

Диабетогенные маркеры HLA класса II в удмуртской популяции: генотип-зависимость, роль DQ трансгетеродимеров

О.Н. Иванова¹, С.А. Прокофьев¹, Я.С. Зверева¹, Т.В. Коваленко², А.В. Блинов², В.А. Петеркова¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск
(ректор — профессор Н.С. Стрелков)

Цель. Анализ ассоциации генотипа генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в удмуртской популяции.

Материалы и методы. Исследование методом случай-контроль (29 больных СД1 детей и 97 здоровых). Идентификацию аллелей генов HLA проводили методом мультипраймерной аллель-специфической ПЦР. Ассоциация признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR-odd's ratio). Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ StatSoft, STATISTICA 6.

Результаты. Показано, что в удмуртской популяции частота «классических» высокопредрасполагающих гаплотипов значительно ниже, чем в других европеоидных популяциях: DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 — 2,6% против 8–16% и DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201 — 3,6% против 6–12,9%. Отмечена существенная роль транскодированных DQ DQA1*0301-DQB1*0201 и DQA1*0301-DQB1*0302 гетеродимеров в детерминации риска возникновения СД1. Такие гетеродимеры были обнаружены у 62,1% пациентов против 10,3% в контрольной группе (OR=14,2; $p_c=6 \times 10^{-5}$).

Заключение. Наиболее чувствительным предиктором заболевания в удмуртской популяции является позитивный генотип DQA1*0301-DQB1*0302 или/и *0201.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, гены DRB1, DQA1, DQB1 HLA класса II, роль DQ гетеродимеров, удмуртская популяция

Class II HLA diabetogenic markers in an Udmurtian population: genotype dependence, the role of DQ trans-heterodimers

O.N. Ivanova¹, S.A. Prokofiev¹, Ya.S. Zvereva¹, T.V. Kovalenko², V.A. Blinov², V.A. Peterkova¹

¹Endocrinological Research Centre, Moscow

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Aim. To analyse association of class II HLA genotype (DRB1, DQA1, DQB1) with type 1 diabetes mellitus (DM1) in an Udmurtian population.

Materials and methods. The case-control method was applied in the study involving 29 children with DM1 and 97 age-matched healthy subjects. HLA alleles were identified by multiprimer allele-specific PCR. Association with DM1 was evaluated from the OR-odd's ratio. Calculations were made using StatSoft and STATISTICA 6 programs.

Results. The occurrence of «classical» highly predisposing haplotypes in the studied Udmurtian population proved significantly lower than in other Caucasoid populations (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 — 2,6 vs 8–16% and DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201 — 3,6 vs 6–12,9%) trans-Encoded DQ heterodimers (DQA1*0301-DQB1*0201 and DQA1*0301-DQB1*0302) were shown to play the key role in determining the risk of DM1. They were found in 62,1% of the patients compared with 10,3% of control subjects (OR=14,2; $p_c=6 \times 10^{-5}$).

Conclusion. Positive DQA1*0301-DQB1*0302 or/and *0201 genotype is the most sensitive predictor of DM1 in the studied Udmurtian population.

Key words: type 1 diabetes mellitus, class II HLA DRB1, DQA1, DQB1 genes, role of DQ heterodimers, Udmurtian population

Поиск ассоциаций — один из подходов, позволяющих приблизиться к пониманию патогенеза и оценить риск возникновения мультифакториальных заболеваний. Сегодня прогноз развития сахарного диабета первого типа (СД1) у индивида основан на данных не только семейного анамнеза, наличия аутоантител и результатов метаболических тестов, но и на определении генетических маркеров, ассоциированных с СД1. Давно установлена и общепризнана доминирующая роль генов главного комплекса гистосовместимости (в частности, HLA — human leukocyte antigen — класса II: DRB1, DQA1, DQB1) в генетической предрасположенности к развитию СД1; определены характерные для европеоидов и ориентов наиболее диабетогенные HLA класса II аллели и гаплотипы [1]. При этом наблюдается существенная межэтническая и даже межпопуляционная разница как спектров диабетогенных специфичностей, так и степеней их ассоциации с заболеванием, что отражается на уровне заболеваемости и распространенности СД1 в популяции. В различных странах уровень заболеваемости СД1 колеблется от менее 3 до 20 и более на 100 тысяч населения. В Финляндии (страна с компактным проживанием финно-угоров) зарегистрирован самый высокий уровень забо-

леваемости детского населения СД1 — 43,9/100 тысяч в год. К финно-угорской группе народов относится и Удмуртская этническая группа, проживающая на территории Российской Федерации. В 2004 г. распространенность СД1 среди детей удмуртской национальности составляла 35,51 на 100 тысяч детского населения, заболеваемость — 8,45 на 100 тысяч детского населения в год [2].

В этой популяции была показана [3] (табл. 1) статистически достоверная ассоциация СД1 с единственным гаплотипом HLA класса II — DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (т.н. «классический» предрасполагающий гаплотип). Этот гаплотип сообщает наибольший риск развития СД1 не только на индивидуальном уровне (OR=12; $p_c=3 \times 10^{-5}$), но и на популяционном (EF=0,22), т.е. является наиболее предрасполагающим, как и в других европеоидных популяциях. Разница частот второго «классического» предрасполагающего гаплотипа (DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201) достигает 12%, но не достоверна (OR=4,9, $p=0,003$, но $p_c=0,075$, EF=0,12), что может быть связано, во-первых, с величиной выборки, во-вторых, с генетическими особенностями удмуртской популяции. Возможно, что в удмуртской популяции (1) локусы вне HLA

Таблица 1

Диабетогенные гаплотипы HLA класса II в удмуртской популяции (по данным работы [3])										
Гаплотип			К 2n=194		СД1 2n=58		P	OR	95% CI	EF для OR>1 PF для OR<1
DRB1 *	DQA1 *	DQB1 *	кол-во	%	кол-во	%				
04	0301	0302	5	2,58	14	24,14	<0,0001	12	4,1–35,2	EF=0,22
07	0201	0201	47	24,23	6	10,34	0,0364	0,36	0,2–0,9	PF=0,16
07	0201	0303	17	8,76	0	0	0,015	≤0,18	0,02–1,3	PF=0,07
17(03)	0501	0201	7	3,61	9	15,52	0,0031	4,9	1,7–13,8	EF=0,12

Представлены лишь те, для которых $p < 0,05$.

оказывают большее влияние на чувствительность к СД1 или/и (2) внутри локуса HLA большее значение имеет генотип-опосредованная модуляция чувствительности к СД1.

Цель данной работы – выявление генотип-зависимости ассоциации гаплотипов HLA класса II (DRB1*-DQA1*-DQB1*) с СД1 в популяции удмуртов, проживающих в Удмуртской Республике, а также поиск наиболее выраженных HLA класса II маркеров заболевания.

Материалы и методы

Методом случай-контроль исследовано 126 детей удмуртской национальности (удмурты в третьем поколении), 29 из которых имели СД1 (средний возраст манифестации 8,5 лет) и 97 являлись практически здоровыми. Родственники из анализа исключались. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови фенольно-хлороформной экстракцией после обработки протеиназой К. Образцы крови предоставлены эндокринологами ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия. 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.

Частоты трехлокусных гаплотипов HLA класса II определяли, используя ЕМ (Expectation – Maximization) алгоритм. Вне семейного анализа этот метод высокоэффективен для определения частот гаплотипов генов, находящихся в тесном сцеплении [4], в частности DRB1*, DQA1* и DQB1*[5]. Полученные данные подтверждались сравнением с известными группами сцепления HLA класса II в европеоидных популяциях. Частоты гаплотипов, соответствие распределения равновесию Харди-Вайнберга, достоверность неравновесного сцепления между мультиаллельными локусами вычисляли с помощью программы Arlequin ver 3.01 [6].

Таблица 2
Частоты (%) диабетогенных HLA класса II гаплотипов в удмуртской, русской и финской популяциях

Гаплотип			Финны NCBI's db MHC	Русские [15]	Удмурты [3]
DRB1*	DQA1*	DQB1*			
04	0301	0302	16	8–15	2,58
07	0201	0201	1,4–4,1	7,4–14	24,23
07	0201	0303	1,4–2,5	0,7–5,4	8,76
17(03)	0501	0201	12,9	6–12	3,61

Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR-odd's ratio) [7]. Приведены 95% доверительные интервалы для OR (95% CI-confidence intervals). Точный двусторонний критерий Фишера или χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (р) в распределении частот гаплотипов/генотипов. Для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони (p_c). Значимыми считались отличия, для которых $p_c < 0,05$. Степень ассоциации признака с заболеванием на популяционном уровне EF (etiologic fraction) и PF (preventive fraction) определялась по формулам [8]. Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ Stat-Soft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003.

Результаты и обсуждение

Надо отметить, что в большинстве европеоидных популяций частоты «классических» предрасполагающих гаплотипов заметно выше, чем в удмуртской популяции (табл. 2): частота DRB1*04-DQA*0301-DQB1*0302 варьирует от 8 до 15% против 2,6%, частота DRB1*17(03)-DQA*0501-DQB1*0201 находится в пределах $9 \pm 3\%$, достигая 22% в Словении [9 – 14] против

Таблица 3

Сравнение частот (%) HLA класса II фенотипов									
		К n=97		СД1 n=29		р	OR	95% CI	EF для OR>1 PF для OR<1
DQA1*	DQB1*	кол-во	%	кол-во	%				
0301+	0201+	5	5,15	8	27,6	0,0017	7,0	2,1–23,6	EF=0,24
0301+	0302+	7	7,22	17	58,6	<0,0001	18,2	6,3–52,9	EF=0,55
0301+	0201+/0302+	10	10,3	18	62,1	<0,0001	14,24	5,3–38,5	EF=0,58

Таблица 4

Стратификация DRB1*07- DQA1*0201- DQB1*0201 позитивных генотипов по наличию DQA1*0301 и сравнение их частот (%)											
хромосома 1		хромосома 2		К n=97		СД1 n=29		Р	OR	95% CI	EF для OR>1 PF для OR<1
DRB1*	DQA1*	DQB1*	DQA1*	кол-во	%	кол-во	%	*	0,37	0,06–0,7	PF=0,29
07	0201	0201	x	40	41,2	6	20,7				
07	0201	0201	0301-	36	37	3	10,3				
07	0201	0201	0301+	4	4.1	3	10.3				

Сокращения в таблицах:

К – контрольная группа; СД1 – группа больных; n – число генотипов; OR (odds ratio) – соотношение шансов; 95% CI – доверительный интервал; р – статистическая достоверность; * – $p > 0,05$; EF – этиологическая фракция; PF – превентивная фракция; X – любая специфичность. Жирным выделены значения OR, для которых $p_c < 0,05$. Значения p_c приведены в тексте.

3,6%. В финской популяции частоты этих гаплотипов составляют 16% и 12,9% соответственно (NCBI's db MHC).

В то же время в удмуртской популяции обнаружилась чрезвычайно высокая частота протективных гаплотипов *DRB1*07-DQA*0201-DQB1*0201* (24,23%) и *DRB1*07-DQA*0201-DQB1*0303* (8,76%) по сравнению с другими популяциями (табл. 2). Например, в финской популяции частота первого гаплотипа по разным источникам составляет 1,4–4,1%, у русских из семи разных регионов европейской части России – 7,4% – 14% [14], у американцев европейского происхождения – 11,08% [10], у бурят – 7,4% [15], у якутов – 7,8% и лишь в популяциях башкир и татар достигает 19,3% (наши данные неопубл.) и 20% [9] соответственно. Гаплотип *DRB1*07-DQA*0201-DQB1*0303* не встречается в группе больных удмуртов, тогда как в контрольной группе частота его достигает 8,76% против 0,7–5,4% в десяти разных популяциях европейской части России [9]. В финской популяции частота этого гаплотипа составляет 1,4–2,5%. Этот гаплотип в работе [16] описан как высокопротективный.

Учитывая, что локус *HLA* класса II является основным в наследовании чувствительности к развитию СД1 и приняв во внимание работы свидетельствующие о том, что существенная часть межэтнических различий в заболеваемости СД1 связана с различной популяционной частотой протективных и предрасполагающих гаплотипов [11, 12, 17], можно предположить, что дети-удмурты подвержены заболеванию меньше, чем европеоиды, так как мы отмечаем существенно более высокую частоту двух протективных гаплотипов (*DRB1*07-DQA*0201-DQB1*0201* и *DRB1*07-DQA*0201-DQB1*0303*) и более низкую частоту предрасполагающих гаплотипов (*DRB1*04-DQA*0301-DQB1*0302* и *DRB1*17(03)-DQA*0501-DQB1*0201*) в удмуртской популяции по сравнению с другими европеоидами.

Однако распространенность СД1 у детей удмуртской и русской национальностей в Удмуртской Республике отличается незначительно (35,51 против 37,66 на 100 тыс. детского населения), а заболеваемость у русских даже ниже (5,47 против 8,45 на 100 тысяч детского населения в год) [2]. Вновь возникает предположение о генетических особенностях удмуртской популяции: (1) локусы вне *HLA* оказывают большее влияние на чувствительность к СД1 или/и (2) внутри локуса *HLA* большее значение имеет генотип-опосредованная модуляция чувствительности к СД1.

Известно, что во многих европеоидных популяциях индивиды, имеющие генотип *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201*, подвержены значительно более высокому риску заболеть СД1. Самый высокий из известных *HLA-DQ* – опосредованных рисков сообщает гетерозиготная комбинация *DQA*03-DQB1*0302* и *DQA1*05-DQB1*0201*, что говорит о возможной роли транскомплементации в чувствительности к СД1 [18]. При транскомплементации *DQ* цепь, кодируемая *DQA1* одной хромосомы, и *DQ* цепь, кодируемая *DQB1* другой хромосомы, формируют гибридные молекулы, экспрессируемые на поверхности клеток. Было продемонстрировано, что этот гаплотип ассоциирован с СД1 (OR=12,2; $p_c=0,005$) [22]. В этой же работе была продемонстрирована роль транскодируемых гетеродимеров *DQA*03* и *DQB1*02* в чувствительности к СД1 среди белых европеоидов и северных африканцев (бельгийский регистр). Результаты, полученные на различных популяциях Европы и США (1421 ядерная семья), показали, что формирование *DQA*0301-DQB1*0201* трансге-

родимеров является важным фактором в ассоциации *HLA* с СД1 [18]. Было также замечено, что генотип *DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303* является высоко-предрасполагающим к СД1 в азиатских популяциях (RR=10, $p<0,01$) [23], что тоже может быть связано с образованием *DQA*0301-DQB1*0201* трансгетеродимеров.

В европеоидных популяциях фенотип *DQA1*0301+DQB1*0201+* чаще всего является результатом гетерозиготной комбинации гаплотипов *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* и *DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201*. Примерно 35% больных СД1 в США являются такими гетерозиготами (против 2,4% в популяции в целом) [16], а в финской популяции 23% больных СД1 являются такими гетерозиготами [24]. В удмуртской популяции лишь 7% (2 из 29) больных СД1 имеют генотип *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201*. В контрольной группе таких генотипов не выявлено. В 126 генотипах цис-кодируемых *DQA1*0301-DQB1*0201* выявлено 1,2% (0,5% в группе контроля и 3,5% в группе пациентов). В 69% случаев (9 из 13) фенотип *DQA1*0301+DQB1*0201+* представлен генотипами *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201* и *DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303/DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201*. Частота фенотипа *DQA1*0301+DQB1*0201+* (включая как цис-, так и транскодируемые *DQ* гетеродимеры; табл. 3) в группе больных удмуртов достигает 27,6%, а в группе здоровых – 5,2% (OR=7,0; $p=0,0017$; EF=0,24).

Поскольку в европеоидных популяциях гаплотип *DRB1*04-DQA*0301-DQB1*0302* является наиболее предрасполагающим к возникновению СД1, мы попытались оценить ассоциацию фенотипа *DQA1*0301+DQB1*0302+* (аллели *DQA1*0301* и *DQB1*0302* как цис-, так и транскодируемые) с СД1. Оказалось, что этот фенотип ассоциирован с СД1 заметно больше (табл. 3: OR=18,2; $p_c=2\times 10^{-5}$; EF=0,55), чем гаплотип *DRB1*04-DQA*0301-DQB1*0302* (табл. 1: OR=12; $p_c=3\times 10^{-5}$; EF=0,22).

Интересно отметить, что наличие в генотипе протективного гаплотипа *DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201* (табл. 1: OR=0,36; $p=0,036$; PF=0,16) обеспечивает протекцию лишь в случае отсутствия в генотипе аллеля *DQA1*0301* (табл. 4: генотип *DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201/DQA1*0301-*; OR=0,2; $p=0,012$; PF=0,29). Разница частот генотипа *DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201/DQA1*0301+* (10,3% в группе СД1 против 4,1% в группе контроля) недостоверна, но обращает на себя внимание инверсия ассоциации (OR= 2,68), что косвенно тоже подтверждает существенную роль *DQA1*0301-DQB1*0201* трансгетеродимеров в чувствительности к СД1. Увеличение выборки, конечно, позволит более категорично судить об этом явлении.

Однако данные представленного пилотного исследования удмуртской популяции позволяют говорить о заметной роли как *DQA*0301-DQB1*0302*, так и *DQA1*0301-DQB1*0201* трансгетеродимеров в чувствительности к СД1. И можно предположить, что при низкой частоте «классических» высокопредрасполагающих гаплотипов относительно высокая заболеваемость и распространенность СД1 в удмуртской популяции обеспечивается модулирующим действием *DQ* трансгетеродимеров. Имея в виду возможность практического применения результатов, надо сказать, что в удмуртской популяции первичный скрининг групп риска на генетическую предрасположенность к СД1 рационально начинать с определения фенотипа *HLA* класса II *DQ* локуса. Фенотип *DQA1*0301-DQB1*0302* или/и **0201* обнаружен у 62% больных против 10% в контрольной группе (табл. 3: OR=14,2; EF=0,58; $p_c=6\times 10^{-5}$).

Представленный материал подтверждает наблюдения о том, что *DQ* локус (и/или гены, находящиеся в тесном сцеплении с ним) оказывает наиболее существенный эффект на риск возникновения СД1 [25].

Литература

1. Ikegami H., Kawabata Y., Noso S. et al. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations // *Diab. Res. Clin. Pract.* 2007. V. 77. Suppl 1. P. S116–121.
2. Коваленко Т.В., Блинов А.В., Кураева Т.Л. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Удмуртской Республике // *Сахарный диабет.* 2006. №2. С. 8–10.
3. Коваленко Т.В., Кураева Т.Л., Блинов А.В. и др. Исследование ассоциации сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями и гаплотипами HLA класса II в удмуртской популяции // *Сахарный диабет.* – 2009. – №4.
4. Long J.C., Williams R.C., Urbanek M. An E-M algorithm and testing strategy for multiplelocus haplotypes // *Am.J.Hum.Genet.* 1995. V. 56. P. 799–810.
5. Begovich A.B., McClure G.R., Suraj V.C. et al. Polymorphism, recombination and linkage disequilibrium within the HLA class II region. // *J. Immunol.* 1992. V. 148. P. 249–58.
6. Excoffier L., Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis // *Evolutionary Bioinformatics Online.* 2005. V. 1. P. 47–50.
7. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease // *Am. Hum. Genet.* 1955. V.9. P. 251–253.
8. Bengtsson B.O., Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases // *Tissue Antigens.* 1981. V. 17. P. 356–363.
9. Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В. и др. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части // *Иммунология.* – 2006. – №4. – С. 198–202.
10. Klitz W., Maiers M., Spellman S. et al. New HLA haplotype frequency reference standards: High-resolution and large sample typing of HLA DR-DQ haplotypes in a sample of European Americans // *Tissue antigens.* 2003. V. 62. P. 296–307.
11. Petrone A., Battelino T., Krzisnik C. et al. Similar incidence of type 1 diabetes in two ethnically different populations (Italy and Slovenia) is sustained by similar HLA susceptible/protective haplotype frequencies // *Tissue Antigens.* 2002. V. 60. №3. P. 244–53.
12. Petrone A., Bugawan T.L., Mesturino C.A. et al. The distribution of HLA class II susceptible/protective haplotypes could partially explain the low incidence of type 1 diabetes in continental Italy (Lazio region) // *Tissue Antigens.* 2001. V. 58. P. 385–394.
13. Guerin V., Leniaud L., Pedron B. et al. HLA-associated genetic resistance and susceptibility to type 1 diabetes in French North Africans and French natives // *Tissue Antigens.* 2007. V. 70. №3. P. 214–218.
14. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. и др. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. I. Русские // *Иммунология.* – 2005. №5. – С. 260–263.
15. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н. и др. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской Республике // *Сахарный диабет.* – 2006. №1. – С. 2–8.
16. Redondo M.J., Fain P.R., Eisenbarth G.S. Genetics of Type 1A Diabetes // *Recent Prog.Horm.Res.* 2001. V. 56. P. 69–89.
17. Ronningen K.S., Keiding N., Green A.; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes // *Diabetologia.* 2001. V. 44. Suppl 3. P. B51–B59.
18. Koeleman B.P., Lie B.A., Undlien D.E. et al. Genotype effects and epistasis in type 1 diabetes and HLA-DQ trans dimmer associations with disease // *Genes and Immunity.* 2004. V. 5. P. 381–388.
19. Kwok W.W., Schwarz D., Nepom B.S. et al. HLA-DQ molecules form alpha-beta heterodimers of mixed allotype // *J.Immunol.* 1988. V. 141. №9. P. 3123–127.
20. Nepom B.S., Schwarz D., Palmer J.P., Nepom G.T. Transcomplementation of HLA genes in IDDM. HLA-DQ alpha- and beta-chains produce hybrid molecules in DR3/4 heterozygotes // *Diabetes.* 1987. V. 36. №1. P. 114–117.
21. Gjertsen H.A., Lundin K.E., Ronningen K.S. et al. T cells recognizing an HLA-DQ alpha beta heterodimer encoded in cis by the DR4DQw4 haplotype and in trans by DR4DQw8/DRw8DQw4 heterozygous cells // *Hum. Immunol.* 1991. V. 30. №3. P. 226–232.
22. Autreve J.E., Weets I., Gulbis B. et al. and the Belgian Diabetes Registry. The Rare HLA-DQA1*03-DQB1*02 Haplotype Confers Susceptibility to Type 1 Diabetes in Whites and Is Preferentially Associated With Early Clinical Disease Onset in Male Subjects // *Human Immunology.* 2004. V. 65. P. 729–736.
23. Sang Y., Yan C., Zhu C., Ni G. Relationship between HLA-DRB1 and DQ alleles and the genetic susceptibility to type 1 diabetes // *Chin.Med.J.(Engl.)* 2001. V. 114. №4. P. 407–409.
24. Hermann R., Turpeinen H., Laine A.P. et al. HLA DR-DQ encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families // *Tissue Antigens.* 2003. V. 26. №2. P. 162–169.
25. Thorsby E., Ronningen K.S. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type-1 (insulin-dependent) diabetes-mellitus // *Diabetologia.* 1993. V. 36. №5. P. 371–377.

Иванова Ольга Николаевна

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Прокофьев Сергей Александрович

к.б.н., заведующий лабораторией генетики и клинической иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: genetics1@yandex.ru

Зверева Яна Станиславовна

к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Коваленко Татьяна Викторовна

д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии ГОУ ВПО Ижевской государственной медицинской академии, Ижевск

Блинов Андрей Владимирович

к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ГОУ ВПО Ижевской государственной медицинской академии, Ижевск

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва