

Июнь, № 4

Медицинские науки

2015

УДК 616.379-008.64

ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА ВАРЛАМОВА

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

varlamova@karelia.ru

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ДОРШАКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

ndorshakova@mail.ru

ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА КАРАПЕТЯН

доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

kara@karelia.ru

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ*

Развитие сахарного диабета (СД) 1 типа определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов. Существует более 40 полиморфных маркеров СД 1 типа, локализованных на 20 аутосомных хромосомах и X-хромосоме. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов выявляет популяционные различия в ассоциации с СД 1 типа этих маркеров у российской популяции больных и больных из других стран.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, система HLA, генотипирование, гаплотипы

СД 1 типа представляет собой важнейшую медико-социальную проблему во всем мире, так как является наиболее часто встречающейся эндокринной патологией у детей. В последние годы происходит значительный подъем СД 1 типа, наиболее выраженный у детей и подростков [1], [9], [12], [15], [16], [17], [20]. Заболеваемость существенно варьирует в разных странах мира, наблюдается географический градиент заболеваемости СД 1 типа с юга на север и с востока на запад [10], [20]. Самая высокая частота СД 1 типа у детей (в возрасте до 15 лет) обнаружена в Скандинавских странах, а именно в Финляндии – 63/100000 заболевших в год [15], [20].

Аналогичные процессы происходят и в российской детской популяции, отличаясь значительной вариабельностью в зависимости от региона проживания [1]. Высокая частота заболеваемости СД 1 типа детского населения в соседней с Карелией Финляндии, имеющей общие этнические и культурные корни, а также климатогеографическую близость, повышает актуальность изучения этой эндокринной патологии.

В последние два десятилетия молекулярно-генетические исследования заняли прочное место в комплексном обследовании при диагностике

ранних стадий СД 1 типа, а обнаружение новых сильных генетических маркеров СД 1 типа не только в HLA-области, но и в некоторых других локусах открывает большие перспективы на пути дальнейшего изучения патогенеза и прогнозирования заболевания [4].

Развитие СД 1 типа определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов, большинство из которых контролируют разные звенья аутоиммунного процесса. Известно, что примерно до 50–60 % случаев СД 1 типа обусловлено генами HLA-2 класса; еще 40 % – связаны с другими генами (инсулина, генами CTLA-4, РТРН-22 и т. д.), участвующими в координации иммунного ответа. Генетические факторы участвуют в развитии СД 1 типа не только в процессе аутоиммунной индукции, но и в течение всего периода до возникновения заболевания [7]. Молекулы HLA-2 класса экспрессируются клетками, представляющими антигены, и участвуют в связывании и экспонировании на поверхности макрофагов фрагментов различных антигенов. В дальнейшем через посредство Т-клеточного рецептора происходит распознавание антигенов и инициируется иммунный ответ. Сила сродства между разнообразными молекулами класса II

и гипотетическими диабетогенными пептидами должна определять запуск механизмов диабетической аутоиммунности [8].

Система HLA обеспечивает регуляцию иммунного ответа, осуществляя презентацию антигена Т-лимфоцитам, обучение Т- и В-лимфоцитов в отношении «своего» и «не своего», взаимодействие клеток иммунной системы организма, распознавание «своего» и «чужого» в структуре клеток, участие в реакциях «хозяин против трансплантата» и «трансплантат против хозяина», запуск, реализацию и генетический контроль иммунного ответа, обеспечение иммунной толерантности. HLA включает три класса генов:

- гены класса I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) отличаются высоким полиморфизмом и кодируют синтез молекул HLA класса I. Сюда же относят «неклассические» гены HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H. Молекулы генов HLA-E представляют пептиды собственных молекул и распознаются с помощью рецептора CD94/NKG2. Клетки, лишенные молекул HLA-I (инфицированные или опухолевые), не экспрессируют HLA-E;
- гены класса II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) контролируют синтез молекул HLA класса II;
- гены класса III кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента C2, C4, лимфотоксин, белки теплового шока и др.).

Связь между генами HLA и СД 1 типа подтверждается результатами множественных популяционных исследований и семейного анализа. К настоящему времени сформирован список генов-кандидатов СД 1 типа (<http://www.tldbase.org/page/Candidate Genes>). В геноме человека выявлены локусы, сцепленные с заболеванием, однако большая часть из них не отождествлена с какими-либо генами.

В результате широкомасштабных полигеномных скринингов выявлено более 40 полиморфных маркеров СД 1 типа, локализованных на 20 аутосомных хромосомах и X-хромосоме [13], [14]. Следует отметить, что данные анализов сцепления локусов предрасположенности к заболеванию, проведенных в разных странах, являются противоречивыми.

С изучением генетических основ СД 1 типа открываются перспективы в решении медицинских и социальных проблем, связанных с заболеванием. Программы первичной профилактики СД 1 типа проводятся в США, Канаде, Австралии, странах Западной Европы и в России [2], [11]. Так, в США действует широкомасштабная программа прогнозирования и профилактики СД 1 типа (Diabetes Prognosis and Prevention Trial Type 1). В Финляндии и на о. Сардиния в Италии, где отмечена высокая распространность заболевания, новорожденных детей проверяют на носительство аллелей DO A1 и DQB1 [11].

Наиболее важным генетическим маркером является локус IDDM1, определяющий 35 % семейной кластеризации СД 1 типа и обладающий наивысшими значениями IS (то есть отношения риска развития заболевания у потомков больных СД 1 типа к уровню общепопуляционного риска) среди других локусов предрасположенности. Локус предрасположенности IDDM1 находится на хромосоме 6p21 и занимает область размером до 20 сантиморганид. По сравнению с другими локусами предрасположенности IDDM1 обладает максимальными значениями IS, колеблющимися в различных популяциях европеоидов от 1,7 до 4,2. Локус IDDM1 отождествляется с генами главного комплекса гистосовместимости класса II. Локусы предрасположенности к СД 1 типа были сначала определены как гаплотипы DR3 и DR4 серологическими методами.

Риск развития СД 1 типа зависит от аллелей DR/DQ системы HLA DRB1*03-DQB1*0201 (DR3) или DRB1*04-DQB1*0302 (DR4) [15]. Эпитопы HLA, наиболее сильно связанные с развитием СД 1 типа: DQB1 A(57), DQA1 V(76), DRB1 H(13), DRB1 K(71), менее значительно DPB1 YD(9,57), HLA-B C(67) и HLA-C YY(9,116). Эпитопы HLA, обеспечивающие резистентность: DQB1 D(57), DQA1 Y(80), DRB1 R(13) и DRB1 A(71) [21].

При помощи полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и генотипирования с использованием олигонуклеотидных зондов, специфических к определенным последовательностям, было установлено, что локус HLA-DQ является наиболее вероятным кандидатом на связь с СД 1 типа. У больных СД 1 типа наряду с повышенным содержанием DR3 и DR4 отмечено снижение частоты встречаемости антигенов Dw2/DR2 и B7, что позволило говорить о них как о факторах, предохраняющих от раннего развития СД 1 типа [6].

Для генов HLA-DQA1 и DQB1 характерен полиморфизм, выражющийся во множественных аллельных вариантах вследствие вариабельности нуклеотидной последовательности 2-го экзона данных генов.

Доказана различная роль в обеспечении риска развития СД 1 б-цепей, несущих в 57-м положении либо аспарагиновую кислоту (Asp57), либо другой аминокислотный остаток [22]. Генетическая роль DQ а-цепи выявлена в исследованиях популяций, относящихся к различным расам. Разную роль в предрасположенности к СД 1 типа двух наиболее общих для европейцев гаплотипов DQ2 (предполагающий DR3-DQ2 и нейтральный DR7-DQ2) можно объяснить различиями в строении а-цепи: гаплотипам DR3 соответствует аллель DQA1*0501, а гаплотипам DR7 – аллель DQA1*0201.

Белковые продукты генов DQA1 и DQB1 (а- и б-цепи) вступают друг с другом во взаимодействие, образуя гетеродимеры. Если гетеродимер

образован продуктами генов, расположенных на разных родительских хромосомах, то говорят о транс-комбинации а- и б-цепей (транс-гетеродимер); продукты генов, находящихся на одних и тех же хромосомах родителей, вступают в цис-взаимодействие. Генетический риск развития диабета зависит от числа «диабетогенных» гетеродимеров (а-Арг52+/б-Асп57-), образуемых каждым генотипом, и увеличивается с возрастанием их доли в генотипе («дозовый эффект») [8].

Полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости класса III также может быть связан с предрасположенностью к СД 1 типа. Эти гены кодируют компоненты C2 и C4 комплемента и пропердиновый фактор В. Так, в гаплотипе A1, B8, DR3, DQ2, ассоциированном с повышенным риском развития СД 1 типа, обнаружен аллель C4A0null. В южных регионах Европы более ранний возраст дебюта заболевания связан с иным вариантом гаплотипа DR3, DQ2, который ассоциирован с A30, B18 и BfF1 [22]. В Северной Европе данный вариант мало распространен, однако наиболее часто встречающийся гаплотип A2, B15, Cw3, DR4- содержит аллель C4B3, в свою очередь, являющуюся редкой в других гаплотипах. Этот гаплотип также связан с наивысшим риском развития заболевания.

У больных СД 1 типа детей и подростков российской популяции выделены пять предрасполагающих и три защитных гаплотипа [7]. Защитные гаплотипы в российской и европейской популяциях совпадают [18], [40]. Это следующие виды гаплотипов:

- DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8 (OR = 0,16);
- DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301 (OR = 0,14);
- DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8 (OR = 0,08).

Наиболее высокий генетический риск развития СД 1 типа определяется гетерозиготным генотипом DQA1*0501-DQB1*0201\DQA1*0301-DQB1*0302 – DQ2/DQ8.

Средний или умеренный риск определяется сочетанием гаплотипа высокого риска с другими гаплотипами (DQ2; DQ8).

Низкий генетический риск (X/X) определяется у тех лиц, которые не имеют гаплотипов высокого риска и у которых отмечается наличие защитных, нейтральных гаплотипов или гаплотипов низкого риска [5], [19].

На первом месте по силе риска гаплотип DQ8 – DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302 (OR = 4,7), характерный для Северной Европы.

На втором – специфический гаплотип для российской популяции – DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304 (OR = 4).

На третьем – гаплотип DQ2, типичный для Южной Европы, DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 (OR = 2,7).

На четвертом – специфический для российской популяции DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4 (OR = 2,4).

На пятом месте – тоже предрасполагающий гаплотип, типичный для российской популяции и Европы, DRB1*-DQA1*101-DQB1*501 (OR = 1,9).

Для сравнения: в Финляндии HLA-B*39 аллель значительно повышает риск заболевания при DRB1*04:04-DQA1*03-DQB1*03:02 и (DR8)-DQB1*04 гаплотипах. Такой же эффект наблюдается на уровне генотипов, содержащих DRB1*04:04-DQA1*03-DQB1*03:02 или (DR8)-DQB1*04 гаплотипы [18].

Более ранний возраст дебюта СД 1 типа коррелирует со значительно большим количеством антигенных детерминант восприимчивости и меньших антигенных детерминант сопротивления [3].

Наращающая заболеваемость СД 1 типа, наблюдающаяся в последние десятилетия, может быть обусловлена неблагоприятным прессингом факторов окружающей среды и возможным изменением с течением времени вклада генетических факторов в развитие СД.

Главный комплекс гистосовместимости (HLA) является одной из наиболее полиморфных генетических систем человека. Широкий полиморфизм позволяет использовать HLA-гены в антропологических, популяционно-генетических исследованиях, а также в исследованиях ассоциативных связей HLA-генов и заболеваний. В основе всех трех направлений исследований лежит изучение иммуногенетической структуры той или иной популяции, представленной особым, этнически обусловленным характером распределения частот аллельных вариантов HLA-генов, а также их комбинаций – гаплотипов, наследуемых совместно благодаря феномену неравновесного скрещивания [8].

Изучение генетической предрасположенности к СД 1 типа у детей Республики Карелия является актуальным с учетом высокой распространенности и роста СД 1 типа у детей и подростков в 1,5 раза за последние 10 лет, схожести климато-географических и этнических факторов с Финляндией. При молекуллярно-генетическом изучении любых многофакторных заболеваний, в том числе СД 1 типа, для расчета индивидуального прогноза и создания основанных на нем рекомендаций необходимо учитывать специфику конкретной популяции.

Результаты работы могут быть использованы при разработке основ медико-генетического консультирования больных СД 1 типа и членов их семей. Полученные данные позволят прогнозировать развитие СД 1 типа, формировать группы риска и осуществлять в них активный мониторинг.

* Исследование поддержано РГНФ, проект № 14-06-00313.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 160 с.
2. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Ремизов О. В. и др. Генетика сахарного диабета у детей и подростков: Пособие для врачей. М., 2003. 72 с.
3. Дедов И. И., Никонова Т. В., Смирнова О. М. и др. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели р-клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1 // Проблемы эндокринологии. 2005. № 3. Т. 51. С. 3–7.
4. Кураева Т. Л. Генетика сахарного диабета: история и современное состояние проблемы // Сахарный диабет. 2005. № 3. С. 14–16.
5. Кураева Т. Л., Титович Е. В., Прокофьев С. А., Петеркова В. А. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни: Пособие для врачей / Под ред. академика РАН и РАМН И. И. Дедова. М., 2011. 24 с.
6. Титович Е. В., Кураева Т. Л., Иванова О. Н., Степанова С. М., Петеркова В. А., Дедов И. И. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 83–89.
7. Чистяков Д. А., Дедов И. И. Локус генетической предрасположенности к диабету 1 типа (сообщение 1) // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 52–56.
8. Bodmer J. G., March S. G., Albert E. D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1996 // Eur. J. Immunogenet. 1997. Vol. 24. P. 105–151.
9. Borchers A. T., Uibo R., Gershwin M. E. The geoepidemiology of type 1 diabetes // Autoimmun. Rev. 2010. Vol. 9. № 5. P. 355–365.
10. Filippi C. M., von Herrath M. G. Viral trigger for type 1 diabetes // Diabetes. 2008. Vol. 57. P. 2863–2871.
11. Guja L., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Strong association of the insulin gene locus (IDDM2) with type 1 diabetes in the Romanian population // Diabetologia. 2004. Vol. 47. P. A 134.
12. Hyoty H., Taylor K. W. The role of viruses in human diabetes // Diabetologia. 2002. Vol. 45. P. 1353–1361.
13. Ilonen J., Hermann R. Novel gene associations in type 1 diabetes // Curr Diab Rep. 2010. Oct. 10(5). P. 338–344.
14. Kimpimaki T., Erkkola M., Korhonen S. et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of type 1 diabetes to progressive beta-cell autoimmunity // Diabetologia. 2001. Vol. 44. P. 63–69.
15. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: Implications for incidence trends // Horm. Res. 2011. Vol. 76. P. 57–64.
16. Knip M., Simell O. Environmental Triggers of Type 1 Diabetes // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. Vol. 2(7). P. 38–42.
17. Liese A. D., Lawson A., Song H. R. et al. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions // Jr. Health Place. 2010. Vol. 16. № 3. P. 547–556.
18. Mikk M. L., Kiviniemi M., Laine A. P., Härkönen T., Veijola R., Simell O., Knip M., Ilonen J. Finnish Paediatric Diabetes Register. The HLA-B*39 allele increases type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02 and HLA-DRB1*08-DQB1*04 class II haplotypes // Hum. Immunol. 2014. Jan. 75(1). P. 65–70.
19. Morran M. P., Omenn G. S., Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes // Mt. Sinai J. Med. 2008. 75(4). P. 314–327.
20. Patterson C. C., Dahlquist G. G., Gyuris E. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 2027–2033.
21. Roark C. L., Anderson K. M., Simon L. J., Schuyler R. P., Aubrey M. T., Freed B. M. Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility // Diabetes. 2014. Jan. 63(1). P. 323–331.
22. Vicario J. L., Martinez-Laso J., Corell A. Comparison between HLA-DRB and DQ DNA sequences and classic serological markers as type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus predictive risk markers in the Spanish population // Diabetologia. 1992. Vol. 35. P. 475–481.

Varlamova T. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Dorshakova N. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Karapetyan T. A., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

POSSIBILITIES OF GENETIC RISK ASSESSMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN KARELIAN REPUBLIC

Development of the type 1 Diabetes is conditioned by the unfavorable combination of normal genes. There are over 40 polymorphic markers in the type 1 Diabetes, which are localized on the 20 autosomal chromosomes and X chromosome. A comparative analysis of the allele and genotype frequency distribution helped to define population differences in association with the CD 1 type markers in Russian patients and patients from other countries.

Key words: Diabetes Mellitus of type 1, system HLA, genotyping, haplotypes

REFERENCES

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov* [Diabetes in children and adolescents]. Moscow, Geotar-Media Publ., 2008. 160 p.
2. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Ремизов О. В. и др. *Genetika sakharinogo diabeta u detey i podrostkov: posobie dlya vrachey* [Genetics of diabetes in children and adolescents: a manual for physicians]. Moscow, 2003. 72 p.
3. Дедов И. И., Никонова Т. В., Смирнова О. М. и др. The role of cytokines in the regulation of immune responses and mechanisms of p-cell death for different embodiments of type 1 diabetes. [Rol' tsitokinov v regulatsii immunnogo otveta i mekhanizmy gibeli r-kletok pri razlichnykh variantakh tcheniya sakharinogo diabeta tipa 1]. *Problemy endokrinologii*. 2005. № 3. Vol. 51. P. 3–7.

4. Kuraeva T. L. The genetics of diabetes: history and current status of the problem. [Genetika sakharnogo diabeta: istoriya i sovremennoe sostoyanie problem]. *Sakharnyy diabet*. 2005. №3. P. 14–16.
5. Kuraeva T. L., Titovich E. V., Prokof'ev S. A., Peterkova V. A. *Geneticheskie i immunologicheskie tekhnologii opredeleniya riska razvitiya sakharnogo diabeta I tipa. Perspektivy preduprezhdeniya bolezni: Posobie dlya vrachey* [Genetic and immunological techniques determine the risk of type 1 diabetes. Prospects for the prevention of disease. Manual for physicians]. Moscow, 2011. 24 p.
6. Titovich E. V., Kuraeva T. L., Ivanova O. N., Stepanova S. M., Peterkova V. A., Dedov I. I. Prediction of type 1 diabetes in the families of patients (prospective 16-year follow-up). Focus on the future [Prognozirovaniye sakharnogo diabeta 1 tipa v sem'yakh bol'nykh (prospektivnoe 16-letnee nablyudeniye). Aktsent na budushchee]. *Sakharnyy diabet*. 2014. № 3. P. 83–89.
7. Chistyakov D. A., Dedov I. I. The locus of a genetic predisposition to type 1 diabetes (1 message) [Lokus geneticheskoy predraspolozhennosti k diabetu 1 tipa (soobshchenie 1)]. *Sakharnyy diabet*. 1999. № 3. P. 52–56.
8. Bodmer J. G., March S. G., Albrecht E. D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1996 // Eur. J. Immunogenet. 1997. Vol. 24. P. 105–151.
9. Borchers A. T., Uibo R., Gershwin M. E. The geoepidemiology of type 1 diabetes // Autoimmun. Rev. 2010. Vol. 9. № 5. P. 355–365.
10. Filippi C. M., von Herrath M. G. Viral trigger for type 1 diabetes // Diabetes. 2008. Vol. 57. P. 2863–2871.
11. Guja L., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Strong association of the insulin gene locus (IDDM2) with type 1 diabetes in the Romanian population // Diabetologia. 2004. Vol. 47. P. A 134.
12. Hyoty H., Taylor K. W. The role of viruses in human diabetes // Diabetologia. 2002. Vol. 45. P. 1353–1361.
13. Ilonen J., Hermann R. Novel gene associations in type 1 diabetes // Curr Diab Rep. 2010. Oct. 10(5). P. 338–344.
14. Kimpimaki T., Erkkola M., Korhonen S. et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased generic risk of type 1 diabetes to progressive beta-cell autoimmunity // Diabetologia. 2001. Vol. 44. P. 63–69.
15. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: Implications for incidence trends // Horm. Res. 2011. Vol. 76. P. 57–64.
16. Knip M., Simell O. Environmental Triggers of Type 1 Diabetes // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. Vol. 2(7). P. 38–42.
17. Liese A. D., Lawson A., Song H. R. et al. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions // Jr. Health Place. 2010. Vol. 16. № 3. P. 547–556.
18. Mikk M. L., Kiviniemi M., Laine A. P., Häkkinen T., Veijola R., Simell O., Knip M., Ilonen J. Finnish Paediatric Diabetes Register. The HLA-B*39 allele increases type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02 and HLA-DRB1*08-DQB1*04 class II haplotypes // Hum. Immunol. 2014. Jan. 75(1). P. 65–70.
19. Morran M. P., Omenn G. S., Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes // Mt Sinai J Med. 2008. 75(4). P. 314–327.
20. Patterson C. C., Dahlquist G. G., Gyuris E. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study // Lancet. 2009. Vol. 13. № 373. P. 2027–2033.
21. Roark C. L., Anderson K. M., Simon L. J., Schuyler R. P., Aubrey M. T., Freed B. M. Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility // Diabetes. 2014. Jan. 63(1). P. 323–331.
22. Vicario J. L., Martinez-Laso J., Corell A. Comparison between HLA-DRB and DQ DNA sequences and classic serological markers as type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus predictive risk markers in the Spanish population // Diabetologia. 1992. Vol. 35. P. 475–481.

Поступила в редакцию 31.03.2015