

ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕНОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

POLYMORPHIC MARKERS OF THE GENES OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

A. Zhulidova
A. Filimonova
L. Tverdova
A. Nikiforov
O. Uryasev
I. Dubinina

Summary. Background: Acromegaly is a severe neuroendocrine disease, which is burdened by the development of comorbid pathology, in particular diabetes. Currently, the diagnostic practice is being implemented studies of candidate genes, and their mutations lead to the development of carbohydrate metabolism disorders. Aims: to study the prevalence of impaired glucose metabolism in patients with acromegaly, to investigate the distribution of allele frequencies and the linkage of polymorphic markers of gene Pro12Ala PPARG, PPARG2 Pro12Ala gene, gene Gly482Ser PPARGC1A, PPARGC1B gene Ala203Pro, Arg223Glr gene LEPR, A23525T gene FTO, PPARG C1431T gene with the development of secondary diabetes and obesity in patients with acromegaly. Materials and methods: The register of the Ryazan region consists of 65 patients with acromegaly. It includes 56 (86.1%) women, 9 (13.9%) men aged 56.4 ± 1.2 years. In the endocrinology Department of GBU RO Regional clinical hospital in genetic research involved 35 patients. Group 1 consisted of 13 patients with acromegaly and secondary diabetes mellitus ("acromegaly + SD"), group 2—10 patients with acromegaly without diabetes ("acromegaly"), group 3—12 patients with type 2 diabetes (SD2). The genetic polymorphism of diabetes mellitus and obesity (PPARG, ppar2, PPARGC1A, PPARGC1B, LEPR, FTO) was determined by the allele of specific PCR with subsequent electrophoretic separation of amplification products. Results: When analyzing the distribution of polymorphisms of genes in the examined groups (acromegaly +, acromegaly, type 2 diabetes), significant differences ($p \leq 0,05$) detected by the Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene (mutation 1aPPARG). In the study of this mutation, the predominance of the Gly482Ser genotype in the group of patients with type 2 diabetes (10 people — 83.4%) is noteworthy. The number of mutant alleles 482Ser in the PPARGC1A gene (mutation 1aPPARG), 203Pro PPARGC1B (mutation 1bPPARG) tends to increase in the group of patients with type 2 DM (50% and 25%). When comparing the frequency distribution of alleles in the study groups, no significant differences were found. Conclusions:

Жулидова Анна Юрьевна

Аспирант, Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань
anya.zhulidova@yandex.ru

Филимонова Алла Юрьевна

К.м.н., доцент, Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань

Твердова Людмила Васильевна

К.м.н., доцент, Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань

Никифоров Александр Алексеевич

К.м.н., Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань

Урясьев Олег Михайлович

Д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань

Дубинина Инесса Ивановна

Д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет

Им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань

Аннотация. Обоснование: Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое отягощается развитием коморбидной патологии, в частности сахарного диабета. В настоящее время в диагностическую практику внедряются исследования генов-кандидатов, мутации которых приводят к развитию нарушений углеводного обмена. Цель: изучить распространенность нарушений углеводного обмена у больных акромегалией, исследовать распределение частот аллелей и связь полиморфных маркеров Pro12Ala гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG2, Gly482Ser гена PPARGC1A, Ala203Pro гена PPARGC1B, Arg223Glr гена LEPR, A23525T гена FTO, C1431T гена PPARG с развитием вторичного сахарного диабета и ожирения у больных акромегалией. Методы: В регистре Рязанской области состоит 65 больных акромегалией. Из них 56 (86,1%) женщин, 9 (13,9%) мужчин в возрасте $56,4 \pm 1,2$ лет. В эндокринологическом отделении ГБУ РО Областная клиническая больница в генетическом исследовании приняли участие 35 больных. 1 группу составили 13 больных акромегалией с вторичным сахарным диабетом («акромегалия + СД»), 2 группу — 10 больных акромегалией без диабета («акромегалия»), 3 группу — 12 больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Определение генетического полиморфизма сахарного диабета и ожирения (PPARG, PPARG2, PPARGC1A, PPARGC1B, LEPR, FTO) проведено методом аллель специфичной ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов амплификации. Результаты: При анализе распределения полиморфизмов генов в обследованных группах (акромегалия + СД, акромегалия, СД 2), достоверные отличия ($p \leq 0,05$) выявлены по генотипу Gly482Ser в гене PPARGC1A (мутация 1aPPARG). При исследовании данной мутации обращает на себя внимание преобладание генотипа Gly482Ser

he analysis of the register confirms the high prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with acromegaly. The comparative analysis of the frequency distribution of genetic alleles of diabetes mellitus showed no differences in patients with isolated acromegaly and a combination of acromegaly and diabetes. According to the study of insulin resistance in patients with acromegaly is not associated with genomic mutations, and is the result of the actions of GH on glucose metabolism.

Keywords: Acromegaly; comorbidity; diabetes; genetic markers.

Обоснование

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, которое возникает вследствие избыточной секреции гормона роста и инсулиноподобных ростовых факторов опухолью гипофиза (соматотропиномой). По данным ряда авторов течение акромегалии отягощается развитием коморбидной патологии, в частности, нарушениями углеводного обмена [1]. Патогенетические особенности вторичного сахарного диабета связаны с действием соматотропного гормона на метаболизм глюкозы. В жировой ткани гормон роста ведет к липолизу, происходит рост липотоксичности, увеличивается количество субстратов для глюконеогенеза и растет продукция глюкозы печенью. Выделяют три стадии патогенеза вторичных нарушений углеводного обмена при акромегалии: 1) стадия гиперинсулинемии, 2) стадия «задержки инсулинового ответа», 3) стадия отсутствия постпрандиальной стимуляции секреции инсулина [2, 3]. Вторичный сахарный диабет осложняет течение основного заболевания, ухудшая качество и снижая продолжительность жизни больных акромегалией [4, 5].

В настоящее время в диагностическую практику внедряются исследования генов-кандидатов, мутации которых обуславливают развитие различных заболеваний. Известно более 1000 генов, которые ассоциированы с мультифакториальной патологией. Генетический полиморфизм является результатом мутационных изменений, связанных с трансформацией нуклеотидных звеньев. [6].

Изучение полиморфных маркеров (полиморфизм Pro12Ala гена PPARG, полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2, полиморфизм Gly482Ser гена PPARGC1A, полиморфизм Ala203Pro гена PPARGC1B, полиморфизм Arg223Glr гена LEPR, полиморфизм A23525T гена FTO, по-

в группе больных СД 2 типа (10 человек — 83,4%). Количество мутантных аллелей 482Ser в гене PPARGC1A (мутация 1aPPARG), 203Pro PPARGC1B (мутация 1bPPARG) имеет тенденцию к увеличению в группе больных СД 2 типа (50% и 25%). При сравнении распределения частот аллелей в исследуемых группах достоверных различий не выявлено. Заключение: Проведенный анализ регистра подтверждает высокую распространенность нарушений углеводного обмена у больных акромегалией. При сравнительном анализе распределения частот генетических аллелей сахарного диабета установлено отсутствие различий у пациентов с изолированной акромегалией и сочетанием акромегалии и сахарного диабета. Согласно исследованию инсулинорезистентность у больных акромегалией не связана с геномными мутациями, а является результатом действия СТГ на метаболизм глюкозы.

Ключевые слова: акромегалия; коморбидность; сахарный диабет; генетические маркеры.

лиморфизм C1431T гена PPARG) позволяет оценить риск развития ранних нарушений углеводного обмена, сахарного диабета и ожирения. [6,7].

В генах PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) закодирован особый рецепторный белок, активизируемый пролифераторами пероксисом гамма. Ген локализован на хромосоме 3p25.2. Зашифрованный ядерный рецептор регулирует генетическую экспрессию клеточной дифференцировки, участвует в обменных процессах мышечной ткани, определяет состояние жирового и углеводного обмена. Мутации гена PPARG оказывают прямое влияние на дефицит глюкозы и чувствительность мышечной ткани к инсулину, чем и обусловлен патогенез различных заболеваний (сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания) [7,8].

Мутации в генах рецептора лептина (LEPR, LEP) нарушают экспрессию α -, β - и γ -меланокортинов, создают дефицит кодируемых белков, увеличивают потребление пищи и вызывают ожирение. К настоящему времени идентифицировано более трех мутаций в гене LEP и серия мутаций в гене LEPR, которые вызывают тяжелое ожирение у гомозигот, но практически не оказывают влияния на физиологические функции у гетерозигот [9,10].

Ген FTO (fat mass and obesity associated) влияет на различные звенья метаболизма. Белковый продукт гена FTO экспрессируется преимущественно в гипоталамусе. Уровень экспрессии гена FTO в arcuate nucleus зависит от процессов, ответственных за чувства насыщения и голода.

Наличие четкой информации о составе генома позволяет определить течение заболевания, тактику диагностики и повысить эффективность лечения. Высокие

возможности современных молекулярных исследований позволяют персонализировать терапию коморбидной патологии [11, 12].

Цель

Изучить распространенность нарушений углеводного обмена у больных акромегалией, исследовать распределение частот аллелей и связь полиморфных маркеров Pro12Ala гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG2, Gly482Ser гена PPARGC1A, Ala203Pro гена PPARGC1B, Arg223Glr гена LEPR, A23525T гена FTO, C1431T гена PPARG с развитием вторичного сахарного диабета и ожирения у больных акромегалией.

Методы

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное (поперечное).

Критерии соответствия

В исследовании приняли участие пациенты, отвечающие критериям включения: подписанное информированное добровольное согласие, возраст пациентов от 30 до 67 лет, установленный диагноз «Акромегалия» и/или «Сахарный диабет 2 типа». В исследование не включались пациенты, имеющие декомпенсированную сердечно-сосудистую патологию, тяжелые нарушения функции печени и почек, СД 1 типа.

Условия проведения

Определение генетического полиморфизма сахарного диабета и ожирения (PPARG, PPARG2, PPARGC1A, PPARGC1B, LEPR, FTO) проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ, которая оснащена высокотехнологичным оборудованием для проведения молекулярно-генетических исследований: выделение ДНК из образцов периферической крови, определение ее концентрации, хранение образцов крови, ПЦР-диагностика, обработка и анализ полученных данных.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с сентября 2017 г. по февраль 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Образцы для исследования получены методом венепункции с забором проб крови в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА.

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования являлось наличие или отсутствие мутантных аллелей в образцах периферической крови пациентов с изолированной акромегалией, сочетанием СД и акромегалии, СД 2 типа.

Анализ в подгруппах

В исследовании распространенности нарушений углеводного обмена приняло участие 65 больных акромегалией. Из них 56 (86,1%) женщин, 9 (13,9%) мужчин в возрасте $56,4 \pm 1,2$ лет. У 26 (40%) больных проведено хирургическое лечение — эндоназальная транссфеноидальная аденомэктомия, 21 (32,3%) находится на первичной медикаментозной терапии аналогами соматостатина (Октреотид-Депо, Октреотид-Лонг 20–40 мг 1 раз в 28 дней) в виде монотерапии, а также в сочетании с агонистами рецепторов дофамина (каберголин 0,5 мг 2–3 раза в 28 дней), у 18 (27,7%) проведена лучевая гамма-терапия и стереотаксическая радиохирurgia. В генетическом исследовании приняли участие 35 больных в возрасте от 30 до 67 лет. 1 группу составили 13 больных акромегалией с вторичным сахарным диабетом («акромегалия + СД»), 2 группу — 10 больных акромегалией без диабета («акромегалия»), 3 группу — 12 больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Методы регистрации исходов

Уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного ростового фактора 1 определялись методом иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (Mediagnost ELISA E20), с помощью двух видов высоко специфичных моноклональных антител. Активность акромегалии оценивалась по критериям консенсуса 2013. Ремиссия акромегалии — при СТГ $\leq 2,5$ нг/мл, ИРФ-1 соответствующий половозрастной норме, неполная ремиссия — при нормальном уровне СТГ и повышенном ИРФ-1, отсутствие ремиссии — при СТГ $\geq 2,5$ нг/мл и ИРФ-1 превышающем половозрастную норму.

Оценка состояния углеводного обмена проведена пациентам с впервые выявленной акромегалией с помощью определения уровня гликемии натощак и в ходе ОГТТ, а также уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на анализаторе Nico Card Reader 2 методом бо-ратного аффинного анализа.

Определение генетического полиморфизма проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ методом аллель специфичной ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов амплификации. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» фирмы ООО НПФ «Литех» (г. Москва).

Таблица 1. Характеристика групп больных с сочетанной и изолированной патологией

Показатель	Акромегалия +СД (n=13)	Акромегалия (n=10)	СД 2 типа (n=12)
Возраст	53,6 ±1,2	47,1±4,3	56,5±1,7
Пол (м/ж)	3/10	4/6	4/8
ИМТ	31,5±5,1	27,3±2,5	34,8/4,2
HbA1C	6,9±1,2	4,0±0,9	8,8±2,5
Гликемия натощак	7,3±2,8	4,2±0,5	9,5±3,3

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых группах.

Полиморфные маркеры генов	Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов			χ ²	P
		Акромегалия + СД (n=13)	Акромегалия (n=10)	СД 2 типа (n=12)		
Pro12Ala в гене PPARG2 (мутация PPARG2)	Генотипы					
	Pro12Pro	1,000	1,000	1,000		1
	Pro12Ala	0,000	0,000	0,000		
	Ala12Ala	0,000	0,000	0,000		
	Аллели					
	Pro12	1,000	1,000	1,000		1
12Ala	0,00	0,00	0,00			
Pro12Ala в гене PPARG (мутация PPARG)	Генотипы					
	Pro12Pro	0,385	0,600	0,417	3,07	0,55
	Pro12Ala	0,615	0,400	0,500		
	Ala12Ala	0,000	0,000	0,083		
	Аллели					
	Pro12	0,692	0,800	0,667	0,52	0,78
12Ala	0,308	0,200	0,333			
Gly482Ser в гене PPARGC1A (мутация 1aPPARG)	Генотипы					
	Gly482Gly	0,615	0,600	0,083	9,59	0,05
	Gly482Ser	0,308	0,400	0,834		
	Ser482Ser	0,077	0	0,083		
	Аллели					
	Gly482	0,769	0,800	0,500	2,95	0,23
482Ser	0,231	0,200	0,500			
Ala203Pro в гене PPARGC1B (мутация 1bPPARG)	Генотипы					
	Ala203Ala	0,847	0,800	0,583	3,49	0,48
	Ala203Pro	0,153	0,200	0,333		
	Pro203Pro	0,000	0,000	0,084		
	Аллели					
	Ala203	0,924	0,900	0,750	1,74	0,42
203Pro	0,076	0,100	0,250			
Arg223Gln в гене LEPR (мутация рецептора лептина)	Генотипы					
	Arg223Arg	0,231	0,100	0,167	2,23	0,69
	Arg223Gln	0,462	0,600	0,333		
	Gln223Gln	0,307	0,300	0,500		
	Аллели					
	Arg223	0,500	0,400	0,333	0,70	0,71
223Gln	0,500	0,600	0,667			
A23525T в гене FTO	Генотипы					
	A23525A	0,308	0,400	0,250	2,07	0,72
	A23525T	0,615	0,400	0,500		
	T23525T	0,077	0,200	0,250		
	Аллели					
	A23525	0,615	0,600	0,500	0,37	0,83
23525T	0,385	0,400	0,500			
C1431T в гене PPARG (мутация 2PPARG)	Генотипы					
	C1431C	0,385	0,800	0,417	6,36	0,17
	C1431T	0,615	0,200	0,500		
	T1431T	0,000	0,000	0,083		
	Аллели					
	C1431	0,692	0,900	0,667	1,83	0,40
12Ala	0,308	0,100	0,333			

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ РО РязГМУ им. акад. Павлова Минздрава России 19 ноября 2016 года (протокол № 3). Информированное согласие на проведение исследования было подписано всеми пациентами.

Статистический анализ

Определение сопоставимости распределения аллелей изучаемых полиморфизмов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Соответствие распределений генотипов PPARG, PPARG2, PPARGC1A, PPARGC1B, LEPR, FTO ожидаемым значениям и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрата) для таблиц сопряженности. Критический уровень значимости при проверке статистических данных принимали $\leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Оценка углеводного обмена проведена у 65 больных акромегалией, состоящих в регистре Рязанской области. Наличие полиморфных генетических маркеров (PPARG, PPARG2, PPARGC1A, PPARGC1B, LEPR, FTO) определено у 35 больных в трех подгруппах: акромегалия, акромегалия и сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа.

Основные результаты исследования

Нарушение углеводного обмена выявлено у 37 (56,9%) больных акромегалией. У 7 (18,9%) выявлена нарушенная гликемия натощак, у 3 — (8,1%) — нарушенная толерантность к глюкозе, у 27 (73%) — сахарный диабет.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов (полиморфизм Pro12Ala гена PPARG, полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2, полиморфизм Gly482Ser гена PPARGC1A, полиморфизм Ala203Pro гена PPARGC1B, полиморфизм Arg223Glr гена LEPR, поли-

морфизм A23525T гена FTO, полиморфизм C1431T гена PPARG) представлен в таблице 2.

Обсуждение

При анализе распределения полиморфизмов генов в обследованных группах (акромегалия + СД, акромегалия, СД 2 типа), достоверные отличия ($p \leq 0,05$), выявлены по генотипу Gly482Ser в гене PPARGC1A (мутация 1aPPARG). При исследовании данной мутации обращает на себя внимание преобладание генотипа Gly482Ser в группе больных СД 2 типа (83,4%). Количество мутантных аллелей 482Ser в гене PPARGC1A (мутация 1aPPARG), 203Pro PPARGC1B (мутация 1bPPARG) имеет тенденцию к увеличению в группе больных СД 2 типа (50% и 25%). При сравнении распределения частот аллелей в исследуемых группах достоверных различий не выявлено.

Таким образом, согласно данным регистра Рязанской области, имеется высокая распространенность сахарного диабета у больных акромегалией. По данным различных исследований развитие данной коморбидной патологии обусловлено снижением чувствительности к инсулину, подавлением поступления глюкозы в периферические ткани, стимуляцией глюконеогенеза в печени в результате действия СТГ [2,3]. Представляет интерес изучение генетических механизмов развития сахарного диабета, так как ранняя диагностика предрасположенности к нарушениям углеводного обмена служит основой профилактики данной патологии, ведущей к развитию микро- и макроангиопатий.

Заключение

По данным проведенного исследования в регистре Рязанской области нарушение углеводного обмена выявлено у 37 (56,9%) больных акромегалией. У 7 (18,9%) выявлена нарушенная гликемия натощак, у 3 — (8,1%) — нарушенная толерантность к глюкозе, у 27 (73%) — сахарный диабет. При сравнительном анализе распределения частот генетических аллелей сахарного диабета установлено отсутствие различий у пациентов с изолированной акромегалией и сочетанием акромегалии и сахарного диабета. Гетерогенный генотип Gly482Ser гена PPARGC1A ассоциирован с развитием сахарного диабета 2 типа, и может быть использован для диагностики и прогноза развития данного заболевания.

Информация о вкладе каждого автора.

Авторы	Участие
И.И. Дубинина, А. Ю. Филимонова	Концепция и дизайн исследования
А.А. Никифоров, О. М. Урясьев	Сбор и обработка материалов
Л.В. Твердова, А. Ю. Жулидова	Анализ полученных данных, написание текста

Дополнительная информация

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ФГБОУ ВО РязГМУ Минз-

драва России (внутривузовский грант, договор № 2/18 от 24.01.2018).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Молитвослова Н. Н., Рожинская Л. Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — № 6. — С. 4–18.
2. Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine Connections*. 2014;3(2):93–98.
3. Древал А.В., Триголосова И. В., Виноградова А. В., и др. Механизм нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от лечения // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 1. — С. 23–30.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management // *Endocr. Rev.* 2004. 25(1):102–152. doi: 10.1210/er.2002–0022
5. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, et al. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: Correlation with serum IGF-I levels // *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(10):853–859. doi: 10.3275/8964.
6. Бондарь И.А., Филипенко М. Л., Шабельникова О. Ю. и др. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — № 4. — С. 17–22.
7. Жулидова А.Ю., Дубинина И. И. Акромегалия и коморбидные состояния. Новые возможности диагностики и лечения // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова* — 2018. — Т. 26. — № 1. — С. 117–132.
8. Дубинина И.И., Урясьев О. М., Берстнева С. В., Никифоров А. А. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова* — 2016. — Т. 24. — № 4. — С. 42–55.
9. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of Somatostatin Analogs on Glucose Homeostasis: A Metaanalysis of Acromegaly Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1500–1508.
10. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, et al. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrine practice*. 2011; 17(4):1–44.
11. Holdaway I.M., Bolland M. J., Gamble G. D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 159. P. 89–95.
12. Калинин Р.Е., Абаленихина Ю. В., Пшенников А. С., Сучков И. А., Исаков С. А. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии // *Наука молодых ((Eruditio Juvenium))* — 2017. — № 3. — С. 338–351.

© Жулидова Анна Юрьевна (anya.zhulidova@yandex.ru), Филимонова Алла Юрьевна, Твердова Людмила Васильевна, Никифоров Александр Алексеевич, Урясьев Олег Михайлович, Дубинина Инесса Ивановна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»