

## РОЛЬ ГЕНА ВТОРОЙ ФАЗЫ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ GSTP1 (ILE105VAL) В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Костюшок Н.Я., Павлюченко И.И., Иванова Л.А., Прозоровская Ю.И.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: ShagalovaN@list.ru

Сахарный диабет 2-го типа – это полигенное мультифакторное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих этих факторов. Особую роль в прогнозе течения болезни и качестве жизни пациента играет такое грозное осложнение сахарного диабета, как диабетическая нефропатия, приводящая в своем исходе к хронической болезни почек. Диабетическая нефропатия формируется в результате гемодинамических и метаболических факторов. Выявление предикторов, которые в комплексе с уже известными повреждающими факторами могут оказывать влияние на частоту развития, тяжесть и быстроту прогрессирования нефропатии, прежде всего, за счет избыточного образования мембрано- и цитотоксических продуктов перекисного окисления липидов, является важной проблемой в диabetологии и нефрологии. В нашей работе была проведена оценка полиморфизма гена GSTP1 (ILE105VAL) как одного из ключевых ферментов 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков, изучена роль полиморфных вариантов гена фермента 2-ой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков – глутатин-S-трансферазы (ген GSTP1(Ile105Val)) в развитии ДНП у пациентов с СД 2-го типа. Выявление мутантного гомозиготного (0/0) полиморфизма гена GSTP-1 (I105V) сочетается с достоверным снижением уровня фермента глутатион-S-трансферазы в крови и повышением уровня малонового диальдегида (в сравнении с показателями контрольной группы). Также данный полиморфный вариант приводит к повышению микроальбуминурии, повышению уровня креатинина и снижению уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ген *GSTP1* (Ile105Val); полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков; оксидативный стресс, диабетическая нефропатия.

## THE ROLE OF THE GENE OF THE SECOND PHASE OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM GSTP1 (ILE105VAL) IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kostyushok N.Y., Pavlyuchenko I.I., Ivanova L.A., Prozorovskaya Y.I.

<sup>1</sup>The Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: ShagalovaN@list.ru

Type 2 diabetes mellitus is a polygenic multifactorial disease characterized by chronic hyperglycemia, which is the result of impaired secretion, the action of insulin or both of these factors. A special role in the prognosis of the course of the disease and the quality of life of the patient is played by such a formidable complication of diabetes mellitus as diabetic nephropathy, which leads to chronic kidney disease in its outcome. Diabetic nephropathy is formed as a result of hemodynamic and metabolic factors. Identification of predictors that, in combination with already known damaging factors, can influence the frequency of development, severity and speed of progression of nephropathy, primarily due to excessive formation of membrane and cytotoxic products of lipid peroxidation, is an important problem in diabetology and nephrology. In our work, the polymorphism of the GSTP1 (ILE105VAL) gene was evaluated as one of the key enzymes of the phase 2 biotransformation of xenobiotics. To study the role of polymorphic variants of the gene of the enzyme of the 2nd phase of the xenobiotic biotransformation system - glutathione-S-transferase (gene GSTP1(Ile105Val)) in the development of DNP in patients with type 2 diabetes. The detection of mutant homozygous (0/0) polymorphism of the GSTP-1 (I105V) gene is combined with a significant decrease in the level of the enzyme glutathione-S-transferase in the blood and an increase in the level of malondialdehyde (in comparison with the indicators of the control group). Also, this polymorphic variant leads to an increase in microalbuminuria, an increase in creatinine levels and a decrease in glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy

Keywords: Type 2 diabetes; gene *GSTP1* (Ile105Val); polymorphism of xenobiotic biotransformation genes; oxidative stress; diabetic nephropathy.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – это полигенное мультифакторное заболевание,

характеризующееся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих этих факторов [1]. В течение жизни человек подвергается воздействию различных ксенобиотиков, одним из биологических эффектов которых является генотоксическое действие, приводящее к возникновению онкогенных мутаций. Мутагенные и промутагенные вещества могут быть детоксицированы соответствующими ферментами биотрансформации ксенобиотиков, однако в случае изменения энзиматической активности последних «обезвреживание» мутагенов происходит замедленными темпами или с повышенной активностью, что является проблемой применения медикаментозной терапии, поскольку лекарственные средства также относятся к ксенобиотикам. Биохимическими и генетическими аспектами персонализации диагностики и лечения различных заболеваний ученые начали задаваться не так давно. Биологическое разнообразие реакций биотрансформации ксенобиотиков определяет различную эффективность фармакотерапии, с одной стороны, и тяжесть побочных эффектов от фармакотерапии – с другой [2]. Не вызывает в настоящее время сомнений, что на формирование СД2 оказывают влияние не только генетические факторы, но и неблагоприятное влияние окружающей среды и образ жизни, который ведет данный человек. Признаки неправильного образа жизни часто проявляются у пациента такими фенотипическими особенностями, как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, остеопороз и др. [3-5]. Генетическую составляющую также можно проследить, выяснив у пациента анамнез заболевания. Скрининг мутаций генов может обеспечить дополнительные параметры для профилактических мероприятий. В практическом здравоохранении проводится скрининг на мутации в генах, причастных к развитию рака щитовидной железы, существует молекулярно-генетическая панель наиболее часто встречающихся генов, ведущих к низкорослости и к различным обменным заболеваниям в детской популяции. Но, учитывая, что СД 2-го типа – это мультифакторное заболевание и его патогенез не изучен до конца, точно понять, мутация каких генов приводит к развитию этого заболевания, сложно [6]. В стандартах оказания помощи пациентам с сахарным диабетом 2-го типа № 1581н молекулярно-генетическое исследование не представлено ввиду его дороговизны. Средняя стоимость исследования полиморфизмов генов варьирует от 2000 до 5000 руб. за один ген. Однако, с нашей точки зрения, выявление генов, приводящих к более тяжелому течению СД 2-го типа и его осложнениям, позволит врачам профилактировать то или иное осложнение заранее, тем самым повышая качество и продолжительность жизни пациентов, а также снижая экономическое бремя на систему здравоохранения. Исследование генетических полиморфизмов направлено не только на раннее выявление предрасположенности к СД 2-го типа, но и на изучение эффективности использования того или иного сахароснижающего

препарата [7]. Это в своем исходе должно указать путь к персонализированному подходу к пациенту и повышению выявленного процента больных, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, либо времени нахождения в целевом диапазоне (в случае использования непрерывного мониторинга гликемии). Найти оптимальное средство для оптимизации лекарственной терапии, учитывая генотип пациента, обеспечить максимальный эффект с минимальными побочными эффектами – это основная цель развивающегося направления медицинской науки – фармакологической генетики [8]. Пациенты с СД2 – это коморбидные пациенты. Помимо сахарного диабета, они часто страдают ишемической болезнью сердца, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и т.д. Соответственно, помимо терапии сахарного диабета, они получают лечение сопутствующих заболеваний. И число употребляемых ими препаратов нередко достигает 6–8 в сутки. Если имеет место полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, то это, теоретически, может влиять не только на эффективность данных препаратов, но и на токсическое влияние их «необезвреженных» метаболитов на организм. Кроме того, необходимо обратить внимание и на осложнения гипергликемии, а именно на микроангиопатии и полинейропатию, которые часто также требуют медикаментозного лечения. Вопрос о том, от чего зависит выраженность тех или иных осложнений у пациентов, до сих пор не разрешен до конца. С нашей точки зрения, одним из наиболее серьезных осложнений является диабетическая нефропатия (ДНП). Из-за своего бессимптомного течения она часто не диагностируется вовремя, а на терминальных стадиях приводит к развитию тяжелейших последствий, таких как анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, артериальная гипертензия, уремическая интоксикация и диализ [9]. Одним из объединяющих патогенетических механизмов сахарного диабета является активация системной воспалительной реакции с образованием избытка продуктов окислительного стресса и формированием эндотелиального дисбаланса. Система генов GSTM кодирует серию ферментов глутатион-S-трансфераз (Г-S-T), относящихся к мю-классу, обладающих способностью катализировать присоединение трипептида глутатиона к электрофильному центру разнообразных соединений, что приводит к потере токсичности и образованию более гидрофильных продуктов [10]. Рассмотрение полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в сочетании с последующей оценкой оксидативного статуса каждого наблюдаемого пациента, а также в сочетании с клинической картиной и данными лабораторных исследований поможет подтвердить гипотезу в отношении влияния того или иного полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков на состояние баланса в системе про-/антиоксиданты и тяжесть течения ДНП.

Цель исследования – изучить роль полиморфных вариантов гена фермента 2-й фазы

системы биотрансформации ксенобиотиков – глутатин-S-трансферазы (ген *GSTP1*(Pе105Val)) – в развитии ДНП у пациентов с СД 2-го типа.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе кафедры «Биология с курсом медицинской генетики» и кафедры «Эндокринология ФПК и ППС» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет МЗ КК». Набор пациентов происходил на базе Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара в период с сентября по декабрь 2021 г. В исследование включались лица русской национальности, коренные жители Краснодарского края. Исследование подобного рода на территории Краснодарского края проводилось впервые.

Изучались две популяции: пациенты с СД 2-го типа и пациенты без СД 2-го типа. В основную группу были включены 50 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 45–70 лет, без тяжелых сопутствующих патологий, с длительностью сахарного диабета до 5 лет, уровнем гликированного гемоглобина не более 10% и уровнем СКФ не менее 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Критерии исключения: СД 1-го типа / другие типы сахарного диабета; наличие тяжелых осложнений СД (таких как протеинурия, почечная недостаточность, макрососудистые осложнения); наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии; пациенты с первичным поражением почек (инфекционным, сосудистым, токсическим, иммуновоспалительным, опухолевым); возраст моложе 45 и старше 70 лет; уровень гликированного гемоглобина более 10%; длительность СД 2-го типа более 5 лет и уровень СКФ менее 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Контрольная группа была сформирована из 20 добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов основной группы и не имевших в анамнезе СД 2-го типа, тяжелые поражения почек, тяжелую сопутствующую соматическую патологию.

Генотипирование при помощи ПЦР позволило в дальнейшем разделить пациентов основной и контрольной групп на подгруппы в зависимости от определяемого полиморфизма гена *GSTP-1* (P105V): гомозиготы с нулевым (делеционным) генотипом (гомозиготы по аллелю 2 – 0/0) гомозиготы с нормальным генотипом (гомозиготы по аллелю 1 – +/+), гетерозиготы с генотипом (+/0) по определенным генам и генным локусам.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ КубГМУ МЗ КК. Перед началом любых процедур после разъяснения цели работы, применяемых методов и способов использования полученных данных каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. У всех пациентов – участников исследования проводились тщательный сбор анамнеза и жалоб,

антропометрическое обследование. Для проведения клинико-лабораторных исследований использовались образцы сыворотки крови, полученные при центрифугировании пробирок с цельной венозной кровью со скоростью 3 тыс. об/мин в течение 5 минут при комнатной температуре. Наряду с физикальным обследованием у больных оценивались уровни глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, а также проводились общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи с определением белка в моче, определение гликированного гемоглобина. Оценка микроальбуминурии осуществлялась в разовой порции мочи после полной стабилизации гликемического профиля (в контрольном общем анализе мочи перед выпиской). Оценка показателей оксидативного статуса производилась по показателям крови пациента, которые определялись непосредственно перед выпиской после полной нормализации гликемии и исчезновения ацетонурии.

Состояние баланса в системе про-/антиоксидантов организма наблюдаемых пациентов и контрольной группы оценивалось по активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и уровню основного продукта свободнорадикального окисления (СРО) – малонового диальдегида (МДА) в крови, активность каталазы (КАТ) – по методике М.А. Королук и соавт.; активность глутатионтрансферазы и уровень МДА – по методике И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили, активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методике Т.В. Сирота; (Г-S-T) – по методике, описанной А.И. Карпищенко [11].

В работе было проведено сравнительное изучение показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии, потребности в инсулине и основных показателей системы про-/антиоксидантов у пациентов с ДНП с индивидуальными особенностями полиморфных вариантов изучаемых генных локусов.

Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами больных и здоровых лиц оценили по тесту  $\chi^2$ , по методу сопряженных таблиц (четырепольная таблица). Числовые распределения показателей системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов проверялись на соответствие нормальному распределению с применением критерия Шапиро–Уилка. В ходе исследования числовые распределения показателей соответствовали нормальному закону. Количественные показатели в биохимических характеристиках пациентов (показатели активности ферментов ФБК и СРО) оценивались по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p$  менее 0,05. Расчеты выполнены с помощью программы STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У пациентов с СД 2-го типа (пациентов основной группы) процент выявленных гетерозиготных носителей (+/0) гена *GSTP-1* (I105V) – 16%, а гомозиготных по аллелю 1 (+/+) – 76%, гомозиготных по аллелю 2 (0/0) – 8%, в отличие от контрольной группы, в которой

процент гетерозиготных носителей (+/0) составил 65%, а гомозиготных носителей (+/+) – 35%, а носители гетерозигот по аллелю 2 (0/0) не были выявлены. При рассмотрении результатов основной группы по компонентам ДНП значимых различий между гетерозиготными носителями (+/0) и гомозиготными носителями по аллелю 1 (+/+) в уровне СКФ, микроальбуминурии выявлено не было. Так, средний уровень СКФ в подгруппах гомозиготного и гетерозиготного полиморфизма изучаемого гена в основной группе составил 64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, средний уровень микроальбуминурии – 0,18 г/л, суточная потребность в инсулине – 26 ед/сут. А вот показатели пациентов – носителей мутантной гомозиготы по аллелю 2 (0/0) – были значительно хуже. Так, уровень СКФ в этой подгруппе пациентов основной группы составил 48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень альбуминурии в разовой порции мочи составил 0,9 г/л, суточная потребность в инсулине – 17,6 Ед/сут.

Наиболее выраженные изменения показателей ферментов АОЗ основной группы (ферменты КАТ и СОД) были в группе гомозиготных носителей по аллелю 1. Однако это не коррелировало со снижением функции почек. Показатели активности ферментов АОЗ в подгруппе носителей мутантной гомозиготы (0/0) были значительно выше, чем в аналогичной подгруппе контрольной группы, однако значимо не отличались от показателей подгрупп гетерозиготных (+/0) и гомозиготных носителей по аллелю 1 (+/+) контрольной группы. А вот уровень СРО – МДА в подгруппе носителей мутантной гетерозиготы (+/0) был значительно выше (100,5 мкМоль/л), чем в других подгруппах основной группы пациентов (таблица).

Показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с различными полиморфными вариантами гена GSTP-1 (Pе105Val)

<b>Pe105Val</b>	<b>МДА (мкМоль/л)</b>	<b>КАТ (нмоль H2O2/мг Hb)</b>	<b>Г-S-T (мкмоль/мин/мг белка)</b>	<b>СОД (усл.ед.)</b>
<b>Основная группа генотип (+/0) n-14</b>	24,6±2,78* <i>p</i> <0,001	40,3±4,17* <i>p</i> <0,05	30,0±3,2* <i>p</i> <0,05	81,8±4,6* <i>p</i> <0,05
<b>Основная группа генотип (+/+) n-31</b>	34,90±2,5** <i>p</i> <0,001	40,7±1,6** <i>p</i> <0,001	42,2±2,3** <i>p</i> <0,001	89,1±2,2** <i>p</i> <0,001
<b>Основная группа генотип (0/0) n-5</b>	100,5±4,7*** <i>p</i> <0,05	42,1±8,3*** <i>p</i> <0,001	29,6±6,9*** <i>p</i> <0,05	89,2±8,4*** <i>p</i> <0,05
<b>Контрольная группа генотип (+/0) n-13</b>	6,4±0,5	30,5±1,6	28,1±1,33	75,0±3,07
<b>Контрольная группа генотип (+/+) n-7</b>	5,8±0,49	33,08±3,4	32,5±3,15	73,8±3,08

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; Г-S-T – глутатионтрансфераза. \* – в сравнении с гетерозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; \*\* – в сравнении с гомозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; \*\*\* – в сравнении с показателями основной группы генотипов (+/0) и (+/+).

В таблице приведены данные зависимости уровня показателей ферментов АОЗ и СРО от генотипа пациентов основной и контрольной групп. Все полученные результаты оказались статистически значимыми.

Таким образом, было выявлено, что носители мутантной гомозиготы по аллелю 2 (0/0) гена GSTP-1 (I105V) имеют более высокий показатель СРО, а также более высокий уровень ферментов АОЗ: каталазы, супероксиддисмутазы. Это также коррелирует с более тяжелым течением ДНП в данной подгруппе (уровень СКФ ниже, а уровень микроальбуминурии выше, чем у лиц с другими генотипами основной группы). Можно предположить, что этот полиморфный вариант гена вносит негативный вклад в течение ДНП, утяжеляя ее за счет повышения активности СРО.

Активность процессов СРО и ПОЛ многократно возрастает при СД 2-го типа, и уровень оксидативного стресса отличается высокими значениями, что подтверждается увеличением содержания продуктов СРО в крови (МДА) на фоне возрастания активности ферментов системы АОЗ (СОД, КАТ, Г-S-T). Во многих исследованиях неоднократно обсуждалось влияние различных полиморфных вариантов генов, отвечающих за синтез ферментов окислительного стресса, на прогрессирование диабетической нефропатии [12, 13, 14]. По данным литературных источников также была установлена ассоциация аллеля (0/0) гена GSTP1 (I105V) с повышенным риском развития бронхиальной астмы [15]. Присутствие данного аллеля также является фактором риска развития рака яичников и рака легких [16, 17]. Однако работ, рассматривающих влияние полиморфных вариантов генов, ферментов 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков на степень тяжести ДНП, нами найдено не было. При исследовании различных полиморфизмов гена GSTP-1 (I105V) в нашей работе наиболее яркое влияние на ферменты АОС и СРО, а также на уровень СКФ и микроальбуминурии оказывает мутантной гомозиготный полиморфизм по аллелю 2 (0/0), что коррелирует с данными из литературных источников. Данный феномен можно объяснить тем, что происходит снижение активности фермента Г-S-T, это подтверждается полученными результатами (уровень данного фермента в подгруппе с генотипом (0/0) самый низкий). Снижение активности этого фермента может приводить к недостаточности 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков, накоплению активных промежуточных электрофильных метаболитов и повышению уровня СРО и ПОЛ, что коррелирует со степенью тяжести нефропатии в этой когорте пациентов и доказывает влияние свободнорадикального повреждения на развитие диабетической нефропатии. Ферменты второй фазы отвечают за конъюгацию промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глутатион, глюкуроновая кислота, сульфатная, метильная группа). Липофильный ксенобиотик становится гидрофильным, что обуславливает возможность его

быстрой экскреции (через почки, ЖКТ или с выдыхаемым воздухом). Высокая активность ферментов второй фазы говорит о высокой «токсичной» нагрузке на организм, что подтверждается и высоким уровнем МДА – маркера процессов СРО. На фоне высокой активности ферментов АОЗ и уровня продуктов СРО у лиц с данным полиморфизмом определяются высокий уровень креатинина, низкая СКФ и более выраженная протеинурия, чем у носителей других вариантов полиморфизмов данного гена. Повышение активности ферментов АОЗ и уровня продуктов СРО в биологических средах наблюдаемых пациентов может свидетельствовать об активации цитотоксических процессов в организме. Свободнорадикальное повреждение клеток нефрона, а также сосудов и нервов, кровоснабжающих и иннервирующих почку, вместе с глюкозотоксичностью приводит к формированию очагов гломерулосклероза. Именно гломерулосклероз является основной причиной прогрессирующего снижения функции почек, что лабораторно проявляется повышением уровня креатинина, снижением СКФ и нарастанием протеинурии.

### **Выводы**

Выявление мутантного гомозиготного (0/0) полиморфизма гена *GSTP-1* (I105V) сочетается с достоверным снижением уровня фермента Г-S-T в крови и повышением уровня МДА – основного маркера СРО (в сравнении с показателями контрольной группы). Также данный полиморфный вариант приводит к повышению микроальбуминурии, повышению уровня креатинина и снижению уровня СКФ у пациентов с СД 2-го типа и ДНП. Это, вероятно, связано с нарастанием окислительно-восстановительного стресса и свободнорадикальным повреждением нефронов. Данный подход позволяет на ранней стадии предположить развитие тяжелой нефропатии, своевременно осуществить мероприятия по ее профилактике и коррекции и предупредить раннее развитие таких тяжелых осложнений ДНП, как анемия, артериальная гипертензия, патология фосфорно-кальциевого обмена, дислипидемия, протеинурия и др.

### **Список литературы**

1. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2021 год. [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290> (дата обращения: 23.06.2022).
2. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2020. № 25(5). С. 3826 DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826 (дата обращения: 23.06.2022).
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. 2021 [Электронный ресурс]. URL:



<https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87> (дата обращения: 23.06.2022).

4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020 [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2) (дата обращения: 23.06.2022).
5. Masayuki Yamanouchi, Kengo Furuichi, Junichi Hoshino, Yoshifumi Ubara, Takashi Wada. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2020. Vol. 24(7). P. 573-581. DOI: 10.1007/s10157-020-01881-0.
6. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus - A comprehensive review. *J. Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34(8). P. 107613. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107613.
7. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете. Министерство здравоохранения Российской Федерации приказ от 28 декабря 2012 г. N 1581н. [Электронный ресурс]. URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr\\_MZ\\_RF\\_1581n.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1581n.pdf) (дата обращения: 23.06.2022).
8. Кроненберг Г.М., Мелмед Шломо, Кеннет С. Полонский Эндокринология по Вильямсу: Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 448 с.
9. Азизова Г.И., Дадахова А.Р., Амирова М.Ф., Биомаркеры окислительного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете 2 типа // *Universum: медицина и фармакология*, 2016. № 6(7). С.14-19. DOI: 10.17816/kmj2208.
10. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L. et al. Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *International Journal of Pediatrician. Cardiology.* 2013. V. 34 (2). P. 281-285.
11. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Руководство по клинической лабораторной диагностике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 472 с.
12. Бондарь И. А., Филиппенко М. Л., Рогова И. П., Воронина Е. Н. Взаимосвязь полиморфизма гена Метилентетрагидрофолатредуктазы, eNO-синтазы и развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Acta Biomedica Scientifica.* 2006. №1. С.103-108.
13. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота и сахарный диабет 2 типа // *Архив внутренней медицины.* 2014. № 6. С. 34-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-34-37.
14. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Иевлева А.Г., Порошина Т.Е., Имянитов Е.Н. Гормонально-метаболические и генетические маркеры чувствительности к метформину при диабете и раке: предсказание и реальность // *Сахарный диабет.* 2014. №17(1). С.21-28. DOI: 0.14341/DM2014121-28.

15. Дедков А.А., Богомазов А.Д., Иванов В.П., Полоников А.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С. Исследование связи полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 с развитием атопической бронхиальной астмы у детей в курской области // Человек и его здоровье. 2011. №1. С.31-35.
16. Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Генинг С.О., Антонеева И.И., Федотова А.Ю. Параметры глутатионовой системы и тиоредоксина в плазме крови и асците и полиморфизм гена GSTP1 Ile105Val как факторы резистентности к платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников // Бюллетень сибирской медицины. 2020. №19(4). С.67-72. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-67-72.
17. Bu L., Zhang L.B., Mao X., Wang P. GSTP1 Ile105Val and XRCC1 Arg399Gln gene polymorphisms contribute to the clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer. Genet Mol Res. 2016. Vol. 15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027611.