

ХИМИЯ

УДК 543.9:616.379-008.64-056.7-072.5

DOI 10.55421/3034-4689_2025_28_9_5

Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, С. Ю. Гармонов,
К. Б. Хасанова, Д. Р. Исламова, В. Д. Старикова

МЕТОД ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В ИЗУЧЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция, анализ полиморфизма генов, сахарный диабет, молекулярно-генетические исследования.

Анализ посредством биохимических и биологических реакций широко используется для диагностики различных заболеваний. Сахарный диабет остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, при этом до 90% всех случаев приходится на сахарный диабет 2 типа. Учитывая полизиологическую природу заболевания и высокую роль наследственных факторов, особую актуальность приобретает внедрение молекулярно-генетических методов диагностики. Полимеразная цепная реакция является высокочувствительной и специфичной аналитической методикой, обеспечивающей возможность детекции однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития сахарного диабета, уже на доклинических стадиях. Благодаря высокой точности и воспроизводимости, полимеразная цепная реакция активно применяется как в исследовательских, так и в клинических целях, обеспечивая раннюю идентификацию генетических маркеров предрасположенности к заболеванию. В статье рассмотрены принципы полимеразной цепной реакции, её ключевые этапы и современные модификации с акцентом на их применение для анализа в диабетологии. Показано, что полимеразная цепная реакция позволяет проводить как диагностику моногенных форм диабета (MODY), так и анализ полигенных предикторов сахарного диабета 2 типа, включая наиболее изученный полиморфизм rs7903146 гена TCF7L2. Особое внимание уделено результатам собственного исследования, проведённого среди жителей Республики Татарстан, где с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции было установлено, что носительство генотипа TT rs7903146 гена TCF7L2 ассоциировано с 3,5-кратным повышением риска преддиабета, тогда как аллель C обладает протективным эффектом. Полученные результаты подтверждают значимость применения метода полимеразной цепной реакции для анализа в клинической диабетологии с целью ранней стратификации риска, персонализации профилактики и терапии, а также для разработки многофакторных моделей прогнозирования с учётом генетических и клинических данных. Использование полимеразной цепной реакции позволяет не только выявлять ключевые однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с предрасположенностью к заболеванию, но и открывает возможности для количественного анализа генетических маркеров, фармакогенетического тестирования и интеграции данных в комплексные алгоритмы оценки риска развития и прогрессирования сахарного диабета.

Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, С. Ю. Гармонов,
К. Б. Хасанова, Д. Р. Исламова, В. Д. Старикова

POLYMERASE CHAIN REACTION METHOD IN THE STUDY OF GENETIC PREDICTORS OF DIABETES MELLITUS

Keywords: polymerase chain reaction, gene polymorphism analysis, diabetes mellitus, molecular genetic studies.

Analysis using biochemical and biological reactions is widely used to diagnose various diseases. Diabetes mellitus remains one of the most significant medical and social problems of our time, with type 2 diabetes accounting for up to 90% of all cases. Given the polyetiological nature of the disease and the significant role of hereditary factors, the introduction of molecular genetic diagnostic methods is particularly relevant. Polymerase chain reaction is a highly sensitive and specific analytical technique that enables the detection of single nucleotide polymorphisms associated with the risk of developing diabetes mellitus at the preclinical stage. Due to its high accuracy and reproducibility, PCR is actively used for both research and clinical purposes, enabling early identification of genetic markers of predisposition to the disease. The article discusses the principles of polymerase chain reaction, its key stages, and modern modifications with an emphasis on their application for analysis in diabetology. It is shown that PCR allows both the diagnosis of monogenic forms of diabetes (MODY) and the analysis of polygenic predictors of type 2 diabetes, including the most studied polymorphism rs7903146 of the TCF7L2 gene. Particular attention is paid to the results of our own study conducted among residents of the Republic of Tatarstan, where, using allele-specific polymerase chain reaction, it was established that carriage of the TT rs7903146 genotype of the TCF7L2 gene is associated with a 3.5-fold increase in the risk of prediabetes, while the C allele has a protective effect. The results confirm the importance of using the polymerase chain reaction method for analysis in clinical diabetology for the purpose of early risk stratification, personalization of prevention and therapy, as well as for the development of multifactorial prediction models taking into account genetic and clinical data. The use of polymerase chain reaction not only allows the identification of key single nucleotide polymorphisms associated with disease predisposition, but also opens up opportunities for quantitative analysis of genetic markers, pharmacogenetic testing, and data integration into comprehensive algorithms for assessing the risk of developing and progressing diabetes mellitus.

Введение

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, вызванной нарушением секреции и/или действия инсулина. По данным Международной диабетической федерации, к 2030 году число пациентов с СД достигнет более 550 миллионов человек, причём основная доля приходится на сахарный диабет 2 типа (СД2) [1]. Учитывая высокую распространённость и разнообразие форм диабета — от аутоиммунного сахарного диабета 1 типа (СД1) до редких моногенных форм, таких как MODY (maturity onset diabetes of the young) и неонатальный диабет – особую актуальность приобретает развитие методов их аналитической диагностики.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – высокочувствительный метод амплификации нуклеиновых кислот, позволяющий детектировать точечные изменения в геноме, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП). Однонуклеотидные полиморфизмы представляют собой наиболее распространённый тип генетической вариации у человека, заключающийся в замене одного нуклеотида в последовательности ДНК. Эти полиморфизмы встречаются в среднем в 1 из каждого 500–1000 нуклеотидов и фиксированы более чем у 1% общей популяции. Несмотря на точечный характер, ОНП могут оказывать значимое влияние на экспрессию генов, структуру и функцию кодируемых белков, а следовательно – на предрасположенность к различным заболеваниям, включая сахарный диабет [2].

Основным ключевым аспектом использования ПЦР для анализа в диabetологии, несомненно, является необходимость в генетической диагностике моногенных форм диабета (MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young и другие). Применение ПЦР в режиме реального времени (qPCR) с использованием специфических зондов (например, TaqMan) позволяет быстро и точно проверить наличие наиболее частых мутаций (*HNF1A*, *HNF4A*, *GCK*). Правильный генетический диагноз позволяет адекватно подобрать наиболее эффективную терапию для пациента, а также, при необходимости, осуществлять семейный скрининг [3].

Метод ПЦР также активно применяется для дифференциальной диагностики сахарного диабета 1 типа. Известно, что сахарный диабет 1 типа имеет аутоиммунную природу и его развитие связано с наличием специфических аутоантител (GAD, IA-2, ZnT8, антитела к инсулину). ПЦР используется для генотипирования генов HLA (Human Leukocyte Antigen) II класса (локусы *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*). Определенные аллели этих генов (например, **HLA-DRB1**03, **HLA-DRB1**04, **HLA-DQBI**0302) являются мощными генетическими маркерами предрасположенности к сахарному диабету 1 типа [4].

СД2 является полиэтиологическим, полигенным заболеванием, развивающимся в результате сложного взаимодействия генетических факторов и компонентов окружающей среды. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов патогенеза СД2, диагностика заболевания по-

прежнему базируется преимущественно на биохимических показателях, в то время как генетические аспекты заболевания остаются недостаточно изученными [5-7]. Между тем, многочисленные данные подтверждают, что вклад наследуемых факторов в развитие СД2 может достигать 80%, а индивидуальный риск заболевания варьирует в зависимости от наборов конкретных ОНП в геноме пациента [8]. В контексте СД2, ОНП играют ключевую роль в модуляции чувствительности к инсулину, функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, метаболизме глюкозы и липидов, а также в развитии хронических осложнений заболевания [9-10].

ОНП классифицируют по их локализации в геноме и функциональному значению. Регуляторные ОНП располагаются в промоторных или энхансерных областях и могут изменять транскрипционную активность гена. Инtronные ОНП могут влиять на сплайсинг, стабильность РНК или взаимодействие с микроРНК. Экзонные ОНП делятся на синонимичные, не изменяющие аминокислотной последовательности белка, и несинонимичные, которые приводят к замене аминокислоты и потенциально могут вызывать структурные или функциональные изменения в белке [2,11]. Идентификация ОНП, ассоциированных с СД2, осуществляется с применением различных стратегий, включая изучение редких моногенных форм (например, MODY), анализ генов-кандидатов, а также полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). На сегодняшний день определение ОНП методом ПЦР активно внедряется в клинические алгоритмы анализа, стратификации риска и выбора терапии при СД2. Однако потенциал этого метода в диabetологии всё ещё не реализован полностью, особенно в контексте масштабного скрининга ОНП и фармакогенетического тестирования [12-13].

В данной статье рассматриваются возможности, значение и перспективы применения метода ПЦР в диагностике и управлении сахарного диабета 2 типа. Особое внимание уделено выявлению однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития заболевания, включая маркер rs7903146 гена *TCF7L2*. Кроме того, представлены результаты собственного молекулярно-генетического исследования, посвящённого анализу распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфизма у пациентов с преддиабетом Республики Татарстан, с целью оценки его значимости в ранней диагностике нарушений углеводного обмена.

Цель исследования: разработать ПЦР диагностику для изучения распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*, ассоцииированного с риском развития сахарного диабета 2 типа, у лиц с преддиабетом Республики Татарстан.

Экспериментальная часть

Для анализа использовали дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из лейкоцитов цельной крови. Метод выделения основан на разделении клеточных элементов при центрифугировании в градиенте плотности фиколла-урографина (ПанЭко, Россия). Последующее выделение ДНК проводилось сорбентным методом в соответствии с

прилагаемой инструкцией по применению к комплексу реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» для выделения ДНК из клинического материала (ИнтерЛабСервис, Россия) (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзор).

ПЦР исследования по генотипированию полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* были проведены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО КГМУ. В исследовании приняли участие пациенты с предиабетом – жители Республики Татарстан (n=91). Генотипирование ДНК по локусу rs7903146 гена *TCF7L2* проводили с использованием аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «Rotor-Gene Q5 Plex» (QIAGEN, Германия). Молекулярно-генетический анализ выполняли с использованием коммерческих наборов реагентов (Синтол, Россия). После амплификации результаты представлялись в виде кривых, по которым определялся вариант генотипа.

В основе метода ПЦР в режиме реального времени лежит принцип детекции продуктов во время процесса амплификации. Протокол ПЦР в реальном времени основан на измерении флуоресцентного сигнала в каждом цикле. Свечение диапазонов прямо пропорционально количеству амплифицированного ДНК. В результате по изменению свечения порогового уровня можно судить о наличии или отсутствии исследуемого аллеля в образце ДНК. Если свечение обнаружено в обоих диапазонах, то это говорит о гетерозиготности данного полиморфизма гена в исследуемом материале.

Распределение генотипов и аллелей пациентов по rs7903146 гена *TCF7L2* сравнивали группой контроля - практически здоровыми жителями Республики Татарстан (n=404).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007. Анализ значимости различий в распределении частот аллелей и генотипов исследуемых выборок и проверка соответствия равновесию Харди–Вайнберга осуществлены с использованием критерия χ^2 . Показатель «отношение шансов» (ОШ) служил для оценки относительного риска развития заболевания.

Результаты и их обсуждение

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это метод анализа, основанный на ферментативной репликации *in vitro*, позволяющий значительно увеличивать количество целевых фрагментов нуклеиновых кислот, присутствующих в биологическом образце в низких концентрациях.

Для проведения ПЦР реакционная смесь должна содержать несколько ключевых компонентов, каждый из которых играет строго определённую роль в процессе амплификации. При этом праймеры – синтетические олигонуклеотиды длиной, как правило, 15–30 нуклеотидов, комплементарные фланкирующим участкам обеих цепей целевого фрагмента ДНК инициируют синтез новой цепи, служа стартовой точкой для ДНК-полимеразы, и определяют как специфичность, так и эффективность реакции амплификации. Тац-полимераза – термостабильная ДНК-полимераза, катализирует достраивание 3'-концов

вновь синтезируемой цепи ДНК в соответствии с принципом комплементарности нуклеотидных оснований. Дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ), представляющие смесь дАТФ, дГТФ, дЦТФ и дТТФ, служат субстратами для Тац-полимеразы при построении новой цепи ДНК. ПЦР проводится в реакционном буфере, поддерживающим стабильный pH и необходимые ионные условия для максимальной активности фермента.

Материалом для анализа служил исследуемый образец, содержащий целевую нуклеиновую кислоту, которая служит матрицей для амплификации. При отсутствии ДНК-мишени специфические продукты реакции не образуются.

При наличии целевой ДНК в исследуемом образце амплификация осуществляется путём циклического изменения температурных условий, что обеспечивает поочерёдное протекание ключевых стадий реакции. Один полный цикл ПЦР включает три основных этапа:

- денатурация – термическая обработка образца при высоких температурах (обычно 93–95 °C), приводящая к разрыву водородных связей между комплементарными нуклеотидными парами и разделению двух цепей ДНК на одноцепочечные матрицы;

- отжиг праймеров – снижение температуры до оптимального диапазона (50–65 °C), при котором синтетические олигонуклеотиды — праймеры — специфически комплементарно связываются с фланкирующими участками одноцепочечной ДНК-мишени. Корректный подбор температуры отжига и нуклеотидной последовательности праймеров критически важен для обеспечения специфичности амплификации;

- элонгация (синтез) – при повышении температуры до оптимума активности Тац-ДНК-полимеразы (70–72 °C) происходит достраивание новой цепи ДНК от 3'-конца праймера с использованием дезоксинуклеозидтрифосфатов (дНТФ) в качестве субстратов.

Многократное повторение термоциклов (обычно 30–40 раз) обеспечивает экспоненциальное увеличение числа копий целевого фрагмента ДНК, что делает возможным его последующую детекцию и анализ [14].

ПЦР для анализа в диабетологии используется не только в классическом варианте, но и в различных модификациях, что позволяет значительно расширить её диагностические и исследовательские возможности. Современные методы ПЦР дают возможность не только выявлять конкретные ОНП, ассоциированные с риском сахарного диабета, но и определять уровни экспрессии генов, проводить количественный анализ редких аллелей, а также выполнять многопараметрический генетический скрининг [15–16].

В зависимости от целей исследования применяются различные модификации ПЦР – от аллель-специфической ПЦР для анализа отдельных мутаций до ПЦР в реальном времени и цифровой ПЦР для количественной оценки и мультиплексного анализа генетических маркеров (табл. 1).

Таблица 1 – Модификации полимеразной цепной реакции, применяемые в диабетологии**Table 1 – Modifications of the polymerase chain reaction used in diabetology**

Модификация ПЦР	Принцип	Цели применения в диабетологии	Преимущества	Ограничения
Классическая ПЦР	Амплификация ДНК с последующей детекцией продуктов электрофорезом	Первичный скрининг мутаций и полиморфизмов	Простота, низкая стоимость	Отсутствие количественной оценки; требуется пост-ПЦР-детекция (электрофорез)
Аллель-специфическая ПЦР (AS-PCR)	Использование праймеров, различающихся одним нуклеотидом для детекции ОНП	Выявление полиморфизмов, например rs7903146 (<i>TCF7L2</i>), rs1801282 (<i>PPARG</i>), rs5219 (<i>KCNJ11</i>)	Высокая специфичность, простота интерпретации	Для каждого ОНП нужны отдельные праймеры
ПЦР в реальном времени (qPCR)	Амплификация с одновременной детекцией флуоресценции	Количественный анализ экспрессии генов, генотипирование известных вариантов (в т. ч. частые мутации MODY)	Количественный анализ, высокая чувствительность	Высокая стоимость оборудования
Мультиплексная ПЦР	Одновременная амплификация нескольких участков ДНК с разными парами праймеров	Скрининг нескольких ОНП или мутаций, фармакогенетические панели	Экономия времени и реагентов, возможность анализа панелей маркеров	Сложная оптимизация; риск праймер-димеров/перекрестных амплификаций
Nested-ПЦР	Двухэтапная амплификация с разными парами праймеров	Детекция редких мутаций, исследование образцов с низкой концентрацией ДНК	Повышенная чувствительность и специфичность	Высокий риск контаминации
Обратная транскриптазная ПЦР (RT-PCR)	Преобразование РНК в кДНК с последующей амплификацией	Анализ экспрессии генов β-клеток, изучение транскриптомных маркеров при СД1 и СД2	Оценка транскрипционной активности генов	Чувствительность к деградации РНК, требуется контроль качества РНК
Цифровая ПЦР (dPCR)	Разделение образца на микрореакции с амплификацией в каждой	Абсолютное количественное определение редких аллелей и мутаций, фармакогенетика	Высокая точность, не требует калибровочных кривых	Высокая стоимость оборудования
ПЦР с высоким разрешением плавления (HRM-PCR)	Анализ кривых плавления ампликонов для обнаружения мутаций	Быстрое скрининговое выявление неизвестных и известных мутаций	Без использования зондов, возможность выявления новых вариантов	Скрининговый характер; ограниченная разрешающая способность для некоторых вариантов; требуется подтверждающее секвенирование

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция, ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК – рибонуклеиновая кислота, кДНК – комплементарная ДНК, СД1 – сахарный диабет 1 типа, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2 – Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с развитием предиабета**Table 2 – Association of the rs7903146 polymorphism of the *TCF7L2* gene with the development of prediabetes**

Аллель/генотип полиморфизма rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	Предиабет, n/% (n=91)	Группа контроля, n/% (n=404)	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
C	120/65,9	627/77,6	0,56 (0,39–0,79)	10,91	0,001
T	62/34,1	181/22,4	1,79 (1,26–2,54)		
CC	44/48,4	246/60,9	0,60 (0,38–0,95)		
CT	32/35,2	135/33,4	1,08 (0,67–1,74)	13,33	0,001
TT	15/16,5	23/5,7	3,27 (1,63–6,55)		

Примечание: ОШ (95% ДИ) — отношение шансов с границами 95% доверительного интервала

Изучение частот генотипов показало, что для исследуемого генетического маркера rs7903146 гена *TCF7L2* распределение генотипов в контрольной

группе и выборке пациентов с предиабетом соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (p=0,57 и p=0,17, соответственно).

Распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* у лиц с предиабетом существенно отличалось от группы без нарушений углеводного обмена (табл. 2).

При анализе рецессивной модели наследования с уровнем значимости $p=0,0005$, $\chi^2=12,20$ обнаружено, что генотип TT повышает риск развития предиабета почти в 3,5 раза (ОШ=3,27, 95% ДИ: 1,63-6,55), а аллель С обладает протективным эффектом (ОШ=0,31, 95% ДИ: 0,15-0,61) (табл. 2).

Полученные данные подтверждают значимую ассоциацию полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с риском развития предиабета у жителей Республики Татарстан. Генотип TT может рассматриваться как молекулярно-генетический маркер предрасположенности к предиабету, в то время как наличие аллеля С — как потенциальный защитный фактор. Эти результаты подчеркивают значимость применения метода ПЦР в целях ранней идентификации лиц с высоким генетическим риском развития СД2.

В настоящей статье особое внимание уделено сахарному диабету 2 типа, поскольку он представляет собой наиболее распространённую форму заболевания, на долю которой приходится до 90 % всех случаев сахарного диабета, что определяет его медико-социальную значимость и актуальность дальнейшего изучения. Представленное исследование, проведённое с использованием ПЦР, подтвердило значимость полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*, как одного из ключевых предикторов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа. Применение данного метода позволило детально проанализировать распределение генотипов и аллелей в разных популяциях, продемонстрировав потенциал ПЦР для ранней стратификации риска и персонализированного подхода к профилактике сахарного диабета 2 типа.

Заключение

Применение ПЦР для анализа в диабетологии открывает новые возможности для диагностики, позволяя с высокой точностью выявлять ОНП, ассоциированные с риском развития сахарного диабета 1 и 2 типа, а также моногенных форм заболевания. ПЦР как метод отличается высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью, что делает его незаменимым инструментом как в исследовательской, так и в клинической практике.

Дальнейшие перспективы применения ПЦР в диабетологии связаны с развитием высокопроизводительных и мультиплексных технологий, интеграцией генетических данных с клинической информацией, а также созданием многофакторных моделей риска, учитывающих генетические, эпигенетические и метаболические параметры. Такой подход создаст основу для перехода от традиционных методов диагностики к концепции прецизионной медицины, открывая возможности для разработки персонализированных стратегий ведения пациентов с индивидуальной генетической предрасположенностью к сахарному диабету.

Благодарность: работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан,

предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (соглашение № 131/2024-ПД).

Литература

1. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров и др., *Сахарный диабет*, **26**, 2S, 1-157 (2023). DOI: 10.14341/DM13042
2. А.В. Степanova, К.Ю. Кулебякин, Т.Н. Кочегура, М.В. Шестакова, В.А. Ткачук, *Вестн. РАМН*, **74**, 1, 44-53 (2019). DOI: 10.15690/vramn1037
3. S.S. Fajans, G.I. Bell, *Diabetes Care*, **34**, 8, 1878-1884 (2011). DOI: 10.2337/dc11-0035
4. Т.Л. Кураева, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Титович, С.А. Прокофьев, *Пробл. эндокринол.*, **57**, 1, 19-25 (2011).
5. Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина, *Сахарный диабет*, **23**, 5, 467-474 (2020). DOI: 10.14341/DM12486
6. И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова, *Сахарный диабет*, **16**, 4, 11-16 (2013). DOI: 10.14341/DM2013411-16
7. A.P. Morris, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **50**, 41-51 (2018). DOI: 10.1016/j.gde.2018.02.003
8. G. Willemsen, K.J. Ward, C.G. Bell, et al., *Twin Res. Hum. Genet.*, **18**, 6, 762-771 (2015). DOI: 10.1017/thg.2015.83
9. V. Lyssenko, L. Groop, R.B. Prasad, *Rev. Diabet. Stud.*, **12**, 3-4, 233-242 (2015). DOI: 10.1900/RDS.2015.12.233
10. S.F.A. Grant, *Diabetes Care*, **42**, 9, 1624-1629 (2019). DOI: 10.2337/dci19-0001
11. M.O. Goodarzi, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **6**, 3, 223-236 (2018). DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30200-0
12. M. Claussnitzer, S.N. Dankel, B. Klocke, et al., *Cell*, **156**, 1-2, 343-358 (2014). DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.058
13. И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова, *Сахарный диабет*, **23**, 4, 329-339 (2020). DOI: 10.14341/DM12405
14. А.Н. Волков, Л.В. Начева, *Фундам. клин. мед.*, **5**, 4, 133-140 (2020). DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140
15. E. Cirillo, M. Kutmon, M. Gonzalez Hernandez, et al., *PLoS One*, **13**, 4, e0193515 (2018). DOI: 10.1371/journal.pone.0193515
16. H. Zhu, H. Zhang, Y. Xu, S. Lašáková, M. Korabečná, P. Nežil, *BioTechniques*, **69**, 4, 317-325 (2020). DOI: 10.2144/btn-2020-0057
17. L. Bride, M. Naslavsky, G.L. Yamamoto, M. Sclar, L.H.S. Pimassoni, P.S. Aguiar, F. de Paula, J. Wang, Y. Duarte, M.R. Passos-Bueno, M. Zatz, F.I.V. Errera, *PeerJ*, **9**, 11349 (2021). DOI: 10.7717/peerj.11349
18. L. Del Bosque-Plata, E. Martínez-Martínez, M.Á. Espinoza-Camacho, C. Gragnoli, *Diabetes*, **70**, 6, 1220-1228 (2021). DOI: 10.2337/db20-0573
19. F. Yi, P.L. Brubaker, T. Jin, *J. Biol. Chem.*, **280**, 2, 1457-1464 (2005). DOI: 10.1074/jbc.M411487200
20. K. Farch, K. Pilgaard, F.K. Knop, T. Hansen, O. Pedersen, T. Jorgensen, et al., *Diabetes Obes. Metab.*, **15**, 1, 91-95 (2013). DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01675.x

References

1. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov et al., *Diabetes Mellitus*, **26**, 2S, 1-157 (2023). DOI: 10.14341/DM13042
2. А.В. Степanova, К.Ю. Кулебякин, Т.Н. Кочегура, М.В. Шестакова, В.А. Ткачук, *Вестн. РАМН*, **74**, 1, 44-53 (2019). DOI: 10.15690/vramn1037

3. S.S. Fajans, G.I. Bell, *Diabetes Care*, **34**, 8, 1878-1884 (2011). DOI: 10.2337/dc11-0035
4. T.L. Kuraeva, T.Yu. Shirayeva, E.V. Titovich, S.A. Prokofiev, *Problems of Endocrinology*, **57**, 1, 19-25 (2011).
5. T.Yu. Demidova, S.G. Zenina, *Diabetes Mellitus*, **23**, 5, 467-474 (2020). DOI: 10.14341/DM12486
6. I.A. Bondar, O.Yu. Shabelnikova, *Diabetes Mellitus*, **16**, 4, 11-16 (2013). DOI: 10.14341/DM2013411-16
7. A.P. Morris, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **50**, 41-51 (2018). DOI: 10.1016/j.gde.2018.02.003
8. G. Willemsen, K.J. Ward, C.G. Bell, et al., *Twin Res. Hum. Genet.*, **18**, 6, 762-771 (2015). DOI: 10.1017/thg.2015.83
9. V. Lyssenko, L. Groop, R.B. Prasad, *Rev. Diabet. Stud.*, **12**, 3-4, 233-242 (2015). DOI: 10.1900/RDS.2015.12.233
10. S.F.A. Grant, *Diabetes Care*, **42**, 9, 1624-1629 (2019). DOI: 10.2337/dc19-0001
11. M.O. Goodarzi, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **6**, 3, 223-236 (2018). DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30200-0
12. M. Claussnitzer, S.N. Dankel, B. Klocke, et al., *Cell*, **156**, 1-2, 343-358 (2014). DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.058
13. I.V. Kononenko, O.M. Smirnova, A.Yu. Mayorov, M.V. Shestakova, *Diabetes mellitus*, **23**, 4, 329-339 (2020). DOI: 10.14341/DM12405
14. A.N. Volkov, L.V. Nacheva, *Fundamentals of Clinical Medicine*, **5**, 4, 133-140 (2020). DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140
15. E. Cirillo, M. Kutmon, M. Gonzalez Hernandez, et al., *PLoS One*, **13**, 4, e0193515 (2018). DOI: 10.1371/journal.pone.0193515
16. H. Zhu, H. Zhang, Y. Xu, S. Lašáková, M. Korabečná, P. Neužil, *BioTechniques*, **69**, 4, 317-325 (2020). DOI: 10.2144/btn-2020-0057
17. L. Bride, M. Naslavsky, G.L. Yamamoto, M. Sclar, L.H.S. Pimassoni, P.S. Aguiar, F. de Paula, J. Wang, Y. Duarte, M.R. Passos-Bueno, M. Zatz, F.I.V. Errera, *PeerJ*, **9**, 11349 (2021). DOI: 10.7717/peerj.11349
18. L. Del Bosque-Plata, E. Martínez-Martínez, M.Á. Espinoza-Camacho, C. Gragnoli, *Diabetes*, **70**, 6, 1220-1228 (2021). DOI: 10.2337/db20-0573
19. F. Yi, P.L. Brubaker, T. Jin, J. Biol. Chem., **280**, 2, 1457-1464 (2005). DOI: 10.1074/jbc.M411487200
20. K. Farch, K. Pilgaard, F.K. Knop, T. Hansen, O. Pedersen, T. Jorgensen, et al., *Diabetes Obes. Metab.*, **15**, 1, 91-95 (2013). DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01675.x

© Т. А. Киселева – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет (КГМУ), Казань, Россия, tattiana@mail.ru; Ф. В. Валеева – д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии КГМУ; главный внештатный эндокринолог Приволжского федерального округа, val_farida@mail.ru; С. Ю. Гармонов – д.х.н., профессор кафедры Аналитической химии, сертификации и менеджмента качества, Казанский национальный исследовательский технологический университет, serggar@mail.ru; К. Б. Хасanova – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии, КГМУ, kamilya_khasanova@mail.ru; Д. Р. Исламова – аспирант кафедры эндокринологии КГМУ, radiana2007@yandex.ru; В. Д. Старикова – ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики КГМУ, valeria.starikova@kazangmu.ru.

© Т. А. Kiseleva – MD, PhD (Medical Sci.), Associate Professor, Department of Endocrinology, Kazan State Medical University (KSMU), Kazan, Russia, tattiana@mail.ru; F. V. Valeeva – MD, Doctor of Sciences (Medical Sci.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, KSMU; Chief Endocrinologist of the Volga Federal District, val_farida@mail.ru; S. Yu. Garmonov – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor of Kazan National Research Technological University, serggar@mail.ru; K. B. Khasanova – MD, PhD (Medical Sci.), Assistant, Department of Endocrinology, KSMU, kamilya_khasanova@mail.ru; D. R. Islamova – PhD-Student, Department of Endocrinology, KSMU, radiana2007@yandex.ru; V. D. Starikova – Assistant, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, KSMU, valeria.starikova@kazangmu.ru.

Дата поступления рукописи в редакцию – 01.09.25.

Дата принятия рукописи в печать – 10.09.25.