Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями HLA-DR и DQ-генов в двух русских популяциях – московской и вологодской

Т.Л. Кураева[1], М.Н. Кашенин[4], М.Н. Болдырева[2], Н.М. Цитлидзе[3], А.Н. Никитин[3], С.А. Прокофьев[1], Л.И. Зильберман[1], В.А. Петеркова[1], В.В. Носиков[3], И.И. Дедов[1]

[1]ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий; [2]Институт иммунологии МЗРФ; [3]ФГУП «ГосНИИгенетика»; [4]Областная больница г.Вологды

Цель исследования. *Изучить ассоциации полиморфных аллелей генов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и DQA1 с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) в русских популяциях – московской и вологодской (м.п. и в.п.) и их сравнительный анализ.*
Материалы и методы. *Определение аллелей генов HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 у 138 больных СД 1 и 242 человек случайной выборки местного населения (местные жители как минимум в 3 последних поколениях) Вологодской области, а также у 204 больных СД 1 и 300 человек случайной выборки г.Москвы и Московской области.*
Результаты. *В м.п. и в.п выделены одинаковые предрасполагающие аллели. Достоверно часто в группе больных СД 1 встречаются аллели DRB1*4 (ОР = 5,96 и 3,93 в м. п. и в. п. соответственно), DRB1*17 (ОР = 4,33 и 4,23), гена DQA1*0301 (ОР = 5,70 и 3,66) и гена DQB1*0201 (ОР = 2,06 и 1,77), DQB1*0302 (ОР = 7,10 и 3,95), DQB1*0304 (ОР = 8,94 и 19,98). При исследовании предохраняющих аллелей в м. п. и в. п. DRB1*7 (ОР = 0,37 и 0,18 в м. п. и в. п. соответственно), DRB1*11 (ОР = 0,12 и 0,21), DRB1*13 (ОР = 0,09 и 0,26), DRB1*15 (ОР = 0,23 и 0,04), аллели DQA1*0102 (ОР = 0,29 и 0,23), DQA1*0103 (ОР = 0,13 и 0,23), DQA1*0201 (ОР = 0,37 и 0,17) и аллели DQB1*0301 (ОР = 0,16 и 0,24), DQB1*0602/8 (ОР = 0,10 и 0,13).*
Заключение. *При наличии большинства «классических» для европейских популяций предрасполагающих и предохраняющих аллелей, выявлена «новая» ассоциация, не описанная в других популяциях – ассоциация аллеля DQB1*0304. Причем в обеих популяциях, особенно в вологодской, этот аллель оказался наиболее сильным предрасполагающим. Полученные данные свидетельствуют о различном вкладе предрасполагающих аллелей в развитие СД 1 в разных популяциях.*
Ключевые слова: *сахарный диабет 1 типа, аллель, ассоциация, вологодская популяция, московская популяция, относительный риск.*

Kuraeva T.L., Kashenin M.N., Boldyreva, Tsitlidze N.M., Nikitin A.N., Prokofiev S.A., Zil'berman L.I., Peterkova V.A.., Nosikov V.V., Dedov I.I.

Association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of HLA-DR and DQ genes in two Russian populations of Moscow and Vologda regions

Aim of the study. *To consider association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of HLA-DRB1 HLA-DQB1, and DQA1 genes in two Russian populations of Moscow (MP) and Vologda (VP) regions.*
Materials and methods. *Identification of alleles of HLA-DRB1 HLA-DQB1, and DQA1 genes in 138 patients with type 1 diabetes and a random sample of 242 subjects from the local population (residents in at least three successive generations) of the Vologda region, 204 patients and a random sample of 300 subjects from the city of Moscow and Moscow region.*
Results. *MP and VP exhibited identical predisposing alleles. The occurrence of DRB1*4 (RR=5.96 and 3.93 in MP and VP respectively), DRB1*17 (RR=4.33 and 4.23), DQA1*0301 (RR=5.70 and 3.66), DQB1*0201, (RR=2.06 and 1.77), DQB1* 0302 (RR=7.10 and 3.95), DQB1* 0304 (RR=8.94 and 19.98) alleles was significantly higher in DM1 patients. The following protective alleles were identified in MP and VP respectively: DRB1*7 (RR=0.37 and 0.18), DRB1*11 (RR=0.12 and 0.21), DRB1*13 (RR=0.09 and 0.26), DRB1*15 (RR=0.23 and 0.04), DQA1*0102 (RR=0.29 and 0.23), DQA1*0103 (RR=0.13 and 0.23), DQA1*0201 (RR=0.37 and 0.17), DQb1*0301 (RR=0.16 and 0.24), and DQB1*0602/8 (RR=0.10 and 0.13).*
Conclusion. *«New» associations unknown in other populations (e.g. DQB1*0304) were revealed, besides the majority of "classical" predisposing and protective alleles characteristic of European populations. DQB1*0304 proved the strongest predisposing allele in MP and especially in VP. These data suggest different contribution of predisposing alleles to the development of DM1 in individual populations.*
Key words: *type 1 diabetes mellitus, allele, association, Vologda population, Moscow population, relative risk.*

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является многофакторным, полигенным заболеванием, наибольший вклад в развитие которого вносит локус HLA класса II. Для него характерны значительные различия в частоте заболеваемости в разных популяциях. Известно, что на частоту заболевания оказывают влияние как генетические, так и средовые факторы. К средовым факторам относят географическое положение страны, климатические условия, благосостояние популяции, процессы урбанизации, миграции и др. [1, 2, 3]. Наибольшее число детей, больных СД1, насчитывается в Европейском регионе, ежегодное увеличение уровня заболеваемости в Европе в среднем составляет 3,2% [4]. Последние 10 лет отмечается существенный рост заболеваемости СД в странах Европы. По данным IDF, показатель заболеваемости составил в 2000 г. – 10,3 на 100 тыс., что почти в 2 раза выше этого показателя в 1990 г. – 6,4 на 100 тыс. Максимальная заболеваемость выявлена в Финляндии – 40,2, минимальная – в Северной Греции – 6,0 на 100 тыс. [1, 2, 5, 6] (рис. 1).

Но даже в пределах одной популяции выявляются различия в уровне заболеваемости, что обычно связывают с факторами внешней среды. Так, в Финляндии максимальная заболеваемость приходится на центральный район страны. При этом максимальная плотность населения – в зонах с низкой заболеваемостью СД1. Нарушается типичный для Европы широтный градиент, а также полученные во многих исследованиях данные о повышении уровня заболеваемости в урбанизированных регионах с их более высокой плотностью населения [7, 8]. Предполагается, что одной из причин региональных различий в заболеваемости СД1 в Финляндии может быть высокая концентрация нитритов, нитратов и некоторых других соединений в пище, поэтому планируется исследование «следовых элементов» в питьевой воде в регионах с высоким уровнем заболеваемости [9, 10]. Польша имеет стабильно низкий уровень заболеваемости, за исключением Северо-Восточного региона страны, где уровень заболеваемости в 2 раза выше, чем на остальной территории страны и имеет отчетливую тенденцию

к нарастанию [11, 12, 13, 14]. При этом заболеваемость нарастала среди сельского населения. Основную причину исследователи видят в выраженном улучшении экономического статуса в Северно-восточном регионе [15, 11].

Российская Федерация – крупнейшая по территории и численности населения страна, расположенная в восточной части Европы и северной части Азии. На ее территории живут более 100 национальностей и народов. Более 4/5 населения сосредоточено в Европейской части (включая Урал). Русские составляют более 4/5 населения. Показатели заболеваемости СД значительно колеблются в различных федеральных округах РФ. В Дальневосточном Федеральном Округе (ФО) зарегистрирована самая низкая заболеваемость СД1 у детей России (6,2 на 100 тыс. детского населения) при колебании от 1,08 до 11,8 на 100 тыс. В Северо-Западном ФО зарегистрирован наивысший по России средний показатель заболеваемости (12,34 на 100 тыс. детского населения) при колебании от 3,6 до 21,41 на 100 тыс. Максимальная заболеваемость 21,41 на 100 тыс. зарегистрирована в Вологодской области, она превышает уровень заболеваемости в московской популяции (15,35 на 100 тыс.), которая традиционно имела один из самых высоких уровней заболеваемости в РФ, как наиболее урбанизированный регион в стране [2].

При этом плотность населения в Московском регионе существенно выше плотности в Вологодской области. Вологодская область также характеризуется более спокойным размеренным темпом жизни, чем столичный регион. Из всех представленных различий в условиях проживания в пределах одной популяции можно было ожидать более высокий уровень заболеваемости в Московском регионе. Обратная закономерность побудила нас к поиску различий ассоциаций СД1 с полиморфными маркерами HLA-области для выяснения возможных генетических различий, влияющих на полученные различия в уровне заболеваемости.

Целью работы явилось изучение ассоциации полиморфных аллелей генов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и DQA1 с СД1 в русских популяциях московской и вологодской (м.п. и в.п.) и их сравнительный анализ. Наш интерес к этим двум популяциям связан также с тем, что для Вологодской области характерна достаточно низкая миграция населения, и большинство ее жителей – коренное население. Москва – огромный урбанизированный мегаполис, для которого характерна высокая степень миграции. Заболеваемость в Москве (15,35 на 100 тыс.) выше, чем по России в целом (12,34 на 100 тыс.), однако ниже, несмотря на высокую степень урбанизации, чем в Вологодской области (21,41 на 100 тыс.) [2]. Сравнительный анализ диабетогенных аллелей локуса HLA и позволит оценить их роль в полученных различиях уровня заболеваемости в данных районах. Хотя при этом нельзя недооценивать влияние внешнесредовых факторов развития сахарного диабета.

Материалы и методы

Определение аллелей генов HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 у 138 больных СД1 и 242 человек случайной выборки местного населения (местные жители как минимум в 3 последних поколениях) Вологодской области, а также у 204 больных СД1 и 300 человек случайной выборки г. Москвы и Московской области.

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

ДНК амплифицировали методом полимеразной цепной реакции на термоциклах РНС-2 («Techne», Великобритания) и Терцик (Россия). На начальной стадии ПЦР ДНК денатурировали при 94°С в течение 3 мин., на конечной – проводили синтез второй цепи при 72°С – 7 мин. В промежутке между данными стадиями осуществляли 25–35 циклов ПЦР, анализируемых по трехступенчатой программе, включающей денатурацию ДНК (94°С/30 сек. – 1 мин.), отжиг праймеров (30–60 сек.) и синтез второй цепи (72°С/30–60 сек.). Температура отжига праймеров и продолжительность отдельных стадий циклов зависела от амплифицируемого локуса.

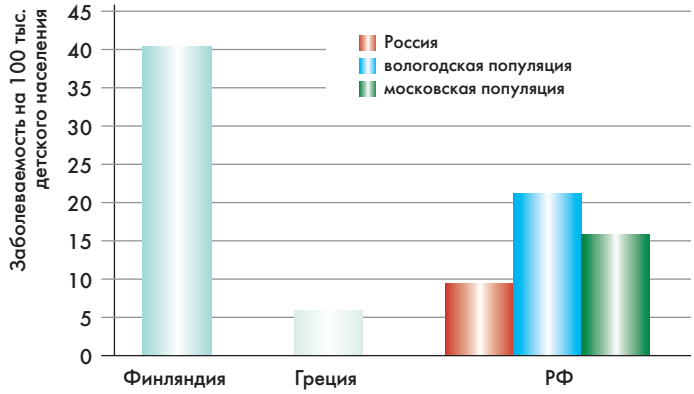


Рис. 1. Уровень заболеваемости в различных регионах

Фрагменты ДНК после амплификации или расщепления рестриктазами разделяли в агарозных гелях. Электрофоретическое разделение в 1,5%-ных и 2%-ных агарозных гелях проводили в горизонтальной камере. По окончании электофореза 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 $p < 0,05$.

Показатель относительного риска (ОР) рассчитывался 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, соответственно с наличием и отсутствием данного аллеля среди здоровых лиц, поправка «0,5» в этой формуле используется в случае малых выборок. Статистическую достоверность отличия от 1 определяли по методу χ^2, в случае малых объемов групп по точному двустороннему критерию Фишера для четырехпольных таблиц. Расчеты выполняли с помощью компьютерной программы «Биостатистика».

Показатель относительного риска, отражает, во сколько раз выше вероятность заболевания у человека, имеющего конкретный аллель в генотипе, по сравнению с человеком, у которого нет этого аллеля. Значимыми положительными ассоциациями являются такие, ОР которых равен или выше 2,0, при значениях ОР ниже 1,0 ассоциированные аллели рассматриваются как предохраняющие.

Результаты исследования

Распределение полиморфных аллелей генов DRB1, HLA-DQB1 и DQA1 в московской и вологодской популяциях, среди больных СД1 и контрольной группой представлены в табл. 1–2. В московской и вологодской популяциях выделены одинаковые предрасполагающие аллели. Достоверно чаще в группе больных СД1 встречаются аллели DRB1*4 (ОР = 5,96 и 3,93 в м. п. и в. п. соответственно), DRB1*17 (ОР = 4,33 и 4,23), гена DQA1*0301 (ОР = 5,70 и 3,66) и гена DQB1*0201 (ОР = 2,06 и 1,77), DQB1*0302 (ОР = 7,10 и 3,95), DQB1*0304 (ОР = 8,94 и 19,98) (рис. 2).

Исследование позволило выявить следующие предохраняющие аллели в м. п. и в. п.: DRB1*7 (ОР = 0,37 и 0,18 в м. п. и в. п. соответственно), DRB1*11 (ОР = 0,12 и 0,21), DRB1*13 (ОР = 0,09 и 0,26), DRB1*15 (ОР = 0,23 и 0,04), аллели

Таблица 1

Частота аллелей гена HLA в вологодской популяции в группах контроля и больных СД1 и относительный риск развития СД1

Аллель	Вологодская популяция			
	Частота в группе больных СД1 n=158	Частота в контрольной группе n=242	OP	p
DRB1*				
DRB1*01	0,116	0,128	0,89	
DRB1* 04	0,391	0,140	3,93	6,13462E-08
DRB1* 07	0,029	0,145	0,18	0,000176144
DRB1* 08	0,058	0,054	1,08	
DRB1* 09	0,043	0,025	1,79	
DRB1*10	0,000	0,004	0,58	
DRB1*11	0,022	0,095	0,21	0,005546122
DRB1*12	0,007	0,012	0,58	
DRB1*13	0,043	0,149	0,26	0,001161807
DRB1*14	0,000	0,012	0,25	
DRB1*15	0,007	0,145	0,04	1,57764E-06
DRB1*16	0,029	0,017	1,78	
DRB1*17	0,254	0,074	4,23	2,40131E-06
DQA1*				
DQA1*0101	0,116	0,140	0,80	
DQA1*0102	0,051	0,186	0,23	0,000152647
DQA1*0103	0,022	0,087	0,23	0,014292212
DQA1*0201	0,029	0,149	0,17	0,000179828
DQA1*0301	0,435	0,174	3,66	7,48504E-08
DQA1*0401	0,058	0,050	1,18	
DQA1*0501	0,290	0,211	1,53	
DQA1*0601	0,000	0,004	0,58	
DQB1*				
DQB1*0201	0,283	0,182	1,77	
DQB1*0301	0,043	0,157	0,24	0,00070695
DQB1*0302	0,341	0,116	3,95	2,30499E-07
DQB1*0303	0,051	0,070	0,71	
DQB1*0304	0,036	0,000	19,98	0,006027446
DQB1*0305	0,000	0,008	0,35	
DQB1*0501	0,116	0,128	0,89	
DQB1*0503	0,000	0,012	0,25	
DQB1*0401/2	0,058	0,050	1,18	
DQB1*0502/4	0,029	0,017	1,78	
DQB1*0602-8	0,043	0,256	0,13	2,67414E-08
DQB1*0601	0,000	0,004	0,58	

0602-8 – протективные аллели;
0302 – предрасполагающие аллели.

Таблица 2

Частота аллелей гена HLA в московской популяции в группах контроля и больных СД1 и относительный риск развития СД1

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

0602-8 – протективные аллели;
0302 – предрасполагающие аллели.

DQA1*0102 (OP = 0,29 и 0,23), DQA1*0103 (OP = 0,13 и 0,23), DQA1*0201 (OP = 0,37 и 0,17) и аллели DQB1*0301 (OP = 0,16 и 0,24), DQB1*0602/8 (OP = 0,10 и 0,13) (рис. 3).

Обсуждение

Хорошо известно, что предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа передается по наследству. Об этом свидетельствует семейная концентрация заболевания. Наиболее важные гены, определяющие риск развития СД1, находятся в области комплекса генов HLA и составляют почти половину общей генетической компоненты [16], ассоциированной с риском заболевания. Остальные факторы генетической предрасположенности представлены большим количеством локусов, каждый из которых обладает малым эффектом, но возможная кумуляция предрасполагающих генетических маркеров обладает потенцирующим генетическим эффектом. Многочисленные молекулярно-генетические исследования СД1 в разных популяциях свидетельствуют о значительных этнических различиях в ассоциации СД с полиморфными аллелями и генотипами в HLA-локусе.

В Финляндии, имеющей максимальную заболеваемость и территориальную близость с Вологодской областью, более 60% детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, положительно типированы на один из двух генотипов: DQB1*02/DQB1*0302 или DQB1*0302/x (x≠*02, *0301, *0602 или *0603), а также один из этих генотипов выявляли при общем типировании населения [10]. В то время как в Греции, характеризующейся низкой заболеваемостью СД1, из-за низкой частоты встречаемости DQB1*0302, эти два генотипа в этой стране положительно определяются только у 36% больных детей. В Финляндии наблюдается намного большая гомогенность населения, в большинстве случаев DQB1*02 ассоциирована либо с DQA1*05 и с DQB1*0302, либо с DRB1*0401, либо с DRB1*0404, тогда как «защищающая» аллель DRB1*0403 редко встречается у основного населения. Преимущество данного добавочного типирования у финской популяции с точки зрения чувствительности и специфичности незначительно [5,17].

Молекулярно-генетические исследования в различных этнических группах России проводятся уже на протяжении многих лет. В 1998 г. при обследовании были выбраны 3 этни-

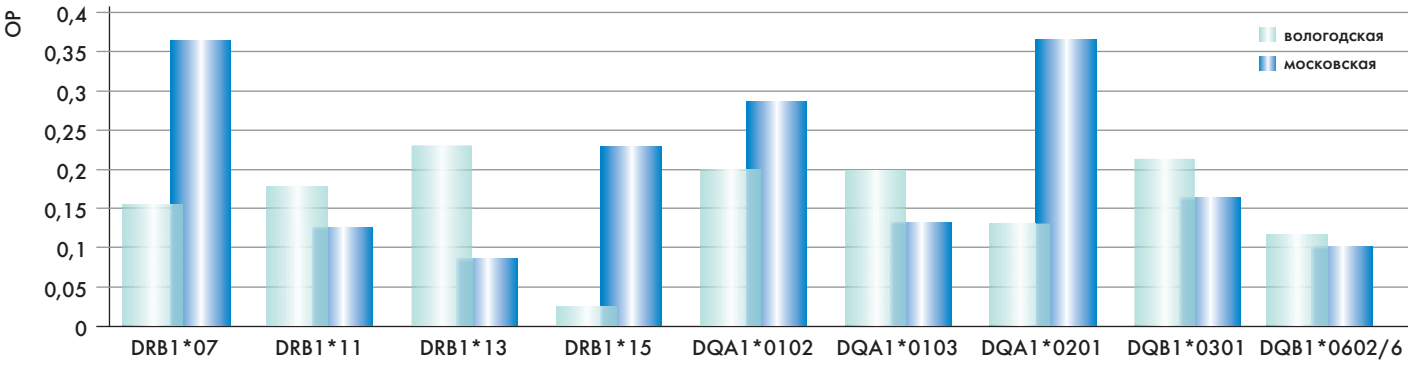


Рис. 2. Предохраняющие аллели

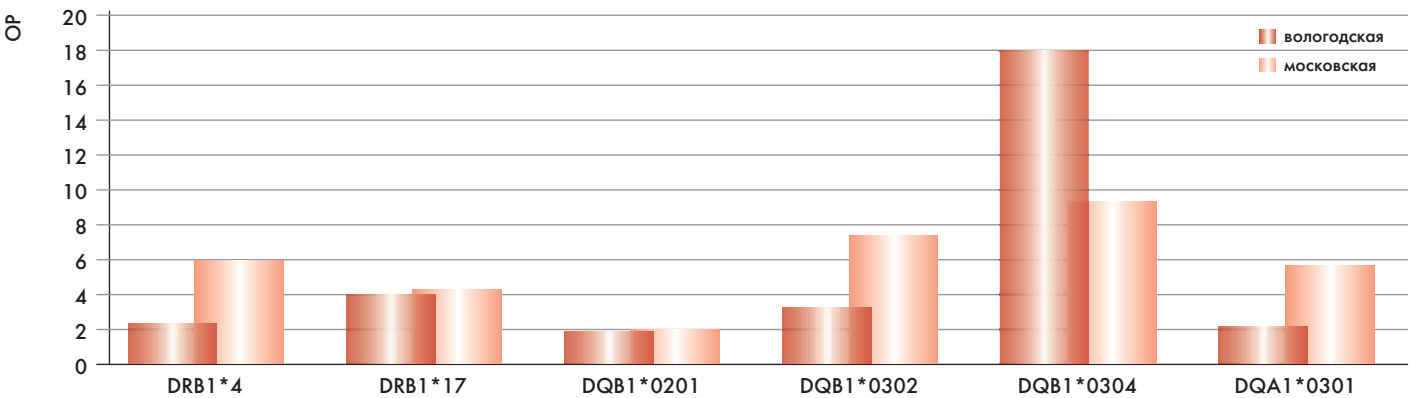


Рис. 3. Предрасполагающие аллели

ческие группы: русские, буряты и узбеки. Русские и буряты относятся к двум основным расам, характерным для населения России, – соответственно к европеоидной и монголоидной. Узбекская этническая группа сформировалась около тысячи лет назад как монголоидная популяция с привнесением европеоидного генотипа. Кроме того, заболеваемость СД1 в этих трех этнических группах имеет значительные особенности. Заболеваемость СД1 среди русских довольно высока и практически не отличается от таковой среди большинства других европейских народов, в то время как заболеваемость СД1 среди бурят, как и заболеваемость среди большинства других изученных групп монголоидов, достаточно низка (у бурят она в 10 раз ниже, чем у русских). Заболеваемость СД1 среди узбеков так же высока, как и у европеоидов. При анализе ассоциаций между СД1 и HLA DRB1 обнаружено, что если у русских выраженные ассоциации с полиморфными аллелями генов HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*17(03) характерны для их расы в целом, то у бурят и особенно у узбеков установлена ассоциация с HLA-DRB1*17 (03), ранее считавшаяся характерной для монголоидов. Также, были обнаружены «новые» положительные ассоциации у бурят, ранее не описанные ни в монголоидной, ни в европеоидной популяциях. Это ассоциации с аллелями HLA-DRB1*0401/2 (OP=2,57), и HLA-DQA1*0201/2 (OP=2,42). В то же время отсутствуют ассоциации с аллелями HLA-DQA1*0501 и HLA-DRB1*0201/2. Значительно реже, чем в остальных монголоидных группах, отмечается ассоциация СД1 у бурят с аллелями DQA1*0301 и DQB1*0302. Оказалось, что в отличие от других ранее обследованных монголоидных групп, у бурят среди предохраняющих аллелей находятся HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*0301. У узбеков, в отличии от бурят, в отношении аллелей HLA-DQ локуса, имеющих ассоциации с СД1 (как положительные, так и отрицательные), установлено, что все они относятся к «классическим». Однако и в этом случае «нестандартным» является то, что оба аллеля, с которыми выявлены выраженные ассоциации у узбеков, а именно HLA-DQA1*0501 и HLA-DQB1*0201, являются маркерами СД1 только в европеоидных, но не в монголоидных популяциях. Анализ предохраняющих аллелей показал, что они не отличаются друг от друга и от классических, установленных для СД1 [18].

При наличии большинства «классических» для европейских популяций предрасполагающих и предохраняющих аллелей, выявлены «новые» ассоциации, не описанные в других популяциях – DQB1*0304. Причем в обеих популяциях этот аллель оказался наиболее сильным предрасполагающим аллелем, особенно в вологодской популяции. Его OP в в.п. (19,98) оказался одним из наиболее высоких из представленных показателей при изучении ассоциаций СД с различными аллелями HLA в разных популяциях. При этом в московской популяции, хотя ассоциация с этим аллелем также достаточно выраженная, показатель OP (8,94) более чем в 2 раза ниже, чем в вологодской популяции, выявленная нами «новая» сильная ассоциация с СД1 аллеля HLA-DQB1*0304 требует дальнейшего изучения в других популяциях Российской Федерации с разным уровнем заболеваемости для оценки популяционной специфичности этого аллеля.

При сравнении двух популяций в группе с СД1 по частоте встречаемости полиморфных аллелей генов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и DQA1 в группе СД1, достоверных различий выявлено не было. В контрольной группе Московской области достоверно чаще встречаются аллели DQB1*502/4, DRB1*16. В Вологодской области достоверно чаще встречается аллель DQA1*0501. Данные аллели являются нейтральными и вряд ли эти различия определяют разный уровень заболеваемости в этих двух популяциях. Других, достоверных различий в частоте встречаемости полиморфных аллелей между двумя популяциями обнаружено не было.

Таким образом, мы не выявили каких-либо принципиальных различий в ассоциации СД1 с полиморфными аллелями HLA-DR и DQ-генов, а также в частоте встречаемости их в контрольной группах, которые могли бы объяснить более высокий уровень заболеваемости СД1 в вологодской популяции по сравнению с высокоурбанизированной московской. Эти данные в какой-то степени перекликаются с финскими о более высоком уровне заболеваемости СД1 на малонаселенных территориях, а также с многочисленными данными о преобладании, наблюдающемся в последние годы, заболеваемости СД1 в сельских местностях по сравнению с городским населением. Для ответа на вопрос о причинах появившихся новых тенденций необходимо проведение научных исследований, направленных на анализ возможных факторов внешней среды, определяющих данные тенденции, которые становятся закономерностью. С другой стороны, нельзя исключить, что более высокий уровень заболеваемости СД1 в вологодской популяции определяется различным вкладом других, отличных от HLA, генетических локусов, исследование которых могло бы прояснить этот вопрос.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о различном вкладе предрасполагающих аллелей в развитие СД1 в разных популяциях. Выявленная нами «новая» сильная ассоциация с СД1 аллеля HLA-DQB1*0304 в русской популяции требует дальнейшего изучения в других популяциях Российской Федерации с разным уровнем заболеваемости для оценки популяционной специфичности этого аллеля. Вместе с тем можно отметить, что высоко предрасполагающие к СД1 аллели характеризуются выраженным различием относительного риска в двух исследованных группах русского населения.

Несмотря на полученные различия в «силе» предрасполагающих аллелей, две исследуемые русские популяции оказались достаточно близкими, из чего можно сделать вывод, что м. п. русских, несмотря на выраженные миграционные процессы, является достаточно однородной и может быть базовой для сравнения с другими этносами РФ. Полученные данные могут быть использованы при медико-генетическом консультировании для оценки риска развития СД1 в различных популяциях.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В.// Руководство для врачей «Сахарный диабет» 77–81.
2. 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 – 2004, 3, 2–6.
3. Green A., Gale E.A.M.L. Patterson C.C. for the EURODIAB ACE study. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study // Lancet.–1992.–Vol.339.–P.905–909.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Емельянов А.О.//Сахарный диабет 2003,1,2–6.
5. Nejentsev S., Sjoroos M., Soukka T., Knip M., Simell O., Lovgren T., Ilonen J. 1999. Population based genetic screening for type 1 diabetes risk in Finland: selective genotyping of the markers in the HLA-DQB1, -DQA, and -DRB1 loci. // Diabet Med 16:985–992.
6. Veigola K., Reijonen H., Vahasalo P., Sabbah E., Kulmala P., Ilonen J., Akerblom H.K., Knip M. // 1996. HLA-DQB1-defined genetic susceplibitity, beta ceii autoimmunity, and metabolic characteristucs in familial and nonfamilial insulin-dependit diabetes mellitus. J. clin invest 98:2489–2495.
7. Karvonen M., Russanen J., Sundberg M. et al (1997)// Ann Med 29:297–304.
8. Rytkonen M., Ranta j., tuomilehto J. et al (2001)// Diabetologia 44 [Suppl 3]: B37–44
9. Cherubibi V., Carle E., Gesuita R et al (1999)// Diabetologia 42:789–792
10. Komulainen J., Kuimala P., Savota K., Lounamaa R., Ilonen J., Reijonen H., Knip M., Akerblom N.K. 1999. Clinical, autoimmune and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes childhood Diabetes in Finland (DiMe) study // Group Diabetes Care 22:1950–1955.
11. Kolb H., Elliot RB (1994)// Diabetologia 37:729.
12. Grzywa MA., Sobel AK (1995)// Diabetes Care 18:542–44.
13. Rewers M., laporte R., Walsak m., et al (1987)// Diabetes 36:106–113/.
14. Szubinski Z., Czyzyk A, Wasik R. et sl (1993)// Diab Nutr metab 6:339–41
15. Kretovski A., Kowalska L., Peczynska J. et al (2001)// Diabetologia 44 [Suppl 3]: B48–B50
16. Vyse T.J., Tood J.A. 1996. // Genetik analysis of autoimmune disease. Cell 85:311–318.
17. Zavattari P., Lampis R., Motzo C., Loddo M., Mulargia A., Whalen M., Maioli M., Angius E., Todd J.A., Cucca F. 2001. Conditional linkage disequilibrium analysis of a complex disease super locus, IDDM1 in the HLA region, reveals the presence of independent modifying gene effects influencing the type 1 diabetes risk encoded by the major HLADQB1,-DRB1 disease loci. // Hum Mol Genet 10:881–889.
18. 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, 19–21.

Кураева Т.Л. д.м.н., профессор, заведущая отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Кашенин М.Н. главный эндокринолог Вологодской области, заведующий отделением Областной больницы г. Вологды
Болдырева М.Н. д.б.н., ведущий научный сотрудник Института иммунологии МЗРФ
Цитлидзе Н.М. к.м.н., научный сотрудник ФГУП «ГосНИИгенетика»
Никитин А.Н. к.б.н. научный сотрудник ФГУП «ГосНИИгенетика»
Прокофьев С.А. к.б.н., заведущий лабораторией иммунологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Зильберман Л.И. к.м.н., старший научный сотрудник отделения сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
E-mail: zilberman@yandex.ru
Петеркова В.А. д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Носиков В.В. д.б.н.,профессор, заведующий лабораторией молекулярной биологии и дактилоскопии ФГУП «ГосНИИ генетика»
Дедов И.И. академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий