

# Полиморфизм гена главного комплекса гистосовместимости класса II DRB1 и риск развития сахарного диабета типа 1 в этнических группах Башкортостана

Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, А.Н. Аглямова,  
З.М. Еlicheва, Э.К. Хуснутдинова, О.Е. Мустафина

Институт биохимии и генетики  
Уфимского научного центра (дир. – проф. В.А. Вахитов), РАН,  
Башкирский государственный медицинский университет  
(ректор – проф. В.М. Тимербулатов), Уфа

**П**олиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA*) вносит вклад в наследственную предрасположенность к сахарному диабету типа 1 (СД типа 1). В популяциях европеоидов (русских, англичан, итальянцев) и монголоидов (бурят, японцев, корейцев) показана ассоциация СД типа 1 со специфичностью *DRB1\*04*, а для европеоидов (русских, англичан) и смешанных популяций (узбеков, бразильцев) также и со специфичностью *DRB1\*17* [1–4, 8]. Поэтому представляет интерес изучение ассоциаций специфичностей генов *HLA* с СД типа 1 в различных популяциях, что имеет значение для разработки основ медико-генетического консультирования. Исследования, посвященные изучению распространения диабетогенных аллелей как генов *HLA*, так и других генов-кандидатов СД типа 1 в популяциях народов, проживающих на территории Республики Башкортостан, ранее не проводились.

**Цель** исследования состояла в изучении роли полиморфизма гена *HLA* класса II *DRB1* в формировании наследственной предрасположенности к СД типа 1. Для этого был проведен анализ ассоциаций специфичностей гена *DRB1* с СД типа 1 в популяциях башкир, русских и татар, проживающих в Башкортостане.

## Объем и методы

Обследовано 186 больных СД типа 1 (103 мужчины, 83 женщины), средний возраст которых составил  $30.6 \pm 0.8$  лет, с манифестацией диабета в  $18.4 \pm 0.6$  лет. Контрольная группа была сформирована из 71 мужчины и 100 женщин без клинических признаков диабета, средний возраст  $37.2 \pm 0.5$  лет. Выборка больных СД типа 1 включала 39 башкир (21 мужчина, 18 женщин), 60 русских (37 мужчин, 23 женщины) и 87 татар (45 мужчин, 42 женщины). Группа сравнения состояла из 40 башкир (9 мужчин, 31 женщина), 34 русских (12 мужчин, 22 женщины) и 97 татар (50 мужчин, 47 женщин).

Образцы ДНК были получены из венозной крови методом

фенольно-хлороформной экстракции [6]. Типирование специфичностей гена *DRB1* проводили методом мультипраймерной ПЦР с использованием коммерческих наборов фирм «ДНК-Технология» (Россия) и Protrans (Германия). Достоверность различий по частотам специфичностей и генотипов между группами больных и здоровых оценивали с помощью точного двустороннего теста Фишера. Относительный риск определяли по показателю соотношения шансов (odds ratio, OR) [7].

## Результаты и обсуждение

При анализе ассоциаций специфичностей гена *DRB1* с СД типа 1 в этнической группе башкир (табл. 1) обнаружено, что у больных достоверно чаще, чем в контрольной выборке, встречаются специфичности *DRB1\*04* (38.5% и 10.0% соответственно,  $p < 0.001$ ) и *DRB1\*17* (28.2% и 6.3% соответственно,  $p = 0.003$ ), достоверно реже – специфичность *DRB1\*15* (1.3 и 15.0% соответственно,  $p = 0.002$ ). Кроме того, отмечена выраженная тенденция к снижению частоты

Таблица 1  
Результаты анализа ассоциаций специфичностей гена *DRB1* с риском развития сахарного диабета типа 1 в популяции башкир

Специфичность	Частота, %		p	OR
	контроль	больные СД типа 1		
<i>DRB1*01</i>	16.3	9.0	0.231	0.51
<i>DRB1*04</i>	10.0	38.5	<0.001	5.63
<i>DRB1*07</i>	18.8	7.7	0.059	0.36
<i>DRB1*08</i>	5.0	6.4	0.744	1.30
<i>DRB1*09</i>	3.8	3.8	1.000	1.03
<i>DRB1*10</i>	0.0	0.0	-	1.03
<i>DRB1*11</i>	2.5	0.0	0.497	0.20
<i>DRB1*12</i>	2.5	1.3	1.000	0.51
<i>DRB1*13</i>	10.0	2.6	0.099	0.24
<i>DRB1*14</i>	6.3	1.3	0.210	0.19
<i>DRB1*15</i>	15.0	1.3	0.002	0.07
<i>DRB1*16</i>	2.5	0.0	0.497	0.20
<i>DRB1*17</i>	6.3	28.2	0.003	5.89
<i>DRB1*18</i>	1.3	0.0	1.000	0.34

встречаемости специфичностей *DRB1\*07* (7.7% против 18.8% в контрольной группе,  $p=0.059$ ) и *DRB1\*13* (2.6% против 10.0% в контрольной группе,  $p=0.099$ ).

Результаты исследования, проведенного в выборке лиц, русских по этнической принадлежности, представлены в табл. 2. У больных СД типа 1 по сравнению со здоровыми лицами выявлена большая частота специфичностей *DRB1\*04* (30.0 и 11.8% соответственно,  $p=0.004$ ) и *DRB1\*17* (21.7 и 4.4% соответственно,  $p=0.001$ ). В то же время у больных в меньшем числе случаев найдены специфичности *DRB1\*11* (3.3% по сравнению с 13.2% в контрольной группе,  $p=0.015$ ), *DRB1\*13* (7.5% по сравнению с 19.1% в контрольной группе,  $p=0.031$ ) и *DRB1\*15* (0.0% по сравнению с 10.3% в контрольной группе,  $p<0.001$ ). В дополнение к этому показано, что в группе больных СД типа 1 прослеживается тенденция к уменьшению частоты специфичности *DRB1\*12* (0.8% против 5.9% в контрольной группе,  $p=0.058$ ).

Анализируя распределение частот специфичностей гена *DRB1* в этнической группе татар (табл. 3), мы обратили внимание на тот факт, что среди больных СД типа 1 достоверно чаще обнаруживаются специфичности *DRB1\*04* (27.6% в сравнении с 9.3% в группе контроля,  $p<0.001$ ) и *DRB1\*08* (8.6% в сравнении с 1.0% в группе контроля,  $p<0.001$ ), но реже – специфичности *DRB1\*01* (8.6% против 17.0% в группе сравнения,  $p=0.020$ ), *DRB1\*11* (0.6% против 5.2% в группе сравнения,  $p=0.012$ ) и *DRB1\*15* (0.6% в сравнении с 13.9% в группе контроля,  $p=0.001$ ). Кроме того, в данной выборке больных прослеживается тенденция к увеличению частоты специфичности *DRB1\*17* (24.7% относительно 17.5% в группе контроля,  $p=0.010$ ) и уменьшению частоты специфичности *DRB1\*14* (0.0% относительно 2.6% в группе контроля,  $p=0.062$ ).

Таблица 2

Результаты анализа ассоциаций специфичностей гена *DRB1* с риском развития сахарного диабета типа 1 в популяции русских

Специфичность	Частота, %		p	OR
	контроль	больные СД типа 1		
<i>DRB1*01</i>	13.2	9.2	0.462	0.66
<i>DRB1*04</i>	11.8	30.0	0.004	3.21
<i>DRB1*07</i>	11.8	12.5	1.000	1.07
<i>DRB1*08</i>	1.5	8.3	0.060	6.09
<i>DRB1*09</i>	1.5	5.8	0.262	4.15
<i>DRB1*10</i>	0.0	0.8	1.000	1.72
<i>DRB1*11</i>	13.2	3.3	0.015	0.23
<i>DRB1*12</i>	5.9	0.8	0.058	0.13
<i>DRB1*13</i>	19.1	7.5	0.031	0.34
<i>DRB1*14</i>	1.5	0.0	0.362	0.19
<i>DRB1*15</i>	10.3	0.0	0.001	0.03
<i>DRB1*16</i>	2.9	0.0	0.130	0.11
<i>DRB1*17</i>	4.4	21.7	0.001	5.99
<i>DRB1*18</i>	2.9	0.0	0.130	0.11

Таким образом, в популяциях башкир, русских и татар Республики Башкортостан между группами больных СД типа 1 и лиц, не страдающих этим заболеванием, прослеживаются различия в спектре частот специфичностей гена *DRB1*. Во всех трех анализируемых популяциях у больных СД типа 1 в сравнении с контрольными выборками отмечается повышение частоты специфичности *DRB1\*04* и снижение частоты специфичности *DRB1\*15*. Кроме того, у лиц, русских и башкир, страдающих СД, чаще, чем у здоровых лиц той же этнической принадлежности, встречается специфичность *DRB1\*17*, а у татар – специфичность *DRB1\*08*. С другой стороны, в популяции русских у больных СД типа 1 в меньшем числе случаев обнаруживаются специфичности *DRB1\*11* и *DRB1\*13*, а в популяции татар – специфичности *DRB1\*11* и *DRB1\*01*.

Полученные данные позволяют характеризовать специфичности гена *DRB1* как маркеры относительного риска развития СД типа 1 в популяциях башкир, русских и татар Башкортостана. Так, в популяции башкир повышенный риск развития заболевания маркируют специфичности *DRB1\*04* ( $OR=5.63$ ) и *DRB1\*17* ( $OR=5.89$ ), пониженный риск – специфичность *DRB1\*15* ( $OR=0.07$ ). В популяции русских маркерами риска СД типа 1 являются специфичности *DRB1\*04* ( $OR=3.21$ ) и *DRB1\*17* ( $OR=5.99$ ), маркерами «антириска» – специфичности *DRB1\*15* ( $OR=0.03$ ), *DRB1\*11* ( $OR=0.23$ ) и *DRB1\*13* ( $OR=0.34$ ). В популяции татар предрасположенность к заболеванию ассоциирована со специфичностями *DRB1\*04* ( $OR=3.72$ ) и *DRB1\*08* ( $OR=9.06$ ), «защитную» роль играют специфичности *DRB1\*15* ( $OR=0.04$ ), *DRB1\*01* ( $OR=0.46$ ) и *DRB1\*11* ( $OR=0.11$ ).

Повышение частоты специфичности *DRB1\*04* у больных СД типа 1 найдено как в популяциях евро-

Таблица 3

Результаты анализа ассоциаций специфичностей гена *DRB1* с риском развития сахарного диабета типа 1 в популяции татар

Специфичность	Частота, %		p	OR
	контроль	больные СД типа 1		
<i>DRB1*01</i>	17.0	8.6	0.020	0.46
<i>DRB1*04</i>	9.3	27.6	<0.001	3.72
<i>DRB1*07</i>	12.9	9.8	0.413	0.73
<i>DRB1*08</i>	1.0	8.6	0.001	9.06
<i>DRB1*09</i>	4.6	3.4	0.608	0.73
<i>DRB1*10</i>	0.5	1.7	0.348	3.39
<i>DRB1*11</i>	5.2	0.6	0.012	0.11
<i>DRB1*12</i>	2.6	0.6	0.219	0.22
<i>DRB1*13</i>	7.7	11.5	0.286	1.55
<i>DRB1*14</i>	2.6	0.0	0.063	0.10
<i>DRB1*15</i>	13.9	0.6	<0.001	0.04
<i>DRB1*16</i>	4.6	2.3	0.268	0.48
<i>DRB1*17</i>	17.5	24.7	0.097	1.54
<i>DRB1*18</i>	0.5	0.0	1.000	0.37

пеоидов (русских, англичан, итальянцев, бразильцев), так и в популяциях монголоидного происхождения (бурят, японцев, корейцев), а повышение частоты специфичности *DRB1\*17* – в популяциях европеоидов (русских, англичан) и смешанных европеоидно-монголоидных популяциях (узбеков, бразильцев) [1-5, 8].

Специфичность *DRB1\*15*, согласно данным литературы, ассоциирована с пониженным риском СД типа 1 в популяциях русских, бурят и узбеков [1, 2]. Кроме того, показано, что специфичностями «антириска» СД типа 1 в популяциях разных народов являются *DRB1\*07* (русские), *DRB1\*11* (русские, бразильцы, итальянцы), *DRB1\*01* (бразильцы),

*DRB1\*13* (буряты, узбеки, бразильцы) [1, 2, 5, 8].

Таким образом, при сравнении полученных нами результатов с данными других авторов обращает на себя внимание тот факт, что в популяциях башкир русских и татар Башкортостана выявлены те же самые специфичности риска (*DRB1\*04* и *DRB1\*17*) антириска (*DRB1\*15*), что и в других популяциях европеоидов и монголоидов. Кроме того, обнаружена положительная ассоциация с СД типа 1 специфичности *HLA DRB1\*08* в популяции татар. Также выявлена отрицательная ассоциация с диабетом специфичности *DRB1\*13* в популяции русских, ранее описанная в популяциях бурят и узбеков [1].

### Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В. и др. // Сахарный диабет. – 1998. – №1. – С. 19-21.
2. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. и др. // Сахарный диабет. – 1998. – №1. – С. 31-33.
3. Gillespie K.M., Gale E.A., Bingley P.J. // Diabetes. – 2002. – Vol.51. – P.210-214.
4. Kawabata Y., Ikegami H., Kawaguchi Y. et al. // Diabetes. – 2002. – Vol.51. – P.545-551.
5. Petrone A., Bugawan T.L., Mesturino C.A. et al. // Tissue Antigens. – 2001. – Vol.58. – P. 385-394.
6. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. – N.Y., 1989.
7. Schlesselman J. Case-control studies: design, conduct, analysis. – N.Y., 1982.
8. Volpini W.H., Testa G.V., Marques S.B. et al. // Hum Immunol. – 2001. – Vol. 62. – P.1226-1233.