

АССОЦИАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА С ПОЛИМОРФНЫМИ АЛЛЕЛЯМИ ГЕНОВ HLA КЛАССА II В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

Павлова Н.И.¹, Куртанов Х.А.¹, Дьяконова А.Т.¹, Соловьева Н.А.¹, Сыдыкова Л.А.^{2,3},
Александрова Т.Н.¹, Филиппова Н.П.¹, Никифорова М.Е.⁴, Додохов В.В.^{1,5}

¹ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, e-mail: solnishko_84@inbox.ru;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, e-mail: sydlub@mail.ru;

³ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск;

⁴ГАУ РС(Я) «РБ № 1-НЦМ» Отделение детской эндокринологии, Якутск, e-mail: N_kynnei@mail.ru;

⁵ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», Якутск, e-mail: dodoxv@mail.ru

Впервые в якутской популяции проведен молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs3104413, rs2854275 и rs9273363 генов *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* соответственно. Протестированы 92 пациента с диагнозом СД 1-го типа, из которых 44 мужчины, 48 женщины. Средний возраст пациентов составил 23,04±0,27 года (от 4 до 56 лет). В качестве группы сравнения была сформирована выборка из здоровых добровольцев в количестве 210 человек. Амплификация области гена *HLA-DQA1*, содержащего однонуклеотидный полиморфизм rs3104413, осуществлялась в процессе ПЦР в реальном времени, области гена *HLA-DQB1* содержащих полиморфизмы rs2854275 и rs9273363 – аллель специфичной ПЦР. Анализ распределения генотипов показал, что наиболее распространенным генотипом по полиморфизму rs3104413 в группе больных СД 1 является *C/C* (69,6%), тогда как в контрольной группе чаще встречался гомозиготный вариант *G/G* (41,1%). Выявлено, что самым распространенным генотипом полиморфного варианта rs2854275 в группе контроля является гомозиготный генотип *G/G* (88,5%), а в группе больных СД 1-го типа – генотип *G/T* (56,3%). Полиморфный вариант rs9273363 характеризовался достоверно низкой частотой аллеля *A* (1,5%) в группе здоровых индивидов по сравнению с группой больных СД 1-го типа (53,6%). Наиболее высокие показатели относительного риска (RR) среди генотипов выявлены для сочетания генотипа *C/C* полиморфизма rs3104413 с гетерозиготным генотипом *G/T* полиморфизма rs2854275 – RR составил 4,234 ($p<0,001$); для сочетания генотипа *C/C* полиморфизма rs3104413 с генотипом *T/T* полиморфизма rs2854275 RR = 3,692 ($p<0,001$); для сочетания генотипа *G/G* полиморфизма rs3104413 с генотипом *A/C* полиморфизма rs9273363 RR = 3,625 ($p<0,001$). Полученные данные могут быть использованы в качестве биологических предикторов развития СД 1-го типа с целью проведения своевременных персонализированных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: гены HLA II класса, сахарный диабет 1-го типа, полиморфизм, якуты

ASSOCIATION OF TYPE 1 DIABETES WITH POLYMORPHIC ALLIES OF HLA CLASS II GENES IN POPULATION OF YAKUTS

Pavlova N.I.¹, Kurtanov K.A.¹, Dyakonova A.T.¹, Soloveva N.A.¹, Sydykova L.A.^{2,3},
Aleksandrova T.N.¹, Filippova N.P.¹, Nikiforova M.E.⁴, Dodoxov V.V.^{1,5}

¹Federal State Budgetary Institution «Yakut science center of complex medical problems», Yakutsk, e-mail: solnishko_84@inbox.ru;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «M. K. Ammosov North-Eastern Federal University», Yakutsk, e-mail: sydlub@mail.ru;

³State budgetary institution of the Republic of Sakha (Yakutia) «Yakut Republican Clinical Hospital», Yakutsk;

⁴State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine Department of Pediatric Endocrinology and Gastroenterology, Yakutsk, e-mail: N_kynnei@mail.ru;

⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yakut State Agricultural Academy», Yakutsk, e-mail: dodoxv@mail.ru

For the first time, a molecular genetic analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphisms rs3104413, rs2854275 and rs9273363 of the *HLA-DQA1* and *HLA-DQB1* genes, respectively, was carried out in the Yakut population. 92 patients diagnosed with type 1 diabetes were tested, 44 of which belonged to men and 48 women. The average age of patients was 23.04 ± 0.27 years (from 4 to 56 years). A sample of 210 healthy volunteers was formed as a comparison group. Amplification of the *HLA-DQA1* gene region containing the single nucleotide polymorphism rs3104413 was carried out in the process of real-time PCR, the *HLA-DQB1*

gene containing the rs2854275 and rs9273363 polymorphisms - allele specific PCR. Analysis of the distribution of genotypes showed that the most common genotype for the rs3104413 polymorphism in the group of patients with type 1 diabetes is C / C (69.6%), whereas in the control group the homozygous G / G variant was more common (41.1%). It was revealed that the most common genotype of the polymorphic variant rs2854275 in the control group is the homozygous genotype G / G (88.5%), and in the group of patients with type 1 diabetes the genotype G / T (56.3%). The polymorphic variant rs9273363 was characterized by a significantly low frequency of allele A (1.5%) in the group of healthy individuals compared with the group of patients with type 1 diabetes (53.6%). The highest relative risk indicators (RR) among the genotypes were found for the combination of the C / C genotype of the rs3104413 polymorphism with the heterozygous G / T genotype of the rs2854275 - RR polymorphism of 4.234 ($p < 0.001$); for a combination of the C / C genotype of the rs3104413 polymorphism with the T / T genotype of the rs2854275 polymorphism - RR = 3.692 ($p < 0.001$); for a combination of the G / G polymorphism rs3104413 genotype and the A / C genotype, the rs9273363 polymorphism corresponded to RR = 3.625 ($p < 0.001$). The obtained data can be used as biological predictors of the development of type 1 diabetes in order to conduct timely personalized preventive measures.

Keywords: HLA class II genes, type 1 diabetes mellitus, polymorphism, Yakuts

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – метаболическое (обменное) заболевание, характеризующееся гипергликемией, в основе которого лежит деструкция β -клеток, приводящая к абсолютному дефициту инсулина.

Сахарный диабет представляет собой важнейшую медико-социальную проблему во всем мире. Это объясняется его широким распространением, тяжестью поздних осложнений, дорогостоящей средств диагностики и лечения, которые необходимы больным в течение всей жизни. По данным Росстата на сегодняшний день в мире насчитывается более 400 млн человек, больных СД, и распространенность заболевания продолжает неуклонно расти. На начало 2017 г. общая численность пациентов, страдающих СД, в РФ составила 4,348 млн человек, из них: 4 млн – СД 2-го типа, 255 тыс. – СД 1-го типа и 75 тыс. – СД других типов. По последним данным в Республике Саха (Якутия) с диагнозом СД проживают 21 677 человек, из них: 20 508 – это пациенты с СД 2-го типа, 1099 – больные СД 1-го типа, 70 человек страдают СД других типов [1].

Согласно современным данным в развитии СД 1-го типа принимают участие большое число генов [2], более половины генетических рисков обусловлено участием полиморфных вариантов генов *HLA*, расположенных на коротком плече хромосомы 6 (6p21). Полагая, что вклад генетических факторов в риск развития СД 1-го типа составляет более 50%, полный вклад полиморфных аллелей локуса *HLA* может быть оценен более чем 25%.

Определение аллелей *HLA* помогает в определении риска развития СД 1-го типа. Это особенно полезно в профилактике у пациентов с высокой степенью риска [3]. HLA-типирование также требуется в генетических исследованиях, направленных на определение молекулярной основы СД 1-го типа [4]. Тем не менее высокая стоимость *HLA* генотипирования является одной из основных проблем, препятствующих проведению масштабных исследований. В связи с этим ведутся исследования по определению *HLA* аллелей с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) (Walsh E.C. et al., 2003; Leslie S. et al., 2008; Dilthey A.T. et al., 2011; Ferreira R.C. et al., 2012; Barker J.M. et al., 2008;

Сао Ngueyen et al., 2013).

В России исследования по определению *HLA*-аллелей с использованием однонуклеотидных полиморфизмов не проводятся. В связи с этим на сегодняшний день существует необходимость в проведении исследований, направленных на разработку регионально-адаптированного метода *HLA*-типирования СД 1-го типа с помощью однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

Целью данного исследования являлось выявление ассоциации полиморфных вариантов генов *HLA* II класса с СД 1-го типа среди якутской популяции.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизмов rs3104413, rs2854275, rs9273363 была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с применением УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). Выборка состояла из 92 пациентов больницы ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ГАУ РС(Я) РБ № 1 НЦМ Педиатрический центр и эндокринологического отделения ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница» г. Якутска. В состав выборки вошли 92 пациента с диагнозом СД 1-го типа в возрасте от 4 лет до 56 лет, проживающих в РС (Я), якутов по этнической принадлежности. По половому признаку пациенты разделились на 44 мужчин (47,8%) и 48 женщин (52,2%). Средний возраст пациентов составил $23,04 \pm 0,27$ года (от 4 до 56 лет), средний возраст пациентов мужского пола – $20,5 \pm 2,3$ года (от 5 до 40 лет), женского пола – $25,11 \pm 2,59$ года (от 4 до 56 лет). Популяционную выборку составили 210 якутов, не страдающих СД 1-го типа. Этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения.

Амплификация области гена *HLA-DQA1*, содержащего однонуклеотидный полиморфизм rs3104413, осуществлялась в процессе ПЦР в реальном времени с использованием пар праймеров и аллельспецифичных зондов для амплификации ДНК, описанных в журнале «NATURE COMMUNICATIONS» (Isabelle Sert et al., 2015). Праймеры и зонды синтезированы компанией ООО «Биотех-Индустрия (Lumiprobe)» (Москва, Россия). Последовательность праймеров: Форвард праймер 5'-CAGCTGAGCACTGAGTAG-3', реверс праймер 5'-GCAGTTGAGAAGTGAGAG-3'. Структура зондов: FAM – Probe rs3104413 LPC [6FAM]CAGCCT[+G]CT[+C]TC[+C]TA[+T]TGG[BHQ1], HEX – Probe rs3104413 LPG [HEX]CAGCCT[+G]CT[+G]TC[+C]TA[+T]TGG[BHQ1].

Амплификация проводилась согласно температурной программе, приведенной ниже (табл. 1).

Температурная программа амплификации полиморфизма rs3104413

№	Стадии	Температура	Время	Циклы
1	Первая денатурация	95°C	0:10	1 цикл
2	Денатурация	95°C	0:30	50 циклов
3	Отжиг	55°C	1:00	

Измерение сигнала флуоресценции проводилось на втором этапе реакции (55°C – 1:00). Детекция флуоресценции осуществлялась «по конечной точке» согласно протоколу прибора «Real-time CFX 96 Touch» («Biorad», США). Пример распределения облаков генотипов проведения ПЦР и детекции флуоресценции «по конечной точке» представлен на рисунке 1. Соответствие флуоресцентных красителей: аллель *C* – канал FAM, аллель *G* – канал HEX.

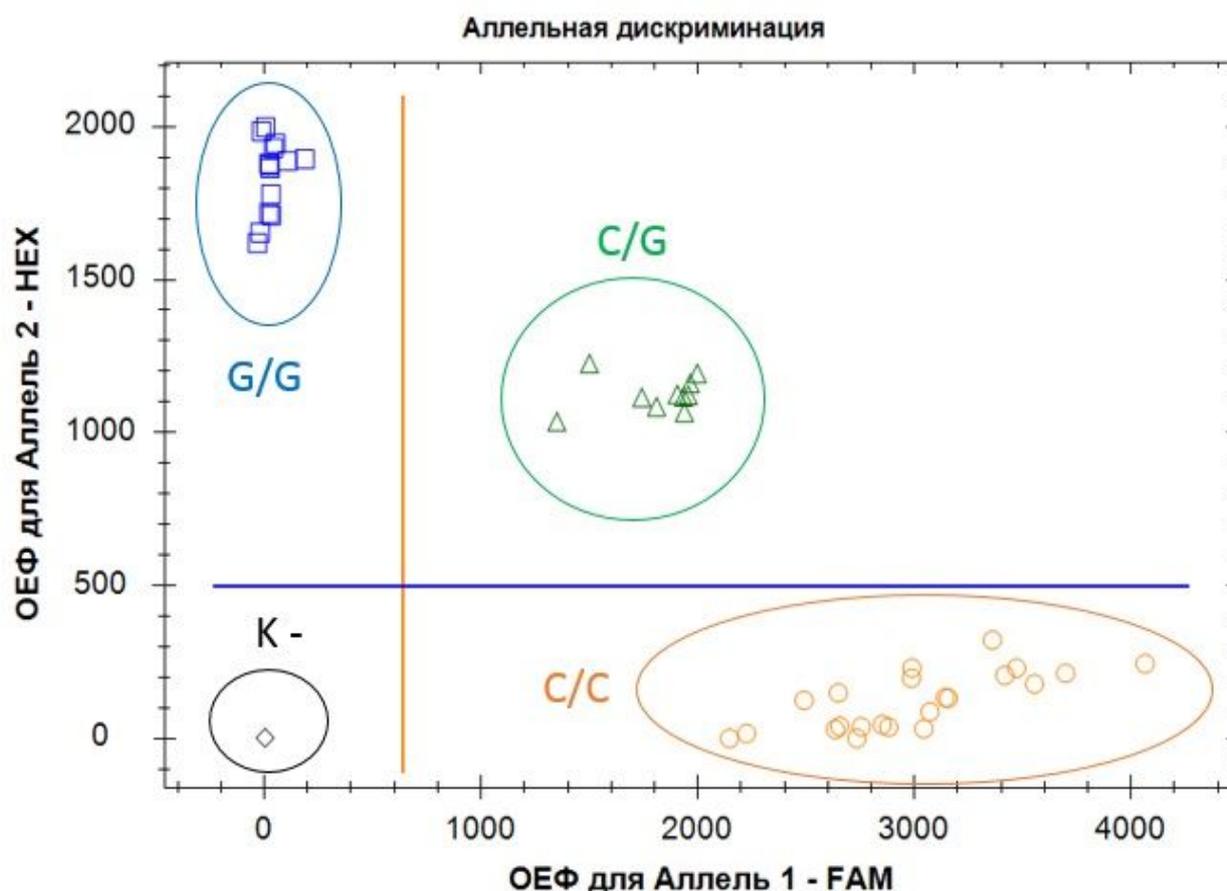


Рис. 1. Распределение облаков генотипов полиморфизма rs3104413 гена HLA-DQA1.

Примечание: «К-» – отрицательный контроль, C/C – гомозигота по предковому аллелю *C*.

C/G – гетерозигота, G/G – гомозигота по мутантному аллелю *G*

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs2854275, rs9273363 проводился с помощью аллельспецифичных праймеров (АС-ПЦР). Праймеры были синтезированы компанией ООО «Сибэнзим» (г. Новосибирск, Россия). В рамках настоящей работы были созданы оригинальные аллельспецифичные праймеры на основе референсного генома hg38/Human по базе UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/index.html>). Последовательность праймеров и условия ПЦР представлены в таблице 2.

Таблица 2

Последовательность праймеров и условия АС-ПЦР*

Ген/ Антиген	Метод генотипир ования	Структура праймеров	$t^{\circ}\text{C}$ отжига праймеров	Мутант- ный аллель
rs2854275	АС-ПЦР*	Внутренний форвард праймер: 5'-CTTAACTTTGGTGGCATCTTCTTGTG- 3' Внутренний реверс праймер: 5'-AAGCTGTGGTTCTGGCTCCACATTTA- 3' Наружный форвард праймер: 5'-TAAGAGGGAAGAGCATGAGCTGAGT- 3' Наружный реверс праймер: 5'- TCTTTCAGTCACTGGAAAATGCTTACA-3'	64	134, 192 п.о.**
rs9273363	АС-ПЦР*	Внутренний форвард праймер: 5'-TGCTTTCAGGGTCATGGCCTTC-3' Внутренний реверс праймер: 5'-TGGGAGCTTCTGCGAGGTTATGT -3' Наружный форвард праймер: 5'-TAGTTCTCCACTCTGACCTCATC-3' Наружный реверс праймер: 5'-GTTATGAGGGAGGTCACACACA -3'	67	146, 141 п.о.**
β - globin***	АС-ПЦР* (Вутрен- ний контроль)	F: 5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3' R: 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'	57	268 п.о.**

Примечание. * – АС-ПЦР – аллель-специфическая ПЦР, ** – п.о. – пара оснований. *** – Dominiquez O et al., 1992; Michelle A.M. et al., 2000; Steffens Nakken et al., 1995

Результаты амплификации и рестрикции фракционировали в 3–4%-ном агарозном геле с бромистым этидием при напряжении 120–300 Вт в течение 30–45 мин. Анализ результатов электрофореза проводили под UV-лучами в гель-документирующем приборе Vilber Lourmat (рис. 2, 3).

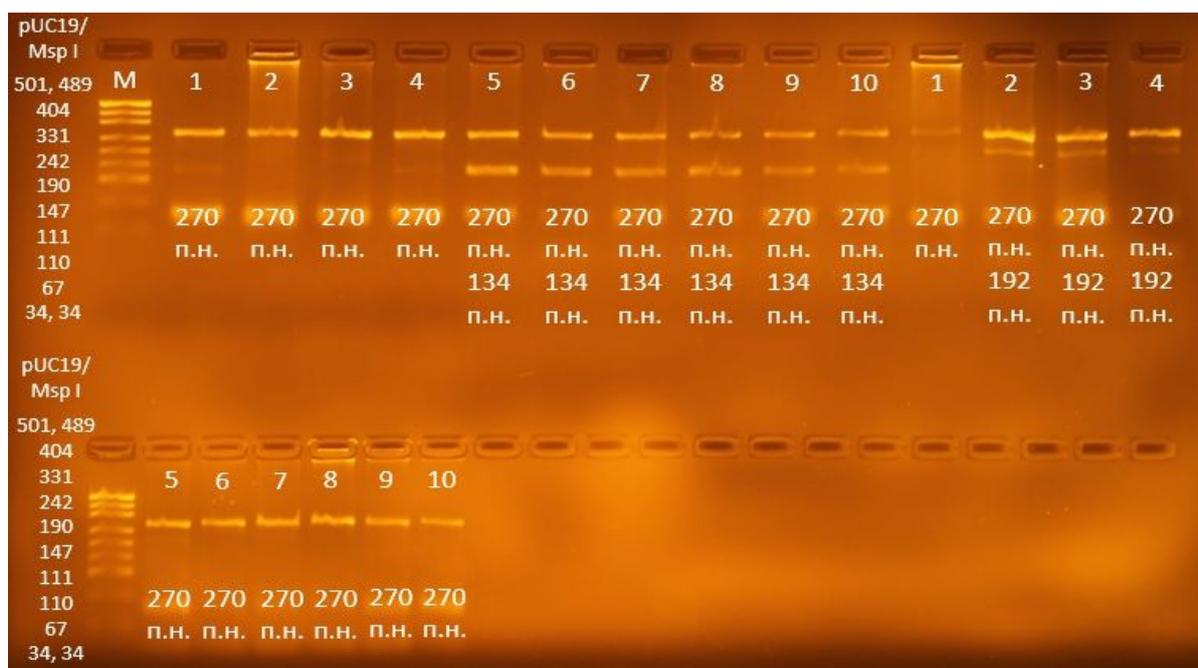


Рис. 2. Электрофореграмма продукта амплификации rs2854275 в 2%-ном агарозном геле
 Примечание: п.н. – пар нуклеотидов. М – ДНК маркер pUC19/MspI. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – нумерация образцов. 270 п.н. – внутренний контроль. 192 п.н. – аллель Т, 134 п.н. – аллель G

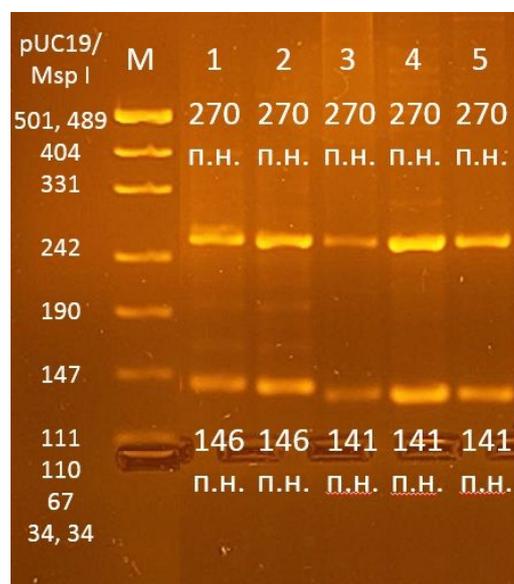


Рис. 3. Электрофореграмма продукта амплификации rs9273363 в 2%-ном агарозном геле
 Примечание: п.н. – пар нуклеотидов. М – ДНК маркер pUC19/MspI. 1, 2, 3, 4, 5 – нумерация образцов. 270 п.н. – внутренний контроль. 141 п.н. – аллель А, 146 п.н. – аллель С

Статистический анализ полученных результатов медико-генетического исследования был проведен с помощью программы: «Office Microsoft Excel 2010», «Statistica 8.0». Частоты аллелей и генотипов rs3104413, rs2854275 и rs9273363 определяли путем прямого подсчета.

Результаты считались значимыми, когда значение «р» было меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что только для полиморфного варианта rs2854275 в популяции якутов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ). Отклонение установлено для полиморфного варианта rs3104413 ($X^2=65,966$, $p < 0,001$), которое характеризовалось уменьшением уровня наблюдаемой гетерозиготности ($H_o=0,219$) по сравнению с ее ожидаемым уровнем ($H_e=0,498$). Для полиморфного варианта rs9273363 ($X^2 = 134$, $p < 0,001$), которое характеризовалось уменьшением уровня наблюдаемой гетерозиготности ($H_o=0,0$) по сравнению с ее ожидаемым уровнем ($H_e=0,029$) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов rs3104413, rs2854275, rs9273363 в популяционной выборке якутов

Полиморфизм	Кол-во человек, n	Генотип, %			Распределение аллелей		H_o	H_e	X^2	p
		C/C	C/G	G/G	C	G				
rs3104413	210						0,219	0,498	65,966	<0,001
		36,2	21,9	41,9	0,471	0,529				
rs2854275	122						0,157	0,145	1,297	0,255
		0,0	15,7	84,3	0,079	0,921				
rs9273363	134						0,0	0,029	134	<0,001
		1,5	0,0	98,5	0,015	0,985				

Примечание: n – численность выборки, H_o , H_e – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность, X^2 по Харди–Вайнбергу, p – уровень достоверности

Согласно базе данных проекта «1000 геномов» для полиморфизма rs3104413 во всех исследованных выборках популяций мира установлены высокая частота мутантного аллеля C (78–92%) и низкая частота предкового аллеля G (8–22%) [5]. В исследованной выборке якутов частота предкового аллеля G была выше и составила 52,9%, тогда как частота мутантного аллеля C характеризовалась более низкими значениями и составила 47,1%, что может быть следствием как недостаточного объема выборки, так и этнической особенности.

Для полиморфизма rs2854275 в исследованной выборке якутов частота предкового

аллеля *G* (92,1%) преобладала над частотой мутантного аллеля *T* (7,9%), что сопоставимо с результатами ранее проведенных исследований, в которых отмечаются высокая частота предкового аллеля *G* (90–97%) и низкая частота мутантного аллеля *T* (3–10%) [5].

Полиморфизм rs9273363 у якутов характеризовался преобладанием частоты предкового аллеля *C* (98,5%) по сравнению с частотой мутантного аллеля *A* (1,5%), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в которых отмечаются высокая частота предкового аллеля *C* (67–91%) и низкая частота мутантного аллеля *A* (9–33%) [5].

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs3104413, rs2854275 и rs9273363 среди больных СД 1-го типа и контрольной выборки представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов rs3104413, rs2854275 и rs9273363 в группе больных СД 1-го типа и контрольной выборки

Генотипы, аллели	Больные СД 1-го типа	Контрольная выборка	χ^2	OR (95% CI) для аллелей	Значимость, <i>p</i>
rs3104413					
	n = 92, абс. (%)	n = 210, абс. (%)			
<i>C/C</i>	64 (69,6)	76 (36,2)	32,099	4,036 (2,708-6,017)	<0,001*
<i>C/G</i>	16 (17,4)	46 (21,9)			
<i>G/G</i>	12 (13,0)	88 (41,9)			
<i>C</i>	144 (0,783)	198 (0,471)	49,184		<0,001**
<i>G</i>	40 (0,217)	222 (0,529)			
rs2854275					
	n = 92, абс. (%)	n = 122, абс. (%)			
<i>T/T</i>	16 (16,7)	0 (0,0)	88,7	13,8 (7,48-25,46)	<0,001*
<i>G/T</i>	52 (56,3)	14 (11,5)			
<i>G/G</i>	24 (27,1)	108 (88,5)	92,41		<0,001**
<i>T</i>	84 (44,8)	14 (5,7)			
<i>G</i>	100 (55,2)	230 (94,3)			
rs9273363					
	n = 20, абс. (%)	n = 134, абс. (%)			
<i>A/A</i>	4 (14,3)	2 (1,5)	138,89	76,15 (24,89-233,02)	<0,001*
<i>A/C</i>	22 (78,6)	0 (0,0)			
<i>C/C</i>	2 (7,1)	132 (98,5)	128,28		<0,001**
<i>A</i>	30 (53,6)	4 (1,5)			
<i>C</i>	26 (46,4)	264 (98,5)			

Примечание. Достигнутый уровень значимости при сравнении распределения генотипов (*) и частоты аллелей (**) в группах сравнения 1 и 2. *n* – численность выборок, χ^2 с поправкой Йейтса.

Анализ распределения генотипов показал, что наиболее распространенным генотипом по полиморфизму rs3104413 в группе больных СД 1-го типа является *C/C* (69,6%), тогда как

в контрольной группе чаще встречался гомозиготный вариант *G/G* (41,1%). В ходе исследования установлено, что преобладающим аллелем полиморфизма rs3104413 в популяции якутов является аллель *G* (52,9%), при том что в ранее исследованных выборках популяций мира установлено преобладание частоты мутантного аллеля *C* (78–92%) [5]. Таким образом, мутантный аллель *C* для якутов может использоваться в качестве маркера повышенного риска развития СД 1 (OR – 4,036; 95% CI: 2,71–6,02; $p < 0,001$).

Выявлено, что самым распространенным генотипом полиморфного варианта rs2854275 в группе контроля является гомозиготный генотип *G/G* (88,5%), а в группе больных СД 1-го типа – генотип *G/T* (56,3%). Анализ отношения шансов показал, что частота встречаемости аллеля *T* в группе людей с СД 1-го типа статистически достоверно выше (44,8%), чем среди людей, не страдающих сахарным диабетом 1-го типа (5,7%), что позволяет считать носительство аллеля *T* предрасполагающим фактором к развитию СД 1-го типа (OR= 13,8; 95% CI: 7,48–25,46; $p < 0,001$).

Полиморфный вариант rs9273363 характеризовался достоверно низкой частотой аллеля *A* (1,5%) в группе здоровых индивидов по сравнению с группой больных СД 1-го типа (53,6%). Отношение шансов (OR) риска развития заболевания для носителей аллеля *A* составило 76,15 (95% CI: 24,89–233,02; $p < 0,001$).

Результаты анализа распределения частот генотипов rs3104413 в сочетании с генотипами полиморфизмов rs2854275, rs9273363 среди больных СД 1-го типа и контрольной выборки представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs3104413, rs2854275, rs9273363 среди больных СД 1-го типа и контрольной выборки

Вариант сочетания генотипов, №	rs3104413	rs2854275	rs9273363	Частота в группе СД 1-го типа, абс. (%)	Частота в контрольной группе, абс. (%)	RR (95% CI)	p
1	C/C	T/T	–	14 (15,2)	0	3,692 (3,055 – 4,463)	<0,001
2	C/C	G/G	–	8 (8,7)	68 (32,4)	0,283 (0,144 – 0,557)	<0,001
3	C/C	G/T	–	42 (45,7)	8 (3,8)	4,234 (3,212 – 5,58)	<0,001
4	G/G	–	A/C	12 (13)	0	3,625 (3,008 – 4,368)	<0,001
5	G/G	–	C/C	0	88 (41,9)	0,000	<0,001
6	C/G	G/G	A/A	2 (2,2)	0	3,333	0.170

						(2,804 – 3,962)	
7	C/G	G/G	A/C	6 (6,5)	0	3,442 (2,881 – 4,113)	0.002
8	C/G	G/G	C/C	0	40 (19)	0,000	<0,001
9	C/G	G/T	C/C	2 (2,2)	4 (1,9)	1,096 (0,349 – 3,444)	0.769
10	C/G	G/T	A/C	4 (4,3)	0	3,386 (2,842 – 4,036)	0.013
11	C/G	G/T	A/A	2 (2,2)	2 (1)	1,656 (0,612 – 4,478)	0.759

Всего выявлено 11 вариантов сочетаний генотипов полиморфизмов rs3104413, rs2854275, rs9273363. В группе больных с СД 1-го типа наиболее часто встречались варианты № 3, 1 и 4, тогда как в группе контроля чаще отмечались № 5, 2 и 8.

Заключение

Наиболее высокими показателями относительного риска среди сочетаний генотипов являлись C/C полиморфизма rs3104413 в сочетании с гетерозиготным генотипом G/T полиморфизма rs2854275 – RR = 4,234 (p<0,001); генотип C/C полиморфизма rs3104413 в сочетании с генотипом T/T полиморфизма rs2854275 – RR = 3,692 (p<0,001); генотип G/G полиморфизма rs3104413 в сочетании с генотипом A/C полиморфизма rs9273363 – RR = 3,625 (p<0,001).

Таким образом, полученные данные могут быть использованы в качестве биологических предикторов развития СД 1-го типа с целью проведения своевременных персонализированных профилактических мероприятий.

Исследование было проведено в рамках НИР Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия).

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41. DOI: 10.14341/DM8664.
2. Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012. Vol. 2. no. 11. P. a007641. Published.,

DOI:10.1101/cshperspect.a007641.

3. van Belle T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*. 2011. Vol. 91. no. 1. P. 79-118. DOI: 10.1152/physrev.00003.2010.
4. Rich S.S., Concannon P. Role of Type 1 Diabetes-Associated SNPs on Autoantibody Positivity in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium: Overview. *Diabetes care*. 2015. Vol. 38. no. 2. P. S1-S3. DOI: 10.2337/dcs15-2001.
5. Сайт «1000 геномов» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.internationalgenome.org/> (дата обращения: 20.01.2019).