

Т. Л. Кураева, Д. К. Гаврилов, В. В. Носиков, А. С. Сергеев, В. П. Максимова, Н. Б. Лебедев, И. И. Дедов

## АНАЛИЗ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА А- И В-ЦЕПИ DQ-HLA У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Эндокринологический научный центр РАМН, ГНЦ "ГНИИ Генетика", Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в совершенствовании методов инсулинотерапии, инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) остается хроническим заболеванием, приводящим к развитию тяжелых специфических осложнений — ретино- и нефропатии [2]. Поэтому наиболее актуальными в настоящее время являются поиски методов ранней иммунопрофилактики этого заболевания и в связи с этим разработка методов ранней диагностики и определения групп повышенного риска на основе иммунологического и иммуногенетического исследования [4, 7].

С установлением ассоциаций ИЗСД с антигенами главного комплекса гистосовместимости — системы HLA [9] появилась надежда на обнаружение комплекса высокоспецифичных генетических маркеров этого заболевания. Однако высокая частота в популяции антигенов HLA, ассоциирующихся с ИЗСД (в первую очередь антигенов DR3 и DR4 [5]), и связанный с этим невысокий показатель абсолютного риска развития заболевания для носителей этих антигенов побудили к продолжению поиска генетических маркеров диабета.

В задачу настоящего исследования входило изучение ассоциации между ИЗСД и аллелями А- и В-цепей DQ-антигенов в русской популяции Москвы, учитывая появившиеся сообщения о наличии таковых в кавказоидной популяции [3, 8].

### Материалы и методы

Обследовано 133 больных ИЗСД в возрасте от 6 до 16 лет. Средний возраст манифестации диабета составил  $8,3 \pm 1,74$  года. В контрольную группу вошли случайно подобранные доноры ( $n = 121$ ) без симптомов ИЗСД. ДНК-анализ аллельного полиморфизма генов HLA-DQA и HLA-DQB проводили по методике, описанной в работе [1].

Таблица 1

Распределение носительства аллелей гена HLA-DQA1 среди больных ИЗСД и здоровых лиц

Аллели гена HLA-DQA1	Остаток Arg в 52-м положении	Больные ИЗСД, %	Конт-роль, %	RR	p
DQA1*0101	—	26	66	0,19	< 0,001
DQA1*0201	—	7	24	0,25	< 0,001
DQA1*0301	+	86	32	12,34	< 0,001
DQA1*0401	+	67	50	1,93	< 0,002

### Результаты и их обсуждение

У гена DQA1 идентифицировано 8 аллелей, которые [3] были условно разделены на 2 группы — кодирующие остаток аргинина в 52-м положении (Arg 52<sup>+</sup>) и не кодирующие его в этом положении (Arg 52<sup>-</sup>). У гена DQB1 идентифицировано 14 аллелей, которые условно могут быть разделены на аллели, содержащие остаток аспарагиновой кислоты в 57-м положении (Asp 57<sup>+</sup>) и не содержащие его (Asp 57<sup>-</sup>).

Распределение носительства аллелей генов DQA1 и DQB1 у больных сахарным диабетом и лиц контрольной группы представлено в табл. 1 и 2. Из табл. 1 и 2 видно, что у больных ИЗСД достоверно чаще встречаются аллели DQA1\*0301 и \*0401, DQB1\*0201 и \*0302. В то же время у больных сахарным диабетом достоверно реже по сравнению с лицами контрольной группы встречались аллели DQA1\*0101 и \*0201, DQB1\*0503, \*0602, \*0603, \*0301, что дало нам основание обозначить их как протекторные.

Анализ полученного материала позволяет предположить, что с ИЗСД ассоциируют гены DQA1, кодирующие остаток аргинина в 52-м положении (Arg 52<sup>+</sup> А-цепи), и гены DQB1, не кодирующие остаток аспарагина в 57-м положении (Asp 57<sup>-</sup> В-цепи). Полученные нами данные совпадают с результатами подобных зарубежных исследований [3, 5, 6, 10]. Эти результаты, а также данные, полученные при изучении моделей сахарного диабета у животных и сравнительном анализе аминокислотных последовательностей белковых цепей, кодируемых различными аллелями генов, позво-

Таблица 2

Распределение носительства аллелей гена HLA-DQB1 среди больных ИЗСД и здоровых лиц

Аллели гена HLA-DQB1	Остаток Asp в 57-м положении	Больные ИЗСД, %	Конт-роль, %	RR	p
DQB1*0501	—	17	24		> 0,5
DQB1*0502	—	2	2		> 0,5
DQB1*0503	+	0	11	0,03	< 0,001
DQB1*0601	+	3	3		> 0,5
DQB1*0602	+	0	14	0,03	< 0,001
DQB1*0603	+	0	20	0,02	< 0,001
DQB1*0604	—	4	6		> 0,5
DQB1*0201	—	64	36	3,15	< 0,001
DQB1*0301	+	17	36	0,37	< 0,005
DQB1*0302	—	71	17	11,40	< 0,001
DQB1*0303	+	7	9		> 0,5
DQB1*04*	+	4	7		> 0,5

ляют условно обозначить аллели, кодирующие остатки Arg 52<sup>+</sup> А-цепи и Asp 57<sup>-</sup> В-цепи как предрасполагающие к развитию ИЗСД, а аллели, кодирующие Arg 52<sup>-</sup> и Asp 52<sup>+</sup> — как протекторные. Предрасполагающие аллели гена HLA-DQA1 обнаружены у 83% больных, а гена HLA-DQB1 — у 87%. Для здоровых эти величины равны соответственно 45 и 47%. Наибольший риск развития диабета имеют носители аллелей DQA1\*0301 и DQB1\*0302.

Существенно более надежные оценки риска могут быть получены, если в качестве маркеров рассматриваются не отдельные аллели генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1, а их комбинации. Анализ их будет посвящено следующее наше сообщение.

В связи с накоплением большого количества данных о молекулярных механизмах развития ИЗСД, существует много гипотез и предположений, в том числе и в отношении той роли, которую могут играть остатки Arg 52 и Asp 57. Пока неясно, на каком уровне действуют антигены системы HLA. Возможно, что действие этих молекул проявляется при установлении активной супрессии иммунного ответа против собственных антигенов во время созревания Т-лимфоцитов в тимусе. Дефекты этого механизма могут привести к появлению на периферии потенциально опасных Т-лимфоцитных клонов. С другой стороны, если предположить, что некоторые гетеродимеры DQ способны связывать и представлять собственные антигены Т-хелперам, то иммунный ответ, регулируемый этими клетками, может быть направлен против собственных белков, имеющих сходную антигенную структуру.

## Выводы

1. В русской популяции, как и в кавказоидных популяциях, определенные аллели генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 могут рассматриваться в ка-

честве надежных генетических маркеров при определении риска развития ИЗСД.

2. Наличие у индивидов сочетания предрасполагающих аллелей — Arg 52<sup>+</sup> в случае DQA1 и Asp 57<sup>-</sup> в случае DQB1 — предопределяет высокий риск развития ИЗСД.

3. Наибольшим риском обладают носители аллелей DQA1\*0301, DQB1\*0302 и DQB1\*0201.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников И. В., Гаврилов Д. К., Носиков В. В., Дебабов В. Г. // Молекул. биол. — 1991. — Т. 25, № 5. — С. 1266—1271.
2. Осложнения сахарного диабета / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995.
3. Baisch J., Stastny P., Capra J. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 332. — P. 1836—1841.
4. Bingley P. J., Bonifacio E., Gale E. A. M. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 213—220.
5. Field L. L., Fothergill-Payne A., Bertrams J., Baur M. P. // Genet. Epidemiol. — 1986. — Suppl. 1. — P. 323—328.
6. Khalil I., d Auriol L., Deschamps I. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1315—1319.
7. Lorini R. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children. Sesto Alta Val Pusteria (BZ). — Via Sicilia, Cosenza, 1995. — P. 53—59.
8. Morel P., Dorman J., Todd J. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol. 85. — P. 8111—8115.
9. Nerup J., Platz P., Svejgaard A. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 864—866.
10. Vicario J., de Juan D., Arnaiz-Villena A. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 475—481.

Поступила 13.08.96

T. L. Kurayeva, D. K. Gavrilov, V. V. Nosikov, A. S. Sergeev, V. P. Maximova, N. B. Lebedev, I. I. Dedov — ANALYSIS OF ALLELE POLYMORPHISM OF A AND B — DQ-HLA CHAIN IN PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND IN A CONTROL GROUP OF RUSSIAN POPULATION

Summary. Certain alleles of genes HLA-DQA1 and DQB1 may be regarded as reliable genetic markers of risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in the Russian population and in Caucasian populations. The presence of predisposing alleles Arg 52<sup>+</sup> for DQA1 and Asp 57<sup>-</sup> for DQB1 predicts a high risk of IDDM. The carriers of DQA1\*0301, DQB1\*0302, and DQB1\*0201 are at the highest risk of the disease.

© К. Э. БОЛЬБАТ, И. П. ЧЕПУРНОЙ, 1997

УДК 616.379-008.64-07:616.153:577.124]+616.63:577.124

К. Э. Больбат, И. П. Чепурной

## НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МОНО- И ДИСАХАРИДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ<sup>1</sup>

Ставропольская государственная медицинская академия

Изучение количественных и качественных нарушений метаболизма углеводов при ряде патологических состояний связано, как правило, с обменом глюкозы; обмен других сахаридов практически не изучен. Однако известно, что манноза, фукоза играют в организме существенную роль, являясь неотъемлемой частью гликопротеидов пищеварительной системы, дыхательных путей, спинномозговой жидкости, иммуноглобулинов, формируют углеводный состав гормонов [9]. Галактоза входит в состав гликолипидов белого вещества мозга, участвующих в иммунологических реакциях, ре-

цепции и обеспечивающих стабильность и прочность миелиновых образований [2, 6, 15]. Лактоза увеличивает всасывание, способствует удержанию в организме кальция и других минеральных веществ (железа, цинка, магния, свинца, меди), участвующих в функции центральной нервной системы [2]. Велика роль гликопротеидов и входящих в них различных сахаридов на протяжении процесса синтеза и секреции инсулина, взаимодействия его с рецепторами. В виде гликопротеидов и мукополисахаридов углеводы играют важную роль в построении клеточных мембран и ос-

<sup>1</sup> Научный консультант — засл. деят. науки РФ проф. Ю. А. Князев.