

РЕАНИМАЦИЯ РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ

А. В. Тимофеев¹✉, Р. Р. Галимов¹, Е. А. Колесникова¹, А. С. Артюхов¹, Ю. С. Скоблов², С. В. Тактаров³¹ Российская детская клиническая больница (РДКБ) — филиал Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва, Россия³ Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Аутоантитела к инсулину (insulin autoantibodies, IAA) — один из главных серологических маркеров сахарного диабета 1-го типа (СД1) — заболевания, обусловленного аутоиммунным разрушением β -клеток в островках поджелудочной железы. Тестирование на IAA используют в ранней и дифференциальной диагностике СД1 и при скрининге на это заболевание. Лучшие зарубежные клиническо-диагностические лаборатории (КДЛ) тестируют IAA с помощью разных вариантов радиоиммунологического анализа (РИА). Операционные параметры РИА — диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и диагностическая точность (ДТ) — в среднем составляют, соответственно, 44%, 100% и 81%. К сожалению, в России РИА уже давно не применяют для определения IAA. Все российские КДЛ с этой целью используют тест-системы, основанные на иммуноферментном анализе (ИФА). У этих тест-систем ДЧ, ДС и ДТ в среднем составляют, соответственно, 24%, 87% и 62%, т. е. существенно ниже, чем у тест-систем РИА. Целью нашей работы было воспроизвести метод РИА IAA в КДЛ РДКБ. Метод основан на конкурентном связывании IAA с инсулином и меченным ¹²⁵I. Тестировали IAA в образцах сывороток пациентов с впервые выявленным СД1 и пациентов без этого заболевания. ДЧ, ДС и ДТ составили, соответственно, 43%, 100% и 73%. Таким образом, операционные параметры воспроизведенного нами метода РИА IAA приближаются к параметрам методов РИА, применяемых в зарубежных КДЛ, и существенно превосходят параметры метода ИФА.

Ключевые слова: аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1-го типа, радиоиммунологический анализ, диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, диагностическая точность

Вклад авторов: А. В. Тимофеев — идея исследования, анализ результатов, редактирование рукописи; Р. Р. Галимов — подбор и подготовка образцов сывороток, выполнение РИА; Е. А. Колесникова — подготовка текста рукописи; А. С. Артюхов — статистическая обработка результатов РИА; Ю. С. Скоблов — мечение инсулина радиоактивным йодом, измерение радиоактивности проб на счетчике γ -частиц; С. В. Тактаров — подготовка образцов сывороток, выполнение РИА.

Соблюдение этических стандартов: исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее дальнейшими поправками.

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Валентинович Тимофеев
Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, г. Москва, 119571, Россия; alvaltim@gmail.com

Статья получена: 16.09.2025 **Статья принята к печати:** 16.10.2025 **Опубликована онлайн:** 26.10.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.049

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

REVIVAL OF RADIOIMMUNOASSAY FOR DETERMINATION OF INSULIN AUTOANTIBODIES

Timofeev AV¹✉, Galimov RR¹, Kolesnikova EA¹, Artyuhov AS¹, Skoblov YuS², Taktarov SV³¹ Russian Children's Clinical Hospital (RCCH) — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia³ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Insulin autoantibodies (IAA) represent the major serological marker of type 1 diabetes mellitus (T1D), the disease resulting from autoimmune damage to β -cells in the pancreatic islets. Testing for IAA is used in early and differential diagnosis of T1D, as well as to perform screening for this disorder. The best foreign diagnostic labs perform IAA tests using different radioimmunoassay (RIA) formats. The RIA performance characteristics, i. e. diagnostic sensitivity (DSe), diagnostic specificity (DSp), and diagnostic accuracy (DA), are on average equal to 44%, 100%, and 81%, respectively. Unfortunately, in Russia RIA has not been used to determine IAA for a long time. All Russian labs use the enzyme-linked immunoassay (ELISA)-based test systems for this purpose. DSe, DSp, and DA of ELISA systems are on average 24%, 87%, and 62%, respectively, i. e. considerably lower compared to RIA systems. Our study aimed to reproduce IAA RIA in the diagnostic lab of the RCCH. The method is based on IAA competitive binding to insulin and ¹²⁵I-labeled insulin. Serum samples from patients with new onset T1D and patients without diabetes were tested for IAA. DSe, DSp, and DA were 43%, 100%, and 73%, respectively. Thus, performance characteristics of the reproduced IAA RIA are close to those of RIAs used in foreign labs and are significantly superior to the characteristics of ELISA-based tests.

Keywords: insulin autoantibodies, type 1 diabetes mellitus, radioimmunoassay, diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, diagnostic accuracy

Author contribution: Timofeev AV — study concept, analysis of the results, manuscript editing; Galimov RR — selection and preparation of serum samples, RIA; Kolesnikova EA — manuscript writing; Artyuhov AS — statistical processing of the RIA results; Skoblov YuS — labeling of insulin with radioactive iodine, measuring the sample radioactivity with a gamma counter; Taktarov SV — preparation of serum samples, RIA.

Compliance with ethical standards: the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1964) and further amendments.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexei V. Timofeev
Leninsky prospect, 117, korp. 2, Moscow, 119571, Russia; alvaltim@gmail.com

Received: 16.09.2025 **Accepted:** 16.10.2025 **Published online:** 26.10.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.049

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

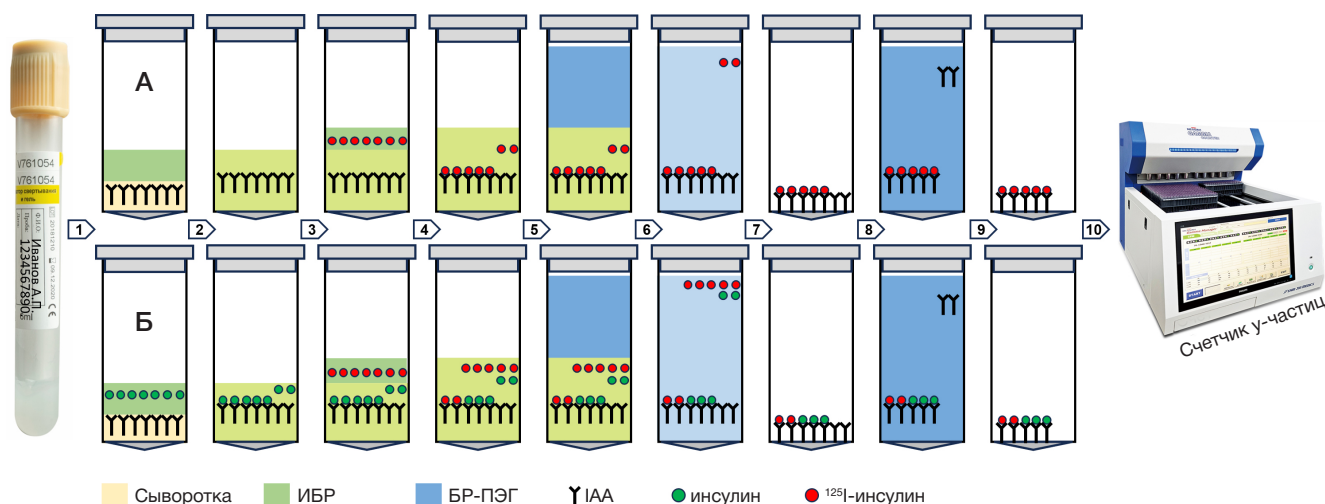


Рис. 1. Процедура РИА IAA 1. Образцы сывороток (75 мкл) внесли в две серии 1,7-мл конических пробирок Эппендорф (Costar 3207, Corning). В пробирки серии А добавили по 75 мкл 0,23М инкубационного буферного раствора (ИБР) pH 7,4 следующего состава: NaH_2PO_4 (Sigma-Aldrich, REF S-0751) 0,014М; Na_2HPO_4 (Panreac, REF 141677) 0,067М; NaCl (Sigma-Aldrich, REF S-9625) 0,15М; бычий сывороточный альбумин (СДН, REF TC1546) 0,05%; Твин-20 (Panreac, REF 162312) 0,05%. В пробирки серии Б добавили по 75 мкл ИБР с рекомбинантным человеческим инсулином (Insulin Reference Standard, Eli Lilly, США) в концентрации 9×10^{-3} ЕД/мл. 2. Пробирки обеих серий встряхивали на вихревом смесителе и инкубировали 30 мин на орбитальном шейкере ELMi-ST3 (Elmi, Латвия) при скорости вращения платформы 250 об./мин при комнатной температуре. За время этой инкубации сывороточные IAA связывались с инсулином. 3. В пробирки обеих серий добавили по 100 мкл ИБР с рекомбинантным человеческим инсулином, меченным ^{125}I (^{125}I -инсулин), в концентрации $7,5 \times 10^{-6}$ ЕД/мл. Кроме того, по 100 мкл ИБР с ^{125}I -инсулином внесли в две пробирки для подсчета общей радиоактивности (РА). Препарат ^{125}I -инсулина был изготовлен в ИБХ путем моноидирования инсулина по тирозину A14 с помощью хлорамина-Т в качестве окислителя, очищен гель-фильтрацией на колонке с Сефадексом G-15. Для йодирования использовали натрия йодид ^{125}I (АО ИЗОТОП, РФ). В конечном счете получили стабилизированный препарат ^{125}I -инсулина со следующими радиохимическими характеристиками: общая РА — 352 кБк, удельная РА — 58 ТБк/ммоль, радиохимическая чистота — 92%. 4. Все пробирки закрыли крышками и инкубировали 7 сут. в холодильнике при +4 °С. За время инкубации сывороточные IAA связывались с инсулином и ^{125}I -инсулином, и устанавливалось равновесие между связыванием IAA с меченым и немеченым лигандами. 5. Во все пробирки, кроме пробирок для подсчета общей РА, внесли по 500 мкл буферного раствора pH 8,6 с полиэтиленгликолем (БР-ПЭГ) следующего состава: Трис 0,05М (Sigma-Aldrich REF 7-9 Tris base T13,78); ПЭГ-8000 (Polyethyleneglycol 8000 BioChemica AppliChem REF A2204.0500) 14%. БР-ПЭГ был предварительно охлажден до 0 °С. 6, 7. Пробирки встряхивали на вихревом смесителе и центрифугировали на центрифуге Бекман G-2-21 при 2000 г 30 мин при +4 °С. Надосадочную жидкость удаляли аспиратором. В результате получили преципитат, содержащий комплексы IAA с меченым и немеченым инсулином, а также IAA, не связавшиеся с инсулином. 8, 9. Во все пробирки, кроме пробирок для подсчета общей РА, внесли по 1000 мкл БР-ПЭГ с 11% ПЭГ-8000, предварительно охлажденного до 0 °С. Пробирки встряхивали на вихревом смесителе и центрифугировали на центрифуге Бекман G-2-21 при 3000 г 30 мин при +4 °С. Надосадочную жидкость удаляли аспиратором. В результате получили преципитат, содержащий комплексы IAA с меченым и немеченым инсулином. 10. Измерили РА во всех пробирках (в том числе в пробирках для подсчета общей РА) на γ -спектрометре Wizard (PerkinElmer, США) при продолжительности измерения 1 мин

К сожалению, в России в настоящее время во всех без исключения КДЛ для тестирования IAA используют коммерческие тест-системы ИФА. Их операционные параметры гораздо хуже, чем у тест-систем, применяемых в КДЛ — участниках IASP. Например, у широко применяемой тест-системы Orgentec Anti-Insulin (Orgentec Diagnostika GmbH, REF ORG520, Германия) ДЧ = 4%, ДС = 95,6%, ДТ = 50%, т. е. эта тест-система не имеет клинической ценности [11]. Недавно на российском рынке появилась система ИХЛА Maglumi IAA (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd; KHP), но в инструкции по эксплуатации этой системы нет данных о ее операционных параметрах [12].

Таким образом, в нашей стране назрела необходимость создания и внедрения надежных, информативных тест-систем для определения IAA. В связи с этим в КДЛ РДКБ была предпринята попытка воспроизведения классического РИА IAA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее описание исследования

Тестировали IAA в образцах сывороток пациентов с максимальной и минимальной вероятностью носительства IAA, т. е. пациентов с впервые выявленным СД1 (группа СД1) и пациентов без этого заболевания (группа К, контрольная). Работы проводили в январе–феврале 2024 г. в РДКБ и ИБХ.

Описание групп пациентов

Группа СД1 (n = 21)

М : Ж = 8 : 13 (38% : 62%); возраст 1,1–17,9 года (медиана возраста — 10,1 года, 95%-й доверительный интервал для медианы — 4,2–12,1 года).

Критерии включения пациентов в группу: возраст 0–18 лет, пол любой; диагноз «сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный» (коды МКБ-10 E10.1 или E10.9); длительность СД1 от даты постановки диагноза до даты взятия пробы крови ≤ 3 месяцев; присутствие в сыворотке как минимум двух видов аутоАТ из следующих: ICA, GADA, IA-2A, ZnT8A.

Группа К (n = 19)

М : Ж = 12 : 7 (63% : 37%); возраст 2,5–46,9 года (медиана возраста — 13,3 года, 95%-й доверительный интервал для медианы — 10,2–16,6 года).

Критерии включения пациентов в группу: возраст любой, пол любой; пациент практически здоров (код МКБ-10 Z00) или имеет один из следующих диагнозов: сахарный диабет 2-го типа (МКБ-10 E11), другие уточненные формы СД, в том числе разные формы моногенного СД (МКБ-10 E13, E13.9), ожирение (МКБ-10 E66), СД неуточненный (МКБ-10 E14, E14.9), синдром Иценко–Кушинга (МКБ-10 E24), болезнь Иценко–Кушинга гипопизарного происхождения (МКБ-10 E24.0), синдром Тернера (МКБ-10 Q96); пациенту никогда не ставили диагноз СД1; пациент никогда не получал инъекции инсулина; в сыворотке пациента отсутствуют ICA, GADA, IA-2A, ZnT8A.

Таблица 2. Результаты измерения C_{IAA} в образцах сывороток

Группа СД1					Группа К				
№	Пациент			C_{IAA} , нЕД/мл	№	Пациент			C_{IAA} , нЕД/мл
	Пол	Возраст	Диагноз (МКБ-10)			Пол	Возраст	Диагноз (МКБ-10)	
1	м	7,9	ВВСД1 (E10.1)	29	22	м	42,0	Здоров (Z00)	6
2	ж	14,0	ВВСД1 (E10.1)	11	23	м	46,9	МГД MODY2 (E13)	37
3	м	10,1	ВВСД1 (E10.9)	102	24	м	40,9	СД2 (E11)	15
4	м	4,0	ВВСД1 (E10.1)	17	25	м	15,5	СД2 (E11)	6
5	ж	12,3	ВВСД1 (E10.9)	471	26	м	7,6	Здоров (Z00)	24
6	ж	3,0	ВВСД1 (E10.1)	20	27	ж	7,0	Здоров (Z00)	10
7	ж	5,2	ВВСД1 (E10.1)	24	28	ж	10,6	СД2 (E11)	172
8	м	13,7	ВВСД1 (E10.9)	164	29	ж	27,7	СДНУ (E14)	24
9	ж	12,2	ВВСД1 (E10.9)	17	30	м	15,4	Здоров (Z00)	29
10	ж	4,1	ВВСД1 (E10.9)	193	31	ж	15,1	СД2 (E11, E66)	33
11	м	11,0	ВВСД1 (E10.1)	58	32	м	11,8	Здоров (Z00)	12
12	м	13,8	ВВСД1 (E10.9)	25	33	м	16,8	СДНУ (E14)	15
13	м	12,0	ВВСД1 (E10.9)	1	34	м	2,5	СДстер (E13.9)	17
14	ж	11,3	ВВСД1 (E10.9)	19	35	ж	16,5	СД2 (E11, Q96.3)	22
15	ж	3,4	ВВСД1 (E10.1)	16	36	ж	13,3	Ожирение (E66)	9
16	ж	11,7	ВВСД1 (E10.9)	41	37	м	2,8	СДстер (E13.9)	20
17	ж	8,0	ВВСД1 (E10.1)	21	38	м	10,6	СДстер (E13.9)	45
18	м	2,6	ВВСД1 (E10.9)	256	39	м	8,8	Здоров (Z00)	14
19	ж	17,9	ВВСД1 (E10.9)	1047	40	ж	12,8	СД2 (E11, E24.0)	31
20	ж	4,2	ВВСД1 (E10.9)	83					
21	ж	1,1	ВВСД1 (E10.9)	73					

Примечание: № — порядковый номер образца сыворотки; ВВСД1 — сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный; МГД MODY2 — моногенный сахарный диабет, вариант MODY2 (мутация в гене гексокиназы); СД2 — сахарный диабет 2-го типа; СДНУ — сахарный диабет неуточненный; СДстер — сахарный диабет, вызванный приемом глюкокортикостероидов. Красным цветом помечен результат, квалифицированный как статистический выброс.

Метод тестирования на IAA

Воспроизведен метод конкурентного РИА (competitive radioimmunoassay) Дж. Палмера и соавторов [4]. Процедура РИА детально представлена на рис. 1.

Метод расчета концентрации IAA

Метод включал следующие этапы:

- рассчитывали среднюю общую РА ($PA_{общ}$, число импульсов за минуту) в двух пробирках для подсчета общей РА. $PA_{общ}$ равнялась 5000 срт;
- для каждого образца сыворотки регистрировали РА (число импульсов за минуту) в пробирке без добавления немеченого инсулина (PA_A) и в пробирке с добавлением немеченого инсулина (PA_B);
- для каждого образца сыворотки рассчитывали процент связывания ^{125}I -инсулина (ПС) в пробирке без добавления немеченого инсулина ($ПС_A$) и в пробирке с добавлением немеченого инсулина ($ПС_B$) по формулам:

$$ПС_A = PA_A : PA_{общ} \text{ и } ПС_B = PA_B : PA_{общ};$$

- для каждого образца сыворотки рассчитывали разность процентов связываний (Д, дельта) по формуле: $Д = ПС_A - ПС_B$;
- для каждого образца сыворотки рассчитывали концентрацию IAA (C_{IAA}) по формуле:

$$C_{IAA} = (Д \times 10\,000) : 100 \text{ (нЕД/мл)}.$$

Методы статистической обработки результатов и расчета операционных параметров теста

Для выявления статистических выбросов в группах СД1 и К применяли, соответственно, левосторонний и правосторонний критерии Граббса, для построения кривой операционной характеристики теста — метод DeLong et al. [13], при этом распространенность СД1 считали равной 0,123% [14]. ДЧ, ДС и ДТ рассчитывали по AUC. Для всех расчетов использовали медико-статистическую программу MedCalc [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерения C_{IAA} представлены в табл. 2.

Один результат (для образца сыворотки № 28) был квалифицирован как выброс. Таким образом, в статистический анализ были включены результаты измерений C_{IAA} в 21 образце сыворотки группы СД1 и в 18 образцах сывороток группы К. В группе СД1 значения C_{IAA} варьировали от 1 до 1047 нЕД/мл, в группе К — от 6 до 45 нЕД/мл. При построении кривой операционной характеристики теста программа MedCalc автоматически выбрала в качестве критерия позитивности теста (наличия IAA в образце сыворотки) значение C_{IAA} , превышающее 45 нЕД/мл. ДЧ, ДС и ДТ теста, рассчитанные по AUC с применением указанного критерия, составили, 42,9%, 100% и 72,8% с 95%-ми доверительными интервалами 21,8–66%, 81,5–100% и 56,1–85,7% соответственно (рис. 2).

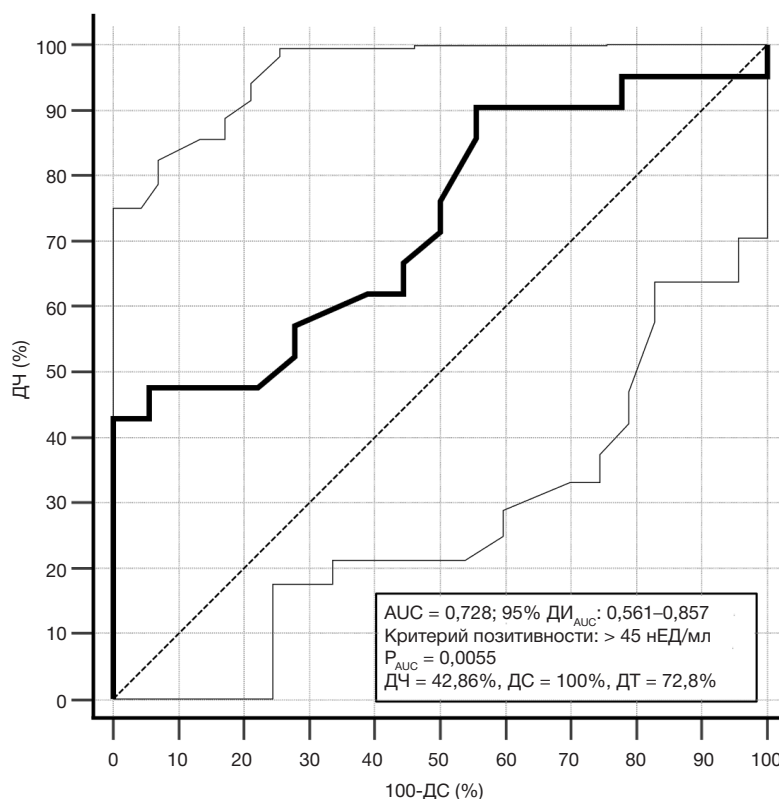


Рис. 2. Кривая операционной характеристики (Receiver Operator Curve) теста на ИАА. Пунктирная кривая — линия, ограничивающая AUC, равную 0,5. Сплошная кривая с маркерами — кривая операционной характеристики теста. Точечные кривые — границы 95%-го доверительного интервала ($95\% \text{ ДИ}_{AUC}$) для кривой операционной характеристики. P_{AUC} — вероятность достоверности нулевой гипотезы об отсутствии различия между AUC 0,5 и AUC теста

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным IASP, для разных методов РИА ИАА медианы ДЧ, ДС и ДТ составляют 44%, 100% и 81,1 соответственно (табл. 1). У нашего метода ДЧ (42,9%) весьма близка к медиане ДЧ РИА IASP, а ДС совпадает с медианой ДС IASP. Однако ДТ нашего метода (72,8%) оказалась существенно ниже медианы ДТ РИА IASP и не попала в ее интерквартильный интервал. Мы объясняем расхождение результата нашего метода РИА с результатами РИА в других КДЛ-участниках IASP (более низкую ДТ нашего метода) двумя причинами:

- очень маленькая численность обеих групп;
- в состав инкубационного буферного раствора (ИБР), применявшегося Дж. Палмером и соавторами [4], входил бычий γ -глобулин в концентрации 0,025%, блокирующий неспецифическое связывание инсулина с «не-ИАА» иммуноглобулинами в образцах сывороток. В нашем ИБР этот реагент отсутствовал.

Необходимо отметить, что операционные параметры нашего метода тестирования на ИАА оказались лучше, чем у методов ИФА и ИХЛА, представленных в IASP, и намного

превышали операционные параметры упоминавшейся выше ИФА-тест-системы Orgentec Anti-Insulin, популярной в российских КДЛ.

ВЫВОДЫ

В конечном счете мы расцениваем наши результаты как успешные, поскольку операционные параметры предлагаемого метода оказались гораздо лучше, чем у методов ИФА и ИХЛА. Мы считаем, что после соответствующей доводки наш метод РИА ИАА можно применять как с научными целями, так и в клинической практике. К сожалению, на сегодня применение этого метода в КДЛ РДКБ невозможно по двум причинам: отсутствие счетчика γ -частиц; отсутствие помещений для работ с радионуклидами, лицензированных Роспотребнадзором и Росздравнадзором. Однако мы надеемся, что со временем в РДКБ — филиале Пироговского Университета — удастся наладить РИА ИАА, в котором так нуждаются российская диабетологическая наука и практика.

Литература

1. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. Immunity. 2010; 32 (4): 468–78. PubMed PMID: 20412757. DOI:10.1016/j.immuni.2010.03.018.
2. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. 2025. Доступно по ссылке: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr287_3.pdf. Дата обращения 08.10.2025.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet. 1974; 7892 (2): 1279–83. PubMed PMID: 29061712. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)90140-8.
4. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. Science. 1983; 222 (4630): 1337–9. PubMed PMID: 6362005. DOI: 10.1126/science.6362005.

5. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (12): 10012. PubMed PMID 37373160. DOI: 10.3390/ijms241210012.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381 (7): 603–13. PubMed PMID: 31180194. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
7. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024; 67 (9): 1731–59. PubMed PMID: 38910151. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.
8. ГИЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова». Приглашение к участию в исследовании по скринингу сахарного диабета 1 типа. Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/issledovanie_po_skriningu_saharnogo_diabeta_1_tipa/priglasenie_dlya_uchastiya_v_skrininge.pdf?language=en. Дата обращения 08.10.2025.
9. Yu L, Rewers M, Gianani R, Kawasaki E, Zhang Y, Verge C et al. Antislet autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (12): 4264–7. PubMed PMID: 8954025. DOI: 10.1210/jcem.81.12.8954025.
10. Marzinotto I, Pittman DL, Williams AJK, Long AE, Achenbach P, Schlosser M, et al. Islet Autoantibody Standardization Program: interlaboratory comparison of insulin autoantibody assay performance in 2018 and 2020 workshops. *Diabetologia.* 2024; 66 (5): 897–912. PubMed PMID: 36759247. DOI: 10.1007/s00125-023-05877-9.
11. Тимофеев А. В., Горст К. А., Уваров В. Ю., Пронина Е. А., Витебская А. В., Попович А. В. и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β -клеток. Классический иммунофлуоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (4): 331–40. DOI: /10.14341/DM8032.
12. Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. MAGLUMI IAA (CLIA) Instruction for Use. Available from: <https://hoachatxetnghiem.com.vn/en/downloads/snibe-maglumi-iaa-clia.pdf>. (Last accession 07.10.2025.)
13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44 (3): 837–45. PubMed PMID 3203132.
14. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2): 104–23. DOI: 10.14341/DM13035.
15. MedCalc® Statistical Software version 23.3.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2025).

References

1. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. *Immunity.* 2010; 32 (4): 468–78. PubMed PMID: 20412757. DOI:10.1016/j.immuni.2010.03.018.
2. Obshchestvennaya organizaciya Rossijskaya asociaciya endokrinologov. Saharnyj diabet 1 tipa u detej. Klinicheskie rekomendacii. 2025. Dostupno po ssylke: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr287_3.pdf. Data obrashcheniya 08.10.2025. Russian.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.* 1974; 7892 (2): 1279–83. PubMed PMID: 29061712. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)90140-8.
4. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science.* 1983; 222 (4630): 1337–9. PubMed PMID: 6362005. DOI: 10.1126/science.6362005.
5. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (12): 10012. PubMed PMID 37373160. DOI: 10.3390/ijms241210012.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381 (7): 603–13. PubMed PMID: 31180194. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
7. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024; 67 (9): 1731–59. PubMed PMID: 38910151. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.
8. ГИЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова». Приглашение к участию в исследовании по скринингу сахарного диабета 1 типа. Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/issledovanie_po_skriningu_saharnogo_diabeta_1_tipa/priglasenie_dlya_uchastiya_v_skrininge.pdf?language=en. (Data obrashcheniya 08.10.2025.) Russian.
9. Yu L, Rewers M, Gianani R, Kawasaki E, Zhang Y, Verge C et al. Antislet autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (12): 4264–7. PubMed PMID: 8954025. DOI: 10.1210/jcem.81.12.8954025.
10. Marzinotto I, Pittman DL, Williams AJK, Long AE, Achenbach P, Schlosser M, et al. Islet Autoantibody Standardization Program: interlaboratory comparison of insulin autoantibody assay performance in 2018 and 2020 workshops. *Diabetologia.* 2024; 66 (5): 897–912. PubMed PMID: 36759247. DOI: 10.1007/s00125-023-05877-9.
11. Тимофеев А. В., Горст К. А., Уваров В. Ю., Пронина Е. А., Витебская А. В., Попович А. В., и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β -клеток. Классический иммунофлуоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (4): 331–40. DOI: /10.14341/DM8032. Russian.
12. Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. MAGLUMI IAA (CLIA) Instruction for Use. Available from: <https://hoachatxetnghiem.com.vn/en/downloads/snibe-maglumi-iaa-clia.pdf>. (Last accession 07.10.2025.)
13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44 (3): 837–45. PubMed PMID 3203132.
14. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2): 104–23. DOI: 10.14341/DM13035. Russian.
15. MedCalc® Statistical Software version 23.3.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2025).