

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08

УДК 616.379–008.64–085:575

Поступила 11.04.2018 г.

© **Ю.А. Сорокина**, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;
Л.В. Ловцова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии¹;
А.Л. Ураков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии²;
старший научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов³;
О.В. Занозина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

²Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, 281, Ижевск,
Удмуртская республика, 426034;

³Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН,
ул. им. Татьяны Барамзиной, 34, Ижевск, Удмуртская Республика, 426067

Цель исследования — изучить особенности фармакологического ответа на фармакотерапию сахарного диабета 2-го типа с учетом выявленных однонуклеотидных полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы оксида азота, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и белка p53 и их сочетаний.

Материалы и методы. Обследовано 89 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа до начала фармакотерапии и 80 лиц без нарушений углеводного обмена. Определяли однонуклеотидные полиморфизмы генов эндотелиальной синтазы оксида азота, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и белка p53, а также сочетания полиморфных генов.

Результаты. Частота встречаемости изученных полиморфных генов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа сопоставима с таковой в относительно здоровой популяции. Определены самые распространенные их сочетания среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и лиц без нарушений углеводного обмена. Полигенная природа сахарного диабета 2-го типа приводит к необходимости учитывания всевозможных сочетаний полиморфных генов.

Заключение. Результаты исследования обосновывают необходимость генотипирования для выявления сочетаний полиморфизмов у пациентов с впервые установленным сахарным диабетом 2-го типа с целью персонализации терапии и повышения ее эффективности.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; сахарный диабет 2-го типа; персонализированная фармакотерапия; фармакологический ответ.

Как цитировать: Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Urakov A.L., Zanozina O.V. Genetic polymorphism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 57–62, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.08>

English

Genetic Polymorphism in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.A. Sorokina, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology¹;
L.V. Lovtsova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
A.L. Urakov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology²;
Senior Researcher, Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes³;
O.V. Zanozina, MD, DSc, Professor, V.G. Vogralick Hospital Therapy and General Practice Department¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

Для контактов: Сорокина Юлия Андреевна, e-mail: zwx@inbox.ru

²Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov St., Udmurt Republic, Izhevsk, 426034, Russia;

³Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 34 T. Baramzina St., Udmurt Republic, Izhevsk, 426067, Russia

The aim of the research was to study the potential response to pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus considering the single nucleotide polymorphisms in the genes encoding for endothelial nitric oxide synthase, 8-oxoguanine DNA glycosylase, and p53 protein as well as their combinations.

Materials and Methods. A total of 89 patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus before the start of pharmacotherapy and 80 diabetes-free individuals were examined. Single nucleotide polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase, 8-oxoguanine DNA glycosylase, and p53 protein, as well as their combinations of polymorphic genes, were tested.

Results. The occurrence rate of the above polymorphic genes in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus is close to that in non-diabetic subjects. The most common gene combinations in patients with type 2 diabetes mellitus and the respective controls have been identified. The polygenomic nature of type 2 diabetes mellitus necessitates considering all possible combinations of polymorphic genes.

Conclusion. The results substantiate the need to identify combinations of polymorphisms in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in order to personalize drug therapy and increase its efficacy.

Key words: genetic polymorphism; type 2 diabetes mellitus; personalized pharmacotherapy; pharmacological response.

Введение

Развитие современных технологий в исследовании генетического материала человека позволило по-новому взглянуть на эффективность и безопасность назначаемых препаратов. Одним из направлений персонализированной фармакотерапии стало изучение эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов с позиции фармакогенетики [1]. Такой подход становится все более актуальным в связи с открытием многочисленных генов-кандидатов, ответственных как за лекарственные взаимодействия, нежелательные реакции, так и за эффективность реализации терапевтического действия препарата [2]. Потенциальными кандидатами могут выступать гены, непосредственно отвечающие за фармакокинетику и фармакодинамику препарата, а также гены различных белков и ферментов, ответственных за разнообразные процессы в организме. Так, например, образование оксида азота катализирует группа ферментов — синтазы оксида азота. Оксид азота играет фундаментальную роль в регуляции функционального состояния эндотелия и сосудистого тонуса, в том числе и у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [3].

Доказано, что замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 786 гена эндотелиальной синтазы оксида азота может быть связана с определенными патологическими процессами. В частности, показано, что данная модификация ассоциирована с развитием оксидативного стресса [4], а также с повышенным риском гипертензии [5]. Установлено, что активность синтазы оксида азота существенно влияет на углеводный обмен — выключение гена этого фермента в эксперименте приводит к нарушению захвата глюкозы периферическими тканями, что свидетельствует о NO-зависимой утилизации глюкозы [6]. Регуляция утилизации глюкозы, в свою очередь, является одним из

основных механизмов терапевтического действия сахароснижающих препаратов.

Одной из наиболее чувствительных и важных мишеней при повреждении активными формами кислорода является ДНК. Продуктом повреждения становится 8-оксогуанин, который в настоящее время считается одним из основных биомаркеров окислительного повреждения ДНК. Установлена связь между образованием 8-оксогуанина и такими процессами, как мутагенез, канцерогенез, старение, патогенез болезни пожилого возраста и сахарного диабета [7]. Удаление остатков 8-оксогуанина из ДНК человека осуществляет фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза. Доказано, что этот фермент играет ключевую роль в устранении повреждений ДНК вследствие окислительного стресса и улучшает утилизацию глюкозы клетками [8]. В исследованиях выявлена связь между типом сахарного диабета, его продолжительностью и степенью компенсации с полиморфизмом генов 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (Ser326Cys rs1052133 C977G) [9, 10].

Ген *TP53* и кодируемый им белок p53 вовлечены в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК либо индукции апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений [11].

Врожденный гиперинсулинизм, вызванный мутацией глюкокиназы, ассоциирован с апоптозом бета-клетки поджелудочной железы. Генетически измененная активность глюкокиназы повышает активность супрессорного белка p53. Повреждение ДНК и измененная активность белка p53 играют ключевую роль в развитии гиперинсулинемии и гипергликемии при СД 2 [12].

Изучая полиморфизм генов, необходимо помнить о высокой вероятности их различных сочетаний у одного пациента, что увеличивает шанс проявления того

или иного признака, патологии или особенностей метаболизма [13]. Так, например, сочетание полиморфизма гена *TP53* с полиморфизмом ядерного фактора репарации 1 увеличивает риск развития СД 2 в три раза [14].

Цель исследования — изучить особенности фармакологического ответа на фармакотерапию сахарного диабета 2-го типа с учетом выявленных однонуклеотидных полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы оксида азота, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и белка p53 и их сочетаний.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, а также лабораторий Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). Обследовано 89 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и 80 субъектов без нарушения углеводного обмена (группа сравнения).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз СД 2 не более 1 года; возраст — от 40 до 70 лет; гликированный гемоглобин — от 6,5 до 8,0%; индекс массы тела — до 40 кг/м²; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: СД 1; нарушенная толерантность к глюкозе и нарушение гликемии натощак; наличие тяжелых осложнений СД 2; нарушенная функция печени, почек и сердечно-сосудистой системы; хронические заболевания в стадии обострения; несоответствие критериям включения.

Все исследуемые были распределены на группы по генотипу однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП). ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*) C786T rs2070744 выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в реальном масштабе времени. ОНП гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (*hOGG1*) Ser326Cys rs1052133 C977G и гена *TP53* Pro72Arg rs1042522 C215G определяли методом ПЦР с электрофорезом. Все анализы проведены с использованием диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия). С образцом выделенной ДНК параллельно выполняли две реакции амплификации — с двумя парами аллельспецифичных праймеров. Использовали амплификатор детектирующий «ДТ-прайм» в модификации 5M («ДНК-Технология», Россия).

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки статистической значимости различий между относительными

величинами применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [15].

Для вычисления отношения шансов использовали сертифицированный калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» «Ген-Эксперт» (онлайн http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты

При изучении частоты встречаемости гаплотипов ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (C786T rs2070744) выявлено, что генотип CC (гомозигота по аллелю 1) распространен у пациентов с СД 2 с частотой, не отличающейся статистически значимо от таковой у лиц без нарушений углеводного обмена. Практически не отличаются частоты встречаемости гетерозигот (CT) и гомозигот по аллелю 2 (TT) у лиц обследованных групп (см. таблицу).

Не выявлено статистически значимой разницы значений и между встречаемостями аллелей С и Т в обследованных группах субъектов.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации развития СД 2 с аллелями С и Т полиморфизма гена *C786T* эндотелиальной синтазы оксида азота. При этом по гендерному составу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний представители гаплотипов CC, CT и TT сопоставимы.

При исследовании частоты встречаемости гаплотипов ОНП гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (Ser326Cys rs1052133 C977G) установлено, что генотип CC (гомозигота по аллелю 1) и GC (гетерозигота) распространены у пациентов с СД 2 практически так же, как и у лиц без нарушений углеводного обмена, а генотип GG не зарегистрирован (см. таблицу). По гендерному составу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний представители различных гаплотипов были также сопоставимы.

Анализ результатов исследования частот встречаемости ОНП гена белка p53 (Pro72Arg rs1042522 C215G) показал, что генотип CC (гомозигота по аллелю 1) распространен у пациентов с СД 2 практически так же, как и у лиц без нарушений углеводного обмена. Существенно не отличается частота встречаемости гетерозигот (GC) и гомозигот по аллелю 2 (GG) (см. таблицу).

Частоты встречаемости аллелей С и G указанного ОНП в основной группе и группе сравнения практически одинаковы. Различий между представителями гаплотипов ОНП гена белка p53 по гендерному составу, возрасту, индексу массы тела и сопутствующим заболеваниям не выявлено.

Однако при анализе результатов индивидуального типирования того или иного полиморфизма генов необходимо учитывать, что в человеческом организме одновременно работает множество сочетаний полиморфизмов и мутаций. Поэтому после выявления

Частота встречаемости гаплотипов полиморфизмов исследуемых генов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и условно здоровых лиц

Генотип	СД 2 (n=89)	Группа сравнения (n=80)	χ^2	p	ОШ	
					значение	95% CI
<i>Ген эндотелиальной синтазы оксида азота</i>						
CC	0,133	0,192	0,87	0,65	1,24	0,37–4,12
CT	0,284	0,308			1,42	0,51–3,97
TT	0,583	0,500			0,63	0,24–1,68
<i>Ген 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы</i>						
CC	0,621	0,625	2,95	0,09	0,98	0,82–1,18
GC	0,379	0,330			1,24	1,03–1,49
GG	—	0,045			0,01	0–0,17
<i>Ген TP53</i>						
CC	0,149	0,124	2,19	0,33	0,35	0,08–1,48
GC	0,362	0,313			1,10	0,49–2,46
GG	0,489	0,563			1,26	0,59–2,71

Здесь: ОШ — отношение шансов; CI — доверительный интервал; p — уровень статистической значимости различий значений между основной группой и группой сравнения.

ОНП основных генов, выбранных нами для анализа, мы провели исследование распространенности сочетаний ОНП в группе пациентов с СД 2 и в группе сравнения.

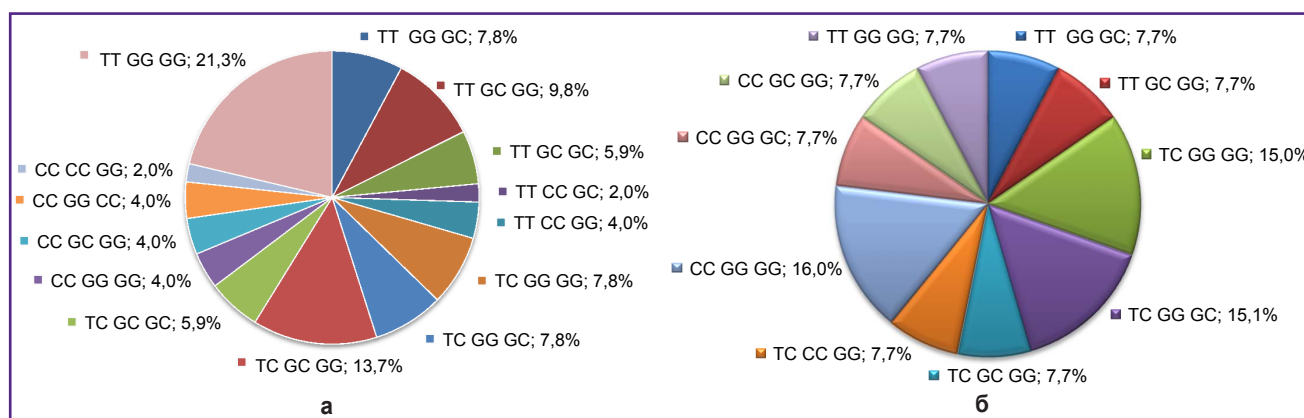
На диаграммах (см. рисунок) отражена частота встречаемости сочетаний полиморфизмов изученных нами генов в определенной последовательности. Первый генотип в каждом сочетании отражает полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS3 (rs2070744), следующий генотип отражает полиморфизм гена TP53 (rs1042522) и последний генотип отражает полиморфизм гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы hOGG1 (rs1052133).

Представленные данные свидетельствуют о разнообразии сочетаний ОНП на примере трех исследуемых нами генов.

Наиболее распространенное сочетание у пациентов с СД 2 — это гомозигота по аллели 2 ОНП eNOS3 C786T, гомозигота по аллели 2 ОНП белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (отмечалось в 21,3% случаев). Затем следует сочетание: гетерозигота ОНП eNOS3 C786T, гетерозигота белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (13,7% случаев). Самые редкие сочетания — это гомозигота по аллели 1 eNOS3 ОНП C786T, гомозигота по аллели 1 ОНП белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (2% случаев), а также: гомозигота по аллели 2 ОНП eNOS3 C786T, гомозигота по аллели 1 ОНП белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (4% случаев) (см. рисунок, а).

У лиц без нарушений углеводного обмена также определено три самых распространенных сочетания. Первое — это гетерозигота ОНП eNOS3 C786T, гомозигота по аллели 2 ОНП белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (отмечалось в 15% случаев). Второе сочетание — гетерозигота ОНП eNOS3 C786T, гомозигота по аллели 2 ОНП белка p53 Pro72Arg и гетерозигота hOGG1 Ser326Cys (выявлялось в 15,1% случаев). Третье сочетание — гомозигота по аллели 1 ОНП eNOS3 C786T, гомозигота по аллели 2 ОНП белка p53 Pro72Arg и гомозигота по аллели 1 hOGG1 Ser326Cys (регистрировалось в 16% случаев) (см. рисунок, б).

Полученные в нашем исследовании данные о распространенности сочетаний полиморфных генов могут стать основой для дальнейшего наблюдения за ос-



Распространенность сочетаний полиморфизмов выбранных для исследования генов:

а — у пациентов с впервые выявленным СД 2; б — у условно здоровых лиц; последовательность ОНП в ряду: eNOS3, TP53, hOGG1

бенностями биохимических процессов, метаболизма, фармакологического ответа как у пациентов с СД 2, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости полиморфных генов эндотелиальной синтазы оксида азота, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и белка р53 у пациентов с впервые выявленным СД 2 без тяжелых диабетических осложнений сопоставима с частотой у лиц без нарушений углеводного обмена.

В последнее время одни авторы пишут о влиянии изученных полиморфизмов на риск развития СД 2 и его осложнений, в то время как другие исследователи не подтверждают данной ассоциации [16, 17], что показали и результаты наших исследований. Вместе с тем противоречивые данные литературы и полученные результаты предполагают необходимость динамического наблюдения за жизненными показателями пациентов с различными гаплотипами полиморфных генов с целью уточнения влияния генетических особенностей на тяжесть и скорость прогрессирования сахарного диабета. Это обусловлено двумя причинами: 1) изученные полиморфные гены могут быть ассоциированы не столько с риском развития СД 2, сколько с тяжестью течения заболевания, что в последующем скажется на формировании осложнений и приведет к меньшей эффективности сахароснижающей терапии; 2) определенное значение может иметь генетическое разнообразие возможных сочетаний ОНП генов у пациентов: генетические особенности больного могут влиять на переносимость и безопасность применяемого сахароснижающего препарата [2].

Ранее [18] нами были выявлены так называемые фенотипы «ответа» и «провала» среди изученных полиморфных генов, которые ответственны за индивидуальный ответ пациента на терапию метформинем. Установлено, что своевременное определение соответствующего фенотипа «ответа» — одно из важнейших направлений персонализированной фармакотерапии, достоверно способствующее повышению ее эффективности [19] и, что немаловажно, безопасности [20]. Тем не менее полученные данные не отменяют необходимости динамического наблюдения за показателями эффективности и безопасности назначенной фармакотерапии, а также за прогрессированием заболевания.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют наличие генетического полиморфизма у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. Сочетания полиморфных генов вносят значительный вклад в прогрессирование заболевания и в развитие отдален-

ных эффектов фармакотерапии, а также являются индивидуальным фактором, необходимым для персонализации лечения.

Финансирование исследования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература/References

1. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет* 2015; 18(4): 28–34. Kononenko I.V., Mayorov A.Y., Koksharova E.O., Shestakova M.V. Pharmacogenetics of hypoglycemic agents. *Diabetes Mellitus* 2015; 18(4): 28–34, <https://doi.org/10.14341/dm7681>.
2. Staiger H., Schaeffeler E., Schwab M., Häring H.-U. Pharmacogenetics: implications for modern type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud* 2015; 12(3–4): 363–376, <https://doi.org/10.1900/rds.2015.12.363>.
3. Banerjee M., Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 2014; 20(1): 10, <https://doi.org/10.4103/0971-6866.132747>.
4. Fortis M.F., Fraga L.R., Boquett J.A., Kowalski T.W., Dutra C.G., Gonçalves R.O., Vianna F.S.L., Schüler-Faccini L., Sanseverino M.T.V. Angiogenesis and oxidative stress-related gene variants in recurrent pregnancy loss. *Reprod Fertil Dev* 2018; 30(3): 498–506, <https://doi.org/10.1071/rd17117>.
5. Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O. Jr., Kučerová A., Pešta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide* 2015; 44: 47–51, <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.11.016>.
6. Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C., Lanna C.M., Tanus-Santos J.E. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem* 2013; 372(1–2): 155–160, <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1456-y>.
7. Torres-Gonzalez M., Gawlowski T., Kocalis H., Scott B.T., Dillmann W.H. Mitochondrial 8-oxoguanine glycosylase decreases mitochondrial fragmentation and improves mitochondrial function in H9C2 cells under oxidative stress conditions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(3): C221–C229, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00140.2013>.
8. Yuzefovych L.V., Solodushko V.A., Wilson G.L., Rachek L.I. Protection from palmitate-induced mitochondrial DNA damage prevents from mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, and impaired insulin signaling in rat L6 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2012; 153(1): 92–100, <https://doi.org/10.1210/en.2011-1442>.
9. Milić M., Kišan M., Rogulj D., Radman M., Lovrenčić M.V., Konjevoda P., Domijan A.M. Level of primary DNA damage in the early stage of metabolic syndrome. *Mutat Res* 2013; 758(1–2): 1–5, <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.07.013>.
10. Hara M., Nakamura K., Nanri H., Nishida Y., Hishida A., Kawai S., Hamajima N., Kita Y., Suzuki S., Mantjoro E.M.,

- Ohnaka K., Uemura H., Matsui D., Oze I., Mikami H., Kubo M., Tanaka H.; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Associations between hGG1 Ser326Cys polymorphism and increased body mass index and fasting glucose level in the Japanese general population. *J Epidemiol* 2014; 24(5): 379–384, <https://doi.org/10.2188/jea.je20140002>.
11. Zhang Z., Tang P. Genomic pathology and biomarkers in breast cancer. *Crit Rev Oncog* 2017; 22(5–6): 411–426, <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v22.i5-6.60>.
12. Bonfigli A.R., Sirolla C., Testa R., Cucchi M., Spazzafumo L., Salvioli S., Ceriello A., Olivieri F., Festa R., Procopio A.D., Brandoni G., Boemi M., Marra M., Franceschi C. The p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism is associated with the degree of insulin resistance in type 2 diabetic subjects: a cross-sectional study. *Acta Diabetol* 2012; 50(3): 429–436, <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0450-x>.
13. Murk W., DeWan A.T. Exhaustive genome-wide search for SNP-SNP interactions across 10 human diseases. *G3 (Bethesda)* 2016; 6(7): 2043–2050, <https://doi.org/10.1534/g3.116.028563>.
14. Tornovsky-Babeay S., Dadon D., Ziv O., Tzipilevich E., Kadosh T., Schyr-Ben Haroush R., Hija A., Stolovich-Rain M., Furth-Lavi J., Granot Z., Porat S., Philipson L.H., Herold K.C., Bhatti T.R., Stanley C., Ashcroft F.M., In't Veld P., Saada A., Magnuson M.A., Glaser B., Dor Y. Type 2 diabetes and congenital hyperinsulinism cause DNA double-strand breaks and p53 activity in β cells. *Cell Metab* 2014; 19(1): 109–121, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.007>.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера; 2006; 312 с. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2006; 312 p.
16. Strycharz J., Drzewoski J., Szemraj J., Sliwinska A. Is p53 involved in tissue-specific insulin resistance formation? *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1–23, <https://doi.org/10.1155/2017/9270549>.
17. Kung C.-P., Murphy M.E. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *J Endocrinol* 2016; 231(2): R61–R75, <https://doi.org/10.1530/joe-16-0324>.
18. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии: фенотипы «ответа» и «провала». Медицинский совет 2015; 8: 82–85. Sorokina Y.A. Pharmacogenetic aspects of oral hypoglycemic therapy. Response and failure phenotypes. *Meditsinskiy sovet* 2015; 8: 82–85.
19. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В., Серопян М.Ю. Способ прогнозирования течения и эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Патент РФ 2626670. 2017. Sorokina Yu.A., Zanozina O.V., Lovtsova L.V., Seropyan M.Yu. *A method of flow prediction efficiency and therapy of patients with type 2 diabetes*. Patent RU 2626670. 2017.
20. Uraikov A., Uraikova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines. *Journal of Physics: Conference Series* 2015; 602: 012043, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/602/1/012043>.