, инсулин, и кортизол, для выявления нарушений в гормональном гомеостазе.
<b>Молекулярно-генетическое тестирование</b>	Включает различные методы: -Секвенирование ДНК для выявления точечных мутаций и структурных изменений. -Анализ метилирования ДНК для выявления эпигенетических нарушений. -Аллель-специфичная ПЦР для обнаружения специфических мутаций. -Анализ сплайсинга для диагностики мутаций, влияющих на альтернативный сплайсинг.
<b>Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)</b>	Применяется для выявления крупных делеций или дупликаций в GNAS, позволяя визуализировать хромосомные перестройки и структурные аномалии.
<b>Мозаичность мутаций</b>	Диагностика соматических мозаичных мутаций требует высокочувствительных методов, таких как дигитал ПЦР или глубокое секвенирование для выявления низкочастотных мутаций.
<b>Функциональные тесты</b>	Оценка активности Gs $\alpha$ и цАМФ-сигнального пути, включая тестирование клеточных линий с мутантными вариантами GNAS на способность активировать аденилатциклазу.
<b>Пренатальная диагностика</b>	Возможна у плодов с высокой вероятностью наследования заболеваний, включает амниоцентез и анализ ДНК или неинвазивное тестирование внеклеточной ДНК плода.

Эндокринные заболевания, связанные с мутациями в гене GNAS, представляют собой серьезные клинические проблемы из-за их влияния на гормональную регуляцию и метаболизм. Достижения в области молекулярных исследований и технологий привели к разработке новых подходов к терапии и профилактике. Молекулярная терапия направлена на исправление нарушений сигнальных путей, вызванных мутациями в гене GNAS. Такие препараты, как силденафил и другие ингибиторы фосфодиэстеразы, могут повышать уровень цАМФ, компенсируя дефицит сигнального пути Gs $\alpha$ . Генная терапия с использованием технологии CRISPR/Cas9 открывает возможности для коррекции мутаций в гене GNAS и восстановления нормальной функции Gs $\alpha$ .

Использование агонистов рецепторов, таких как аналоги синтетических гормонов, может стимулировать клеточные рецепторы и улучшать результаты лечения. Персонализированная медицина играет решающую роль в подборе методов лечения для каждого конкретного пациента. Генетическое тестирование позволяет выявлять специфические мутации GNAS для разработки целевых терапевтических стратегий, а методы скрининга и мониторинга позволяют вести лечение заболеваний и осуществлять последующее наблюдение. В целом, продолжающиеся исследования и достижения открывают многообещающие перспективы для терапии и профилактики эндокринных заболеваний, связанных с мутациями GNAS.

### **Заключение.**

Мутации GNAS-гена играют ключевую роль в патогенезе различных эндокринных заболеваний, что подчеркивает значимость глубокого понимания молекулярных механизмов, связанных с этими нарушениями. Применение современных диагностических методов, таких как молекулярно-генетические тестирования и анализ метилирования, позволяет эффективно выявлять мутации и осуществлять своевременную диагностику.

Перспективы терапии включают как молекулярные подходы, направленные на коррекцию нарушенных сигнальных путей, так и персонализированные стратегии лечения, основанные на индивидуальных генетических характеристиках пациентов. Генетическое консультирование и пренатальная диагностика открывают новые горизонты в профилактике заболеваний, связанных с мутациями GNAS, позволяя выявлять риски на ранних стадиях и адаптировать терапевтические подходы.

Обширные исследования, направленные на изучение GNAS, его функций и механизмов действия, а также разработка новых методов лечения и профилактики, помогут улучшить качество жизни пациентов и снизить бремя эндокринных заболеваний на общество в целом. Объединение усилий ученых, клиницистов и пациентов является необходимым для дальнейшего прогресса в данной области и достижения оптимальных результатов в управлении состояниями, связанными с GNAS-мутациями.

### **Литература.**

1. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза //Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – С. 8-15.
2. Гирш Э. А. Оптимальные системы доказательств и алгоритмы (обзор).
3. Гирш Я. В. и др. РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА МАККЮНА-ОЛЬБРАЙТА-БРАЙЦЕВА У ДЕВОЧКИ 9 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ //Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – №. 2. – С. 72-89.
4. Иойлева Е. Э., Гасанова Х. С. СЕМЕЙНЫЕ ИЗОЛИРОВАННЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).
  5. Качко В. А. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы //Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 109-127.
  6. Качко В. А. и др. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы //Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – №. 3. – С. 33-46.
  7. Кораблева Н. Н. и др. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая //Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. S6. – С. 558-569.
  8. Маказан Н. В., Орлова Е. М., Карева М. А. Псевдогипопаратиреоз //Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №. 3. – С. 47-56.
  9. Мамедова Е. О. и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов //Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №. 4. – С. 51-59.
  10. Михаленко Е. П., Щаюк А. Н., Кильчевский А. В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток //Молекулярная и прикладная генетика. – 2019. – Т. 26. – С. 145-157.
  11. Нигина А. З. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (обзор литературы) //Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 3. – С. 33-36.
  12. Янар Э. А. и др. Молекулярно-генетические основы болезни Иценко-Кушинга у детей и перспективы таргетной терапии //Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – №. 6. – С. 39-49.
  13. Afolabi H. A. et al. A GNAS gene mutation's independent expression in the growth of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis //Cancers. – 2022. – Т. 14. – №. 22. – С. 5480.
  14. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism //Genomic imprinting. – 2008. – С. 27-40.
  15. Cipriano L. et al. Genotype–Phenotype Correlation of GNAS Gene: Review and Disease Management of a Hotspot Mutation //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 20. – С. 10913.
  16. Haldeman-Englert C. R., Hurst A. C. E., Levine M. A. Disorders of GNAS inactivation. – 2017.
  17. Innamorati G. et al. GNAS Mutations: drivers or co-pilots? yet, promising diagnostic biomarkers //Trends in Cancer. – 2016. – Т. 2. – №. 6. – С. 282-285.
  18. Ishikawa Y., Homcy C. J. The adenylyl cyclases as integrators of transmembrane signal transduction //Circulation research. – 1997. – Т. 80. – №. 3. – С. 297-304.
  19. Jüppner H., Bastepe M. Different mutations within or upstream of the GNAS locus cause distinct forms of pseudohypoparathyroidism //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Т. 19. – №. Supplement. – С. 641-646.

20. Lin Y. L., Ma R., Li Y. The biological basis and function of GNAS mutation in pseudomyxoma peritonei: A review //Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2020. – Т. 146. – С. 2179-2188.
21. Mantovani G., Lania A. G., Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors //Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Т. 326. – №. 1-2. – С. 15-18.
22. McCarty T. R., Paleti S., Rustagi T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis //Gastrointestinal Endoscopy. – 2021. – Т. 93. – №. 5. – С. 1019-1033. e5.
23. O'hayre M. et al. The emerging mutational landscape of G proteins and G-protein-coupled receptors in cancer //Nature reviews cancer. – 2013. – Т. 13. – №. 6. – С. 412-424.
24. Przhiyalkovskaya E. G. et al. Predictive biomarkers in the treatment of acromegaly: a review of the literature //Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2019. – Т. 74. – №. 6. – С. 430-440.
25. Sorokman T. V., Makarova O. V., Popeliuk N. O. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева (огляд літератури та клінічний випадок) //INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine). – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 55-62.
26. Turan S., Bastepe M. GNAS spectrum of disorders //Current osteoporosis reports. – 2015. – Т. 13. – С. 146-158.
27. Weinstein L. S. et al. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions //Endocrinology. – 2004. – Т. 145. – №. 12. – С. 5459-5464.
28. Weinstein L. S. et al. Studies of the regulation and function of the Gs $\alpha$  gene Gnas using gene targeting technology //Pharmacology & therapeutics. – 2007. – Т. 115. – №. 2. – С. 271-291.
29. Weinstein L. S. et al. The role of GNAS and other imprinted genes in the development of obesity //International journal of obesity. – 2010. – Т. 34. – №. 1. – С. 6-17.
30. Weinstein L. S. Role of Gs $\alpha$  in central regulation of energy and glucose metabolism //Hormone and Metabolic Research. – 2014. – Т. 46. – №. 12. – С. 841-844.