

# Аллельные варианты генов HLA класса II DRB1 и DQB1 и риск развития сахарного диабета 1 типа у жителей Башкортостана

<sup>1</sup>Авзалетдинова Д.Ш., <sup>1</sup>Моругова Т.В., <sup>2</sup>Муштафина О.Е.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа  
(ректор – проф., д.м.н. В.Н. Павлов)

<sup>2</sup>ФГБУН Институт биохимии и генетики, Уфа  
(директор – проф., д.б.н. Вахитов В.А.)

**Цель.** Изучить значимость сочетаний аллельных вариантов генов HLA класса II DRB1 и DQB1 в развитии сахарного диабета 1 типа (СД1) у жителей Башкортостана (русских, татар, башкир).

**Материалы и методы.** Исследовали образцы ДНК 323 пациентов с СД1 и 683 лиц контрольной группы. ДНК выделяли из венозной крови фенольно-хлороформной экстракцией. Типирование генов DRB1 и DQB1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Продукты амплификации идентифицировали в ходе электрофореза в 1% агарозном геле. При статистической обработке использовали программы Statistica for Windows v. 6.0, MS Excel'98, RowsxColumns.

**Результаты.** Общими для этнических групп, проживающих в Башкортостане, маркерами повышенного риска СД1 являются аллели DRB1\*04, DRB1\*17, генотип DRB1\*04/\*17, маркером пониженного риска – аллель DRB1\*15. Пониженный риск СД1 у русских предопределяет также аллель DRB1\*11, у татар – DRB1\*01. Предрасположенность по DQB1-аллелям у русских и башкир реализуется лишь при наличии генотипа DRB1\*04/\*17, у татар аллель DQB1\*0302 маркирует повышенный риск СД1 независимо от DRB1-генотипа.

**Заключение.** Маркерами пониженного риска СД1, общими для трех этнических групп, являются аллели DQB1\*0301, DQB1\*0602-08. Их наличие даже в DRB1\*04/\*17-генотипе нивелирует риск заболевания во всех популяционных группах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, генетическая предрасположенность, гены главного комплекса гистосовместимости

## Allele variants of HLA II genes DRB1 and DQB1 regarding risk for type 1 diabetes mellitus in population of Bashkortostan

<sup>1</sup>Avzaletdinova D.Sh., <sup>1</sup>Morugova T.V., <sup>2</sup>Mustafina O.E.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Genetics, Ufa, Russian Federation

**Aims.** To estimate significance of HLA II DRB1 and DRB2 allele variants for development of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Bashkortostan population (ethnic Russians, Tatar, Bashkir).

**Materials and methods.** We analyzed DNA of 323 patients with T1DM and 683 healthy controls. DNA was derived from venous blood samples by phenol-chloroform extraction. DRB1 and DQB1 gene typing was performed by PCR method. Amplification products were identified with electrophoresis on a 1% agarose gel. Statistica for Windows v6.0 and MS Excel '98 software were applied for statistical processing of acquired data.

**Results.** Common markers of high risk for T1DM were found to be DRB1\*04, DRB1\*17, genotype DRB1\*04/\*17. On the contrary, lower risk was associated with DRB1\*15 allele. In ethnic Russians lower risk of T1DM is also determined by DRB1\*11 allele and DRB1\*01 in Tatars. Predisposition by DQB1-alleles in Russians and Bashkir realizes only within DRB1\*04/\*17 genotype. However, in Tatar subpopulation DQB1\*0302 is an independent risk marker of T1DM development.

**Conclusion.** Common low risk markers for all three ethnic groups are DQB1\*0301, DQB1\*0602-08 alleles. Their presence negates risk of disease in all studied subpopulations even within DRB1\*04/\*17-genotype.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, genetic predisposition, HLA

Сахарный диабет 1 типа (СД1) представляет собой заболевание эндокринной системы, при котором наблюдается хроническое повышение уровня глюкозы в крови. В основе патогенеза СД1 лежит абсолютная недостаточность секреции инсулина, что сопровождается расстройством всех видов обмена веществ, нарушениями гуморального и клеточного иммунитета,

развитием тяжелых сосудистых осложнений. В вопросах этиологии и патогенеза СД1 остается много неясных аспектов.

Заболеваемость СД1 варьирует в различных странах, а также в различных этнических группах даже в пределах одной страны. По состоянию на 01.01.2010 г. в России было зарегистрировано 294 256 больных СД1. Распро-

страненность СД1 с 2000 по 2009 гг. у детей выросла на 35,7%, у подростков на 68,9%, у взрослых на 2,36%.

Социальная, экономическая значимость заболевания взаимосвязана с его хроническими осложнениями. По данным федерального регистра, частота диабетической ретинопатии среди взрослых больных с СД1 составила 53%, нефропатии – 50%, синдрома диабетической стопы – 5% (2010 г.).

СД1 является многофакторным полигенным заболеванием, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием генетических и средовых факторов. Поиск генов, предрасполагающих к СД1, важен в плане раскрытия механизмов развития заболевания и для разработки ранней доклинической диагностики, профилактики заболевания и медико-генетического консультирования.

В первой работе по полному геномному поиску, проведенной в Великобритании, было обнаружено 20 локусов предрасположенности к СД1 на разных хромосомах, которые обозначили акронимом *IDDM* (англ. insulin-dependent diabetes mellitus – инсулинзависимый СД) и пронумеровали [1]. Авторы подчеркивают, что в наследовании СД1 приоритетным является локус *IDDM1*, соотнесенный с генами главного комплекса гистосовместимости на коротком плече хромосомы 6 (*HLA*).

Данные анализа сцепления локусов предрасположенности к СД1, проведенные в разных странах, порой противоречивы. Например, не обнаружено сцепления локусов *IDDM5*, *IDDM8*, *IDDM15* с СД1 у басков (народ, населяющий север Испании и юго-запад Франции) [2].

*IDDM1* является «универсальным» локусом генетической предрасположенности к СД1, сцепление с которым обнаружено во всех изученных популяциях. С ним связано до 40% генетической предрасположенности к СД1. В различных этнических группах предрасположенность к этому заболеванию сочетается с различными аллелями генов *HLA* [3–4]. Неоднократно было показано, что степень риска СД1 определяется комбинацией *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* аллелей [5].

Согласно результатам полногеномных исследований, всего в развитии СД1 играют роль 22 локуса, главным образом *HLA*, *INS*, *CTLA4*, *PTPN22*, *IL2RA*, *IFIH1*, *CLEC16A*, *12q13*, *C12orf30*, *PTPN2*, *IL2-IL21*, *UBASH3A*, *VACH2*, *PRKCQ*, *CTSH*, *CIQTNF6* [6–8].

Молекулярно-генетические исследования СД1 выполнены на ограниченном числе популяций. Существует настоятельная необходимость проведения дальнейших исследований для подтверждения значимости полиморфизма этих генов в формировании предрасположенности к СД1 в популяциях разных народов мира, в том числе проживающих в Российской Федерации.

В России проведен ряд исследований, направленных на выявление аллелей, предрасполагающих к СД1, в различных этнических группах, в том числе среди народов Башкортостана [9–13]. Вместе с тем, недостаточно освещен вопрос взаимодействия различных *HLA*-аллелей в определении риска СД1 среди народов, проживающих в Республике Башкортостан.

## Цель

Изучить значимость сочетаний аллельных вариантов генов *HLA* класса II *DRB1* и *DQB1* в развитии СД1 у жителей Республики Башкортостан разной этнической принадлежности (русских, татар, башкир).

## Материалы и методы

Материалом исследования служили образцы ДНК мужчин и женщин, русских, татар и башкир по этнической принадлежности. Обследовано 323 пациента с диагнозом СД1 в возрасте 10–55 лет. В контрольную группу вошли 683 практически здоровых индивида в возрасте 15–57 лет, не родственных между собой, без клинических симптомов СД1 и наследственной отягощенности по изучаемому заболеванию. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

ДНК выделяли из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Типирование генов *DRB1* и *DQB1* проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции («ДНК-Технология»). Продукты амплификации идентифицировали при помощи электрофореза в 1% агарозном геле с последующим окрашиванием геля раствором бромистого этидия и визуализацией в ультрафиолетовом свете с помощью гель-видеодокументирующей системы (Vilber Lormat, Франция).

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica for Windows v. 6.0, MS Excel'98 (Microsoft) и RxS (RowsxColumns) [14]. Рассчитывали средние значения исследуемых величин, их стандартные отклонения, ошибку среднего и 95% доверительный интервал. Частоты генотипов и аллелей сравнивали с использованием точного двустороннего критерия Фишера (P). Кроме того, применяли поправку Бонферрони на множественность сравнений (P'). Относительный риск заболевания (OR) вычисляли по формуле J.M. Bland (2000) [15].

## Результаты и обсуждение

**Анализ ассоциаций аллельных вариантов гена *DRB1* с СД1.**

В группе больных СД1, башкир по этнической принадлежности, по сравнению с контрольной выборкой чаще обнаруживаются аллели *DRB1\*04* (P'=0,006) и *DRB1\*17* (P'=0,006), а также генотип *DRB1\*04/\*17* (P'=0,024). Это позволяет считать их маркерами повышенного риска заболевания (OR=4,69, OR=3,32, OR=11,13 соответственно). Аллель *DRB1\*15* выявлен среди больных в меньшем числе случаев, чем среди здоровых лиц (P'=0,042). Показатель соотношения шансов (OR=0,14) свидетельствует о пониженном риске СД1 по данному аллелю.

У больных СД1, русских по этнической принадлежности, в большем числе случаев, чем у здоровых лиц той же этнической принадлежности, обнаруживаются

Таблица 1

Результаты анализа ассоциаций аллельных вариантов гена *DQB1* с СД1 у жителей Башкортостана, не имеющих генотипа *DRB1\*04/\*17*

Группа	Аллель/генотип	Контроль		СД1		P	OR
		n	$p_i \pm s_{p_i} \%$	n	$p_i \pm s_{p_i} \%$		
Башкиры	*0302	16	20,0±4,4	19	35,2±6,5	0,071	-
	*0201/*0501	6	7,5±2,9	10	18,9±5,3	0,062	-
N		80		54			
Русские	*0201/*0501	6	6,7±2,7	8	11,3±3,8	0,401	-
N		89		71			
Татары	*0302	16	18,6±4,2	32	36,4±5,1	0,011	2,5
N		86		88			

$p_i$  – частота встречаемости аллеля/генотипа;  $s_{p_i}$  – ошибка частоты; OR – показатель соотношения шансов; n – число лиц, имеющих данный аллель или генотип; P – достоверность различий; n – объем выборки *DRB1\*04/\*17*-отрицательных лиц.

аллели *DRB1\*04* ( $P'=0,006$ ), *DRB1\*17* ( $P'=0,006$ ) и генотип *DRB1\*04/\*17* ( $P'=0,006$ ). Следовательно, их можно рассматривать как маркеры повышенного риска заболевания (OR=4,05, OR=3,15, OR=9,79 соответственно). В выборке больных также ниже частота аллелей *DRB1\*11* ( $P'=0,042$ ) и *DRB1\*15* ( $P'=0,042$ ). По данным аллельным вариантам OR составляет соответственно 0,24 и 0,03, что позволяет считать их протективными.

Оценка частот аллелей и генотипов гена *DRB1* в выборке, сформированной из индивидов татарской этнической принадлежности, показала следующее. Среди больных СД1 по сравнению со здоровыми лицами повышена частота аллелей *DRB1\*04* ( $P'=0,028$ ), *DRB1\*17* ( $P'=0,014$ ) и генотипа *DRB1\*04/\*17* ( $P'=0,022$ ). Это позволяет считать их предрасполагающими к заболеванию (OR=2,25, OR=2,42, OR=20,18 соответственно).

Аллели *DRB1\*01* ( $P'=0,006$ ) и *DRB1\*15* ( $P'=0,006$ ) обнаружены в группе больных с меньшей частотой, чем в выборке здоровых лиц, маркируя пониженный риск заболевания (OR=0,34, OR=0,03 соответственно).

#### Анализ ассоциаций аллельных вариантов гена *DQB1* с СД1.

В группе больных СД1, башкир по этнической принадлежности, с большей частотой, чем среди здоровых индивидов, идентифицированы аллель *DQB1\*0302* ( $P'=0,025$ ) и генотип *DQB1\*0201/\*0501* ( $P'=0,012$ ). Данный факт позволяет считать их маркерами повышенного риска заболевания (OR=2,56, OR=5,86 соответственно). Аллели *DQB1\*0301* ( $P'=0,002$ ) и *DQB1\*0602-08* ( $P'=0,001$ ) выявляются в группе больных реже, чем в группе здоро-

вых лиц и являются маркерами пониженного риска СД1 (OR=0,26, OR=0,06).

Результаты генотипирования выборки из русских лиц позволили сделать следующее наблюдение. Среди больных СД1 сравнительно со здоровыми лицами выше доля лиц с генотипом *DQB1\*0201/\*0501* ( $P'=0,001$ ). Высокая статистическая значимость различий позволяет оценить этот генотип как предрасполагающий к заболеванию (OR=3,94). В то же время аллели *DQB1\*0301* ( $P'=0,020$ ) и *DQB1\*0602-08* ( $P'=0,000$ , OR=0,05) выявлены в выборке больных с меньшей частотой. Данные аллели можно охарактеризовать как маркеры пониженного риска СД1, причем относительные шансы заболевания на порядок ниже для носителей аллеля *DQB1\*0602-08* (OR=0,04), чем для носителей аллеля *DQB1\*0301* (OR=0,43).

Согласно результатам проведенного исследования, среди больных СД1, татар по этнической принадлежности, выше, чем среди здоровых лиц, частота аллеля *DQB1\*0302* ( $P'<0,001$ ); этот аллель, таким образом, можно отнести к предрасполагающим к заболеванию (OR=4,04). В выборке больных реже, чем в выборке здоровых лиц, выявляются аллели *DQB1\*0301* ( $P'=0,001$ ) и *DQB1\*0602-08* ( $P'<0,001$ ). Показатели соотношения шансов по данным аллелям позволяют расценивать их как протективные (OR=0,25, OR=0,11 соответственно).

На основании результатов целого ряда исследований показано, что разные аллели гена *DQB1* кодируют

Таблица 2

Результаты анализа ассоциаций генотипа *DRB1\*04/\*17* с СД1 в группах жителей Башкортостана, не имеющих предрасполагающих маркеров по аллельным вариантам гена *DQB1*

Группа	Аллель/генотип	Число лиц с генотипом <i>DRB1*04/*17</i>				P'	OR
		Контроль		СД1			
		n (N)	$p_i \pm s_{p_i} \%$	n (N)	$p_i \pm s_{p_i} \%$		
Башкиры	*0302(-)	0 (65)	-	7 (45)	15,6±5,4	0,006	25,5
	*0201/*0501(-)	2 (76)	2,6±1,8	13 (57)	22,8±5,6	0,002	10,9
Русские	*0201/*0501(-)	3 (86)	3,5±2,0	12 (64)	18,8±4,9	0,017	6,4
Татары	*0302(-)	1 (77)	1,3±1,3	9 (63)	14,3±4,4	0,021	12,7

$p_i$  – частота встречаемости аллеля/генотипа;  $s_{p_i}$  – ошибка частоты; OR – показатель соотношения шансов; n – число лиц, имеющих данный аллель или генотип; P' – достоверность различий с учетом поправки Бонферрони; N – объем выборки «отрицательных» по данным DQ-маркерам лиц.

Таблица 3

Результаты анализа ассоциаций генотипа *DRB1\*04/\*17* с СД1 в группах жителей Башкортостана, имеющих протективные маркеры по аллельным вариантам гена *DQB1*

Группа	Генотип	Контроль		Больные		P
		n	$p_i \pm s_{pi}$ %	n	$p_i \pm s_{pi}$ %	
Башкиры	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0301</i>	0	-	1	1,4±1,4	0,457
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0602-08</i>	0	-	1	1,4±1,4	0,457
N		82		69		
Русские	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0301</i>	1	1,1±1,1	0	-	1,000
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0602-08</i>	0	-	1	1,1±1,1	0,497
N		92		91		
Татары	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0301</i>	0	-	2	1,9±1,3	0,502
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0602-08</i>	1	1,1±1,1	0	-	0,451
N		87		106		

$p_i$  – частота встречаемости аллеля/генотипа;  $s_{pi}$  – ошибка частоты; n – число лиц, имеющих данный аллель или генотип; N – объем выборки.

различные аминокислотные остатки в 57-м положении  $\beta$ -цепи молекулы *HLA DQ*, которая связывает и представляет антигены лимфоцитам. Те молекулы *DQ*, которые не имеют в 57-м положении  $\beta$ -цепи аспарагин, обладают низким сродством к аутоантигенам островковых клеток, что приводит к нарушению выработки иммунологической толерантности в процессе обучения Т-лимфоцитов в тимусе, а в последующем – к развитию аутоагрессии против  $\beta$ -клеток. Необходимо отметить, что у башкир, русских и татар выявлены аллели повышенного риска СД1 (*DQB1\*0302*, *DQB1\*0501*), которые также не кодируют остаток аспарагина в 57-м положении  $\beta$ -цепи молекулы *DQ*. Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам ассоциативного исследования у башкир, русских и татар Башкортостана, аллелями и генотипами повышенного (*DRB1\*04*, *DRB1\*17*, *DRB1\*04/\*17*, *DQB1\*0302*, *DQB1\*0501*, *DQB1\*0201/\*0501*) и пониженного риска (*DRB1\*15*, *DRB1\*11*, *DRB1\*01*, *DQB1\*0301*, *DQB1\*0602-08*) СД1 являются те же самые аллели и генотипы генов *HLA* класса II *DRB1* и *DQB1*, что и в других популяциях европеоидного, монголоидного и смешанного европеоидно-монголоидного происхождения. Согласно данным нашей работы, наибольший риск СД1 во всех этнических группах взаимосвязан с генотипом *DRB1\*04/\*17*. Во многих исследованиях СД1 среди европейцев риск заболевания также выше у *DR3/DR4* гетерозигот, чем у гомозигот *DR3/DR3* и *DR4/DR4* [16]. Поэтому представляло интерес выделение среди обследуемых лиц группы с генотипом *DRB1\*04/\*17* и анализ ассоциаций аллельных вариантов гена *DQB1* в выборке с отличными от *DRB1\*04/\*17* генотипами. Результаты данного анализа представлены в таблице 1.

Обнаружено, что при стратификации обследуемых лиц в зависимости от наличия или отсутствия генотипа *DRB1\*04/\*17*, ассоциация с заболеванием аллеля *DQB1\*0302* в этнической группе башкир нивелируется. Так, среди *DRB1\*04/\*17*-негативных пациентов частота лиц, имеющих аллель *DQB1\*0302*, составила 35,2% против 20,0% у *DRB1\*04/\*17*-негативных здоровых лиц ( $P=0,071$ ). Различия по частоте встречаемости генотипа *DQB1\*0201/\*0501* в этой же этнической группе среди

больных и здоровых *DRB1\*04/\*17*-отрицательных лиц также не являются статистически достоверными (18,9% и 7,5% соответственно;  $P=0,062$ ).

Среди русских значимость генотипа *DQB1\*0201/\*0501* как маркера СД1 тоже утрачивается в отсутствие генотипа *DRB1\*04/\*17*. Так, доля лиц с данным генотипом среди *DRB1\*04/\*17*-негативных пациентов с СД1 составляет 18,9%, а среди *DRB1\*04/\*17*-негативных лиц контрольной группы – 6,7% ( $P=0,401$ ).

Что касается этнической группы татар, то различия по частотам *DRB1\*04/\*17*-отрицательных лиц, имеющих аллель *DQB1\*0302*, среди больных СД1 (36,4%) и здоровых лиц (18,6%) остаются статистически значимыми ( $P=0,011$ ) даже после введения поправки Бонферрони на число сравниваемых групп ( $P'=0,044$ ).

Была проведена стратификация обследованных в зависимости от наличия или отсутствия предрасполагающих маркеров локуса *DQB1* и проведен анализ ассоциаций генотипа *DRB1\*04/\*17* с СД1 в группах лиц, негативных по *DQB1*-маркерам (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют, что генотип *DRB1\*04/\*17* является независимым от *DQB1* фактором предрасположенности к СД1. Так, в группе *DQB1\*0302*-негативных башкир генотип *DRB1\*04/\*17* встречается с частотой 15,5% среди больных СД1 и не встречается среди здоровых ( $P'=0,006$ ,  $OR=25,5$ ), в группе *DQB1\*0302*-негативных татар – с частотой 14,3% и 1,3% соответственно ( $P'=0,021$ ,  $OR=12,7$ ). А лица без генотипа *DQB1\*0201/\*0501*, башкиры по этнической принадлежности, в 22,2% случаев имеют генотип *DRB1\*04/\*17* в группе пациентов против 2,6% в группе контроля ( $P'=0,002$ ,  $OR=10,9$ ), что можно сказать и о русских (18,8% и 3,5% соответственно,  $P'=0,017$ ,  $OR=6,4$ ).

Осуществлен анализ ассоциаций сочетаний генотипа *DRB1\*04/\*17* и «протективных» маркеров по аллельным вариантам гена *DQB1* с СД1 (табл. 3). В результате показано, что присутствие в *DRB1\*04/\*17*-позитивном генотипе протективных *DQ*-маркеров нивелирует риск заболевания. Частота этих сочетаний среди больных в этнической группе башкир составляет 1,4%, среди здоровых они не идентифицированы ( $P=0,457$ ). В этничес-



Таблица 4

Результаты анализа ассоциаций аллелей, генотипов, их сочетаний по генам *DRB1*, *DQB1* с СД1 в группах жителей Башкортостана

Группа	Генетический маркер	Контроль		Больные		OR
		n (N)	$p_i \pm s_{pi}$ %	n (N)	$p_i \pm s_{pi}$ %	
Башкиры	<i>DRB1*04</i>	22 (111)	9,9±2,0	49 (72)	34,0±4,0	4,69
	<i>DRB1*17</i>	23 (111)	10,4±2,0	40 (72)	27,8±3,7	3,32
	<i>DRB1*04/*17</i>	3 (111)	2,7±1,5	17 (72)	23,6±5,0	11,13
	<i>DRB1*15</i>	20 (111)	9,0±1,9	2 (72)	1,4±1,0	0,14
	<i>DQB1*0302</i>	20 (98)	10,0±2,2	32 (71)	22,5±3,5	2,56
	<i>DQB1*0201/*0501</i>	5 (98)	5,1±2,2	17 (71)	23,9±5,1	5,86
	<i>DQB1*0301</i>	41 (98)	20,9±2,9	9 (71)	6,3±2,0	0,26
	<i>DQB1*0602-08</i>	20 (98)	10,2±2,2	1 (71)	0,7±0,7	0,06
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0302(-)</i>	0 (65)	-	7 (45)	15,6±5,4	25,5
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0201/*0501(-)</i>	2 (76)	2,6±1,8	13 (57)	22,8±5,6	10,9
Русские	<i>DRB1*04</i>	22 (100)	11,0±2,2	66 (99)	33,3±3,4	4,05
	<i>DRB1*17</i>	18 (100)	9,0±2,0	47 (99)	23,7±3,0	3,15
	<i>DRB1*04/*17</i>	3 (100)	3,0±1,7	23 (99)	23,2±4,2	9,79
	<i>DRB1*11</i>	30 (100)	15,0±2,5	8 (99)	4,0±1,4	0,24
	<i>DRB1*15</i>	16 (100)	8,0±1,9	0 (99)	-	0,03
	<i>DQB1*0201/*0501</i>	14 (100)	14,0±3,5	43 (100)	43,0±5,0	3,94
	<i>DQB1*0301</i>	50 (100)	25,0±3,0	25 (100)	12,5±2,3	0,43
	<i>DQB1*0602-08</i>	24 (100)	12,0±2,3	1 (100)	0,5±0,5	0,04
	<i>DRB1*04/*17-DQB1*0201/*0501(-)</i>	3 (86)	3,5±2,0	12 (64)	18,8±4,9	6,4
	Татары	<i>DRB1*04</i>	32 (112)	14,3±2,3	56 (105)	26,7±3,1
<i>DRB1*17</i>		28 (112)	12,5±2,2	54 (105)	25,7±3,0	2,42
<i>DRB1*04/*17</i>		1 (112)	0,9±0,9	16 (105)	15,2±3,5	20,18
<i>DRB1*01</i>		42 (112)	18,8±2,6	15 (105)	7,1±1,8	0,34
<i>DRB1*15</i>		32 (112)	14,3±2,3	1 (105)	0,5±0,5	0,03
<i>DQB1*0302</i>		16 (100)	8,0±1,9	52 (100)	26,0±3,1	4,04
<i>DQB1*0301</i>		38 (100)	19,0±2,8	11 (100)	5,5±1,6	0,25
<i>DQB1*0602-08</i>		31 (100)	15,5±2,6	4 (100)	2,0±1,0	0,11
<i>DRB1*04/*17-DQB1*0302(-)</i>		1 (77)	1,3±1,3	9 (63)	14,3±4,4	12,17

Представлены частоты тех генетических маркеров, по которым различия между группами больных и здоровых лиц статистически значимы;  $p_i$  – частота встречаемости аллеля/генотипа/их сочетания;  $s_{pi}$  – ошибка частоты; n – число лиц, имеющих данный аллель/генотип/их сочетание; N – объем выборки; OR – показатель соотношения шансов.

кой группе русских сочетание генотипа *DRB1\*04/\*17* с аллелями *DQB1\*0301* и *DQB1\*0602-08* составляет 0% и 1,1% соответственно в когорте больных СД1 и 1,1% и 0% в когорте здоровых ( $P=1,000$  и  $0,497$  соответственно). У татар доля лиц с сочетанием *DRB1\*04/\*17-DQB1\*0301* составила 1,9% в выборке больных и 0% среди здоровых ( $P=0,502$ ), а с сочетанием *DRB1\*04/\*17-DQB1\*0602-08* – 0% и 1,1% соответственно. Таким образом, данные сочетания практически не встречаются ни среди здоровых лиц, ни среди больных СД1. Вероятно, это свидетельствует об отсутствии сцепления между аллелями *DRB1\*04*, *DRB1\*17* и *DQB1\*0301*, *DQB1\*0602-08*.

Поскольку в этнической группе татар аллель *DQB1\*0302* является независимым от *DRB1\*04/\*17* фактором риска СД1, то был проведен анализ его сочетаний с протективными маркерами по аллельным вариантам гена *DRB1* (табл. 4). Данные сочетания являются довольно редкими. Так, аллель *DQB1\*0302* совместно с аллелем *DRB1\*15* не выявлен ни у одного лица с СД1 и только у одного человека из группы контроля ( $P=0,451$ ). Различия по частоте сочетания аллеля *DQB1\*0302* с аллелем *DRB1\*01* не являются статистически достоверными

(5,6% в контрольной группе и 1,9% в группе пациентов,  $P=0,412$ ). Протективные аллели *DRB1* нейтрализуют предрасполагающий эффект полиморфизма гена *DQB1*.

В таблице 4 представлены все генетические маркеры СД1 по генам *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* в популяциях народов Республики Башкортостан.

## Выводы

СД1 ассоциирован с аллельными вариантами гена *HLA* класса II *DRB1* у жителей Республики Башкортостан, башкир, русских и татар по этнической принадлежности. Общими для этих этнических групп маркерами повышенного риска заболевания являются аллели *DRB1\*04*, *DRB1\*17* и генотип *DRB1\*04/\*17*, маркером пониженного риска – аллель *DRB1\*15*. Кроме того, пониженный риск заболевания у русских предопределяет аллель *DRB1\*11*, у татар – *DRB1\*01*.

Полиморфизм гена *DQB1* вносит вклад в риск развития СД1. При этом риск СД1 определяется комбинацией аллелей генов *DRB1* и *DQB1*. Предрасположенность по *DQB1*-аллелям у русских и башкир реализуется лишь

при наличии генотипа *DRB1\*04/\*17*, только у татар аллель *DQB1\*0302* маркирует повышенный риск заболевания независимо от *DRB1*-генотипа. Напротив, генотип *DRB1\*04/\*17* является независимым от *DQB1* фактором предрасположенности к СД1 во всех рассмотренных этнических группах.

Маркерами пониженного риска СД1, общими для трех этнических групп, являются аллели *DQB1\*0301*, *DQB1\*0602-08*. Их наличие даже в *DRB1\*04/\*17*-генотипе нивелирует риск заболевания во всех популяционных группах.

*Конфликтов интересов, связанных с рукописью, нет.*

### Список литературы

- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SCL, Jenkins SC, Palmer SM, Balfour KM, Rowe BR, Farrall M, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 1994 Sep 8;371(6493):130–136.
- Nanclares GP, Bilbao JR, Castano L. No association of IDDM5, IDDM8 nor IDDM15 loci in Basque families with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:A78.
- Балаболкин МИ. *Диabetология*. Москва: Медицина; 2000.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1293–1300.
- Cucca F, Muntoni F, Lampis R, Frau F, Argiolas L, Silveti M, Angius E, Cao A, De Virgiliis S, Congia M. Combination of specific DRB1, DQA1, and DQB1 haplotypes are associated with insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinia. *Hum Immunol*. 1993 Jun;37(2):85–94.
- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Schuilenburg H, Smyth DJ, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009 Jun;41(6):703–707. Epub 2009 May 10.
- Grant SF, Hakonarson H. Genome-wide Association Studies in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2009 Apr;9(2):157–163.
- Bradfield JP, Qu H-Q, Wang K, Zhang H, Sleiman PM, Kim CE, Mentch FD, Qiu H, Glessner JT, Thomas KA, Frackelton EC, Chiavacci RM, Imielinski M, Monos DS, Pandey R, Bakay M, Grant SFA, Polychronakos C, Hakonarson H. A Genome-Wide Meta-Analysis of Six Type 1 Diabetes Cohorts Identifies Multiple Associated Loci. *PLoS Genetics*. 2011;7(9):e1002293. doi:10.1371/journal.pgen.1002293.
- Куряева ТЛ, Петеркова ВА, Носиков ВВ, Сергеев АС, Дедов ИИ. Возможности прогнозирования инсулинзависимого сахарного диабета в семьях больных на основе исследования генетических маркеров. *Сахарный диабет*. 1998;(1):34–38.
- Зилов АВ, Алексеев ЛП, Болдырева МН, Демидова ИЮ, Трофимов ДЮ, Гуськова ПС, Дедов ИИ. Генотипы HLA класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1998;(1):31–33.
- Алексеев ЛП, Дедов ИИ, Зилов АВ, Болдырева МН, Демидова ИЮ, Трофимов ДЮ, Хаитов РМ. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету. *Сахарный диабет*. 1998;(1): 19–21.
- Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Аглымова АН, Еличева ЗМ, Хуснутдинова ЭК, Мустафина ОЕ. Полиморфизм гена главного комплекса гистосовместимости класса II DRB1 и риск развития сахарного диабета типа 1 в этнических группах Башкортостана. *Сахарный диабет*. 2005;(1):2–4.
- Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Балхиярова ЖР, Мустафина ОЕ. Значение медико-генетического обследования населения Башкортостана в прогнозировании возникновения сахарного диабета типа 1. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008;(5):130–131.
- Roff DA, Bentzen P. The statistical analysis of mitochondrial DNA polymorphisms: chi 2 and the problem of small samples. *Mol Biol Evol*. 1989 Sep;6(5):539–545.
- Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*. 2000 May 27;320(7247):1468.
- Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, Mychaleckyj JC, Todd JA, Bonella P, Fear AL, Lavant E, Louey A, Moonsamy PP; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. Analysis of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Families. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1084–1092. Epub 2008 Feb 5.

**Авзалетдинова Диана Шамилевна**

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

**E-mail: hypocrat@mail.ru**

Моругова Татьяна Вячеславовна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Мустафина Ольга Евгеньевна

д.б.н., зав. лаб. биохимической генетики человека, ФГБУН Институт биохимии и генетики, Уфа