

Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA класса II в якутской и русской популяциях

Е.В. Титович¹, Т.Л. Кураева¹, Г.И. Данилова⁴, Л.П. Алексеев², М.Н. Болдырева², А.Н. Никитин³,
О.Н. Иванова¹, С.А. Прокофьев¹, Л.И. Зильберман¹, Н.М. Цитлидзе³, В.В. Носиков³, И.И. Дедов¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

²Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

³ФГУП ГНЦ «ГосНИИ генетика», Москва

⁴Педиатрический центр РБ №1-НЦМ, Якутск

Цель. Изучение ассоциации полиморфных генов HLA класса II с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в якутской и русской популяциях.

Материалы и методы. HLA-генотипирование проведено у 51 больного СД1 и 51 добровольца из случайной выборки коренного населения Якутской области (якуты в трех поколениях), а также у 204 больных СД1 и 300 здоровых лиц из случайной выборки г. Москвы и Московской области.

Результаты. В якутской популяции самым «сильным» предрасполагающим аллелем оказался DRB1*17(03) (ОР=8,47), в московской популяции наиболее высокий относительный риск (ОР) определен для аллеля DQB1*0304 (ОР=8,94). Аллели DRB1*04, DRB1*17(03), DQA1*0301, DQB1*0201, DQB1*0302 имеют относительный риск (ОР>2) как в якутской, так и в московской популяциях. Высоко ассоциированы с сахарным диабетом (ОР>4) в якутской популяции только два аллеля — DRB1*04, DRB1*17(03), а в московской популяции — пять из шести DRB1*04, DRB1*17(03), DQA1*0301, DQB1*0302, DQB1*0304. Среди предохраняющих аллелей наибольшей защитной силой (ОР<0,2) обладают в якутской популяции четыре аллеля (DRB1*09, DRB1*11, DRB1*13, DQB1*0602/8), а в московской — пять аллелей (DRB1*11, DRB1*13, DQA1*0103, DQB1*0301, DQB1*0602/8). Для якутской популяции характерен более широкий спектр предохраняющих аллелей. При этом широко распространенные аллели: DQB1*0602-8, DRB1*15, типичные для русской и финской популяций, достоверно не подтверждены как предохраняющие в Якутии.

Заключение. Полученные молекулярно-генетические данные могут быть использованы при медико-генетическом консультировании для оценки риска развития СД1 в якутской популяции.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, полиморфизм генов HLA класса II, популяционные исследования

Association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of class II HLA genes in Yakutian and Russian populations

E.V. Titovich¹, T.L. Kuraeva¹, G.I. Danilova⁴, L.P. Alekseev², M.N. Boldyreva², A.N. Nikitin³,
O.N. Ivanova¹, S.A. Prokofiev¹, L.I. Zil'berman¹, N.M. Tsitlidze³, V.V. Nosikov³, I.I. Dedov¹

¹Endocrinological Research Centre, Moscow

²Institute of Immunology, Moscow

³State Scientific Center of Russian Federation "Gniigenetika", Moscow

⁴National Medical Center of Sakha Republic

Aim. To consider association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of class II HLA genes in Yakutian and Russian populations.

Materials and methods. HLA genotyping was accomplished in 51 DM1 patients and 51 volunteers randomly selected from the indigenous population of Yakutia (Yakuts in three successive generations). Another 205 DM1 patients and 300 healthy subjects comprised random samples of patients and controls respectively from residents of Moscow and Moscow region.

Results. HLA DRB1*17(03) allele proved to be the "strongest" one predisposing to DM1 in the Yakutian population (relative risk, RR=8,47) and DQB1*0304 in the Moscow population (RR=8,94). The presence of DRB1*04, DRB1*17(03), DQA1*0301, DQB1*0201, and DQB1*0302 accounted for RR >2 in both populations. Only two alleles, DRB1*04 and DRB1*17(03), in the Yakutian population and five of the six (DRB1*04, DRB1*17(03), DQA1*0301, DQB1*0302, and DQB1*0304) in the Moscow one were closely associated with DM1 (RR >4). DRB1*09, DRB1*11, DQB1*13, DQB1*0602/8 in Yakutian and DRB1*11, DRB1*13, DQA1*0103, DQB1*0301, DQB1*0602/8 in Moscow populations had the highest protective potential (RR<2). The Yakuts appear to show a broader spectrum of protective alleles. However, the study gave no definitive evidence of the protective role of widespread DQB1*0602/8 and DRB1*15 alleles inherent in both Russian and Finnish populations.

Conclusion. These molecular genetic data can be of use for medicogenetic consultation to estimate the risk of DM1 in the Yakutian population.

Key words: type 1 diabetes mellitus, polymorphism of class II HLA genes, population studies

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является многофакторным, полигенным заболеванием. Многочисленные исследования продемонстрировали, что при всем многообразии выявленных локусов предрасположенности, наибольший вклад в развитие заболевания вносят гены локуса HLA класса II, уровень полиморфизма которых значительно различается в популяциях [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Уровень заболеваемости СД1 в разных странах мира очень вариабелен. Наиболее высокий — в Финляндии (40 случаев на 100 тыс. детского населения) [8, 9], самый низкий уровень отмечается в азиатских странах и составляет 2,37 на 100 тыс. (Япония) (рис. 1) [10]. В среднем по России распространенность СД1 составляет около 56,08 на 100 тысяч детского населения; заболеваемость — 10,82 на 100 тысяч детского населения [11].

Изучение ассоциации генов HLA класса II с СД1 в разных популяциях позволяет не только проводить индивидуальную оценку риска

развития заболевания, но и проводить разработку больших скрининговых программ, направленных на профилактику СД1. Ярким примером таких программ являются финские исследования [8, 9].

Финское исследование Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) посвящено разработке методов профилактики в общей популяции. Все младенцы, родившиеся в трех университетских больницах Финляндии, были подвергнуты скринингу на маркеры HLA-DQB1 с использованием образцов пуповинной крови. Лица с высоким генетическим риском были взяты под наблюдение. В этой категории проводился скрининг на иммунологические маркеры с интервалом от 3 до 12 месяцев до достижения возраста 10 лет. В дальнейшем дети, входящие в группу высокого риска по развитию СД1, т.е. имеющие высокий генетический и иммунологический риск, были приглашены участвовать в интервенционном исследовании с интраназальным введением инсулина [8, 9].

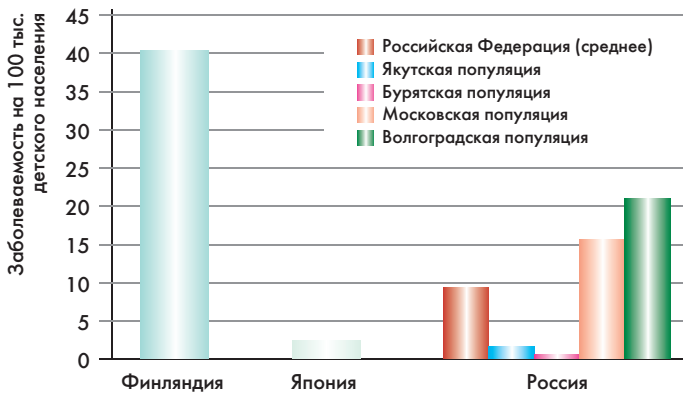


Рис. 1. Уровень заболеваемости СД1 в некоторых регионах мира

Финское исследование Trial in Genetically at Risk (TRIGR) направлено на снижение частоты возникновения диабета у детей, имеющих высокий генетический риск. Профилактика проводится путем исключения в течение первых шести месяцев жизни белков коровьего молока из питания младенцев с высоким риском в семьях с одним больным СД1. Младенцам проводят скрининг на генетическую предрасположенность к заболеванию с использованием образцов пупочной крови. В исследование включаются лица, положительные по *HLA-DQB1*0302* и/или **02* и отрицательные по защитным аллелям (**0602-03*), **0301*. Такие новорожденные имеют очень высокий риск манифестации диабета в возрасте до 10 лет. В соответствии с данными финского исследования DiMe, 29% таких sibсов к возрасту 6 лет дают положительную реакцию на несколько аутоантител, связанных с заболеванием, и 17% развивают клиническую картину СД1 к возрасту 10 лет [8, 9, 12].

Настоящая работа посвящена изучению ассоциации полиморфных генов *HLA* класса II с СД1 в якутской популяции и сравнению с данными по русской популяции.

Якутия — один из самых больших субъектов Российской Федерации: ее площадь составляет около 3 млн кв. км, т.е. она занимает пятую часть Российской Федерации. Общая численность населения составляет 217 105 человек и включает якутов, русских, тунгусов, юкагиров и эвенков.

Известно, что у представителей монголоидной расы заболеваемость СД1 значительно ниже, чем у европейцев [10, 13].

В Якутии общая заболеваемость СД составляет 6,8 на 100 тыс. детского населения. При этом заболеваемость у якутов — 1,6, у русских — 11,9 на 100 тыс. детского населения [11]. В Японии заболеваемость составляет 2,37 на 100 тыс. детского населения (рис. 1).

Популяционно-генетические исследования системы *HLA*, проведенные В.В. Фефеловой среди монголоидных популяций Сибири, показали, что якуты по происхождению ближе к европеоидам,

Таблица 1

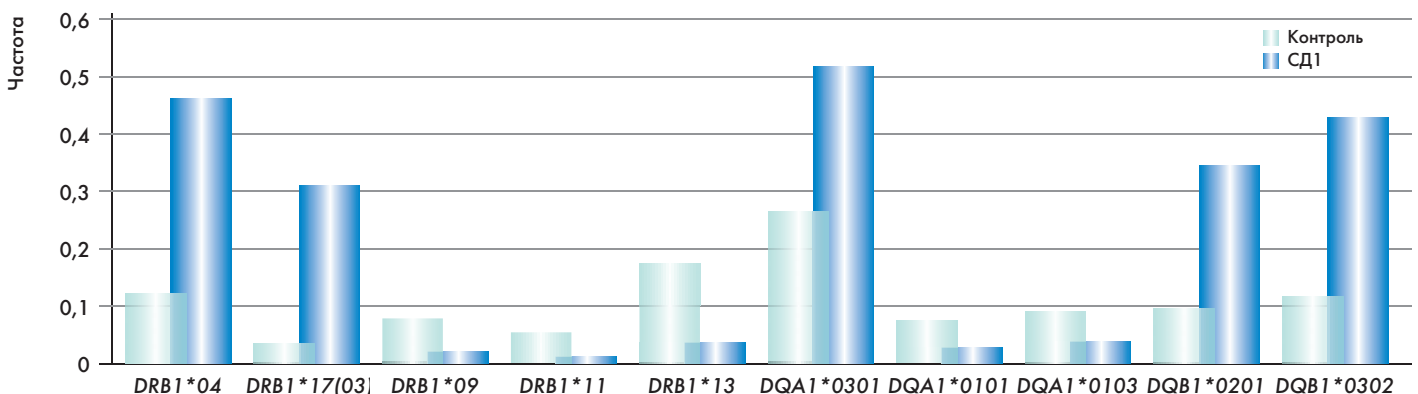
Аллель	Частота в контрольной группе n=51	Частота в группе больных СД1 n=51	ОР	p
DRB1				
DRB1*08	0,078	0,078	1	
DRB1*04	0,16(6)	0,461	4,27	<0,0001
DRB1*17(03)	0,049	0,304	8,47	<0,0001
DRB1*07	0,078	0,039	0,48	—
DRB1*09	0,118	0,0196	0,15	0,013
DRB1*10	0,039	0,0098	0,24	—
DRB1*12	0,078	0,0196	0,24	—
DRB1*14	0,0098	0	0,99	—
DRB1*15	0,0196	0	0,49	—
DRB1*01	0,069	0,0196	0,27	—
DRB1*11	0,088	0,0098	0,1	0,023
DRB1*13	0,206	0,039	0,16	<0,0001
DQA1				
DQA1*0501	0,235	0,343	1,7	—
DQA1*0301	0,304	0,5098	2,38	0,004
DQA1*0101	0,118	0,029	0,23	0,032
DQA1*0102	0,059	0	0,16	—
DQA1*0103	0,137	0,039	0,26	0,026
DQA1*0201	0,078	0,143	0,48	—
DQA1*0401	0,049	0,039	0,79	—
DQA1*0601	0,0196	0	0,49	—
DQB1				
DQB1*0201	0,137	0,343	3,28	0,001
DQB1*04010/0402	0,058	0,069	1,18	—
DQB1*0302	0,16(6)	0,441	3,95	<0,0001
DQB1*0503	0,0098	0	0,99	—
DQB1*0501	0,108	0,029	0,25	—
DQB1*0301	0,196	0,049	0,21	0,003
DQB1*0303	0,127	0,029	0,21	0,019
DQB1*0602/8	0,196	0,039	0,17	0,001

0602- 8 — предохраняющие аллели

0302 — предрасполагающие аллели

чем к монголоидам. По предположению исследователя, произошло смешение древних европеоидов с монголоидными племенами, что могло превратить предков якутов в тюркоязычную монголоидную этническую общность [14].

В серии работ проведено изучение распределения аллелей генов *HLA-DQA1/B1* в русской популяции [3, 4, 5]. Так, у больных СД1 достоверно чаще встречаются аллели *DQA1*0301* и **0401*, *DQB1*0201* и **0302* и достоверно реже по сравнению с контрольной группой ал-

Рис. 2. Распределение частот полиморфных аллелей *HLA-DQ* и *DRB1*-генов у больных СД1 и в группе контроля в якутской популяции

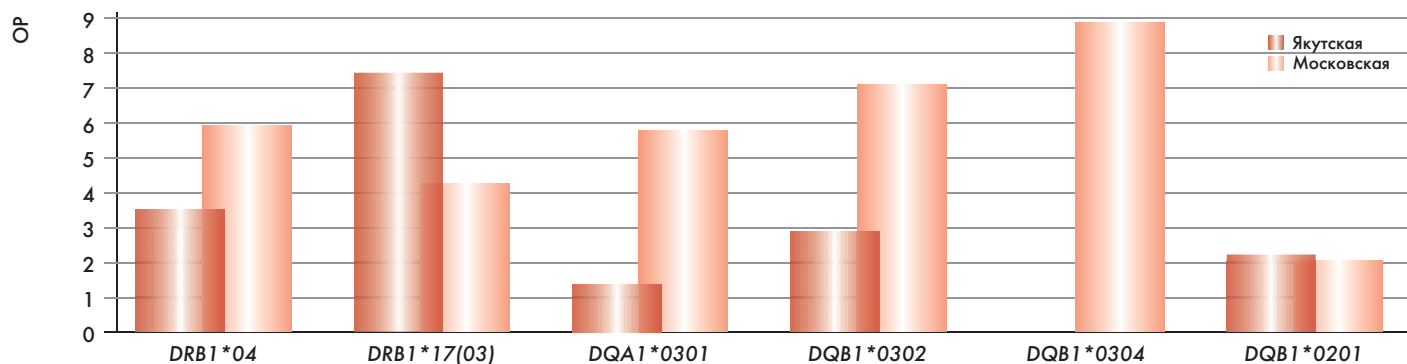


Рис. 3. Сравнительная характеристика предрасполагающих аллелей гена *HLA*DR* и *DQ* к развитию СД1 в якутской и московской популяциях ($p < 0,05$) по показателю относительного риска (ОР)

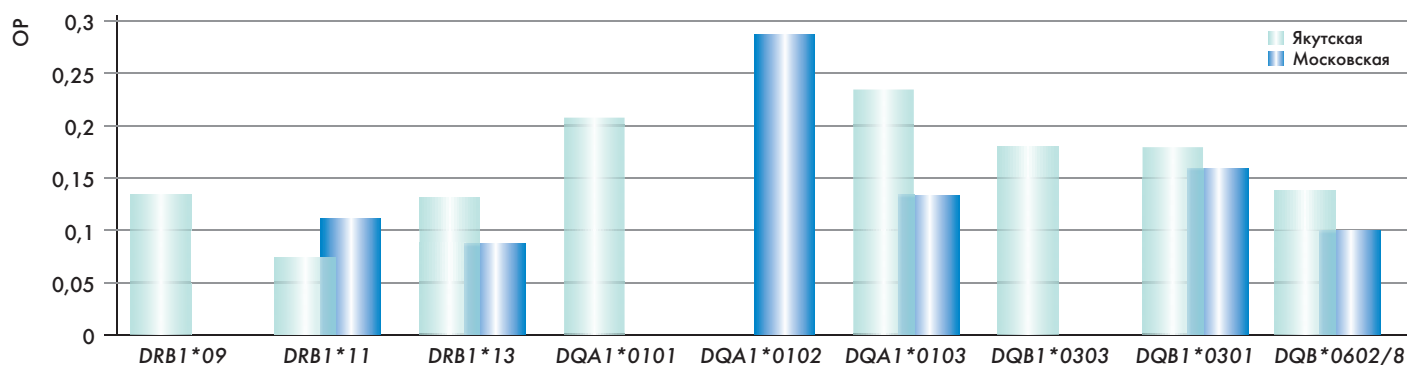


Рис. 4. Сравнительная характеристика протекторных аллелей гена *HLA*DR* и *DQ* к развитию СД1 в якутской и московской популяциях ($p < 0,05$) по показателю относительного риска (ОР)

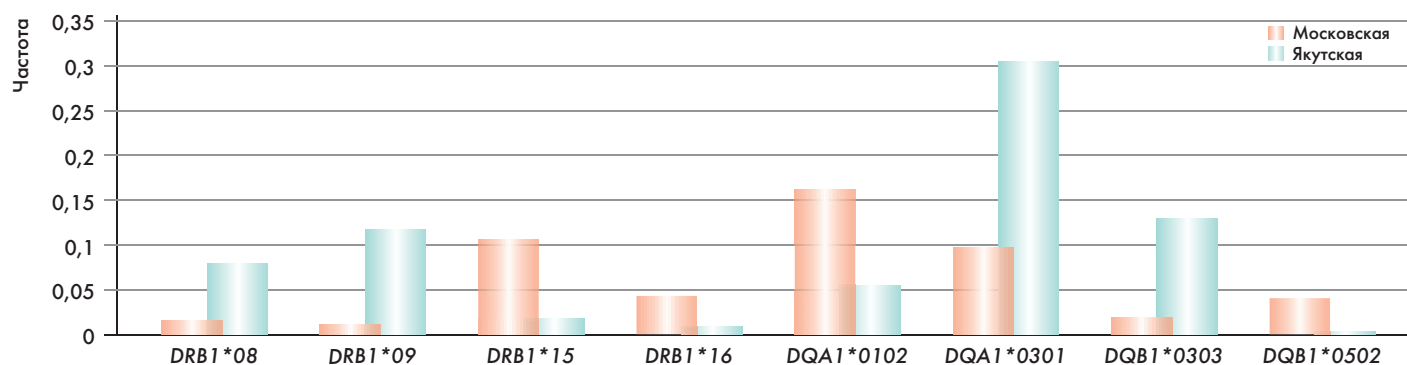


Рис. 5. Сравнительный анализ распределения частот аллелей гена *HLA*DR* и *DQ* в группах контроля московской и якутской популяций

* показаны аллели, частоты которых достоверно ($p < 0,05$) различаются в популяциях

лели *DQA1*0101* и **0201*, *DQB1*0503*, **0602*, **0803* и **0301* [7, 15, 16]. В японской популяции характерны другие предрасполагающие и предохраняющие аллели и гаплотипы: *DRB1*0405-DQB1*0401*, *DRB1*0901-DQB1*0303* и *DRB1*1502-DQB1*0601*, *DRB1*1501-DQB1*0602* соответственно [17].

Материалы и методы исследования

Образцы крови собраны у 51 больного СД1 и 51 добровольца из случайной выборки коренного населения Якутской области (якуты в трех поколениях), а также у 204 больных СД1 и 300 здоровых лиц из случайной выборки г. Москвы и Московской области.

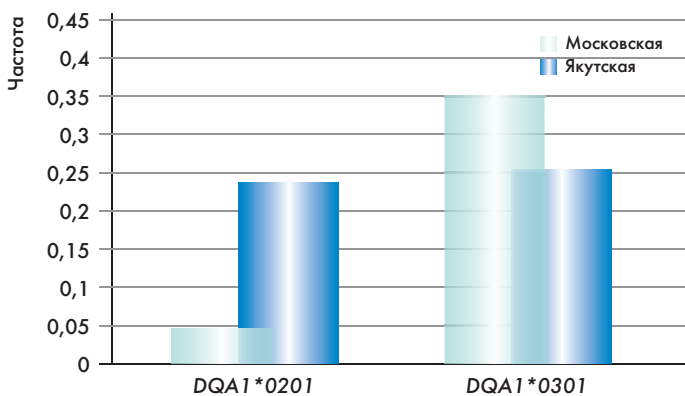
Выделение ДНК из цельной крови человека проводили с помощью обработки протеинкиназой К и экстракции фенолом и хлороформом или с использованием хелатного полимера Chelex R-100.

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.

Фрагменты ДНК после амплификации разделяли в агарозных гелях. Электрофоретическое разделение в 3%-х агарозных гелях проводили в горизонтальной камере. По окончании электрофореза гели окрашивали бромистым этидием (0,5 мкг/мл) и просматривали в ультрафиолетовом свете.

Статистический анализ результатов проводился с использованием таблиц сопряженности и критерия Фишера. Достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Сравнение «силы» генетического маркера проводили по показателю относительного риска. Показатель абсолютного риска ха-



*показаны аллели, частоты которых достоверно ($p < 0,05$) различаются в популяциях

Рис. 6. Сравнительный анализ распределения частот аллелей гена *HLA*DR* и *DQ* в группах больных СД1 московской и якутской популяций

рактирует вероятность развития заболевания у носителей данного маркера и рассчитывается по специальным формулам. Относительный риск (обозначается обычно *ОР*) показывает, во сколько раз риск развития заболевания выше/ниже у лиц, имеющих этот маркер, по сравнению с лицами, не имеющими данного генетического маркера. Показатель *ОР* используется обычно для сравнительной характеристики изучаемых маркеров.

Показатель *ОР* рассчитывается по формуле:

$$OP = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5),$$

где *a* — число лиц с наличием и *b* — с отсутствием данного аллеля среди больных пациентов, *c* и *d* — число лиц с наличием и отсутствием данного аллеля среди здоровых лиц, соответственно, поправка 0,5 в этой формуле используется в случае малых выборок. $OP > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию, $OP < 1$ — как отрицательную ассоциацию аллеля с заболеванием.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе проводили определение частот predisposing and protecting polymorphic alleles *HLA-DQ* и *DRB1*-генов в Якутской популяции. Учитывая значительную разницу в заболеваемости московской и якутской популяций, проводили также сравнительный анализ состава и распределения аллелей в группах здоровых лиц и больных СД1 в двух популяциях (табл. 1, 2).

На рис. 2 представлено распределение частот полиморфных аллелей *HLA-DQ* и *DRB1*-генов у больных СД1 и в группе контроля якутской популяции. У больных СД1 по сравнению с контрольной группой достоверно чаще встречались следующие аллели: *DRB1*17(03)*, *DRB1*04*, *DQA1*0301*, *DQB1*0201*, *DQB1*0302*, *DQB1*0201* ($p < 0,05$). Аллели *DRB1*13*, *DRB1*11*, *DRB1*09*, *DQA1*0101*, *DQA1*0103*, *DQB1*0301*, *DQB1*0303* и *DQB1*0602/8* чаще встречаются в контрольной группе по сравнению с группой больных ($p < 0,05$).

Показатель *ОР* для predisposing alleles составил (рис. 3): *DRB1*17(03)* ($OP = 8,47$; $p < 0,0001$), *DRB1*04* ($OP = 4,27$; $p < 0,0001$), *DQA1*0301* ($OP = 2,38$; $p = 0,004$), *DQB1*0201* ($OP = 3,28$; $p < 0,001$), *DQB1*0302* ($OP = 3,95$; $p < 0,001$). Для протекторных аллелей получены следующие показатели *ОР*: *DRB1*13*, *DRB1*11* и *DRB1*09* ($OP = 0,16$; $p < 0,0001$, $OP = 0,1$; $p = 0,023$ и $OP = 0,15$; $p = 0,013$ соответственно), *DQA1*0101*, *DQA1*0103* ($OP = 0,23$, $p = 0,032$; $OP = 0,26$, $p < 0,026$ соответственно), *DQB1*0301* ($OP = 0,21$; $p < 0,003$), *DQB1*0303* ($OP = 0,21$; $p < 0,019$) и *DQB1*0602/8* ($OP = 0,17$; $p < 0,001$) (рис. 4).

Однако в якутской популяции самым «сильным» predisposing allele оказался *DRB1*17(03)* ($OP = 8,47$), в московской популяции наиболее высокое значение *ОР* определено для аллеля *DQB1*0304* ($OP = 8,94$). Аллель *DQB1*0304* в якутской популяции ни среди больных, ни среди здоровых лиц в исследованных выборках не

Таблица 2

Частота аллелей гена <i>HLA</i> в московской популяции в группах контроля и больных СД1 и ОР развития СД1				
Аллель	СД1 n=220	Контроль n=654	ОР	p
<i>DRB1*</i>				
<i>DRB1*01</i>	0,088	0,095	0,92	0,889310138
<i>DRB1*04</i>	0,436	0,115	5,96	5,50777E-21
<i>DRB1*07</i>	0,059	0,143	0,37	0,001154522
<i>DRB1*08</i>	0,029	0,018	1,62	0,39695486
<i>DRB1*09</i>	0,005	0,007	0,73	1
<i>DRB1*10</i>	0,005	0,013	0,36	0,461554799
<i>DRB1*11</i>	0,020	0,142	0,12	9,98409E-08
<i>DRB1*12</i>	0,010	0,028	0,34	0,18285613
<i>DRB1*13</i>	0,015	0,142	0,09	1,59359E-08
<i>DRB1*14</i>	0,005	0,023	0,21	0,132816074
<i>DRB1*15</i>	0,034	0,132	0,23	3,55446E-05
<i>DRB1*16</i>	0,034	0,067	0,50	0,118460463
<i>DRB1*17(03)</i>	0,260	0,075	4,33	9,50288E-11
<i>DQA1*</i>				
<i>DQA1*0101</i>	0,098	0,130	0,73	0,265327422
<i>DQA1*0102</i>	0,064	0,190	0,29	6,7988E-06
<i>DQA1*0103</i>	0,015	0,107	0,13	5,96016E-06
<i>DQA1*0201</i>	0,059	0,143	0,37	0,001154522
<i>DQA1*0301</i>	0,441	0,122	5,70	2,34253E-20
<i>DQA1*0401</i>	0,025	0,015	1,65	0,36191622
<i>DQA1*0501</i>	0,299	0,290	1,04	0,858597588
<i>DQA1*0601</i>	0,000	0,003	0,59	1
<i>DQB1*</i>				
<i>DQB1*0201</i>	0,333	0,195	2,06	0,000105844
<i>DQB1*0301</i>	0,049	0,240	0,16	6,28288E-11
<i>DQB1*0302</i>	0,392	0,083	7,10	3,87631E-22
<i>DQB1*0303</i>	0,010	0,033	0,29	0,084484628
<i>DQB1*0304</i>	0,015	0,002	8,94	0,052461348
<i>DQB1*0305</i>	0,025	0,017	1,48	0,548554553
<i>DQB1*0501</i>	0,093	0,108	0,85	0,597778846
<i>DQB1*0503</i>	0,039	0,068	0,56	0,174358574
<i>DQB1*0401/2</i>	0,005	0,022	0,22	0,210142929
<i>DQB1*0502/4</i>	0,010	0,032	0,30	0,125471916
<i>DQB1*0602-8</i>	0,005	0,000	8,85	0,253731343
<i>DQB1*0601</i>	0,025	0,200	0,10	1,94661E-11

0602-8 — предохраняющие аллели

0302 — predisposing alleles

встречается (табл. 1). В московской популяции с СД1 высокую ассоциацию проявляют такие же аллели, как и в якутской: аллели *DRB1*04*, *DRB1*17(03)*, *DQA1*0301*, *DQB1*0201*, *DQB1*0302* имеют относительный риск ($OP > 2$) как в якутской, так и в московской популяциях (табл. 2).

Высоко ассоциированы с сахарным диабетом ($OP > 4$) в якутской популяции только два аллеля — *DRB1*04*, *DRB1*17(03)*, а в московской популяции — пять из шести *DRB1*04*, *DRB1*17(03)*, *DQA1*0301*, *DQB1*0302*, *DQB1*0304* (рис. 3).

Среди предохраняющих аллелей (рис. 4) наибольшей защитной силой ($OP < 0,2$) обладают в якутской популяции четыре аллеля (*DRB1*09*, *DRB1*11*, *DRB1*13*, *DQB1*0602/8*), а в московской — пять аллелей (*DRB1*11*, *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0301*, *DQB1*0602/8*). Из них наиболее высокий риск проявляют в московской популяции *DRB1*13* и *DQB1*0602/8*, в якутской — *DRB1*11*.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей полиморфных *HLA-DQ* и *DRB1*-генов в контрольных группах (рис. 5) отмечено достоверное увеличение частоты следующих предохраняющих аллелей в якутской популяции: *DRB1*09*, *DQB1*0303*, и один предохраняющий аллель *DQA1*0102* чаще встречается в русской популяции. Аллели *DRB1*09*, *DQB1*0303* являются предохраняющими только в якутской популяции. Таким образом, два из трех предохраняющих аллелей, достоверно различающихся по

частоте в этих популяциях, выявлены в якутской популяции. Из всех предрасполагающих аллелей только *DQA1*0301* достоверно чаще встречается в якутской популяции, но ОР развития СД1 у его носителей составляет всего 2,37 в якутской популяции, в то время как в Московской — 5,7.

Далее был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных *HLA-DQ* и *DRB1*-генов у больных СД1 в якутской и московской популяциях (рис. 6). Только для двух аллелей выявлена достоверная разница в частоте *DQA1*0301* и *DQA1*0201*. Частота *DQA1*0301* была достоверно выше в якутской популяции по сравнению с московской в группе контроля, но среди больных СД1 достоверно ниже у якут. Следует учесть, что *DQA1*0301* является предрасполагающим аллелем с высоким ОР в московской популяции (ОР>4) и средним в якутской.

Сравнивая распределение аллелей у якутов и русских, можно отметить, что общая частота всех предрасполагающих аллелей в якутской популяции по сравнению с московской выше, а предрасполагающих — ниже. Предрасполагающий аллель к развитию СД1 с максимальным показателем ОР (*DQB1*0304*, ОР — 8,94) в русской популяции не встречается в якутской популяции.

Для якутской популяции характерен более широкий спектр предрасполагающих аллелей. При этом широко распространенные аллели: *DQB1*0602-8*, *DRB1*15*, типичные для русской и финской популяций, достоверно не подтверждены как предрасполагающие в Якутии. ОР предрасполагающих аллелей в среднем ниже в якут-

ской популяции, что свидетельствует о большой его силе, учитывая отрицательное значение ОР для предохраняющих аллелей. Различия в частотах аллелей контрольной группы в московской и якутской популяциях более выражены, чем среди больных СД1 в этих популяциях. Эти данные подтверждают роль генетического фактора в формировании более низкого уровня заболеваемости сахарным диабетом в якутской популяции. Определенное значение вероятно, имеет отсутствие сильного предрасполагающего аллеля и высокая частота и разнообразие предохраняющих аллелей в якутской популяции.

Наряду с этим в формировании более низкого уровня заболеваемости СД1 среди якутов могут играть роль и другие факторы внешней среды. Якутская популяция является менее урбанизированной, чем русская. Главным занятием якутов было разведение лошадей и крупного рогатого скота, продукты животноводства традиционно занимали главенствующее значение в питании. На первом месте стояла молочная пища, затем мясная, далее — рыбная и на последнем месте — растительная [15].

Различия в распределении предрасполагающих и предохраняющих аллелей генов *HLA* класса II, природные и этнические особенности быта могут объяснить меньшую заболеваемость СД1 среди якутского населения.

Полученные молекулярно-генетические данные могут быть использованы медико-генетическом консультировании для оценки риска развития СД1 в якутской популяции.

Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету // Сахарный диабет. — 1998. — №1. — С. 19–21.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М.: Медицина. — 994. — 384 с.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Емельянов А.О. // Сахарный диабет. — 2003. — №1. — С. 2–6.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный Диабет // Руководство для врачей. — 2003. — С. 77–81.
5. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Трофимов Д.Ю. Генотипы HLA класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете // Сахарный диабет.
6. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. // Lancet 2000, 355 — P. 873–876.
7. Ikegami H., Ogihara T. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus // Endocrin. J. — 1996. — P. 605–613.
8. Ilonen J., Reijonen H., Herva E. et al. Rapid HLA-DQB1 genotyping for four alleles in the assessment of risk for IDDM in the Finnish population // Diabetes Care. — 1996. — V. 19. — P. 795 — 800.
9. Reijonen H., Vahasalo P., Karjalainen J., Ilonen J., Akerblom H.K., Knip M., and the Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. HLA-DQB1 genotypes and islet cell antibodies in the identification of siblings at risk for insulin-dependent diabetes (IDDM) in Finland // J. Autoimmun. — 1994. — 7. — P. 675–686.
10. Kawasaki E., Matsuura N., Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan // Diabetologia. — 2006. — 49. — P. 828–836.
11. Щербачева Л.Н., Кураева Т.Л., Ширяева Т.Ю., Емельянов А.О., Петеркова В.А., главные детские эндокринологи РФ. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета 1 типа у детей Российской Федерации (предварительные данные) // Сахарный диабет. — 1998. — №1. — С. 31–33.
12. Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes // Acta Paediatr. Suppl. — 1998. — 425. — P.54–62.
13. Karvonen M., Tuomilehto J., Libman I., et al. A review of the recent epidemic logical data on incidence of type 1 diabetes mellitus wOPId wide // Diabetologia. — 1993. — vol.36. — P. 883–892.
14. Фефелова В.В., Высоцкая Г.С. Изучение распределения антигенов системы HLA у коренных народностей Сибири как основа для анализа этногенеза популяций. — Красноярск, 1987.
15. А.И. Гоголев. История Якутии. — Якутск. — 1999.
16. Ahmedov G., Ahmedova L., Sedlakova P., Cinek O. Genetic association of type 1 diabetes in an Azerbaianian population: the HLA-DQ, -DRB1*04, the insulin gene, and CTLA4 // Pediatric Diabetes. — 2006. — P. 88–93.
17. Kawasaki E., Noble J., Erlich H., Mulgrew C.L., Fain P.R., Eisenbarth G.S. Transmission of DQ haplotypes to patients with type 1 diabetes // Diabetes. — 1998. — 47. — P. 1971–1973.

Титович Елена Витальевна

Кураева Тамара Леонидовна

Данилова Галина Ивановна
Алексеев Леонид Петрович
Болдырева Маргарита Николаевна
Никитин Алексей Николаевич
Иванова Ольга Николаевна

Прокофьев Сергей Александрович

Зильберман Любовь Иосифовна

Цитлидзе Нана Михайловна
Носиков Валерий Вячеславович

Дедов Иван Иванович

к.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., профессор, заведующая отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., главный детский эндокринолог МЗ Республики Саха-Якутии, Педиатрический центр РБ №1-НЦМ, Якутск
д.м.н., профессор, Институт иммунологии МЗ РФ, Москва
д.б.н., ведущий научный сотрудник Института иммунологии МЗ РФ, Москва
к.б.н., научный сотрудник ФГУП ГНЦ РФ «ГосНИИгенетика», Москва
к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.б.н., заведующий лабораторией генетики и клинической иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: genetics1@yandex.ru
к.м.н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., научный сотрудник ФГУП ГНЦ РФ «ГосНИИгенетика», Москва
д.б.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной биологии и дактилоскопии ФГУП ГНЦ РФ «ГосНИИгенетика», Москва
академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва