

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(28)

2022 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,97.
Зак. 254.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.А. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 2(28)

2022

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- Ж.М. Козич**
Прогностическое значение цитогенетических и молекулярно-генетических изменений при множественной миеломе 6
- А.О. Паращенко, М.А. Корнеева, И.А. Семеник, С.Н. Рябцева**
Микроглия головного мозга: структурно-функциональная характеристика клеток (обзор литературы) 12

Медико-биологические проблемы

- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, Е.К. Нилова, В.С. Аверин**
Дозы облучения населения Республики Беларусь в результате внешних воздействий на АЭС сопредельных государств 20
- С.А. Баранов, В.В. Шевляков, С.И. Сычик, В.А. Филонюк, Г.И. Эрм, Е.В. Чернышова, А.В. Буйницкая**
Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока 27
- Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, Е.А. Дрозд, А.М. Бuzдалкина, Г.Н. Еvtushkova**
Дозы облучения населения Гомельской области от медицинской рентгенодиагностики до и в начале пандемии COVID-19 35
- И.Н. Коляда, А.М. Островский**
Анализ рождаемости населения Гомельской области за 2009-2019 гг. 41

Клиническая медицина

- В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.В. Гут, Е.Н. Гаврилюк**
Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной инфекции 47

Reviews and problem articles

- Zh. M. Kozich**
Prognostic significance of cytogenetic and molecular genetic rearrangements in multiple myeloma
- A.O. Parashchenko, M.A. Korneeva, I.A. Si-amionik, S.N. Ryabtseva**
Microglia of the brain: structural and functional characteristics of cells (literature review)

Medical-biological problems

- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, E.K. Nilova, V.S. Averin**
Radiation doses of belarussian population as a result of hostilities at nuclear power plants of neighboring states
- S.A. Baranov, V.V. Shevlyakov, S.I. Sychyk, V.A. Filanyuk, G.I. Erm, E.V. Chernyshova, A.V. Buinitskaya**
Criteria for hygienic standarding in the air of the working area of aerosols of dry products containing whey proteins of cow's milk
- N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, E.A. Drozd, A.M. Buzdalkina, G.N. Evtushkova**
Effective exposure dose to the population of the Gomel region from medical X-ray diagnosis before and in the beginning of the COVID-19 pandemic
- I.N. Koliada, A.M. Ostrovsky**
Analysis of the birth rate population of the Gomel region for 2009-2019

Clinical medicine

- V.I. Bronskiy, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.V. Gut, E.N. Gavrilyuk**
Socio-psychological characteristics of antivaxxers during the period of a new coronavirus infection

| | | | |
|---|----|--|--|
| А.В. Величко, А.А. Чулков, Ю.И. Ярец, И.Г. Савастеева, В.М. Мицура Метод прогнозирования развития субклинического синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами надпочечников | 53 | A.V. Velichko, A.A. Chulkov, Yu.I. Yarets, I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura Method for predicting the development of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas | |
| Н.И. Гребень, Е.Л. Малец, С.Н. Рябцева, А.А. Порадовский, Е.Ю. Сташкевич, И.А. Семёник Ультраструктурные особенности стремечка у пациентов с отосклерозом | 60 | N. Greben, A. Malets, S. Ryabceva, A. Poradovsky, H. Stashkevich, I. Siamionik Ultrastructural features of the stapes in patients with otosclerosis | |
| А.В. Жарикова, М.А. Шафранская, Н.В. Лысенкова, Л.С. Старостенко Социо-психологические особенности восприятия проблемы табакокурения | 66 | A.V. Zharikova, M.A. Shafranskaya, N.V. Lysenkova, L.S. Starostenko Socio-psychological features of perception of problems of smoking | |
| С.Л. Зыблев, С.В. Зыблева, Т.С. Петренко, Б.О. Кабешев Оценка окислительного стресса при определении вероятности развития ранней дисфункции почечного трансплантата | 72 | S.L. Zyblev, S.V. Zybleva, T.S. Petrenko, B.O. Kabeshev Assessment of oxidative stress in determining the probability of developing early renal allograft dysfunction | |
| Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт Результаты ультрасонографии паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек | 78 | N.V. Karlovich, T.V. Mokhort Results of ultrasonography of the parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease | |
| О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, И.В. Вейлкин, О.А. Давыдова Эпидемиологические аспекты и результаты цитологического скрининга рака шейки матки | 87 | O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, I.V. Veyalkin, O.A. Davydava Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer | |
| Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, А.С. Старовойтова, А.Н. Купчинская, И.Е. Гурьянова, С.М. Мезян, М.В. Белевцев Диагностика нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных с использованием маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов | 93 | E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M.V. Stegantseva, A.S. Starovoitova, A.N. Kupchinskaya, I.E. Guryanova, S.M. Mezyan, M.V. Belevtsev Diagnosis of immune mechanism disorders in preterm infants using markers of T- and B-cell neogenesis (TREC and KREC) and subpopulations of T- and B-lymphocytes | |
| Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич Связывание и удаление из плазмы крови ИЛ-6 с помощью синтетического олигопептида | 99 | T.V. Ryabtseva, A.D. Taganovich, D.A. Makarevich The using of synthetic oligopeptide for binding and removal of IL-6 from blood plasma | |

А.Е. Силин, А.А. Силина, Я.Л. Навменова
Особенности частот аллелей, генотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа

105

Д.А. Чечетин, А.В. Макарьчик
Динамика изменений силовой выносливости мышц туловища у детей в процессе коррекции нарушений костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба

114

Обмен опытом

К.А. Веренич, В.Ф. Миненко
Современные подходы к оценке доз облучения пациентов при проведении диагностических рентгенологических исследований

122

A.E. Silin, A.A. Silina, Ya.L. Navmenova
Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus

D.A. Chechetin, A.V. Makarchyk
Dynamics of changes in the strength endurance of the trunk muscles of children during the correction of disorders of musculoskeletal relationship of vertebral column

Experience exchange

K. A. Viarenich, V. F. Minenko
Modern approaches to estimation of radiation doses to patients during diagnostic radiographic examinations

ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ, ГЕНОТИПОВ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ГАПЛОТИПОВ ПО ГЕНАМ HLA-DRB1, HLA-DQA1 И HLA-DQB1 В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В результате проведенного исследования наиболее значимые различия по частоте встречаемости между группой пациентов с СД1 и группой сравнения были выявлены для аллелей DRB1*03, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302, что дает основание считать их носительство фактором риска развития СД1. Кроме этого выявлены аллели, которые значимо чаще выявлялись в группе сравнения – DRB1*07, DRB1*13, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0201, DQB1*0602-8, что может указывать на их «протективный» характер.

Наиболее специфическими для СД1 в нашем исследовании были генотипы DRB1*03/*04, DRB1*04/*04, DQA1*0301/*0301, DQA1*0301/*0501, DQB1*02/*0302. Частоты генотипов с участием «протективных» аллелей оказались менее специфичными для группы сравнения, чем индивидуальные частоты этих аллелей.

В группе пациентов с СД1 аллель DRB1*03 встречался только в составе гаплотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*02. Аллель DRB1*04 в большинстве случаев СД1 выявлен в составе гаплотипа DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302. Реже выявлялся гаплотип DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0304. Преобладающие у пациентов с СД1 гаплотипы в группе сравнения характеризовались низкими частотами встречаемости.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, аллели, генотипы, гаплотипы

Введение

В ряду факторов, влияющих на развитие сахарного диабета 1 типа (СД1), наиболее значимым признается генетический фактор [1]. Ведущая роль при этом принадлежит генам, формирующим главный комплекс гистосовместимости человека (HLA) [2, 3, 4]. Наиболее тесная связь отдельных генотипов с риском развития СД1 выявлена для генов HLA II класса – DRB1, DQA1 и DQB1 [5]. В ряде работ описывается региональный характер тех или иных аллельных групп, определяющих высокий риск развития СД1 [6, 7]. Выявлены также «протективные» аллели, распространение которых зависит от региона либо этнического состава популяции [2]. Для использования тестирования генов HLA II класса с целью оценки риска развития СД1 и дифференциальной диагностики в сложных случаях

СД1 и сахарного диабета 2 типа (СД2) необходимы исследования, направленные на изучение региональных особенностей распространенности аллельных групп DRB1, DQA1 и DQB1 у пациентов с СД1. Следует учитывать, что при оценке генетического риска развития СД1 врач-генетик использует генетическую информацию на уровне генотипа конкретного пациента. Именно генотип, включающий два аллеля, является предметом анализа в процессе генетического консультирования. В связи с этим определение характерных для СД1 генотипов является одним из ключевых моментов в разработке адекватных методов оценки риска развития СД1.

В то же время для более полного понимания совместной вовлеченности DRB1, DQA1 и DQB1 в развитие СД1 необходим анализ на уровне гаплотипов. Гаплотип,

как наследуемое совместно устойчивое сочетание аллелей различных локусов на одной хромосоме, в ряде случаев имеет диагностическое значение. Так, например, одним из критериев для диагностики целиакии является выявление у пациента таких гаплотипов локусов HLA-DQA1 и HLA-DQB1, как *0501-*02, обозначающееся аббревиатурой DQ2.5, а также *0301-*0302 – DQ8 [8]. Эти гаплотипы также представляют собой диагностические маркеры и для других аутоиммунных заболеваний [9, 10].

Цель данного исследования – Выявить особенности генетической структуры группы пациентов с сахарным диабетом 1 типа на уровне частот аллелей, генотипов и гаплотипов по локусам DRB1, DQA1 и DQB1.

Материал и методы исследования

Основная группа исследования сформирована из 46 пациентов с установленным диагнозом «Сахарный диабет 1 типа» (СД1), проходивших обследование и лечение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Средний возраст на момент исследования в основной группе, состоящей из 25 мужчин и 21 женщины, составил 28 лет. Средний возраст дебюта заболевания равнялся 18 годам. Группа сравнения (ГС) сформирована из 204 человек, проходивших обследование в период 2017-2019 гг., включала 102 мужчин и 102 женщин. Средний возраст в данной группе – 38 лет. Основанием для включения исследуемых в группу сравнения являлось отсутствие диагноза СД1 на момент обследования.

Молекулярно-генетический анализ локуса HLA-DRB1 в основной группе исследования осуществлялся методом SSP-PCR тест-системами производства Olerup SSP (низкое разрешение). Локусы HLA-DQA1 и HLA-DQB1, а также локус HLA-DRB1 в ГС анализировались с использованием тест-систем производства «ДНК-технология» (РФ) посредством Real-Time PCR. Материалом для выделения ДНК служила цельная венозная кровь. Образцы ДНК выделяли с использованием набора

«ДНК-Сорб В» (Амплисенс, РФ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных подходов при проведении популяционно-генетических исследований. Сопоставлялись частоты аллельных вариантов полиморфных генов у больных с СД1 и в группе сравнения. Различия между группами по частоте аллелей определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследований

Анализ аллельных частот. Проведенный молекулярно-генетический анализ трех локусов HLA II класса в ГС выявил всё разнообразие на уровне групп аллелей, известное в настоящее время для этих генов. Так, в локусе HLA-DRB1 в пределах группы сравнения были обнаружены 13 известных на сегодняшний день аллельных групп (далее – аллелей) (таблица 1). Наибольшими частотами встречаемости, выраженными в долях единицы, обладали аллели DRB1*07 (0,179) и DRB1*15 (0,172). С частотами, также превышающими 10%, были выявлены аллели DRB1*04 (0,103), DRB1*11 (0,115) и DRB1*13 (0,135). Редкими оказались аллели DRB1*09 (0,020), DRB1*12 (0,020), DRB1*14 (0,020), а аллель DRB1*10 выявлен только у одного человека в гетерозиготном состоянии (0,005).

По локусу HLA-DQA1 в ГС выявлены 8 известных аллельных групп. Наибольшей частотой обладали аллели DQA1*0102 (0,240) и DQA1*0501 (0,228). С частотой более 10% выявлены DQA1*0101 (0,115), DQA1*0201 (0,181) и DQA1*0301 (0,113). Наиболее редким оказался аллель DQA1*0601 (0,010).

Самыми частыми из 11 выявленных аллелей в локусе HLA-DQB1 оказались аллели DQB1*02 (0,208) и DQB1*0602-8 (0,248). Аллель DQA1*0301 обладал частотой 0,186. Редкими оказались три аллеля – DQB1*0304 (0,020), DQB1*0503 (0,020), DQB1*0601 (0,020). Известный по другим

Таблица 1 – Аллельные частоты локусов DRB1, DQA1 и DQB1 в группах исследования

| № п/п | Аллели | СД1 n=46 | ГС n=204 | p |
|-------|----------------|-------------|-------------|--------|
| DRB1 | | | | |
| 1 | DRB1*01 | 0,098 | 0,091 | 0,834 |
| 2 | DRB1*03 | 0,239 | 0,066 | <0,001 |
| 3 | DRB1*04 | 0,402 | 0,103 | <0,001 |
| 4 | DRB1*07 | 0,043 | 0,179 | 0,001 |
| 5 | DRB1*08 | 0,033 | 0,047 | 0,556 |
| 6 | DRB1*09 | 0,011 | 0,002 | 0,197 |
| 7 | DRB1*10 | 0,000 | 0,005 | 0,497 |
| 8 | DRB1*11 | 0,065 | 0,115 | 0,160 |
| 9 | DRB1*12 | 0,022 | 0,020 | 0,902 |
| 10 | DRB1*13 | 0,022 | 0,135 | 0,002 |
| 11 | DRB1*14 | 0,000 | 0,020 | 0,172 |
| 12 | DRB1*15 | 0,011 | 0,172 | <0,001 |
| 13 | DRB1*16 | 0,054 | 0,047 | 0,777 |
| DQA1 | | | | |
| 1 | DQA1*0101 | 0,098 | 0,115 | 0,641 |
| 2 | DQA1*0102 | 0,087 | 0,240 | 0,001 |
| 3 | DQA1*0103 | 0,011 | 0,083 | 0,015 |
| 4 | DQA1*0201 | 0,043 | 0,181 | 0,001 |
| 5 | DQA1*0301 | 0,413 | 0,113 | <0,001 |
| 6 | DQA1*0401 | 0,033 | 0,029 | 0,838 |
| 7 | DQA1*0501 | 0,315 | 0,228 | 0,080 |
| 8 | DQA1*0601 | 0,000 | 0,010 | 0,336 |
| DQB1 | | | | |
| 1 | DQB1*02 | 0,272 | 0,208 | 0,181 |
| 2 | DQB1*0301 | 0,098 | 0,186 | 0,043 |
| 3 | DQB1*0302 | 0,315 | 0,076 | <0,001 |
| 4 | DQB1*0303 | 0,033 | 0,042 | 0,692 |
| 5 | DQB1*0304 | 0,054 | 0,020 | 0,066 |
| 6 | DQB1*0401/0402 | 0,033 | 0,029 | 0,838 |
| 7 | DQB1*0501 | 0,098 | 0,096 | 0,953 |
| 8 | DQB1*0502/0504 | 0,065 | 0,056 | 0,738 |
| 9 | DQB1*0503 | 0,000 | 0,020 | 0,172 |
| 10 | DQB1*0601 | 0,000 | 0,020 | 0,172 |
| 11 | DQB1*0602-8 | 0,033 | 0,248 | <0,001 |

работам аллель DQB1*0305 в нашем исследовании не выявлен.

При анализе 46 пациентов с СД1 по локусу HLA-DRB1 из 13 известных аллелей выявлены 11. Два аллеля (DRB1*10 и DRB1*14), которые были редкими в группе сравнения, в основной группе исследования отсутствовали. По всей вероятности, это связано с относительно небольшой выборкой. Наиболее распространенными в этой группе оказались аллели DRB1*03 (0,239) и DRB1*04 (0,402), а наиболее ред-

кими из числа выявленных – DRB1*09 (0,011) и DRB1*15 (0,011). Частота остальных аллелей не превышала 10%.

При сравнении частот распространенности выявленных аллелей в локусе DRB1 в группах исследования очевидными являются различия по ряду аллелей. Так, наиболее частые аллели DRB1*07 и DRB1*15 в ГС оказались относительно редкими в группе СД1, и различия эти были статистически значимыми ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Обратная ситуация наблюдалась для аллелей DRB1*03 и DRB1*04, которые в группе с СД1 оказались наиболее частыми, хотя в ГС их распространенность была относительно небольшой ($p<0,001$).

По локусу HLA-DQA1 в группе СД1 из 8 известных отсутствовал аллель DQA1*0601. Наиболее редким оказался аллель DQA1*0103 (0,011), а наиболее частыми – DQA1*0301(0,413) и DQA1*0501(0,315). Частоты остальных аллелей были в пределах 10%. Со значительно меньшими частотами в данной группе по сравнению с ГС выявлены аллели DQA1*0102 ($p=0,001$), DQA1*0103 ($p=0,015$) и DQA1*0201($p=0,001$). Аллель DQA1*0301 в группе с СД1 выявлялся значительно чаще, чем в ГС ($p<0,001$).

В результате анализа пациентов с СД1 по локусу DQB1 были выявлены 9 из 11 известных аллелей, DQB1*0503 и DQB1*0601 отсутствовали. Редкими в этой группе оказались аллели DQB1*0303 (0,033), DQB1*0401/0402 (0,033) и DQB1*0602-8 (0,033). Наиболее распространенными аллелями были DQB1*02 (0,272) и DQB1*0302 (0,315). Частоты остальных – в пределах 10%. В данной группе выявлена значительно меньшая частота аллелей DQB1*0301 ($p=0,043$) и DQB1*0602-8 ($p<0,001$). Один из преобладающих в группе аллель DQB1*0302 выявлялся значительно чаще, чем в ГС ($p<0,001$), второй из преобладающих аллелей DQB1*02 по частоте был сопоставим с ГС.

Таким образом проведенное исследование группы пациентов с СД1 по локусам HLA II класса выявил значимые различия в частотах встречаемости ряда аллелей по

сравнению с группой пациентов без СД1. Так у пациентов с СД1 значимо чаще выявляются аллели DRB1*03, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302. Эти группы аллелей можно рассматривать как факторы повышенного риска развития СД1. В качестве «протективных» аллелей, которые выявлялись в группе СД1 значимо реже, можно рассматривать DRB1*07, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0103, DQA1*0201, DQB1*0301, DQB1*0602-8.

Анализ частот генотипов. В пределах двух исследованных групп по локусу HLA-DRB1 было выявлено 55 различных вариантов генотипа. Разнообразие основной группы исследования (СД1) представлено 19 различными вариантами генотипов, а в группе сравнения – 50 вариантами (таблица 2). Среди 19 выявленных вариантов генотипов в основной группе исследования 11 были положительно ассоциированы с СД1 (ПА). При этом в 10 вариантах присутствовали в различных сочетаниях такие аллели как DRB1*01, DRB1*03 и DRB1*04. Данные аллели были представлены как в гомозиготных генотипах, так и в гетерозиготных совместно с каким-либо из трех указанных, а также с другими аллельными вариантами, выявленными в данной группе. Один ПА генотип представлял собой гетерозиготу DRB1*09/*16.

Наибольшие различия между основной группой и группой сравнения отмечены для генотипа DRB1*03/*04, который выявлялся с частотой 0,196 в группе с СД1, в группе сравнения его частота составляла 0,025 ($p < 0,001$). Сходные различия отмечены и для генотипа DRB1*04/*04 (0,109 против 0,000 $p < 0,001$). Генотип DRB1*03/*03 выявлен в основной группе у двух пациентов, а в группе сравнения он отсутствовал ($p < 0,01$).

Интересным является тот факт, что гомозиготный генотип DRB1*01/*01 в группе пациентов с СД1 встречался значимо чаще, чем в группе сравнения (0,043 против 0,005, $p < 0,05$), хотя частота аллеля DRB1*01 в обеих группах была сходной (0,098 и 0,091 соответственно). У двух пациентов с СД1 был выявлен генотип DRB1*04/*12 при его

Таблица 2 – Частоты генотипов по локусам DRB1, DQA1 и DQB1 значимо различающиеся в группах исследования

| № п/п | Генотипы | СД1 n=46 | ГС n=204 | p |
|-------------|----------------------|-------------|-------------|--------|
| DRB1 | | | | |
| 1 | DRB1*01/*01 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |
| 2 | DRB1*01/*04 | 0,065 | 0,015 | <0,05 |
| 3 | DRB1*03/*03 | 0,043 | 0,000 | <0,01 |
| 4 | DRB1*03/*04 | 0,196 | 0,025 | <0,001 |
| 5 | DRB1*03/*11 | 0,022 | 0,000 | <0,05 |
| 6 | DRB1*03/*16 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |
| 7 | DRB1*04/*04 | 0,109 | 0,000 | <0,001 |
| 8 | DRB1*04/*08 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |
| 9 | DRB1*04/*11 | 0,109 | 0,034 | <0,05 |
| 10 | DRB1*04/*12 | 0,043 | 0,000 | <0,01 |
| 11 | DRB1*09/*16 | 0,022 | 0,000 | <0,05 |
| DQA1 | | | | |
| 1 | DQA1*0101/*0102 | 0,000 | 0,088 | <0,05 |
| 2 | DQA1*0301/*0301 | 0,109 | 0,000 | <0,001 |
| 3 | DQA1*0301/*0401 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |
| 4 | DQA1*0301/*0501 | 0,326 | 0,069 | <0,001 |
| DQB1 | | | | |
| 1 | DQB1*02/*0302 | 0,217 | 0,020 | <0,001 |
| 2 | DQB1*0301/*0302 | 0,130 | 0,025 | <0,01 |
| 3 | DQB1*0301/*0602-8 | 0,000 | 0,088 | <0,05 |
| 4 | DQB1*0302/*0302 | 0,043 | 0,000 | <0,01 |
| 5 | DQB1*0302/*0304 | 0,043 | 0,000 | <0,01 |
| 6 | DQB1*0302/*0401_0402 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |
| 7 | DQB1*0304/*0502_0504 | 0,043 | 0,000 | <0,01 |
| 8 | DQB1*0501/*0501 | 0,043 | 0,005 | <0,05 |

отсутствии в группе сравнения (0,043 против 0,000 $p < 0,01$). Также ПА с СД1 оказались генотипы *01/*04, *03/*11, *03/*16, *04/*08, *04/*11. Несмотря на ожидания, основанные на выявленных частотах отдельных аллелей, в соответствии с которыми такие аллели, как DRB1*07, DRB1*13 и DRB1*15 были отрицательно ассоциированы с СД1, частоты встречаемости генотипов с участием этих аллелей в любом сочетании значимо не различались между группами.

По локусу HLA-DQA1 в обеих группах выявлено 28 различных вариантов генотипа. При этом в основной группе присутствовали 13 вариантов, а в группе сравнения – 26. В результате проведенного анализа установлено, что в данном локусе присутствуют три ПА генотипа. При этом все эти варианты генотипов содержали аллель DQA1*0301 как в гомозиготном

состоянии ($p < 0,001$), так и в гетерозиготном, сочетаясь с аллелями DQA1*0401 ($p < 0,05$) и DQA1*0501 ($p < 0,001$). Нами ранее установлено, что аллель DQA1*0301 был единственным ПА аллелем в данном локусе. Интересно, что из трех ОА аллелей (*0102, *0103 и *0201) в состав выявленного ОА генотипа вошел только аллель *0201 (DQA1*0101/*0201). Данный генотип отсутствовал в группе СД1, в то время как в группе сравнения встречался с частотой 0,088 ($p < 0,05$).

Совокупное генотипическое разнообразие по локусу HLA-DQB1 в нашем исследовании представлено 43 вариантами генотипа. При этом у пациентов с СД1 выявлено 19 различных вариантов, а в группе сравнения присутствовали 42 варианта генотипа. Положительная ассоциация с СД1 в основной группе исследования выявлена для 7 генотипов из 19. При этом наибольшие различия отмечены для генотипа HLA-DQB1*02/*0302, который выявлен с частотой 0,217 в группе СД1, в группе сравнения – 0,020 ($p < 0,001$). Так же частым ПА генотипом с участием аллеля *0302 в основной группе исследования был HLA-DQB1*0301/*0302 (0,130 против 0,025, $p < 0,01$). Еще три варианта ПА генотипов с участием аллеля *0302 выявлены с частотами 0,043 – *0302/*0302, *0302/*0304 и *0302/*0401_0402 ($< 0,01$, $< 0,01$ и $< 0,05$).

Интересно отметить, что аллель HLA-DQB1*0302, исходя из частот его встречаемости в исследуемых группах, оказался единственным положительно ассоциированным с СД1.

Так же ПА в данном локусе оказались генотипы *0304/*0502_0504 и *0501/*0501 (0,043, $< 0,01$; 0,043, $< 0,05$).

Среди 43 выявленных вариантов генотипа по локусу HLA-DQB1 только один генотип оказался отрицательно ассоциированным с СД1 – HLA-DQB1*0301/*0602-8 (0,000 против 0,088, $< 0,05$). При этом оба аллельных варианта, формирующие этот генотип, исходя из частот их встречаемости, так же были отрицательно ассоциированными.

Проведенный молекулярно-генетический анализ генотипической структуры группы пациентов с СД1 по локусам HLA II класса выявил значимые различия в частотах встречаемости ряда генотипов по сравнению с группой пациентов без СД1. Так, для локуса DRB1 наиболее выраженная положительная ассоциация с СД1 отмечается для генотипов *03/*04 и *04/*04. Для локуса DQA1 наиболее характерными для изучаемой группы оказались генотипы *0301/*0301 и *0301/*0501. Наибольшие различия с группой сравнения по частоте встречаемости по локусу DQB1 показал генотип *02/*0302. Отрицательная ассоциация с СД1 по локусу DQA1 была выявлена для генотипа *0101/*0102 и по локусу DQB1 – для генотипа *0301/*0602-8.

Анализ на уровне гаплотипов. В результате проведенного анализа на уровне частот встречаемости аллелей по локусу HLA-DRB1 показано, что наиболее характерными для группы пациентов с СД1 являются аллели DRB1*03 и DRB1*04, которые значимо чаще выявлялись по сравнению с группой людей без СД1. Совместно эти два аллеля выявлены в составе различных генотипов у 43 из 46 пациентов с СД1 (93,5%), в то время как в группе сравнения они присутствовали у 64 пациентов (31,4%). Таким образом, при анализе особое внимание нами уделялось составам гаплотипов с участием аллелей DRB1*03 и DRB1*04. Выявленные в группах сравнения гаплотипы с участием аллелей DRB1*03 и DRB1*04 представлены в таблицах 3 и 4.

Аллель DRB1*03 в нашем исследовании у пациентов с СД1 был выявлен в 20 случаях (43,5% от всех проанализированных пациентов). При этом в 100% случаев он встречался в составе гаплотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*02 (*03-*0501-*02) (таблица 3).

Интересным является тот факт, что значимые различия по индивидуальной частоте встречаемости между сравниваемыми группами для этого гаплотипа выявлены только у аллеля DRB1*03 ($p < 0,001$), в то время как частоты DQA1*0501 и DQB1*02 были сходными в обеих группах.

Таблица 3 – Выявленные сочетания генотипов и гаплотипов по локусам DRB1– DQA1– DQB1 с участием аллелей HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*04 в группе пациентов с СД1

| № п/п | Генотипы DRB1 | | Генотипы DQA1 | | Генотипы DQB1 | | Гаплотипы DRB1-DQA1-DQB1 | |
|-------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|------------|--------------------------|-----------------------|
| | Аллель 1 | Аллель 2 | Аллель 1 | Аллель 2 | Аллель 1 | Аллель 2 | Гаплотип 1 | Гаплотип 2 |
| 1 | *01 | *03 | *0101 | *0501 | *02 | *0501 | *03-*0501-*02 | *01-*0101-*0501 |
| 2 | *01 | *03 | *0101 | *0501 | *02 | *0501 | *03-*0501-*02 | *01-*0101-*0501 |
| 3 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *0302 | *0501 | *01-*0101-*0501 | *04-*0301-*0302 |
| 4 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *0302 | *0501 | *01-*0101-*0501 | *04-*0301-*0302 |
| 5 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *02 | *0501 | *04-*0301-*02 | *01-*0101-*0501 |
| 6 | *03 | *03 | *0501 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *03-*0501-*02 |
| 7 | *03 | *03 | *0501 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *03-*0501-*02 |
| 8 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 9 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 10 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 11 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 12 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 13 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 14 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 15 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 16 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 17 | *03 | *07 | *0201 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *07-*0201-*02 |
| 18 | *03 | *08 | *0401 | *0501 | *02 | *0401/0402 | *03-*0501-*02 | *08-*0401-*0401/0402 |
| 19 | *03 | *11 | *0501 | *0501 | *02 | *0301 | *03-*0501-*02 | *11-*0501-*0301 |
| 20 | *03 | *13 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *13-*0102-*0602-8 |
| 21 | *03 | *15 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *15-*0102-*0602-8 |
| 22 | *03 | *16 | *0102 | *0501 | *02 | *0502/0504 | *03-*0501-*02 | *16-*0102-*0502/*0504 |
| 23 | *03 | *16 | *0102 | *0501 | *02 | *0502/0504 | *03-*0501-*02 | *16-*0102-*0502/*0504 |
| 24 | *04 | *04 | *0301 | *0301 | *0302 | *0302 | *04-*0301-*0302 | *04-*0301-*0302 |
| 25 | *04 | *04 | *0301 | *0301 | *0302 | *0302 | *04-*0301-*0302 | *04-*0301-*0302 |
| 26 | *04 | *04 | *0301 | *0301 | *0302 | *0304 | *04-*0301-*0304 | *04-*0301-*0302 |
| 27 | *04 | *04 | *0301 | *0301 | *0302 | *0304 | *04-*0301-*0304 | *04-*0301-*0302 |
| 28 | *04 | *04 | *0301 | *0301 | *0301 | *0301 | *04-*0301-*0301 | *04-*0301-*0301 |
| 29 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *0302 | *0303 | *07-*0201-*0303 | *04-*0301-*0302 |
| 30 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0302 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 31 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *0302 | *0303 | *07-*0201-*0303 | *04-*0301-*0302 |
| 32 | *04 | *08 | *0301 | *0401 | *0302 | *0401/0402 | *08-*0401-*0401/0402 | *04-*0301-*0302 |
| 33 | *04 | *08 | *0301 | *0401 | *0302 | *0401/0402 | *08-*0401-*0401/0402 | *04-*0301-*0302 |
| 34 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 35 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 36 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 37 | *04 | *11 | *0102 | *0301 | *0302 | *0502/0504 | *11-*0102-*0502/*0504 | *04-*0301-*0302 |
| 38 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 39 | *04 | *12 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *12-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 40 | *04 | *12 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *12-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 41 | *04 | *13 | *0103 | *0301 | *0304 | *0602-8 | *13-*0103-*0602-8 | *04-*0301-*0304 |
| 42 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0304 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/*0504 | *04-*0301-*0304 |
| 43 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0304 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/*0504 | *04-*0301-*0304 |

В группе сравнения аллель DRB1*03 присутствовал в составе различных генотипов у 27 человек из 204 исследуемых (13,2%). В подавляющем большинстве

случаев (25 из 27 случаев, 92,6%) данный аллель выявлялся в составе гаплотипа *03-*0501-*02. Тем не менее были зафиксированы два случая, когда он присутствовал

Таблица 4 – Выявленные сочетания генотипов локусов DRB1–DQA1–DQB1 с участием аллелей HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*04 в группе сравнения

| № п/п | Генотипы DRB1 | | Генотипы DQA1 | | Генотипы DQB1 | | DRB1-DQA1-DQB1 | |
|-------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|------------|----------------------|----------------------|
| | Аллель 1 | Аллель 2 | Аллель 1 | Аллель 2 | Аллель 1 | Аллель 2 | Гаплотип 1 | Гаплотип 2 |
| 1 | *01 | *03 | *0101 | *0501 | *02 | *0501 | *03-*0501-*02 | *01-*0101-*0501 |
| 2 | *01 | *03 | *0101 | *0501 | *02 | *0501 | *03-*0501-*02 | *01-*0101-*0501 |
| 3 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 4 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0304 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0304 |
| 5 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0302 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 6 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0304 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0304 |
| 7 | *03 | *04 | *0301 | *0501 | *02 | *0304 | *03-*0501-*02 | *04-*0301-*0304 |
| 8 | *03 | *07 | *0201 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *07-*0201-*02 |
| 9 | *03 | *07 | *0201 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *07-*0201-*02 |
| 10 | *03 | *07 | *0201 | *0501 | *02 | *02 | *03-*0501-*02 | *07-*0201-*02 |
| 11 | *03 | *08 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *08-*0102-*0602-8 |
| 12 | *03 | *08 | *0401 | *0501 | *02 | *0401/0402 | *03-*0501-*02 | *08-*0401-*0401/0402 |
| 13 | *03 | *09 | *0301 | *0501 | *02 | *0303 | *03-*0501-*02 | *09-*0301-*0303 |
| 14 | *03 | *12 | *0501 | *0501 | *02 | *0301 | *03-*0501-*02 | *12-*0501-*0301 |
| 15 | *03 | *12 | *0501 | *0501 | *02 | *0301 | *03-*0501-*02 | *12-*0501-*0301 |
| 16 | *03 | *13 | *0501 | *0501 | *02 | *0301 | *03-*0501-*02 | *13-*0501-*0301 |
| 17 | *03 | *13 | *0501 | *0501 | *02 | *0301 | *03-*0501-*02 | *13-*0501-*0301 |
| 18 | *03 | *13 | *0103 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *13-*0103-*0602-8 |
| 19 | *03 | *13 | *0103 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *13-*0103-*0602-8 |
| 20 | *03 | *13 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *13-*0102-*0602-8 |
| 21 | *03 | *13 | *0103 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *13-*0103-*0602-8 |
| 22 | *03 | *15 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *15-*0102-*0602-8 |
| 23 | *03 | *15 | *0103 | *0501 | *02 | *0601 | *03-*0501-*02 | *15-*0103-*0601 |
| 24 | *03 | *15 | *0102 | *0501 | *02 | *0602-8 | *03-*0501-*02 | *15-*0102-*0602-8 |
| 25 | *03 | *16 | *0102 | *0501 | *02 | *0502/0504 | *03-*0501-*02 | *16-*0102-*0502/0504 |
| 26 | *03 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *02 | *03-*0301-*02 | *07-*0201-*02 |
| 27 | *03 | *15 | *0102 | *0102 | *0602-8 | *0602-8 | *03-*0102-*0602-8 | *15-*0102-*0602-8 |
| 28 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *0302 | *0501 | *01-*0101-*0501 | *04-*0301-*0302 |
| 29 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *0302 | *0501 | *01-*0101-*0501 | *04-*0301-*0302 |
| 30 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0302 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 31 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0302 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0302 |
| 32 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *0302 | *0303 | *07-*0201-*0303 | *04-*0301-*0302 |
| 33 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *0302 | *0303 | *07-*0201-*0303 | *04-*0301-*0302 |
| 34 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *0302 | *0303 | *07-*0201-*0303 | *04-*0301-*0302 |
| 35 | *04 | *08 | *0301 | *0401 | *0302 | *0401/0402 | *08-*0401-*0401/0402 | *04-*0301-*0302 |
| 36 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | 0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 37 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 38 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0302 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0302 |
| 39 | *04 | *13 | *0103 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0103-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 40 | *04 | *13 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 41 | *04 | *13 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 42 | *04 | *13 | *0103 | *0501 | *0301 | *0302 | *13-*0103-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 43 | *04 | *13 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 44 | *04 | *13 | *0103 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0103-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 45 | *04 | *13 | *0103 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *13-*0103-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 46 | *04 | *14 | *0101 | *0301 | *0302 | *0503 | *14-*0101-*0503 | *04-*0301-*0302 |
| 47 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 48 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |

| Окончание таблицы 4 | | | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-------|-------|-------|------------|----------------------|-----------------|
| 49 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0302 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0302 |
| 50 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0302 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/0504 | *04-*0301-*0302 |
| 51 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0302 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/0504 | *04-*0301-*0302 |
| 52 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0302 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/0504 | *04-*0301-*0302 |
| 53 | *01 | *04 | *0101 | *0301 | *0304 | *0501 | *01-*0101-*0501 | *04-*0301-*0304 |
| 54 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0304 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0304 |
| 55 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0304 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0304 |
| 56 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0304 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0304 |
| 57 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0304 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0304 |
| 58 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0301 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0301 |
| 59 | *04 | *07 | *0201 | *0301 | *02 | *0301 | *07-*0201-*02 | *04-*0301-*0301 |
| 60 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *0301 | *0301 | *11-*0501-*0301 | *04-*0301-*0301 |
| 61 | *04 | *11 | *0301 | *0501 | *02 | *0301 | *11-*0501-*02 | *04-*0301-*02 |
| 62 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0301 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0301 |
| 63 | *04 | *15 | *0102 | *0301 | *0301 | *0602-8 | *15-*0102-*0602-8 | *04-*0301-*0301 |
| 64 | *04 | *16 | *0102 | *0301 | *0301 | *0502/0504 | *16-*0102-*0502/0504 | *04-*0301-*0301 |

в составе других гаплотипов – *03-*0301-*02 и *03-*0102-*0602-8 (3,7% для каждого в подгруппе людей с аллелем *03).

Более сложный состав гаплотипов был выявлен с участием аллеля DRB1*04. Генотипы с аллелем DRB1*04 присутствовали у 32 из 46 пациентов с СД1 (69,6%). В 9 случаях (19,6%) данный аллель выявлен в составе гетерозигы DRB1*03/DRB1*04. Наиболее распространенным с участием DRB1*04 оказался гаплотип *04-*0301-*0302. Данный гаплотип присутствовал у 27 пациентов с СД1 (58,7%). При этом у двух пациентов он выявлен в «гомозиготном» состоянии. Кроме преобладающего гаплотипа *04-*0301-*0302 в группе СД1 были выявлены еще три различных по составу гаплотипа. Наиболее частым из них (5 из 46, 10,9%) оказался гаплотип *04-*0301-*0304. По одному случаю выявлены гаплотипы *04-*0301-*0301 и *04-*0301-*02 (2,2% в каждом случае). При этом гаплотип *04-*0301-*0301 у исследуемого пациента присутствовал в гомозиготном состоянии (*04-*0301-*0301/*04-*0301-*0301).

В ходе исследования группы сравнения были выявлены все виды гаплотипов с участием DRB1*04, которые были обнаружены в группе СД1. Наиболее распространенным среди них также оказался гаплотип *04-*0301-*0302, который был типирован у 27 исследуемых (13,2% от всех случаев) (таблица 4). Вторым по распространенности

оказался гаплотип 04-*0301-*0304 (8 из 204, 3,9%). В 6 случаях был типирован гаплотип *04-*0301-*0301 (2,9%), в одном случае был выявлен гаплотип *04-*0301-*02 (0,5%).

Заключение

В результате проведенного исследования наиболее значимые различия по частоте встречаемости между группой пациентов с СД1 и группой сравнения были выявлены для аллелей DRB1*03, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302, что дает основание считать их носительство фактором риска развития СД1. Кроме этого выявлены аллели, которые значимо чаще выявлялись в группе сравнения – DRB1*07, DRB1*13, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0201, DQB1*0602-8, что может указывать на их «протективный» характер.

Наиболее специфическими для СД1 в нашем исследовании были генотипы DRB1*03/*04, DRB1*04/*04, DQA1*0301/*0301, DQA1*0301/*0501, DQB1*02/*0302. Частоты генотипов с участием «протективных» аллелей оказались менее специфичными для группы сравнения, чем индивидуальные частоты этих аллелей.

В группе пациентов с СД1 аллель DRB1*03 встречался только в составе гаплотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*02. Аллель DRB1*04 в большинстве случаев СД1 выявлен в составе гаплотипа DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302.

Реже выявлялся гаплотип DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0304. Преобладающие у пациентов с СД1 гаплотипы в группе сравнения характеризовались низкими частотами встречаемости.

Библиографический список

1. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета / И.И. Дедов [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, №2. – С. 132-138.
2. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа – от фундаментальных исследований к клинике / Л.П. Алексеев [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 75-79.
3. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes / J. A. Noble [et al.] // Curr Diab Rep. – 2011. – Vol. 11, №6. – P. 533-542.
4. Noble J. A. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review/ J. A. Noble // Journal of Autoimmunity. – 2015. – P. 1-12.
5. Генетические маркеры сахарного диабета (часть 1) / А.П. Волынкина [и др.] // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, №5. – С. 123-126.
6. Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями HLA-DR и DQ-генов в двух русских популяциях – московской и вологодской / Т.Л. Кураева [и др.] // Сахарный диабет – 2009. – № 2. – С. 28-32.
7. Диабетогенные маркеры HLA класса II в удмуртской популяции: генотип-зависимость, роль DQ трансгетеродимеров / О.Н. Иванова [и др.] // Сахарный диабет – 2009. – № 3. – С. 33-36.
8. Целиакия и ассоциированные заболевания / И.Н. Захарова [и др.] // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии – 2014. – № 3. – С. 44-49.
9. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Е.А. Репина [и др.] // Сахарный диабет – 2011. – № 2. – С. 23-31.
10. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов HLA II класса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отсутствие и в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Е.А. Репина [и др.] // Сахарный диабет – 2013. – № 4. – С. 23-37.

A.E. Silin, A.A. Silina, Ya.L. Navmenova

FEATURES OF THE FREQUENCIES OF ALLELES, GENOTYPES AND SPECIFIC HAPLOTYPES FOR THE HLA-DRB1, HLA-DQA1 AND HLA-DQB1 GENES IN THE GROUP OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

As a result of the study, the most significant differences in the frequency of occurrence between the group of patients with DM1 and the comparison group were identified for the alleles DRB1*03, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302, which gives reason to consider their carriage as a risk factor for the development of DM1. Moreover, we have identified DRB1*07, DRB1*13, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0201, DQB1*0602-8 alleles which were significantly more common in the comparison group. It may indicate their «protective» nature.

In our study the most specific for DM1 patients were the following genotypes: DRB1*03/*04, DRB1*04/*04, DQA1*0301/*0301, DQA1*0301/*0501, DQB1*02/*0302. The frequencies of genotypes with the participation of «protective» alleles turned out to be less specific for the comparison group than the individual frequencies of these alleles.

In the group of patients with DM1, the DRB1*03 allele was found only in the DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*02 haplotype. The DRB1*04 allele in most cases of DM1 was found in the DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype. The DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0304 haplotype was detected less frequently. Haplotypes prevailing in DM patients in the comparison group were characterized by low frequency.

Key words: type 1 diabetes mellitus, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, alleles, genotypes, haplotypes

Поступила 16.03.22