ORIGINAL STUDY

HLA-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа

© Т.Л. Кураева[1,3], Л.А. Зубов[2], Е.В. Титович[1], Е.Н. Сибилева[2], О.Н. Иванова[1], Т.Ю. Ширяева[1], В.А. Петеркова[1], И.И. Дедов[1]

[1]ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва
[2]ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск
[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Миздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Ненцы – самодийский народ, в антропологическом плане относится к уральской контактной малой расе, для представителей которой свойственно сочетание антропологических признаков, присущих как европеоидам, так и монголоидам. В данной популяции не зафиксировано ни одного случая развития сахарного диабета 1 типа (СД1) за 50-летний период.

***Цель**. Изучить частоту встречаемости HLA-гаплотипов в ненецкой популяции в сравнении с русской.*

***Материалы и методы**. Проведено HLA-типирование у 61 здорового индивидуума ненецкой популяции, проживающих в Архангельской области, 327 здоровых индивидуумов русской популяции, проживающих в г. Москве, и 79 коренных русских в Вологодской области.*

***Результаты**. Частота встречаемости высокопредрасполагающего HLA-гаплотипа DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 практически не различалась в ненецкой, московской и вологодской популяциях, составив 11,5%, 8,5% и 11,6% соответственно (p>0,05). При этом частота встречаемости второго по значимости высокопредрасполагающего гаплотипа DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0202 была достоверно ниже в ненецкой популяции – 1,6% по сравнению с 10%, 7,4% соответственно в московской и вологодской популяциях (($p_{1,2}$=0,03 (x^2=4,42); $p_{1,3}$=0,12 (x^2=2,46)). Частота специфического для двух российских популяций гаплотипа DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501 была также достоверно ниже в ненецкой популяции 3,3% против 11% и 12,4% (($p_{1,2}$<0,05 (x^2=3,34); $p_{1,3}$<0,05 (x^2=3,85)).*

*Частота защитных гаплотипов (DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301; DRB1*13-DQA1*0102-DQB1*0602/8/DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602/8 была достоверно выше в ненецкой этнической группе по сравнению с московской и вологодской популяциями – 32,8% против 12,5% и 9,1% соответственно (($p_{1,2}$<0,001 (x^2=13,48); $p_{1,3}$<0,001 (x^2=17,3)); 16,4% против 8,5% и 11,1% соответственно (($p_{1,2}$=0,07 (x^2=3,14); $p_{1,3}$=0,3 (x^2=0,97)). Частота встречаемости ряда нейтральных гаплотипов была также достоверно выше в ненецкой этнической группе по сравнению с русской популяцией: гаплотип DRB1*12-DQA1*0501-DQB1*0301 определялся в ненецкой популяции в 29,5% по сравнению с 2,5% и 1,2% в московской и вологодской популяциях соответственно (($p_{1,2}$<0,001 (x^2=42,43); $p_{1,3}$<0,001 (x^2=37,66)); гаплотип DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303 встречался в 14,8% по сравнению с 1% и 2,5% в соответствующих популяциях (($p_{1,2}$<0,001 (x^2=21,9); $p_{1,3}$<0,001 (x^2=10,04)).*

***Заключение**. По предварительным данным, в ненецкой популяции по сравнению с двумя русскими популяциями выявляется более низкая частота встречаемости двух предрасполагающих гаплотипов и более высокая частота встречаемости двух защитных гаплотипов, что, вероятно, вносит свой вклад в низкую подверженность СД1 у ненцев.*

***Ключевые слова:** HLA-гаплотипы; ненецкая этническая группа; русская популяция*

HLA-haplotypes and the risk of developing type 1 diabetes mellitus in the native population of the Nenets Autonomous district

Tamara L. Kuraeva[1,3], Leonid A. Zubov[2], Elena V. Titovich[1], Elena N. Sibileva[2], Olga N. Ivanova[1], Tatyana Y. Shiryeva[1], Valentina A. Peterkova[1], Ivan I. Dedov[1].

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]North State Medical University, Arkhangelsk, Russia
[3]I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nenets are Samoyedic people belonging to Ural contact minor race, with combined anthropological signs of both Caucasoid and Mongoloid races. In this population, the occurrences of type 1 diabetes mellitus (T1DM) were registered during 30 years.

***Aim**. The study aimed to investigate the incidence of human leucocyte antigen (HLA)-haplotypes in Nenets compared with those in the Russian population.*

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2017

Received: 24.06.2016. Accepted: 25.02.2017.

Materials and Methods. *HLA-typing was performed in 61 healthy Nenets subjects residing in the Arkhangelsk district, 341 Russian subjects from Moscow and natives from the Vologda district.*
Results. *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 was similar in all the three study populations: 11.5%, 8.5% and 11.6% for Nenets, Moscow and Vologda populations, respectively ($p > 0.05$). However, the incidence of the second most important high predisposed haplotype DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0202 was significantly lower in Nenets (1.6%) than in the Moscow and Vologda populations (10% and 7.4%, respectively) [($p1.2 = 0.03$ ($x^2 = 4.42$); $p1.3 = 0.12$ ($x^2 = 2.46$)]. The incidence of DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501 haplotype specific for both Russian populations was also significantly lower in Nenets (3.3%) than in the Moscow and Vologda populations (11% and 12.4%, respectively) [($p1.2 < 0.05$ ($x^2 = 3.34$); $p1.3 < 0.05$ ($x^2 = 3.85$)]. The incidence of protected haplotypes (DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301 and DRB1*13-DQA1*0102-DQB1*0602/8/DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602) was significantly higher in Nenets than in the Moscow and Vologda populations: 32.8% versus 12.5% and 9.1%, respectively [($p1.2 < 0.001$ ($x^2 = 13.48$); $p1.3 < 0.001$ ($x^2 = 17.3$)] and 16.4% versus 8.5% and 11.1%, respectively [($p1.2 = 0.07$ ($x^2 = 3.14$); $p1.3 = 0.3$ ($x^2 = 0.97$)]. The incidence of some neutral haplotypes was also significantly higher in Nenets: haplotype DRB1*12-DQA1*0501-DQB1*0301 was detected in 29.5% of Nenets compared with 2.5% and 1.2% of the Moscow and Vologda populations, respectively [($p1.2 < 0.001$ ($x^2 = 42.43$); $p1.3 < 0.001$ ($x^2 = 37.66$)]; haplotype DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303 was detected in 14.8% of Nenets compared with 1% and 2.5% of the Moscow and Vologda populations, respectively [($p1.2 < 0.001$ ($x^2 = 21.9$); $p1.3 < 0.001$ ($x^2 = 10.04$)].*
Conclusions. *According to preliminary evidence, the incidence of predisposed haplotypes was significantly lower and that of protected haplotypes was significantly higher in Nenets than in the Moscow and Vologda populations, which probably play a role in the very low incidence of T1DM in Nenets.*
Key words: *HLA-haplotypes; Nenets ethnic group; Russian population*

Выраженная вариабельность заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1), наблюдаемая в разных регионах в мире, может быть объяснена генетическими различиями разных популяций и факторами окружающей среды [1, 2]. Популяционные молекулярно-генетические исследования позволяют оценить влияние генетических факторов на уровень заболеваемости в разных популяциях и прогнозировать ее динамику при изменении внешнесредовых факторов [3]. Несмотря на участие множества генов в формировании подверженности СД1, основным компонентом наследственной предрасположенности во всех исследованных популяциях являются полиморфные аллели генов II класса (*DRB1**, *DQA1**, *DQB1**) локуса *HLA*, на долю которых приходится, как предполагается, до 60% всех участвующих в развитии заболевания генов [4]. Выявлены как предрасполагающие, так и протективные аллели генов этого локуса и/или комбинации аллелей, образующих *DRB1 – DQ* гаплотипы и генотипы. В ряде работ [4, 5] было продемонстрировано, что максимальная диабетогенность локуса *HLA* класса II определяется гапло- и генотипом, и именно гапло- и генотипы используются при анализе степени предрасположенности к СД1 в разных популяциях.

В многоцентровом европейском исследовании было показано, что географические различия в заболеваемости СД1 в Европе частично обусловлены различиями в частоте встречаемости в разных популяциях двух основных предрасполагающих *HLA*-генотипов: *DR4-DQA1*0301-DQB1*0302* и *DR3-DQA1*0501-DQB1*0201* [6]. Частота этих генотипов оказалась наиболее высокой в Северной Европе, имеющей более высокую заболеваемость СД1, и более низкой – в Южной Европе, характеризующейся низкой заболеваемостью СД1.

Было проведено также исследование частоты встречаемости *HLA* предрасполагающих гаплотипов (*DRB1*03-DQB1*02 иDQB1*0302*) в популяциях с минимальной и максимальной в Европе заболеваемостью СД1: Румынии (3–4 на 100 тыс. детского населения) и на острове Сардиния (35 на 100 тыс.). Оказалось, что частота этих гаплотипов была существенно ниже в Румынии – 15,8% по сравнению с жителями Сардинии – 31,3% [7].

К настоящему времени определены специфичные для европеоидов и ориентов наиболее диабетогенные и защитные *HLA*-гаплотипы и генотипы [8]. При этом наблюдается существенная межэтническая и даже межпопуляционная разница как спектров диабетогенных специфичностей, так и степеней их ассоциации с заболеванием. Известно, что гаплотипы *DQA1*0501-DQB1*0201* и *DQA1*0301-DQB1*0302* являются высокопредрасполагающими в европейских и русской популяциях, у афроамериканцев – *DRB1*07-DQA1*0301-DQB1*0201*, в японской популяции – *DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303*, в Китае – *DRB1*04-DQA1*0401-DQB1*0302*. В то же время гаплотип *DRB1*15-DQA1*0602-DQB1*0102* является защитным в большинстве популяций [9].

В последующем было показано, что низкая заболеваемость СД1 в Японии и в целом в Юго-Восточной Азии была тесно связана с отсутствием высокоассоциированных в европейских популяциях гаплотипов *DRB1*03-DQB1*0201* и *DRB1*04- DQB1*0302* [10]. Вместо этого, основными предрасполагающими *HLA*-гаплотипами в японской и корейской популяциях были *DRB1*0405-DQB1*0401* и *DRB1*0901- DQB1*0303* [11].

Распространенность СД1 у представителей монголоидной расы невысока и составляет 0,01–0,02% [8, 12, 13]. Это в 10–30 раз ниже, чем в кавказоидных популяциях. По данным Т.П. Бардымовой, монголоидные популяции в РФ также отличаются низкой распространенностью и заболеваемостью СД1 –24 и 0,73 на 100 тыс населения в год соответственно [14].

К монголоидной группе относится и ненецкая популяция, характеризующаяся низкой заболеваемостью СД1. Ненцы проживают на евразийском побережье Северного Ледовитого океана, от Кольского полуострова до Таймыра. Предками современных ненцев были самодийские племена Саянского нагорья и аборигенные племена приполярной зоны, заселившие территорию Обь-Енисейского бассейна с древнейших времен. В антропологическом плане ненцы относятся к уральской контактной малой расе, для представителей которой свойственно сочетание антропологических признаков, присущих как европеоидам, так и монголоидам. В связи с широким расселением, ненцы антропологически делятся на ряд групп, демонстрирующих основную тенденцию понижения доли монголоидности с востока на запад.

Европейские ненцы расселены в Ненецком автономном округе Архангельской области, а сибирские – в Ямало-Ненецком автономном округе Тюменской области и в Долгано-Ненецком Таймырском муниципальном районе Красноярского края. Небольшие группы ненцев проживают в Ханты-Мансийском автономном округе, в Мурманской и Архангельской областях, Республике Коми.

Из коренных малочисленных народов российского Севера ненцы являются самым многочисленным [15]. По итогам переписи 2002 г., в России проживают 41 302 ненца. В Ненецком автономном округе (НАО) в настоящее время проживают 8302 этнических ненца, общая численность населения НАО составляет 41 657 человек. В муниципальном образовании «Тиманский», куда входят поселки Индига и Выучейский, где проводился забор биологического материала, проживают 482 ненца.

Цель

Изучить частоту встречаемости *HLA*-гаплотипов в ненецкой популяции, проживающей на территории НАО, в сравнении с российской популяцией.

Материалы и методы

С 1981 по 2014 гг. в НАО родились 4080 детей-ненцев. По данным длительного наблюдения, в ненецкой популяции НАО (как во взрослой, так и в детской), не зафиксировано ни одного случая развития СД1 за последние 50 лет.

Молекулярно-генетическое обследование проведено у 61 здорового индивидуума ненецкой популяции, проживающего в поселках Индига и Выучейский НАО в Архангельской области, 327 здоровых индивидуумов русской популяции, проживающих в г. Москве, и 79 коренных русских, в 3 поколениях жителей Вологодской области.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови фенольно-хлороформной экстракцией после обработки протеиназой К. Идентификацию аллелей генов *HLA* проводили методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции, используя наборы ЗАО «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Обозначение специфичностей генов *HLA* соответствует общепринятой номенклатуре [12]. Относительный риск заболевания (ОР) вычисляли по формуле J.M. Bland [13]. От всех обследованных получено информированное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБУ ЭНЦ (2013).

Результаты и обсуждение

Расчет эпидемиологических показателей

Известно, что с 1981 по 2014 гг. (т.е. за 33 года) в НАО родились 4080 детей-ненцев, то есть в среднем 177,4 новорожденных в год. Тогда, допуская, что количество новорожденных в год за 50-летний период существенно не менялось, за 50 лет наблюдения родились 8869,6 детей-ненцев. При условии их 100% выживаемости до 18 лет (детский и подростковый возраст), детское население должно составлять 8869,6 × 17 = 150 783. Учитывая отсутствие случаев СД1 у ненцев в НАО за 50-летний пе-

Высокая (>15 на 100 тыс д.н. 75%)
Средняя (8–15 на 100 тыс д.н. 75–25%)
Низкая (<8 на 100 тыс д.н. 25%)

Рис. 1. Распределение округов РФ по уровню заболеваемости СД1 у детей.

Рис. 2. Распределение областей СЗФО по уровню заболеваемости СД1 у детей.

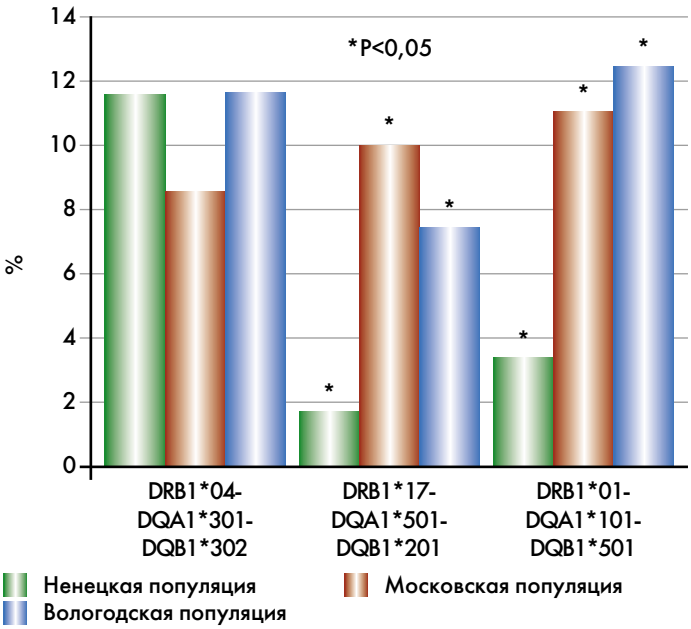

Рис. 3. Частота встречаемости предрасполагающих HLA-гаплотипов в популяции этнических ненцев и в двух русских популяциях.

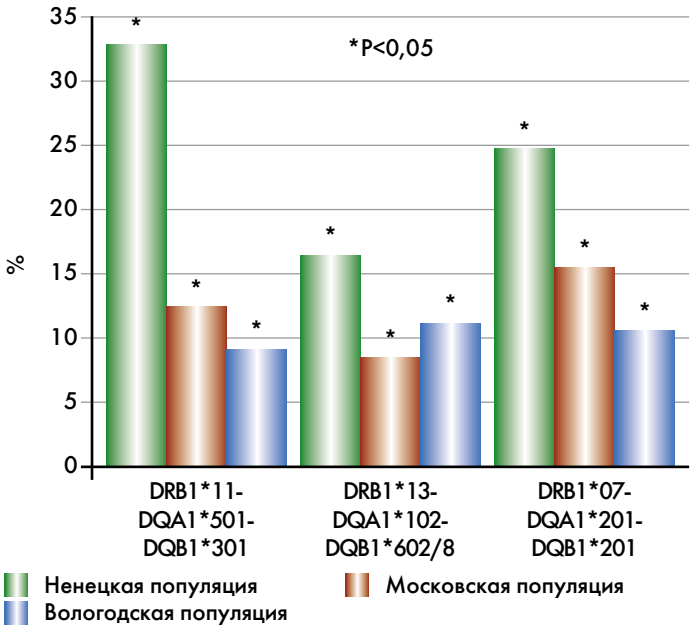

Рис. 4. Частота встречаемости протекторных HLA-гаплотипов в популяции этнических ненцев в сравнении с русской популяцией.

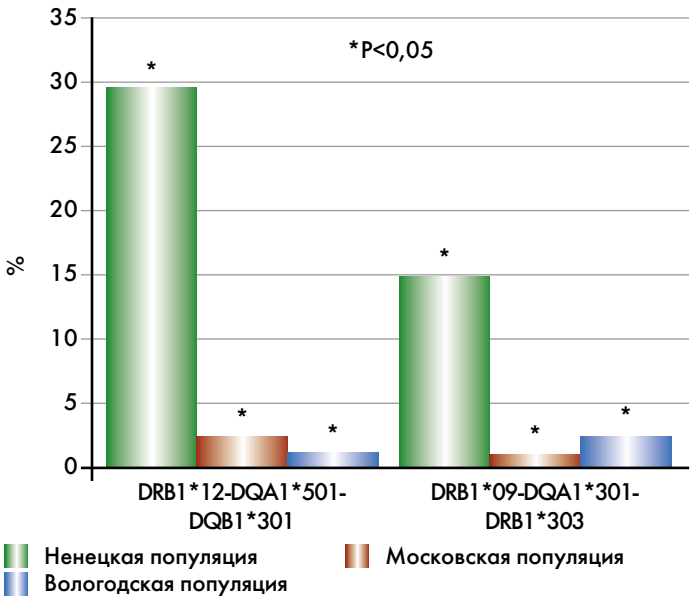

Рис. 5. Частота встречаемости некоторых нейтральных HLA-гаплотипов в популяции этнических ненцев в сравнении с русскими популяциями.

риод наблюдения, получаем показатель заболеваемости и распространенности 0 человек на более чем 100 тыс. детского населения.

В РФ средний показатель заболеваемости СД1 у детей составляет 12 на 100 тыс. детского населения, распространенность – 72,8 на 100 тыс., у подростков – 15,26 и 92,6 на 100 тыс. соответственно при значительной вариабельности этого показателя по Федеральным округам (рис. 1). В Северо-Западном регионе страны, куда входят НАО и Вологодская область, заболеваемость СД1 составляет 15 на 100 тыс. детского населения [13]. При этом наблюдаются выраженные колебания показателей заболеваемости внутри региона – от низкой до высокой (рис. 2), с максимальной заболеваемостью в Санкт-Петербурге, Архангельской и Вологодской областях, приближающейся в отдельные годы к 30 на 100 тыс. Как мы видим из рис. 2, НАО относится к региону с низкой заболеваемостью СД1, в которую, очевидно, свой вклад вносит ненецкая популяция.

Молекулярно-генетические исследования

Проведено исследование частоты встречаемости предрасполагающих и протекторных *HLA*-алелей и гаплотипов в популяции этнических ненцев в сравнении с двумя русскими популяциями.

Частота встречаемости высокопредрасполагающего гаплотипа *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* практически не отличалась в ненецкой, московской и вологодской популяциях, составив 11,5%, 8,5% и 11,6% соответственно ($p>0,05$). При этом частота встречаемости второго по значимости в российской популяции предрасполагающего гаплотипа *DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0202* была достоверно ниже в ненецкой популяции – 1,6% по сравнению с 10%, 7,4% соответственно в московской и вологодской популяциях (($p_{1,2}=0,03$ ($x^2=4,42$); $p_{1,3}=0,12$ ($x^2=2,46$)) (рис. 3). Частота встречаемости специфического для двух российских популяций гаплотипа *DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501* была также достоверно ниже в ненецкой популяции – 3,3% против 11% и 12,4% (($p_{1,2}<0,05$ ($x^2=3,34$); $p_{1,3}<0,05$ ($x^2=3,85$)).

При анализе защитных гаплотипов отмечено, что два из них (*DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301; DRB1*13-DQA1*0102-DQB1*0602/8/DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602/8*) достоверно чаще встречались в ненецкой этнической группе по сравнению с московской и вологодской популяциями – 32,8%; 12,5%; 9,1% соответственно (($p_{1,2}<0,001$ ($x^2=13,48$); $p_{1,3}<0,001$ ($x^2=17,3$)); 16,4%; 8,5%; 11,1% соответственно (($p_{1,2}=0,07$ ($x^2=3,14$); $p_{1,3}=0,3$ ($x^2=0,97$)) (рис. 4).

При этом частота встречаемости нейтральных гаплотипов была также достоверно выше в ненецкой этнической группе по сравнению с русской популяцией. Так, нейтральный гаплотип *DRB1*12-DQA1*0501-DQB1*0301* определялся в ненецкой популяции в 29,5% случаях по сравнению с 2,5% и 1,2% в московской и вологодской популяциях соответственно (($p_{1,2}$<0,001 (x^2=42,43); $p_{1,3}$<0,001 (x^2=37,66)). Второй нейтральный гаплотип *DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303* встречался в 14,8% у ненцев по сравнению с 1%; 2,5% в двух русских популяциях (($p_{1,2}$<0,001 (x^2=21,9); $p_{1,3}$<0,001 (x^2=10,04)) (рис. 5).

Таким образом, ненецкая этническая группа, проживающая в НАО, географически и генетически относится к монголоидной расе, характеризуется отсутствием случаев СД1 на протяжении 50-летнего периода наблюдения.

По предварительным данным, в данной популяции выявляется более низкая частота встречаемости двух предрасполагающих, более высокая частота большинства защитных и нейтральных гаплотипов по сравнению с двумя русскими популяциями, что, вероятно, вносит свой вклад в низкую подверженность СД1 в ненецкой популяции. Результаты первого исследования *HLA*-аллелей и гаплотипов у северных народов (ненцев, поморов и саамов) были опубликованы в 2002 г. [18], в которых была проведена сравнительная характеристика данных этносов.

В Российской Федерации выявлены значительные молекулярно-генетические различия, касающиеся ряда этнических групп с разным уровнем заболеваемости [19–22]. Они выражаются как в наличии *HLA*-специфичности отдельных предрасполагающих или протекторных гаплотипов, так и в их характеристике по показателю относительного риска.

Такие различия выявлялись даже в пределах одной популяции – смешанной русской популяции, проживающей в европейской части РФ, и этнических русских, проживающих не менее чем в трех поколениях в Вологодском регионе, характеризующемся наиболее высоким по стране уровнем заболеваемости. В обеих популяциях найдена ассоциация с новым гаплотипом *DRB1*04-DQA1*301-DQB1*304*, с показателем ОР 4,0 для московской популяции и 9,22 – для Вологодской. Показатель ОР для гаплотипа *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* составил 5,99 и 4,26 соответственно, для *DRB1*017(3)-DQA1*0501-DQB1*0201* – 4,01 и 4,21 соответственно для обеих популяций. Таким образом, гаплотип *DRB1*04-DQA1*301-DQB1*304* является достаточно сильным, специфичным для россиян маркером СД1. Отметим, что в представленной выборке ненецкой популяции данный гаплотип вообще не встречался, однако для получения более надежных данных необходимо увеличение объема выборки, учитывая достаточную редкость частоты данного гаплотипа в обеих русских популяциях (0,17% – в московской, n=327, и 0% – в вологодской, n=79).

При проведении *HLA*-типирования московской и вологодской популяций в последней обнаружено повышение частоты встречаемости основного предрасполагающего гаплотипа *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* (11,6% против 8,3%) и достоверное снижение частоты встречаемости протекторного гаплотипа *DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301* (9,1% против 14,3%). Таким образом, вологодскую популяцию характеризует большая степень генетической предрасположенности и меньший уровень защиты по сравнению с московской популяцией. Эти данные совпадают с результатами популяционных исследований, в которых на основании изучения распределения *HLA*-гаплотипов Архангельская и Вологодская области с их высоким уровнем заболеваемости были объединены в единый кластер с Финляндией, имеющей максимальный в мире уровень заболеваемости СД1, а русские из центральных регионов России – с популяциями из центральной части Европы (заметим, при близком уровне заболеваемости СД1 в центральной России и центральной Европе) [19, 21].

Одна из причин этого явления – вариабельность генетических фонов популяций. Различия фоновых частот *HLA* класса II аллелей/гаплотипов обусловлены рядом факторов, в числе которых – подверженность некоторых *HLA*-генов сильному давлению естественного отбора на популяционном уровне и закрепление в процессе эволюции разных рас (популяций) популяционно-специфических гаплотипов, появившихся в результате редких эпизодов рекомбинации внутри локуса *HLA* класса II [9, 22].

В кавказоидных популяциях частота высокопредрасполагающих к СД1 гаплотипов *DRB1*0301-DQB1*0201* и *DRB1*0401-DQB1*0302* достигает 11% и 6,3% соответственно, тогда как в азиатских популяциях частота этих гаплотипов не превышают 1%. Наиболее сильными предрасполагающими гаплотипами в азиатских популяциях являются *DRB1*0405-DQB1*0401* и *DRB1*0901-DQB1*0303* с частотой распространения 12% и 4,5% соответственно, а в европеоидных популяциях частоты этих гаплотипов не превышает 1% [8, 19]. Было показано, что сцепление генов *HLA* класса II в азиатских популяциях таково, что протективные у европеоидов *HLA-DR4* аллели (*DRB1*0403* или **0406*) сцеплены с предрасполагающим *DQ* аллелем (*DQB1*0302*), в то же время высокопредрасполагающие *DR4* аллели (*DRB1*0401, *0402, *0405*) сцеплены с нейтральным/протективным *DQ* аллелем (*DQB1*0401*). По мнению авторов [21], сцепление предрасполагающих *DRB1** аллелей с протективными *DQB1** аллелями, и наоборот, может быть одним из факторов, объясняющих низкую заболеваемость и распространенность СД1 в азиатских популяциях.

Свой вклад в низкую заболеваемость СД в ненецкой этнической группе, кроме генетических маркеров, могут вносить и иммунологические факторы. Сравнительный анализ состояния иммунной системы в отдельных северных популяциях выявил общую особенность северян – низкое содержание абсолютного числа циркулирующих Т-лимфоцитов. Т-лимфоцитам отводится основная роль в развитии деструкции β-клеток Лангерганса при СД1. Наиболее выражен Т-клеточный дефицит у жителей ар-

Рис. 6. Традиционный уклад жизни ненецкого населения.

ктических районов. По полученным данным, ненецкая популяция отличается наиболее низким содержанием Т-лимфоцитов как в относительных, так и абсолютных единицах [23].

С другой стороны, условия проживания, образ жизни и питания у малых народов Севера существенно отличаются. Основным занятием жителей является оленеводство, в дополнение – охота и промысел рыбы. Промышленного развития в Тиманской тундре нет, однако в стадии строительства находится нефтяной терминал и запланировано проложить трубопровод.

Анализ показал, что бóльшая часть населения занята в традиционных отраслях хозяйственной деятельности (ТХД) и что роль ТХД не намного уменьшилась от предыдущего поколения к ныне живущему (рис. 6). Для подавляющего большинства населения Тиманской тундры занятость в ТХД и ее продукция составляет основу существования и питания. У оленеводов рацион состоит на 40–70% из продуктов мяса оленины и рыбы, в то время как дичь и дикоросы (ягоды) составляет 10–25% каждого вида из всего рациона. Объем потребляемого оленьего мяса на одного человека в год составляет от 50 кг до 250 кг (в среднем 150 кг), количество рыбы в день – до 1 кг (в год около 200 кг) при употреблении ее в пищу от 2 до 7 раз в неделю в зависимости от сезона. В среднем на одного человека в год приходится по 10 л собранных ягод. По сезонам употребляются в пищу также яйца и мясо дикой птицы [24].

Важная роль, которую играет традиционное питание, указывает на высокую степень уязвимости коренных народов в случае лишения их традиционных источников пропитания. Они уязвимы в результате ухудшения пастбищ, охотничьих и рыболовных участков, потери земель, на которых собирают дикоросы, в том числе из-за промышленного развития. Последствия быстрой замены традиционного питания на покупное губительно сказываются на здоровье и общем самочувствии коренного населения. Таким образом в настоящее время у ненецкого населения меняется традиционный уклад жизнедеятельности и питания. Это может способствовать нивелировке роли имеющихся у ненцев защитных генетических факторов в отношении СД1 с появлением первых его случаев. Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, заболеваемость СД1 резко нарастает при миграции населения из регионов с низким уровнем заболеваемости в регионы с высоким уровнем заболеваемости СД1, и это влияние опосредовано во времени – наблюдается во втором-третьем поколениях мигрантов [25, 26].

Сохранение традиций питания и пищевого поведения ненцев (и в первую очередь детей) должно учитываться при проведении первичной профилактики СД1 среди ненецкого населения.

Заключение

В ненецкой популяции частота встречаемости двух предрасполагающих *HLA*-гаплотипов снижена, а двух протекторных *HLA*-гаплотипов – повышена по сравнению с русской популяцией. Это определяет значимую роль генетического фактора в низкой подверженности заболеванию СД1 в ненецкой популяции. Но влияние генетических факторов на развитие СД1 не является постоянной величиной, а может меняться под влиянием факторов окружающей среды. Изменения уклада жизни в ненецкой популяции, наблюдающиеся в последние годы, может привести к возникновению у них первых случаев развития СД1. Изучение связи заболеваемости СД1 с различными факторами изменяющейся окружающей среды поможет в первую очередь расширить наши представления о триггерах аутоиммунного процесса деструкции β-клеток.

Представленное исследование проведено на небольшом биологическом материале, поэтому полученные данные, несмотря на достоверность обнаруженных различий, являются предварительными. Авторы планируют продолжить исследования, расширив объем выборки ненецкой популяции и добавив исследование частоты встречаемости других локусов, ассоциированных с развитием СД1 в русской популяции.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Финансирование исследования осуществлялось в рамках реализации НИР, утвержденной ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Кураева Т.Л. – концепция научного исследования, анализ полученных данных и написание текста; Зубов Л.А. – сбор биологического материала в ненецкой популяции, написание текста; Титович Е.В. – обработка материала, анализ полученных данных и написание текста; Сибилева Е.Н. – дизайн исследований, получение эпидемиологических данных по ненцам, написание текста; Иванова О.Н. – проведение молекулярно-генетических исследований; Ширяева Т.Ю. – эпидемиологические исследования в РФ; Петеркова В.А. – концепция и дизайн исследований; Дедов И.И. – организация и научное руководство проводимого исследования.

Список литературы | References

1. Ionescu-Tîrgoviste C, Guja C, Herr M, et al. Low frequency of HLA DRB1*03 – DQB1*02 and DQB1*0302 haplotypes in Romania is consistent with the country's low incidence of Type I diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(S3):B60-B66. doi: 10.1007/pl00002956
2. Group DP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Емельянов А.О. Эпидемиологические исследования сахарного диабета типа 1 в детском возрасте в Европе // Сахарный диабет. – 2003. – Т. 6. – №1. – С. 2-6. [Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA, et al. Epidemiologicheskie issledovaniya sakharnogo diabeta tipa 1 v detskom vozraste v Evrope. Diabetes mellitus. 2003;6(1):2-6. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6035
4. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care*. 2015;38(6):989-996. doi: 10.2337/dc15-0101
5. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993;36(10):883-892. doi: 10.1007/bf02374468
6. Charron D. HLA: *Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implication;[proceedings of the Twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference]*. Conference. EDK Med. and Scientific Internat. Publ.; 1997.
7. Kimura A, Sasazuki T. Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique. *HLA*. 1991;1:397-419.
8. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S, et al. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S116-121. doi: 10.1016/j.diabres.2007.01.044
9. Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, et al. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:51-59. doi: 10.1196/annals.1375.008
10. Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ Locus of the Human Leukocyte Antigen Complex and Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review. *Epidemiologic Reviews*. 2000;22(2):218-227. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018034
11. Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. Asian-Specific HLA Haplotypes Reveal Heterogeneity of the Contribution of HLA-DR and -DQ Haplotypes to Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):545-551. doi: 10.2337/diabetes.51.2.545
12. Meyer D, Single RM, Mack SJ, et al. Signatures of demographic history and natural selection in the human major histocompatibility complex loci. *Genetics*. 2006;173(4):2121-2142.
13. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia*. 2006;49(5):828-836. doi: 10.1007/s00125-006-0213-8
14. Бардымова Т.П. *Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья*. Автореф. дисс. ... докт. мед.наук. – М; 2007. [Bardymova TP. *Etnicheskie aspekty sakharnogo diabeta u narodov Pribaykal'ya*. [dissertation]. Moscow; 2007. (in Russ)]
15. *Мониторинг развития территорий традиционного природопользования в Ненецком автономном округе*. / Под ред. Даллманн И.К., Песков В.В., Мурашко О.А. – Архангельск: ИПП "Правда Севера"; 2011. [*Monitoring razvitiya territoriy traditsionnogo prirodopol'zovaniya v Nenetskom avtonomnom okruge*. Ed by Dallmann IK, Peskov VV, Murashko OA. Arkhangel'sk: IPP "Pravda Severa"; 2011.]
16. Bland JM. Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ*. 2000;320(7247):1468-1468. doi: 10.1136/bmj.320.7247.1468
17. Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001-2011 гг.) // *Сахарный диабет*. – 2013. – Т. 16. – №3. – С. 21-29. [Shiryaeva TY, Andrianova EA, Suntsov YI. Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Russian Federation: key epidemiology trends. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):21-29. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-813
18. Evseeva I, Spurkland A, Thorsby E, et al. HLA profile of three ethnic groups living in the North-Western region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002;59(1):38-43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x
19. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Данилова Г.И., и др. Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA класса II в якутской и русской популяциях // *Сахарный диабет*. – 2009. – Т. 12. – №3. – С. 26-32. [Titovich EV, Kuraeva TL, Danilova GI, et al. Association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of class II HLA genes in Yakutian and Russian populations. *Diabetes mellitus*. 2009;12(3):26-32. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-5448
20. Авзалетдинова D.S., Моргунова Т.В., Мустафина О.Е. Аллельные варианты генов HLA класса II DRB1 и DQB1 и риск развития сахарного диабета 1 типа у жителей Башкортостана // *Сахарный диабет*. – 2012. – Т. 15. – №3. – С. 18-23. [Avzaletdinova DS, Morugova TV, Mustafina OE. Allele variants of HLA II genes DRB1 and DQB1 regarding risk for type 1 diabetes mellitus in population of Bashkortostan. *Diabetes mellitus*. 2012;15(3):18-23. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6081
21. Кураева Т.Л., Ширяева Т.Ю., Титович Е.В., и др. Роль генетических факторов в формировании разного уровня заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа в Европе и Российской Федерации // *Проблемы Эндокринологии*. – 2011. – Т. 57. – №1. – С. 19-25. [Kuraeva TL, Shiriaeva TI, Titovich EV, et al. Genetic factors accounting for different type 1 diabetes morbidity levels in Europe and Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):19-25. (in Russ)] doi: 10.14341/probl201157119-25
22. Болдырева М.Н, Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. «Диабетогенные» и «недиабетогенные» HLA-DRB1-генотипы у больных сахарным диабетом 1-го типа в семейных и популяционных исследованиях. // *Иммунология*. – 2015. – Т. 36. – №1. – С. 6. [Boldyreva MN, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. "Diabetogenic" and "non-diabetogenic" HLA-DRB1-genotype in patients with DM1 infamily and population studies. *Immunologia*. 2015;36(1):6.(in Russ.)]
23. Евсеева И.В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера // *Экология человека*. – 2010. – №. 10. – С. 37-41. [Evseeva IV. Indicator Of Two Radical Ethnic Group Immune Status In The Far North. *Ekologiya cheloveka*. 2010;(10):37-41. (In Russ)]
24. Park YS, She JX, Noble JA, et al. Transracial evidence for the influence of the homologous HLA DR-DQ haplotype on transmission of HLA DR4 haplotypes to diabetic children. *Tissue Antigens*. 2001;57(3):185-191. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057003185.x
25. EURODIAB Substudy 2 StudyGroup. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia*. 2000;43:47-53.
26. Group TS. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes*. 2007;8(3):117-137. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00239.x

Информация об авторах [Authors Info]

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [**Tamara L. Kuraeva**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; тел.+7 (495) 668-20-79; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4950-3920; eLibrary SPIN:8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru.

Зубов Леонид Александрович, к.м.н., доцент [Leonid A. Zubov, MD, PhD, associate professor]; e-mail: fpkped@mail.ru. Титович Елена Витальевна, к.м.н, в.н.с. [Elena V. Titovich, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7821-3979; eLibrary SPIN: 7994-0797; e- mail: lenatitovich@mail.ru. Сибилева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Sibileva, MD, PhD, Professor]; e-mail: fpkped@mail.ru. Иванова Ольга Николаевна, к.б.н. [OlgaN. Ivanova, PhD in Biology]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8366-2004; eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: ion10@bk.ru. Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент [Tatiana Y. Shiryaeva, MD, PhD, associate professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2604-1703; eLibrary SPIN: 1322-0042; e- mail: tasha-home@list.ru. Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5507-4627; e-mail: peterkovava@hotmail.com. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8175-7886; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

Цитировать:

Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В., Сибилева Е.Н., Иванова О.Н., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., Дедов И.И. *HLA*-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 51-58. doi: 10.14341/DM7954

To cite this article:

Kuraeva TL, Zubov LA, Titovich EV, Sibileva EN, Ivanova ON, Shiryeva TY, Peterkova VA, Dedov II. *HLA*-haplotypes and the risk of developing type 1 diabetes mellitus in the native population of the Nenets Autonomous district. *Diabetes mellitus.* 2017;20(1):51-58. doi: 10.14341/DM7954