

Ассоциация HLA-DQ транс-кодированных гетеродимеров с сахарным диабетом 1 типа в бурятской этнической группе

¹Иванова О.Н., ¹Прокофьев С.А., ²Бардымова Т.П.

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

²ГБОУ ДПО Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск
(ректор — член-корр. РАМН, проф. А.А. Дзизинский)

Цель. Поиск наиболее выраженных HLA класса II маркеров сахарного диабета 1 типа (СД1) в бурятской этнической группе, анализ роли транс-кодированных HLA-DQ гетеродимеров.

Материалы и методы. Методом случай-контроль обследовано 74 больных СД1 и 61 здоровый пациент. Идентификацию аллелей генов проводили методом мультипраймерной аллель-специфической ПЦР. Ассоциация признака с заболеванием определялась величиной показателя соотношения шансов (OR). Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ StatSoft STATISTICA 6.

Результаты. Показано, что по частотам высокодиабетогенных расо-специфичных HLA класса II гаплотипов бурятская этническая группа занимает промежуточное положение между монголоидами и европеоидами, и ни один из этих гаплотипов не ассоциирован с СД1. Выявлена статистически значимая ассоциация СД1 с фенотипом DQA1*0301+DQB1*0201+. В 77% случаев этот фенотип представлен транс-кодированными аллелями. На популяционном уровне наиболее чувствительным маркером заболевания является фенотип DQA1*0301+DQB1*0302+ или/и *0201+. Он обнаружен у 43% больных против 11,5% в контрольной группе (OR=5,9; $p_c=0,0094$). Наиболее специфичным маркером является фенотип DQA1*0301+/DQB1*0201 и DQB1*0302. Он обнаружен у 16% больных против 0% в контрольной группе (OR=11,8; $p_c=0,047$).

Заключение. HLA-опосредованный риск возникновения СД1 в бурятской этнической группе детерминруется транс-кодированными DQ гетеродимерами.

Ключевые слова: буряты, этническая группа, HLA класса II генотип, DQ-гетеродимеры

Association of HLA-DQ trans-heterodimers with prevalence of type 1 diabetes mellitus in Buryat ethnic group

¹Ivanova O.N., ¹Prokofev S.A., ²Bardymova T.P.

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Irkutsk State University of Advanced Medical Training, Irkutsk, Russian Federation

Aims. Search for the most pronounced HLA II markers of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Buryat ethnic group and analysis of HLA-DQ trans-heterodimers.

Materials and methods. Case control design was applied for assessment of 74 patients with T1DM and 61 healthy individuals. Allele identification was performed with multi-primer allele-specific PCR technique. Association of genetic markers with pathology was evaluated according to odds ratio (OR) index. All calculations were performed with StatSoft and STATISTICA 6 software applications.

Results. We show that regarding race-specific highly diabetogenic HLA class II haplotypes Buryat ethnic group holds intermediate position between Mongoloids and Caucasians and none of those haplotypes are associated with T1DM. We revealed a statistically significant association of T1DM with DQA1*0301+DQB1*0201+ phenotype represented by trans-coding alleles in 77% of cases. On population level DQA1*0301+DQB1*0302+ or *0201+ phenotype is found to be the most sensitive marker. It was registered in 43% of patients with T1DM against 11.5% of controls (OR 5.9; $p_c=0.0094$). DQA1*0301+/DQB1*0201 and DQB1*0302 phenotype is the most specific marker, registered in 16% of patients, but not found in controls (OR 11.8; $p_c=0.047$).

Conclusions. HLA-mediated risk for development of T1DM in Buryat ethnic group is determined by HLA-DQ trans-heterodimers.

Key words: buryat, ethnic group, HLA II genotype, DQ-heterodimers

Сегодня не подвергается сомнению тот факт, что во всех (исследованных) популяциях человека основной компонент наследуемой чувствительности к возникновению сахарного диабета 1 типа (СД1) ассоциирован с локусом HLA — human leukocyte antigen — класса II.

Выявлены как предрасполагающие, так и протективные аллели генов этого локуса (DRB1*, DQA1*, DQB1*)

и/или комбинации аллелей (DRB1 — DQ гаплотипы). 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. Одна из причин этого явле-

ния – 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 [2].

В европеоидных популяциях частоты высоко-предрасполагающих к СД1 гаплотипов *DRB1*0301-DQB1*0201* и *DRB1*0401-DQB1*0302* достигают 11% и 6,3% соответственно, тогда как в азиатских популяциях частоты этих гаплотипов не превышают 1%. Наиболее 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 превышают 1% [1, 3]. 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*) [4]. По мнению авторов [4], сцепление предрасполагающих *DRB1** аллелей с протективными *DQB1** аллелями и наоборот может быть одним из факторов, объясняющих низкую заболеваемость и распространенность СД1 в азиатских популяциях.

Таблица 1

Частоты расо-специфичных высокодиабетогенных *HLA* класса II гаплотипов у европеоидов, монголоидов и в бурятской популяции, (%) [1, 8]

Гаплотип		Монголоиды	Европеоиды	Буряты
<i>DRB1*</i>	<i>DQB1*</i>			
17(03)	0201	<1	11	7,4
0401	0302	<1	6,3	2,5
0405	0401	12	<1	4,9
0901	0303	4,5	<1	4,9

Монголоидные популяции Восточной Азии (Япония, Китай, Корея) характеризуются низкой заболеваемостью. В Японии на протяжении 1993–2001 гг. этот показатель изменялся незначительно и составил в среднем 2,37 на 100 тысяч населения в год [3]. Распространенность СД1 у представителей монголоидной расы тоже невысока и составляет 0,01–0,02% [1, 5]. Это в 10–30 раз меньше, чем в европеоидных этнических группах. К монголоидной лингвистической группе относится и бурятская популяция. Показано, что бурятская этническая группа, как и многие монголоидные популяции, отличается низкой распространенностью и заболеваемостью СД1 – 0,024% и 0,73 на 100 тысяч населения в год соответственно [6]. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в 1995 г., основывающиеся на определении пятилокусных гаплотипов *HLA* класса II и трехлокусных гаплотипов *HLA* класса I, обнаружили гаплотипы, характерные для монголоидов, европеоидов, америндов и только бурят. Было показано, что бурятская популяция относится к монголоидным группам Северо-Восточной

Таблица 2

Сравнение частот *HLA* класса II гаплотипов

Гаплотип			К 2n=122		СД1 2n=148		p	OR	95% CI	EF для OR>1 PF для OR<1
<i>DRB1*</i>	<i>DQA1*</i>	<i>DQB1*</i>	кол-во	%	кол-во	%				
01	0101	0501	2	1,6	9	6,1	*			
04	0301	0201	1	0,8	5	3,4	*			
04	0301	0301	12	9,8	11	7,4	*			
04	0301	0302	3	2,5	13	8,8	0,037	3,82	1,06–13,7	EF=0,06
04	0301	0401/2	6	4,9	10	6,8	*			
07	0201	0201	9	7,4	14	9,5	*			
08	0301	0302	1	0,8	9	6,1	0,02	7,83	0,978–62,7	EF=0,05
08	0401	0401/2	5	4,1	5	3,4	*			
09	0301	0303	5	4,1	8	5,4	*			
11	0501	0301	15	12,3	7	4,7	0,04	0,35	0,139–0,899	PF=0,07
12	0501	0301	5	4,1	6	4,1	*			
13	0102	0602-8	10	8,2	7	4,7	*			
13	0103	0602-8	4	3,3	4	2,7	*			
13	0501	0301	3	2,5	5	3,4	*			
15	0102	0602-8	12	9,8	4	2,7	0,018	0,25	0,08–0,81	PF=0,07
15	0103	0601	4	3,3	2	1,4	*			
17(03)	0501	0201	9	7,4	16	10,8	*			
другие	18	14,7	13	8,8						
Σ			122	100	148	100				

К – контрольная группа; СД1 – группа больных; n – число генотипов; OR (odds ratio) – соотношение шансов; 95% CI – доверительный интервал; p – статистическая достоверность; * – p>0,05; EF – этиологическая фракция; PF – превентивная фракция; Σ – сумма.

Азии [7]. Что касается распределения частот «классических» высокопредрасполагающих к СД1 расо-специфических гаплотипов, то можно сказать, что бурятская этническая группа занимает промежуточное положение между монголоидами и европеоидами (табл. 1) [1, 8].

Проведенное ранее исследование ассоциации генов локуса *HLA* класса II с СД1 в бурятской этнической группе выявило ряд аллелей, разница частот которых в двух группах достигает 16% [8]. Однако с поправкой на множественность сравнений (Бонферрони) статистическая значимость отличий сохраняется лишь для двух аллелей (*DQA1*0301* OR=2,2; $p_c=0,042$ и *DQB1*0302* OR=5,15; $p_c=0,03$). Было идентифицировано больше 30 различных *HLA DRB1*–DQA1*–DQB1** гаплотипов. В таблице 2 представлены лишь те гаплотипы, частота которых хотя бы в одной из групп больше 3%. Выявился ряд гаплотипов, разница частот которых в двух группах лежит в диапазоне 5,3–7,6% ($p<0,05$, но $p_c>0,05$). Два из них являются протективными во многих популяциях. Это *DRB1*11–DQA*0501–DQB1*0301* (OR=0,35; $p=0,04$) и *DRB1*15–DQA*0102–DQB1*0602–8* (OR=0,25; $p=0,018$). Гаплотип *DRB1*04–DQA*0301–DQB1*0302* (OR=3,82; $p=0,037$) относится к высокопредрасполагающим в европеоидных популяциях, а *DRB1*08–DQA*0301–DQB1*0302* (OR=7,8; $p=0,02$) известен как предрасполагающий к возникновению СД1 в детском возрасте в японской популяции [9]. С поправкой на множественность сравнений ни один из вышеперечисленных гаплотипов не является достоверно ассоциированным с СД1 в бурятской этнической группе. Можно говорить лишь о существенном, но не значимом увеличении/уменьшении частот гаплотипов в группе больных, что может быть связано, во-первых, с величиной выборки, во-вторых, с генетическими особенностями бурятской этнической группы.

Возможно, что в бурятской популяции локусы вне *HLA* оказывают большее влияние на чувствительность к СД1, и/или генотип локуса *HLA* (а не отдельные аллели и гаплотипы) имеет большее значение в модуляции чувствительности к СД1.

В ряде работ [10, 11] показано, что диабетогенность локуса *HLA* класса II определяется генотипом, и именно генотип авторы предлагают брать за основу при выявлении индивидуальной предрасположенности к СД1 и проведении первичной профилактики СД1 среди населения в целом.

Цель данной работы – поиск наиболее выраженных *HLA* класса II маркеров СД1 в популяции бурят, проживающих в Бурятской Республике и Усть-Ордынском Бурятском автономном округе, генотип-опосредованных маркеров СД1, анализ роли *транс*-кодируемых *HLA–DQ* гетеродимеров.

Материалы и методы

Методом случай-контроль исследовано 135 человек бурятской национальности (буряты в третьем поколении), проживающих в Республике Бурятия и Усть-Ордынском Бурятском автономном округе. Из них

74 имеют СД1 (диагноз поставлен или подтвержден в клиниках г. Улан-Удэ и г. Иркутска) и 61 являются практически здоровыми (без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним). Родственники из анализа исключались. Возраст больных колеблется от 1 года до 40 лет; возраст манифестации диабета – от 3 месяцев до 32 лет. Образцы крови предоставлены эндокринологами НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН г. Иркутска. 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]. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

Частоты аллелей определяли методом простого счета. 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 [13], в частности *DRB1**, *DQA1** и *DQB1** [14]. Полученные данные подтверждались сравнением с известными группами сцепления генов локуса *HLA* класса II. Частоты гаплотипов, соответствие распределения равновесию Харди-Вайнберга вычисляли с помощью программы Arlequin ver 3.01 [15].

Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR – odd's ratio) [16]. 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 (p) в распределении частот признака. 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 [17]. Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ StatSoft, Inc. (2001), STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании у 135 индивидуумов было выявлено 94 разных генотипа; 66 из них (70%) выявлены единожды. В группе здоровых генотип *DRB1*04–DQA1*0301–DQB1*0301/DRB1*11–DQA1*0501–DQB1*0301* встречается с максимальной частотой – 4,9%; частоты всех других генотипов не превышают 3,3%. В группе больных генотип *DRB1*04–DQA1*0301–DQB1*0302/DRB1*17(03)–DQA1*0501–DQB1*0201* встречается с максимальной частотой – 6,8%; частоты неуказанных в таблице генотипов не превышают 2,7%.

Известно, что во многих европеоидных популяциях индивидуумы, 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 *DQA1*03-DQB1*0302* и *DQA1*05-DQB1*0201*, что говорит о возможной роли транскплементации в чувствительности к СД1 [10]. При транскплементации *DQα* цепь, кодируемая *DQA1* одной хромосомы, и *DQβ* цепь, кодируемая *DQB1* другой хромосомы, формируют гибридные молекулы, экспрессируемые на поверхности клеток. Было продемонстрировано, что *транс*-кодируемые гетеродимеры *HLA* экспрессируются и узнаются Т клетками [18–20]. То есть наряду с *цис*-кодируемыми *DQA1*03-DQB1*0302* и *DQA1*05-DQB1*0201* гетеродимерами *DRB1*04-DQA1*03-DQB1*0302/DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02* гетерозиготные клетки могут экспрессировать и *транс*-кодируемые *DQA1*03-DQB1*02* и *DQA1*05-DQB1*0302* гетеродимеры [21]. И одно из возможных объяснений чрезвычайно высокого риска для гетерозигот *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201* состоит в том, что один или оба *транс*-кодируемых *DQαβ* димера являются более диабетогенными, чем оба *цис*-кодируемых *DQαβ* димера. Но, вероятнее всего, диабетогенность *HLA-DQ* локуса определяется совокупной диабетогенностью всех возможных *DQαβ* гетеродимеров, образующихся в клетке. И можно предположить, что генотип *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201* – один из немногих генотипов,

обеспечивающий образование в клетке четырех разных *DQαβ* гетеродимеров, каждый из которых является predisполагающим к развитию СД1.

В бурятской популяции генотипов, кодирующих те же четыре разных *DQαβ* гетеродимера, было выявлено в общей сложности 10, и все они оказались в группе больных. Пять из них – это *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201*, четыре – *DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201* и один – *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*13-DQA1*0501-DQB1*0201* ($OR \geq 9,53$; $EF = 0,12$; $p = 0,002$; но $p_c > 0,05$).

Любой из димеров вышеперечисленного ряда может образовываться в клетках и с другими генотипами, например, *DRB1*07-DQA1*02-DQB1*0201/DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303* или *DRB1*07-DQA1*02-DQB1*0201/DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301*. При анализе ассоциации каждого из указанных выше четырех видов *DQαβ* димеров с СД1 мы учитывали обе возможные их формы – как *цис*-, так и *транс*-кодируемые.

В бурятской популяции фенотип *DQA1*0301+DQB1*0302+* представлен лишь *цис*-кодируемыми аллелями и только в составе гаплотипов *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* (высокопредрасполагающий в европеоидных популяциях) и *DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302* (предрасполагающий в японской популяции). Разница частот фенотипа *DQA1*0301+DQB1*0302+* достигает 23%, но при введении поправки Бонферрони становится недостоверной ($p = 0,0008$; $p_c > 0,05$; $OR = 6$; $EF = 0,25$; табл. 3).

Гаплотип *DQA1*0501-DQB1*0201* является predisполагающим в европеоидных популяциях. Разница

Таблица 3

Сравнение частот *HLA* класса II фенотипов

Фенотип		Расположение аллелей на хромосомах	К n=61		СД 1 n=74		p	OR	95% CI	EF для OR>1 PF для OR<1
<i>DQA1</i> *	<i>DQB1</i> *		кол-во	%	кол-во	%				
0301+	0302+	цис-	4	6,6	22	29,7				
		транс-	0	0	0	0				
		цис- и транс-	4	6,6	22	29,7	0,0008	6,03	1,9-18,7	EF=0,25
0501+	0201+	цис-	8	13,1	16	21,6	*			
		транс-	2	3,3	3	4,1	*			
		цис- и транс-	10	16,4	19	25,7	*	1,76		
0501+	0302+	цис-	0	0	0	0				
		транс-	3	4,9	12	16,2	*			
		цис- и транс-	3	4,9	12	16,2	*	3,74		
0301+	0201+	цис-	1	1,6	5	6,8	*	4,35		
		транс-	2	3,3	18	24,3	0,0005	9,48	2,1-42,8	EF=0,22
		цис- и транс-	3	4,9	23	31,1	0,0001	8,72	2,5-30,8	EF=0,28
0301+	0201+ или/и 0302+	цис- и транс-	7	11,5	32	43,2	0,0001	5,9	2,4-14,6	EF=0,36
0301+	0201+ и 0302+	цис- и транс-	0	0	12	16,2	0,0005	11,8	1,5-93,6	EF=0,15

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

частот фенотипа $DQA1*0501+DQB1*0201+$ (как *цис*-, так и *транс*-кодируемого) статистически не достоверна ($OR=1,76$; $p>0,05$).

Аллели $DQA*05$ и $DQB1*0302$ в *цис*-положении не встречаются, но в работе [22] приводятся свидетельства высокой диабетогенности *транс*-кодируемого $DQA*05-DQB1*0302$ гетеродимера. В бурятской этнической группе разница частот *транс*-кодируемых $DQA1*0501-DQB1*0302$ аллелей в группе больных СД1 и здоровых достигает 11%, но статистически не значима ($p>0,05$, табл. 3). Надо отметить, что аллель $DQB1*0302$ в бурятской этнической группе представлен только в составе гаплотипов $DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302$ и $DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302$, т.е. все генотипы, кодирующие *транс*- $DQA1*0501-DQB1*0302$, кодируют и *цис*- $DQA1*0301-DQB1*0302$, который, как уже сказано выше, является высокопредрасполагающим. Таким образом реальная диабетогенность фенотипа $DQA1*0501+DQB1*0302+$ вуалируется наличием высокодиабетогенного гаплотипа $DQA1*0301-DQB1*0302$. Увеличение выборки, возможно, позволило бы получить статистически значимые результаты в отношении *транс*-кодируемых аллелей $DQA1*0501$ и $DQB1*0302$.

Ряд работ предоставляют прямые доказательства [23] и косвенные свидетельства [10, 24] ассоциации гетеродимеров $DQA1*03$ $DQB1*02$ с СД1 в различных популяциях. В *цис*-положении аллели $DQA*03$ и $DQB1*02$ встречаются крайне редко (0,3–1%), но на выборке из 4461 человек методом случай-контроль было показано, что этот гаплотип ассоциирован с СД1 ($OR=12,2$; $p_c=0,005$) [23]. В этой же работе была продемонстрирована роль *транс*-кодируемых гетеродимеров $DQA*03$ и $DQB1*02$ в чувствительности к СД1 среди белых европеоидов и северных африканцев (бельгийский регистр). Результаты, полученные в различных популяциях Европы и США (1421 ядерная семья), показали, что формирование $DQA*0301-DQB1*0201$ *транс*-гетеродимеров является важным фактором в ассоциации HLA с СД1 [10]. Было также замечено, что генотип $DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303$ является высокопредрасполагающим к СД1 в азиатских популяциях ($RR=10$, $p<0,01$) [24], 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) [25], а в финской популяции 23% больных СД1 являются такими гетерозиготами [26]. Всего в 135 генотипах бурятской популяции выявлено 26 $DQA1*0301+DQB1*0201+$ фенотипов. Генотипом $DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201$ представлены лишь пять из них. Это $\approx 7\%$ больных СД1. В контрольной группе таких генотипов не выявлено. В частности потому, что частота гаплотипа $DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302$ в бурятской этнической группе составляет лишь 1,6% (табл. 2).

Шесть $DQA1*0301+DQB1*0201+$ фенотипов являются *цис*-кодируемыми ($DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0201/X$ – один в группе контроля и пять в группе пациентов). 14 из 15 оставшихся $DQA1*0301+DQB1*0201+$ фенотипов – это гетерозиготы $DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201/DQA1*0301+$ и $DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301+$. Частота фенотипа $DQA1*0301+DQB1*0201+$ (включая как *цис*-, так и *транс*-кодируемые DQ гетеродимеры; табл. 3) в группе больных бурят достигает 31,1%, а в группе здоровых 4,9% ($OR=8,72$; $p_c=0,0094$; $EF=0,28$). Итак, в бурятской этнической группе

- которая лингвистически, географически и генетически относится к монголоидным группам Северо-Восточной Азии,
- которая, как и многие монголоидные популяции, отличается низкой распространенностью и заболеваемостью СД1,
- которая обладает уникальным HLA класса II профилем,
- которая по частотам высокодиабетогенных расо-специфичных HLA класса II гаплотипов занимает промежуточное положение между монголоидами и европеоидами,
- в которой ни один из этих гаплотипов не ассоциирован с СД1,

СД1 статистически достоверно ассоциирован с фенотипом $DQA1*0301+DQB1*0201+$. В 77% случаев этот фенотип представлен *транс*-кодируемыми аллелями. На популяционном уровне наиболее выраженным маркером заболевания является фенотип $DQA1*0301+DQB1*0302+$ или/и $*0201+$. В бурятской этнической группе он обнаружен у 43% больных против 11,5% в контрольной группе (табл. 3; $OR=5,9$; $p_c=0,0094$; $EF=0,36$).

Существенным преимуществом указанного маркера является возможность без проведения дополнительного молекулярно-генетического анализа стратифицировать группу риска и выявить более узкую группу лиц, среди которых не заболеют СД1 не больше 1,6% – это будут носители генотипа $DQA1*0301+/DQB1*0201, DQB1*0302$. В дальнейшем эти лица составят около 16% из числа всех заболевших (табл. 3; $OR=11,8$; $p_c=0,047$; $EF=0,15$).

Исследуя локусы с высокой степенью сцепления генов, сложно определить, является ли выявляемая ассоциация генетического маркера с заболеванием первичной (вследствие действительной модуляции маркером чувствительности к возникновению заболевания) или вторичной (вследствие тесного сцепления индифферентного маркера с другим генетическим признаком, действительно модулирующим чувствительность). Признаки, действительно модулирующие чувствительность к заболеванию, должны бы быть ассоциированы с заболеванием во всех расовых группах, невзирая на генетический фон. Ранее были опубликованы данные [27], свидетельствующие о существенной роли $DQA1*0301+DQB1*0302+/0201+$ фенотипа в предрасположенности к СД1 и в удмуртской популяции (европеоидная группа). Эта популяция тоже характеризуется низкой частотой «классических» предрасполагающих гаплотипов $DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302$

и *DRB1*17(03)-DQA1*0501-DQB1*0201* ($2 \pm 0,5\%$ и $3,9 \pm 0,3\%$ соответственно) [28]. Фенотип *DQA1*0301+DQB1*0302* + и/или **0201* + в удмуртской популяции был выявлен у 62% больных против 10% в контрольной группе ($OR=14$; $p_c=6 \times 10^{-5}$; $EF=0,58$).

Совпадение ассоциаций в разных расовых группах с *транс*-кодируемым признаком является допол-

нительным свидетельством того, что генетический маркер действительно модулирует чувствительность к возникновению заболевания и что DQ locus оказывает наиболее существенный эффект на риск возникновения СД1.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S, Fujisawa T, Ogihara T. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep;77 Suppl 1:S116–121. Epub 2007 Apr 23.
2. Meyer D, Single R, Mack S., Erlich H and Thomson G. Signatures of Demographic History and Natural Selection in the Human Major Histocompatibility Genetics. 2006 Aug;173(4):2121–2142. Epub 2006 May 15.
3. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia.* 2006 May;49(5):828–836. Epub 2006 Mar 28.
4. Park YS, She JX, Noble JA, Erlich HA, Eisenbarth GS. Transracial evidence for the influence of the homologous HLA DR–DQ haplotype on transmission of HLA DR4 haplotypes to diabetic children. *Tissue Antigens.* 2001 Mar;57(3):185–191.
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. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetologia.* 1993 Oct;36(10):883–892.
6. Бардымова ТП. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед наук. Москва; 2007.
7. Tokunaga K, Sidelsteva EW, Tanaka H, Uchikawa C, Nieda M, Sidelstev VV, Zhuravleva E, Imanishi T, Itoh K, Akaza T, et al. Distribution of HLA antigens and haplotypes in the Buryat population of Siberia. *Tissue Antigens.* 1995 Feb;45(2):98–102.
8. Дедов ИИ, Колесникова ЛИ, Иванова ОН, Бардымова ТП, Карлова НГ, Атаманова ТМ, Прокофьев СА. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской Республике. *Сахарный диабет.* 2006;(1):2–8.
9. Murao S, Makino H, Kaino Y, Konoue E, Ohashi J, Kida K, Fujii Y, Shimizu I, Kawasaki E, Fujiyama M, Kondo S, Tanaka K, Tarumi Y, Seto I, Kato K, Ohno K, Kusunoki Y, Ebisui O, Takada Y, Tanabe K, Takemoto K, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H. Differences in the Contribution of HLA-DR and –DQ Haplotypes to Susceptibility to Adult- and Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Japanese Patients. *Diabetes.* 2004 Oct;53(10):2684–2690.
10. Koeleman BP, Lie BA, Undlien DE, Dudbridge F, Thorsby E, de Vries RR, Cucca F, Roep BO, Giphart MJ, Todd JA. Genotype effects and epistasis in type 1 diabetes and HLA-DQ trans dimmer associations with disease. *Genes Immun.* 2004 Aug;5(5):381–388.
11. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, Bingley PJ. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):4037–4043.
12. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, Dupont B, Erlich HA, Mach B, Mayr WR, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Hum Immunol.* 1995 Jun;43(2):149–164.
13. Long JC, Williams RC, Urbanek M. An E-M algorithm and testing strategy for multiplelocus haplotypes. *Am J Hum Genet.* 1995 Mar;56(3):799–810.
14. Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, Helmuth RC, Fildes N, Bugawan TL, Erlich HA, Klitz W. Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. *J Immunol.* 1992 Jan 1;148(1):249–258.
15. Excoffier L, Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online.* 2007 Feb 23;1:47–50.
16. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet.* 1955 Jun;19(4):251–253.
17. Bengtsson BO, Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens.* 1981 Nov;18(5):356–363.
18. Kwok WW, Schwarz D, Nepom BS, Hock RA, Thurtle PS, Nepom GT. HLA-DQ molecules form alpha-beta heterodimers of mixed allotype. *J Immunol.* 1988 Nov 1;141(9):3123–3127.
19. Nepom BS, Schwarz D, Palmer JP, Nepom GT. Transcomplementation of HLA genes in IDDM. HLA-DQ alpha- and beta-chains produce hybrid molecules in DR3/4 heterozygotes. *Diabetes.* 1987 Jan;36(1):114–117.
20. Gjertsen HA, Lundin KE, Rønningen KS, Gaudernack G, Thorsby E. 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 Mar;30(3):226–232.
21. Kwok WW, Kovats S, Thurtle P, Nepom GT. HLA-DQ allelic polymorphisms constrain patterns of class II heterodimer formation. *J Immunol.* 1993 Mar 15;150(6):2263–2272.
22. 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 P; 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.
23. van Autreve JE, Weets I, Gulbis B, Vertongen F, Gorus FK, van der Auwera BJ; 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. *Hum Immunol.* 2004 Jul;65(7):729–736.
24. 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 Apr;114(4):407–409.
25. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of Type 1A Diabetes. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:69–89.
26. Hermann R, Turpeinen H, Laine AP, Veijola R, Knip M, Simell O, Sipilä I, Akerblom HK, Ilonen J. HLA DR-DQ encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland:

an analysis of 622 nuclear families. *Tissue Antigens*. 2003 Aug;62(2):162–169.

27. Иванова ОН, Прокофьев СА, Зверева ЯС, Коваленко ТВ, Блинов АВ, Петеркова ВА. Диабетогенные маркеры HLA класса II в удмуртской популяции: генотип-зависимость, роль DQ трансгетеродимеров. *Сахарный диабет*. 2009;(3):33–36.

28. Болдырева МН, Гуськова ИА, Богатова ОВ, Янкевич ТЭ, Хромова НА, Тегак ОВ, Ашраментова ЛА, Ищук МВ, Дубова НА, Ганичева ЛЛ, Поздеева ОС, Балановская ЕВ, Алексеев ЛП. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части. *Иммунология*. 2006;27(4):198–202.

Иванова Ольга Николаевна

к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: genetics1@yandex.ru

Прокофьев Сергей Александрович

к.б.н., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Бардымова Татьяна Прокопьевна

д.м.н, проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ДПО Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск