

Анализ ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с нарушениями углеводного обмена

Ф.В. Валеева¹, К.Б. Хасанова^{1*}, Е.А. Созинова², Т.А. Киселева¹,
Е.В. Валеева^{1,3}, Э.С. Егорова¹, И.И. Ахметов¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

³Казанский Федеральный (Приволжский) университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Проведение молекулярно-генетических исследований для изучения предрасположенности к мультифакторным и полигенным заболеваниям, таким как сахарный диабет 2-го типа и предиабетические состояния, имеет очень большое значение для разработки программ персонализированной профилактики и выбора оптимального лечения. Большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров генов-кандидатов жирового и углеводного обмена, учитывая региональные и этнические особенности.

Цель. Изучение ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с риском развития сахарного диабета 2-го типа и предиабетических состояний у жителей Республики Татарстан.

Материал и методы исследования. Проведено наблюдательное одномоментное одноцентровое контролируемое исследование с участием пациентов с различными нарушениями углеводного обмена: предиабетом (n=138) и подтвержденным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (n=134). Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs8192678 гена *PPARGC1A* и rs1801282 гена *PPARG* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Распределение генотипов и аллелей пациентов в исследуемых группах сравнивали с российской популяцией. Статистическая обработка данных включала непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, вычисление критериев Стьюдента и χ^2 , показателей «отношение шансов», средних арифметических значений и их стандартных отклонений с использованием программы GraphPad InStat.

Результаты. Аллель А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа и ранних нарушений углеводного обмена (отношение шансов 2,73, $p=0,00007$ и отношение шансов 4,17, $p=0,00002$ соответственно). Генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с риском развития сахарного диабета 2-го типа (отношение шансов 2,77, $p=0,02$).

Вывод. Получена ожидаемая ассоциация полиморфного маркера rs9939609 *FTO*, определяющего развитие инсулинорезистентности, с развитием сахарного диабета 2-го типа и наличием ранних нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, ДНК, полиморфизм, генотип, *FTO*, *PPARG*, *PPARGC1A*.

Для цитирования: Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Созинова Е.А., Киселева Т.А., Валеева Е.В., Егорова Э.С., Ахметов И.И. Анализ ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с нарушениями углеводного обмена. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):592–601. DOI: 10.17816/KMJ2022-592.

*Для переписки: kamilya_khasanova@mail.ru
Поступила 12.08.2021; принята в печать 28.09.2021;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: kamilya_khasanova@mail.ru
Submitted 12.08.2021; accepted 28.09.2021;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-592

Analysis of the association of *FTO*, *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disordersF.V. Valeeva¹, K.B. Khasanova^{1*}, E.A. Sozinova², T.A. Kiseleva¹, E.V. Valeeva^{1,3}, E.S. Egorova¹, I.I. Ahmetov¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;³Kazan Federal University, Kazan, Russia**Abstract**

Background. Conducting molecular and genetic studies to investigate susceptibility to multifactorial and polygenic diseases, such as type 2 diabetes mellitus and pre-diabetic conditions, is of great importance for the development of personalized prevention programs and the choice of optimal treatment. Taking into account regional and ethnic features, the study of polymorphic markers of candidate genes for fat and carbohydrate metabolism has a great practical value.

Aim. To investigate associations of polymorphisms of the *FTO* rs9939609, *PPARG* rs180128, *PPARGC1A* rs8192678 genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus and pre-diabetic conditions in residents of the Republic of Tatarstan.

Material and methods. An observational single-stage single-center controlled study was conducted in patients with various disorders of carbohydrate metabolism: prediabetes (n=138) and a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus (n=134). Molecular genetic analysis of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, rs8192678 polymorphism of the *PPARGC1A* gene and rs1801282 polymorphism of the *PPARG* gene was performed using real-time polymerase chain reaction. The distribution of patient genotypes and alleles was compared with the Russian population. Statistical data processing included nonparametric correlation analysis using Pearson's coefficient, calculation of Student's and χ^2 tests, odds ratios, arithmetic mean values and their standard deviations using "GraphPad InStat" software.

Results. The A allele of the rs9939609 polymorphism of *FTO* gene increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus and early carbohydrate metabolism disorders (OR=2.73, p=0.00007 and OR=4.17; p=0.00002, respectively). The GG genotype of the rs180128 polymorphism of the *PPARG* gene is associated with the risk of type 2 diabetes mellitus (OR=2.77, p=0.02).

Conclusion. The expected association of the rs9939609 *FTO* polymorphic marker, which determines the development of insulin resistance, with the development of type 2 diabetes mellitus and the presence of early carbohydrate metabolism disorders was obtained.

Keywords: diabetes mellitus, prediabetes, DNA, polymorphism, *FTO*, *PPARG*, *PPARGC1A*.

For citation: Valeeva FV, Khasanova KB, Sozinova EA, Kiseleva TA, Valeeva EV, Egorova ES, Ahmetov II. Analysis of the association of *FTO*, *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disorders. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):592–601. DOI: 10.17816/KMJ2022-592.

Актуальность

В последние десятилетия нарушения углеводного обмена и сахарный диабет 2-го типа (СД2) приобрели характер стремительно распространяющейся пандемии XXI века как в развитых, так и в развивающихся странах, что стало глобальной медицинской и социально-экономической проблемой. Всемирная организация здравоохранения в своём первом глобальном докладе о ситуации в области неинфекционных заболеваний от 2010 г. охарактеризовала данную проблему как одну из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкологическими заболеваниями и хронической обструктивной болезнью лёгких [1].

Распространённость сахарного диабета ежегодно увеличивается во всех странах мира,

включая и Российскую Федерацию, преимущественно за счёт СД2 [2, 3]. Согласно данным Международной диабетической ассоциации на 2019 г., численность больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 463 млн человек. На долю СД2 приходится до 90% всех случаев заболевания. Общемировая распространённость нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) у людей того же возраста составляет 7,5%, что на 0,8% больше, чем в 2015 г. В соответствии с прогнозами экспертов, к 2045 г. это количество вырастет до 8,6%, что составит 548,4 млн человек [2, 4].

По результатам исследования NATION, распространённость предиабета среди взрослого населения Российской Федерации составляет 19,3%, что соответствует более чем 20 млн случаев. Были показаны ассоциации как предиа-

бетических состояний, так и СД2 с возрастом и повышением массы тела [5]. Исследование DECODE назвало НТГ значительным фактором риска макро- и микрососудистых осложнений и смерти от них [6].

В настоящее время существует масса доказательств того, что генетические факторы играют важную роль в развитии СД2 [7]. Представляется актуальным исследование ассоциаций полиморфных маркёров генов, участвующих в обмене углеводов и определяющих развитие предиабетических состояний и СД2. Не вызывает сомнений, что генетическая составляющая развития инсулинорезистентности складывается из взаимодействия аллелей целого ряда генетических маркёров [8]. Проведение молекулярно-генетических исследований для обнаружения предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям имеет существенное значение в вопросах разработки программ персонализированной профилактики и лечения.

До 2011 г. было идентифицировано около 40 связанных с сахарным диабетом генов [9–11]. На сегодняшний день описано уже более 700 генетических вариантов [12]. Однако неизвестно генетическое влияние на риск возникновения разных вариантов предиабета. К примеру, обнаружено, что 9 однонуклеотидных полиморфизмов, ранее ассоциированных с СД2, вызывают повышенный риск НТГ у женщин и людей с ожирением, в то время как у мужчин без ожирения такой взаимосвязи выявлено не было [13].

Другое исследование DELIGHT продемонстрировало, что всего 6 из 41 изученного полиморфизма генов, ассоциированных с СД2, также могут быть связаны с предиабетом [14]. Так, полиморфизмы генов *TCF7L2*, *FTO* и *PPARG* подобных взаимосвязей с НТГ не показали, а некоторые полиморфизмы генов (*NOTCH2* и др.) даже были связаны со сниженным риском заболевания [14]. X. Pei и соавт. в своём исследовании [15] предположили, что полиморфизмы гена *PPARGC1A* не связаны с нарушенной гликемией натощак или СД2. В исследовании, проведённом рядом авторов (Birgit-Christiane Zyriax et al.), взаимосвязи гена *FTO* и предиабета выявлено также не было [14]. В другом крупном популяционном исследовании показано, что в общей сложности 20 однонуклеотидных полиморфизмов были значимо ассоциированы с предиабетом [16].

Очевидно, что необходимы проспективные исследования, чтобы подтвердить эти выводы и продемонстрировать прогностическую ценность этих генетических вариантов для риска развития предиабета.

Полногеномные исследования ассоциации (GWAS) выявили генетическую гетерогенность сахарного диабета и обнаружили, что представители определённых этнических групп имеют более высокие шансы развития СД2 [17]. По этой причине не представляется корректным осуществлять прямую экстраполяцию накопленных результатов на другую выборку. Это обосновывает актуальность изучения ассоциаций этих полиморфных маркёров с нарушениями углеводного обмена у людей, проживающих в Республике Татарстан, несмотря на разнородность данного региона по этническому составу.

Цель

Изучить молекулярно-генетические ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием СД2 и предиабетических состояний у жителей Республики Татарстан.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное одноцентровое контролируемое исследование с участием пациентов с различными нарушениями углеводного обмена. Исследование выполняли с сентября 2016 г. по май 2018 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Проведение молекулярно-генетических методов исследования происходило на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета. В работе приняли участие 272 пациента — жителя Республики Татарстан (79% женщин и 21% мужчин) в возрасте от 22 до 79 лет.

Из общего числа исследуемых было выделено две группы — пациенты с предиабетом ($n=138$) и пациенты с подтверждённым диагнозом СД2 ($n=134$) [18]. Группу пациентов с предиабетом составили пациенты с НТГ и нарушенной гликемией натощак.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с однократной гипергликемией в анамнезе и наличием, по крайней мере, одного из факторов риска СД2 (избыточная масса тела или ожирение по висцеральному типу, отягощённая наследственность по СД2, гестационный сахарный диабет и/или рождение крупного плода в анамнезе, предиабет в анамнезе) либо с подтверждённым диагнозом нарушенной гликемии натощак, НТГ или СД2 [18].

Критериями невключения в исследование были клиническая картина острой декомпенсации углеводного обмена, острые сердечно-сосудистые катастрофы в течение последнего месяца, алкогольная и/или наркотическая зави-

симось, наличие психических расстройств, беременность и лактационный период.

Всем пациентам с факторами риска и без подтверждённого ранее диагноза СД2 был проведён пероральный тест толерантности к глюкозе. Оценивали антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (индекс массы тела, индекс Кетле II), окружность бёдер и талии, на основании которых вычисляли соотношение окружность талии/окружность бёдер.

Биохимический анализ включал исследование уровня глюкозы в плазме крови, а также анализ уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Дальнейшие анализы проводили с помощью биохимического анализатора Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA), используя стандартные наборы реактивов производителя. Определение уровня инсулина, С-пептида, лептина осуществляли на анализаторе MagPix (Luminex Corporation, США) в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту реагентов Human Diabetes (Cat. No. HDIAB-34K-PMX5).

Для генетического исследования использовали дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из ранее выделенных лейкоцитов крови сорбентным методом с применением набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ИнтерЛабСервис, Россия). Молекулярно-генетический анализ по исследуемым локусам rs9939609 и rs8192678 генов *FTO* и *PPARGC1A* соответственно проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью коммерческих наборов реагентов (Тестген, Россия). Генотипирование полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* осуществляли на амплификаторе Rotor-Gene Q5 Plex (Qiagen, Германия) с использованием наборов реагентов (Синтол, Россия). Распределение генотипов и аллелей пациентов в исследуемых группах сравнивали с условно здоровыми людьми российской популяции (контроль): n=1664 для полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, n=1321 для полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, n=264 для полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A*.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007, она включала методы описательной и сравнительной статистики. Анализ значимости различий в распределении

частот аллелей и генотипов исследуемых выборок и проверка соответствия равновесию Харди–Вайнберга осуществлены с использованием критерия χ^2 . При описании подчиняющихся нормальному распределению количественных данных рассчитывали средние арифметические значения (M) и их стандартные отклонения (SD). Для оценки достоверности различий между ними применяли критерий Стьюдента, для определения взаимосвязи количественных величин — непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистическую значимость результатов признавали при $p < 0,05$. Показатель «отношение шансов» (ОШ) служил для оценки относительного риска развития заболевания.

Организация и проведение данной работы осуществлены в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания №10 от 22 декабря 2015 г.).

Результаты

Для детальной характеристики пациентов и оценки значимости различий анализируемых выборок по антропометрическим данным и уровню показателей липидного и углеводного обмена было проведено сравнение средних значений по непарному t-тесту (табл. 1). Группа пациентов с СД2 была старше группы участников исследования с предиабетом, а также отличалась повышением уровня триглицеридов, С-пептида и инсулина, что указывает на развитие выраженной инсулинорезистентности. Кроме этого, у больных сахарным диабетом отмечают тенденцию к увеличению антропометрических показателей, повышению уровня атерогенных липопротеидов (ЛПНП). Чаше отягощённая по нарушениям углеводного обмена наследственность встречалась у больных с манифестным СД2 ($p=0,086$).

Изучение частот генотипов показало, что для всех исследуемых генетических маркёров распределение генотипов в контрольных группах и выборках больных соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Анализ ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs1801282 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с риском развития СД2 и предиабета продемонстрирован

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметры	Предиабет (n=138)	СД2 (n=134)	p
Возраст, годы	54,44±14,9	58,62±9,7	0,008
Отягощённый семейный анамнез по СД2	0,33±0,5	0,47±0,5	0,086
Индекс массы тела, кг/м ²	31,42±5,6	32,38±4,9	0,145
Окружность талии, см	103,83±12,8	106,73±12,1	0,093
Окружность бёдер, см	112,71±11,6	113,76±10,5	0,496
Окружность талии/окружность бёдер	0,92±0,07	0,94±0,06	0,054
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,8	2,08±1,0	0,000025
Общий холестерин, ммоль/л	6,19±1,9	6,07±1,4	0,607
ЛПВП, ммоль/л	1,77±0,6	1,92±0,8	0,129
ЛПНП, ммоль/л	2,91±1,0	3,20±1,0	0,063
С-пептид, пг/мл	850,96±536,1	1146,49±503,2	0,005
Инсулин, пг/мл	367,51±220,4	504,38±250,1	0,003
Лептин, пг/мл	11260,46±9569,4	12217±9444,8	0,609

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

в табл. 2. Частота генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД2 отличалась от контрольной выборки: 30,1% против 14,5%; $p=0,00008$. Риск развития СД2 при оценке доминантной модели наследования увеличивается у носителей аллеля А (ОШ=2,73, $p=0,00007$).

При изучении распределения частоты генотипа GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* была отмечена статистически значимая разница: 6,8% в группе СД2 против 2,6% контрольной группы ($p=0,02$). Анализ рецессивной модели наследования показал, что носительство генотипа GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в 2,7 раза повышает риск развития СД2 по сравнению с носительством аллеля С ($p=0,006$). Аллель С в свою очередь оказывает протективное действие в отношении развития СД2.

Распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs8192678 гена *PPARGC1A* в исследуемых и контрольной группах не различались, что свидетельствует об отсутствии ассоциации данного генетического варианта с развитием СД2 в изученной нами выборке.

Генотип АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* чаще встречался в группе предиабета относительно контрольной группы — 42,1% против 14,5% (ОШ=4,31; $p=0,000003$). При рассмотрении доминантной модели наследования носительство аллеля А увеличивает риск развития предиабета (ОШ=4,17; $p=0,00002$). Таким образом, наличие аллеля Т, особенно у гомозигот ТТ, полиморфизма rs9939609 гена *FTO* снижает вероятность развития предиабета.

При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs180128 гена *PPARG*

и rs8192678 гена *PPARGC1A* статистически значимых ассоциаций с развитием предиабетических состояний не оказалось ($p>0,05$).

Сравнение биохимических и гормональных параметров в зависимости от результатов генотипирования представлено в табл. 3. Пациенты с генотипом GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в группе предиабета имели более высокие уровни ЛПНП ($p=0,0374$). Сравнительный анализ других изучаемых полиморфизмов с лабораторными показателями статистически значимых ассоциаций не показал ($p>0,05$).

Обсуждение

Появление GWAS, в которых возможно одномоментное генотипирование сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов, позволило выявить гены, связанные с развитием различных нарушений углеводного обмена и СД2 в частности [19]. Один из генов, ассоциированных с избыточной массой тела, — ген *FTO*, связанный с жировой массой и ожирением. Он расположен на длинном плече 16-й хромосомы (16q12.2) и кодирует фермент FTO, вовлечённый в энергетический обмен и метаболизм клеток организма. Несмотря на то обстоятельство, что в последнее время количество исследований, посвящённых ассоциации гена *FTO* с нарушениями жирового и углеводного обменов, значительно увеличилось, каким образом реализуется эта взаимосвязь в российской популяции — до конца не изучено.

Распространённость аллеля А достаточно высокая, он встречается приблизительно у 41% представителей европейской популяции [20]. Данная цифра практически совпадает с резуль-

Таблица 2. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) и предиабетическими состояниями

Полиморфизмы генов		СД2*, n/% (n=134)	Предиабет**, n/% (n=138)	Группа контроля, n/%	ОШ (95% ДИ)*	χ^2 *	p*	ОШ (95% ДИ)**	χ^2 **	p**
<i>FTO</i> rs9939609	T	120/45,1	96/36,1	1979/63,3	0,48 (0,37–0,61)	34,24	0,00001	0,33 (0,25–0,43)	76,21	0,00004
	A	146/54,9	170/63,9	1149/36,7	2,10 (1,63–2,70)			3,05 (2,35–3,96)		
	TT	27/20,3	19/14,3	641/41,0	0,37 (0,24–0,57)	33,11	0,00008	0,24 (0,15–0,39)	78,91	0,000003
	TA	66/49,6	58/43,6	697/44,6	1,23 (0,86–1,75)			0,96 (0,67–1,37)		
	AA	40/30,1	56/42,1	226/14,5	2,55 (1,71–3,79)			4,31 (2,97–6,25)		
<i>PPARG</i> rs180128	C	216/81,8	235/85,8	2225/84,2	0,84 (0,61–1,17)	1,03	0,33	1,13 (0,79–1,61)	0,45	0,54
	G	48/18,2	39/14,2	417/15,8	1,19 (0,85–1,65)			0,89 (0,62–1,26)		
	CC	93/70,5	102/74,5	938/71,0	0,97 (0,66–1,44)	7,94	0,02	1,19 (0,80–1,78)	0,95	0,62
	CG	30/22,7	31/22,6	349/26,4	0,82 (0,54–1,25)			0,81 (0,54–1,24)		
	GG	9/6,8	4/2,9	34/2,6	2,77 (1,30–5,91)			1,14 (0,40–3,26)		
<i>PPARGC1A</i> rs8192678	C	193/73,7	202/74,3	377/71,4	1,12 (0,80–1,56)	0,45	0,56	1,16 (0,83–1,61)	0,74	0,41
	T	69/26,3	70/25,7	151/28,6	0,89 (0,64–1,25)			0,87 (0,62–1,20)		
	CC	74/56,5	77/56,6	139/52,7	1,17 (0,77–1,78)	0,52	0,77	1,17 (0,77–1,78)	0,68	0,71
	CT	45/34,3	48/35,3	99/37,5	0,87 (0,56–1,35)			0,91 (0,59–1,40)		
	TT	12/9,2	11/8,1	26/9,8	0,92 (0,45–1,89)			0,81 (0,39–1,68)		

Примечание: ОШ (95% ДИ) — отношение шансов с границами 95% доверительного интервала; *сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с СД2 и группы контроля; **сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с предиабетом и группы контроля.

татами, полученными другими российскими исследователями, изучавшими частоту аллеля А в Свердловской и Московской областях и других городах России [21, 22].

В нашей работе методом случай-контроль проведён анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с нарушениями углеводного обмена. В результате распространённость мутантного аллеля А у больных СД2 составляет 54,9%, что сопоставимо с ранее опубликованными данными на различных выборках изученных стран.

В нашем исследовании была показана ассоциация полиморфизма гена *FTO* с развитием СД2 и ранних нарушений углеводного обмена, что согласуется с большим количеством работ зарубежных и отечественных авторов. Рабо-

та учёных из Объединённых Арабских Эмиратов обнаружила подобную связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с НТГ и нарушением гликемии натощак среди их популяции [23].

В целом восприимчивость к СД2 может быть опосредована влиянием на индекс массы тела [24, 25], что с некоторой вероятностью актуально и для нашей работы. Однако нельзя делать точных заключений, учитывая, что нашу выборку составляли люди с избыточной массой тела и ожирением.

Ген *PPARG*, кодирующий γ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), расположен на коротком плече 3-й хромосомы (3p25). Продукт гена играет ключевую роль в дифференцировке адипоцитов

Таблица 3. Лабораторные показатели при различных генотипах полиморфных маркеров rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs192678 гена *PPARGC1A*

Параметры	Группа	<i>PPARG</i> (n=269)			<i>PPARGC1A</i> (n=267)			<i>FTO</i> (n=266)		
		CC (n=195)	CG (n=61)	GG (n=13)	CC (n=151)	CT (n=93)	TT (n=23)	TT (n=46)	TA (n=124)	AA (n=96)
Триглицериды, ммоль/л	СД2	2,3±0,1	1,7±0,1	1,8±0,3	2,1±0,2	2,1±0,2	2,0±0,1	2,2±0,3	2,2±0,2	1,9±0,1
	Предиабет	1,6±0,1	1,3±0,1	1,3±0,5	1,4±0,1	1,45±0,1	2,0±0,2	1,4±0,2	1,6±0,1	1,4±0,1
Общий холестерин, ммоль/л	СД2	6,2±0,2	5,8±0,3	6,3±0,4	6,1±0,2	5,9±0,2	6,4±0,7	6,9±0,4	6,0±0,2	5,7±0,2
	Предиабет	6,3±0,2	5,9±0,4	5,7±0,1	6,3±0,3	5,9±0,3	6,4±0,5	5,7±0,4	6,6±0,4	5,9±0,3
ЛПВП, ммоль/л	СД2	1,9±0,1	1,9±0,2	1,89±0,2	1,9±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2	2,1±0,3	1,9±0,1	1,8±0,1
	Предиабет	1,8±0,1	1,6±0,1	1,7±0,4	1,8±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	1,9±0,1	1,7±0,1
ЛПНП, ммоль/л	СД2	3,3±0,2	3,1±0,2	3,1±0,3	3,3±0,2	3,0±0,2	3,3±0,5	3,7±0,4	3,1±0,2	3,2±0,2
	Предиабет	3,0±0,1	2,5±0,2	3,7±0,3	3,0±0,1	2,6±0,1	3,4±0,3	3,0±0,2	3,0±0,1	2,8±0,2
С-пептид, пг/мл	СД2	1150±105	1121±207	1206±163	1200±125	1222±135	694±173	1042±181	1130±109	1227±194
	Предиабет	832±51	931±125	626±261	832±62	830±87	1068±167	928±119	910±76	774±78
Инсулин, пг/мл	СД2	537±56	447±76	348±36	510±70	534±60	393±48	500±106	467±64	562±76
	Предиабет	354±23	419±46	280±111	371±27	364±38	360±58	377±51	354±28	381±38
Лептин, пг/мл	СД2	14501±2106	7100±1706	6407±4965	11643±2682	13697±2277	10731±1898	10500±1607	11875±2679	13652±3035
	Предиабет	10468±954	13322±1995	14386±5853	10768±1110	11221±1452	14787±3711	8561±1498	11728±1352	12049±1475

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

и экспрессии генов, вовлечённых в адипогенез, углеводный и жировой обмен, сигнальный путь инсулина [26].

Литературные данные в отношении полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и его связи с нарушениями углеводного обмена довольно противоречивы и неоднозначны. Опубликованные к настоящему времени результаты исследований ассоциации rs1801282 гена *PPARG* демонстрируют либо связь с риском развития СД2, либо протективный эффект, либо отсутствие связи [11].

Распространённость аллеля С в разных популяциях довольно высока и варьирует в пределах 79–99% [27]. Бондарь и соавт. [28] провели сравнительный анализ, оценивающий распределение частот аллелей и генотипов гена *PPARG* в различных популяциях без нарушений углеводного обмена. Авторы показали, что практически для всех исследованных популяций также характерно преобладание генотипа СС. Для жителей Новосибирской области без нарушений углеводного обмена распределения частот аллелей и генотипов гена *PPARG* соответствовало европейской популяции.

Как известно, диабетогенное воздействие варианта *PPARG* rs1801282 опосредовано повышенной транскрипционной активностью *PPAR-γ2*, что приводит к повышенной экспрессии специфических для адипоцитов генов, участвующих в накоплении липидов и дифференцировке адипоцитов. В конечном итоге увеличение массы жировой ткани приводит к снижению чувствительности к инсулину [26].

В настоящем исследовании, проведённом на российской популяции жителей Татарстана, мы получили противоречивые результаты: генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* чаще всего встречался в группе пациентов с СД2, что подтверждается небольшим рядом исследований на популяциях Испании и Индии [29, 30]. Возможно, что данная ассоциация редкой частоты генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в группе СД2 получена в связи с малым количеством исследуемых пациентов Республики Татарстан [31].

В отношении влияния на развитие предиабетических состояний значимой ассоциации rs1801282 гена *PPARG* с ними не оказалось, что согласуется с результатами, полученными в немецком исследовании DELIGHT [14].

Ген *PPARGC1A*, кодирующий белок-коактиватор 1_{α} -рецептора активатора пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), локализуется на 4-й хромосоме (4p15.1) и высту-

пает в качестве регулятора метаболизма адипоцитов, скелетных мышц и печени. Не совсем ясно, каков точный механизм влияния полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A*, но есть предположение, что он может влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину [32]. Ряд крупных метаанализов показал связь данного полиморфизма с развитием СД2 в общей популяции. Однако при детальном анализе подгрупп в некоторых этнических группах этой ассоциации уже не выявлено [33], что согласуется с нашими результатами для жителей Республики Татарстан.

В настоящем исследовании мы обнаружили, что люди с генотипом GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в группе предиабета имели более высокие значения ЛПНП. Хотя некоторые европейские популяционные исследования показали, что люди с генотипом GG гена *PPARG*, наоборот, имели более высокие уровни ЛПВП и более низкие уровни триглицеридов [26], результаты французского исследования согласуются с нашими [34]. Отсутствие ассоциации генотипа GG с ЛПВП и триглицеридами в нашем исследовании можно объяснить низкой частотой генотипа GG (2,9%), наблюдаемой в нашей выборке пациентов, а также влиянием других факторов, таких как этническая принадлежность и особенности питания. В настоящее время исследуемая популяция относительно небольшая, поэтому результат может иметь низкую статистическую мощность. Необходимы дальнейшие исследования полиморфизма rs180128 гена *PPARG* на большем количестве испытуемых.

В целом развитие СД2 во многом зависит от воздействия факторов окружающей среды, возможно, и в большей степени, чем от генетической детерминированности [35]. Наличие генетического риска не всегда гарантирует развитие СД2, так же как и его отсутствие не защищает от заболевания.

Выводы

1. Аллель А и генотип АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* показали значимую ассоциацию с сахарным диабетом 2-го типа и предиабетическими состояниями у жителей Республики Татарстан.

2. Генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с риском развития сахарного диабета 2-го типа у жителей Республики Татарстан.

3. Ассоциаций полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Участие авторов. К.Б.Х. и Е.А.С. — обзор литературы и проведение исследования; Е.А.С., Е.В.В., К.Б.Х., Т.А.К. и Э.С.Е. — сбор, анализ результатов, написание текста; Ф.В.В. и И.И.А. — руководство работой, формулировка концепции и дизайна исследования, редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу ЦНИЛ Казанского ГМУ за содействие в выполнении работы, помощь в организации лабораторной части исследования, ценные советы в вопросах проведения экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf (access date: 01.08.2021).
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 9th ed*. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (access date: 01.08.2021).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM8664.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4–61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of diabetes register in Russian Federation. Status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4–61. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12208.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM2004116-17.
6. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group. *Lancet*. 1999; 354(9179):617–621. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12131-1.
7. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12–22. DOI: 10.4093/dmj.2011.35.1.12.
8. Ingelsson E, McCarthy MI. Human genetics of obesity and type 2 diabetes mellitus: Past, present, and future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002090.
9. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(6):679–692. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x.

10. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–2350. DOI: 10.1056/NEJMr0906948.
11. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–123. DOI: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
12. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C, Huffman JE, Assimes TL, Lorenz K, Zhu X, Hilliard AT, Judy RL, Huang J, Lee KM, Klarin D, Pyarajan S, Danesh J, Melander O, Rasheed A, Mallick NH, Hameed S, Qureshi IH, Afzal MN, Malik U, Jalal A, Abbas S, Sheng X, Gao L, Kaestner KH, Susztak K, Sun YV, DuVall SL, Cho K, Lee JS, Gaziano JM, Phillips LS, Meigs JB, Reaven PD, Wilson PW, Edwards TL, Rader DJ, Damrauer SM, O'Donnell CJ, Tsao PS; HPAP Consortium; Regeneron Genetics Center; VA Million Veteran Program; Chang KM, Voight BF, Saleheen D. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet*. 2020;52(7):680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y.
13. Linder K, Wagner R, Hatzigelaki E, Ketterer C, Heni M, Machicao F, Stefan N, Staiger H, Häring HU, Fritsche A. Allele summation of diabetes risk genes predicts impaired glucose tolerance in female and obese individuals. *PLoS One*. 2012;7(6):e38224. DOI: 10.1371/journal.pone.0038224.
14. Zyriax BC, Salazar R, Hoepfner W, Vettorazzi E, Herder C, Windler E. The association of genetic markers for type 2 diabetes with prediabetic status — cross-sectional data of a diabetes prevention trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e75807. DOI: 10.1371/journal.pone.0075807.
15. Pei X, Liu L, Cai J, Wei W, Shen Y, Wang Y, Chen Y, Sun P, Imam MU, Ping Z, Fu X. Haplotype-based interaction of the PPARGC1A and UCP1 genes is associated with impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e6941. DOI: 10.1097/D.00000000000006941.
16. Choi JW, Moon S, Jang EJ, Lee CH, Park JS. Association of prediabetes-associated single nucleotide polymorphisms with microalbuminuria. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171367. DOI: 10.1371/journal.pone.0171367.
17. Fazli GS, Moineddin R, Bierman AS, Booth GL. Ethnic variation in the conversion of prediabetes to diabetes among immigrant populations relative to Canadian-born residents: a population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000907. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000907.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(S1):1–221. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1): 1–221. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12802.
19. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011;10(2):52–60. DOI: 10.1093/bfgp/eln008.
20. Hunt SE, McLaren W, Gil L, Thormann A, Schuilenburg H, Sheppard D, Parton A, Armean IM, Trevanion SJ, Flicek P, Cunningham F. Ensembl variation resources. *Databse*. 2018;2018:bay119. DOI: 10.1093/database/bay119.
21. Батулин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Анохина О.В., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у населения Свердловской области. *Вопросы питания*. 2012;81(5):28–32. [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Anokhina OV, Tutelyan VA. The study of FTO rs9939609-gene polymorphism in the Sverdlovsk region. *Problems of nutrition*. 2012;81(5):28–32. (In Russ.)] EDN: PJQZHN.
22. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):311–319. [Khromova NV, Rotar OP, Erina AM, Shavshin DA, Alexeeva NP, Kostareva AA, Konradi AO, Shlyakhto EV. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in Russian population. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;19(4):312–319. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319.
23. Saber-Ayad M, Manzoor S, El-Serafi A, Mahmoud I, Hammoudeh S, Rani A, Abusnana S, Sulaiman N. The FTO rs9939609 “A” allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population. *Gene*. 2018;681:93–98. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.053.
24. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Heterogeneity in meta-analyses of genome-wide association investigations. *PLoS One*. 2007;2(9):e841. DOI: 10.1371/journal.pone.0000841.
25. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–894. DOI: 10.1126/science.1141634.
26. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20(3):284–287. DOI: 10.1038/3099.
27. Кайдашев И.П., Расин А.М., Шлыкова О.А., Горбась И.М., Смирнова И.П., Петрушов А.В., Расин М.С. Частота Про 12Ала полиморфизма гена PPARγ2 в украинской популяции и его возможная связь с развитием метаболического синдрома. *Цитология и генетика*. 2007;41(5):43–47. [Kaydashev IP, Rasin AM, Shlykova OA, Gorbash IM, Smirnova IP, Petrushov AV, Rasin MS. Frequency of the Pro12Ala gene polymorphism PPARγ2 in ukrainian population and its possible role in metabolic syndrome development. *Cytology and Genetics*. 2007;41(5):298–302.] DOI: 10.3103/0095452707050076.
28. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфного маркера RS1801282 гена PPARG PRO12ALA с сахарным диабетом 2-го типа в Новосибирской области и других популяциях. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2014;29(2):75–78. [Bondar IA, Filipenko ML, Shabelnikova OY, Sokolova EA. Association between gene PPARG RS1801282 PRO12ALA and type 2 diabetes in Novosiborsk region and other populations. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(2):75–78. (In Russ.)] DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2-75-78.
29. González-Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):495–501. DOI: 10.1530/eje.0.1470495.
30. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ₂ gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(9):828–834. DOI: 10.1089/dia.2011.0277.
31. Низамутдинов И.И., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Ракитко А.С. Критерии отбора генетических маркеров для анализа предрасположенности к многофак-

торным фенотипическим особенностям. *Вестник РГМУ*. 2016;(6):25–32. [Nizamutdinov II, Korostin DO, Ilinsky VV, Rakitko AS. Criteria for the selection of genetic markers in the assessment of predisposition to multifactorial traits. *Vestnik RGMU*. 2016;(6):25–32. (In Russ.)] DOI: 10.24075/brsmu.2016-06-05.

32. Soyal S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1477–1488. DOI: 10.1007/s00125-006-0268-6.

33. Yang Y, Mo X, Chen S, Lu X, Gu D. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PPARGC1A) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:177–184. DOI: 10.1002/dmrr.1158.

34. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS, Amouyel P. Impact of the peroxisome proliferator activated receptor gamma2 Prol2Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):195–199. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801112.

35. *Глобальный доклад по диабету*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf> (дата обращения: 14.06.2021). [*Global'nyy doklad po diabētu*. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya; 2018. (Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2018.) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf> (access date: 14.06.2021). (In Russ.)]

Сведения об авторах

Валеева Фарида Вадутовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; главный эндокринолог Приволжского ФО; val_farida@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Хасанова Камиля Булатовна, ассистент, каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

Созинова Елизавета Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия; sozinova.liza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-8688>

Киселева Татьяна Александровна, канд. мед. наук, доц., каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; tattiana@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Валеева Елена Валерьевна, м.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ассистент, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, Казанский Федеральный (Приволжский) университет, г. Казань, Россия; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Егорова Эмилия Сергеевна, м.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; jastspring@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-4660>

Ахметов Ильдус Ильясович, докт. мед. наук, с.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; genoterra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4020>

Author details

Farida V. Valeeva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; chief endocrinologist of the Volga Federal District; val_farida@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Kamilya B. Khasanova, M.D., Assistant, Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

Elizaveta A. Sozinova, M.D., doctor of clinical laboratory diagnostics, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; sozinova.liza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-8688>

Tatyana A. Kiseleva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; tattiana@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Elena V. Valeeva, PhD-fellow, junior research assistant, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; assistant, Depart. of biochemistry, biotechnology and pharmacology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Emiliya S. Egorova, PhD-fellow, junior research assistant, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; jastspring@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-4660>

Ildus I. Ahmetov, M.D., D. Sci. (Med.), senior researcher, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; genoterra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4020>