

## Диморфизм –23HphI гена *INS* (rs689): ассоциация с сахарным диабетом 1-го типа в популяциях РФ, межпопуляционное сравнение частот

К.м.н. О.Н. ИВАНОВА<sup>1\*</sup>, С.М. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Н.Б. СМIRНОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Я.С. ЗВЕРЕВА<sup>1</sup>, проф. Ю.И. СУНЦОВ<sup>1</sup>, д.м.н. Т.П. БАРДЫМОВА<sup>2</sup>, к.м.н. Г.И. ДАНИЛОВА<sup>3</sup>, д.м.н. Т.В. КОВАЛЕНКО<sup>4</sup>, к.м.н. Е.В. ТИТОВИЧ<sup>1</sup>, д.м.н. Т.Л. КУРАЕВА<sup>1</sup>, член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА<sup>1</sup>, акад. РАН И.И. ДЕДОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>3</sup>ГБУ «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины», Якутск, Россия; <sup>4</sup>ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия

Цель настоящей работы — исследование ассоциации диморфизма –23HphI гена *INS* (rs689) с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в нескольких популяциях РФ и межпопуляционное сравнение частот аллелей указанного диморфизма. Материал и методы. Методом случай—контроль ассоциация исследовалась в 5 популяциях РФ: русской, башкирской, удмуртской, якутской и бурятской. Исследованы образцы ДНК 528 пациентов с СД1 и 439 лиц контрольных групп. Типирование полиморфизма проводили с помощью RFLP-PCR. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (*OR*). Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ Statistica version 6. www.statsoft.com и Microsoft Office Excel-2003. Результаты. В русской, башкирской, удмуртской и якутской популяциях выявлена статистически значимая ассоциация СД1 с аллелем А и генотипом АА rs689. Протективным маркером в этих популяциях является аллель Т и генотип Т+. В бурятской популяции, отличающейся наименьшей заболеваемостью СД1, ассоциации не выявлено. Бурятская популяция статистически значимо отличается от всех других исследованных популяций наибольшей частотой аллеля А (87% против 69—75%,  $p \in [0,0002—0,004]$ ) и генотипа АА (77% против 45—60%,  $p \in [0,00006—0,01]$ ). Заключение. Выявлены межпопуляционные различия частот аллелей rs689 и популяционно-специфические различия ассоциации аллелей rs689 с СД1. Учет популяционных особенностей клинико-генетических ассоциаций — необходимое условие развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, русская, башкирская, удмуртская, якутская этническая группа, *INS*, rs689, ассоциация.

## Dimorphism –23HphI in the *INS* gene (rs689): the association with type 1 diabetes mellitus in the populations of the Russian Federation, the inter-population comparison of the frequencies

O.N. IVANOVA<sup>1</sup>, S.M. STEPANOVA<sup>1</sup>, N.B. SMIRNOVA<sup>1</sup>, YA.S. ZVEREVA<sup>1</sup>, YU.I. SUNZOV<sup>1</sup>, T.P. BARDYMOVA<sup>2</sup>, G.I. DANILOVA<sup>3</sup>, T.V. KOVALENKO<sup>4</sup>, E.V. TITOVICH<sup>1</sup>, T.L. KURAEVA<sup>1</sup>, V.A. PETERKOVA<sup>1</sup>, I.I. DEDOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education, Russian Ministry of Health, Irkutsk; <sup>3</sup>State budgetary healthcare facility «Republican Clinical Hospital №1 National Centre of Medicine», Yakutsk; <sup>4</sup>State educational institution of higher professional education «Izhevsk State Medical Academy»

**Objective.** The objective of the present study was to elucidate the association between dimorphism –23HphI in the *INS* gene (rs689) and type 1 diabetes mellitus in several populations of the Russian Federation and to compare the frequency of alleles of this dimorphism in different populations. **Material and methods.** The case-control association was investigated in five populations of the Russian Federation, viz. Russian, Bashkir, Udmurtian, Yakutian, and Buryat ones. The DNA samples from 528 patients presenting with type 1 diabetes mellitus and 439 control subjects were available for the investigation. Polymorphism typing was performed using the RFLP-PCR technique. The degree of association of the trait of interest with the disease was estimated based on the odd ratio (*OR*) values. The calculations were made with the use of Statistica software package, version 6, www.statsoft.com and Microsoft Office Excel-2003. **Results.** The statistically significant association of type 1 diabetes mellitus with T allele and AA rs689 genotype was documented for the Russian, Bashkir, Udmurtian, and Yakutian populations. The protective marker in these populations were T allele and T+ genotype. A similar association was not found for the Buryat population characterized by the lowest diabetes morbidity rate. This population was significantly different from the remaining ones in the high frequency of A allele (87% vs 69—75%;  $p \in [0,0002—0,004]$ ) and AA genotype (77% vs 45—60%;  $p \in [0,00006—0,01]$ ). **Conclusion.** This study has demonstrated the inter-population differences in the frequency of rs689 alleles and the population-specific differences in the association of rs689 alleles with type 1 diabetes mellitus. It is concluded that the consideration of population-related peculiarities of clinical and genetic associations is an indispensable precondition for the further development of personalized medicine.

Key words: type 1 diabetes mellitus, Russian, Bashkir, Udmurtian, Yakutian, and Buryat ethnic groups, *INS*, rs689, association.

Из всех ассоциированных с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) генов и генетических локусов полиморфизм в промоторной области гена инсулина

(5'VNTR *INS*) сообщает наибольший риск развития заболевания ( $OR \sim 2,5$ ) после локуса *HLA* класса II [1, 2]. Впервые ассоциация локуса *INS* с СД1 была

показана в 1984 г. [3]. 5'VNTR *INS* представляет собой разное число повторов (variable number of tandem repeat) 14 нуклеотидной последовательности — 5'-ACAGGGGTGTGGGG-3'[4]. От 26 до 63 повторов последовательности соответствуют аллелям I класса 5'VNTR *INS*, от 140 до 210 повторов последовательности соответствуют аллелям III класса, аллели II класса (около 80 повторов) у европеоидов и ориентов (представители азиатских популяций) встречаются редко [5].

Аллели класса I и аллели класса III ассоциированы с разной функциональной активностью промоторной области гена *INS*. Ген *INS* транскрибируется (синтез РНК на матрице ДНК) не только в клетках поджелудочной железы, но и в тимусе, и уровень транскрипции коррелирует с аллелями VNTR *INS*. Показано, что СД1-протективный аллель III класса ассоциирован с 2–3-кратным повышением уровня мРНК *INS* в тимусе по сравнению с СД1 предрасполагающим аллелем I класса [6–8]. При нарушении экспрессии инсулина в тимусе ускоряется развитие сахарного диабета [9]. Недостаточность центральной толерантности может быть следствием спасения инсулинреактивных Т-клеток в отсутствие негативной селекции [10] и/или нарушения позитивной селекции инсулин-реактивных регуляторных Т-клеток (Tregs) [11]. Носительство аллеля III класса VNTR *INS* может приводить к более эффективной индукции центральной ауто толерантности к инсулину и снижению риска возникновения СД1 [12].

В подавляющем большинстве работ для типирования аллелей 5'VNTR *INS* использовался сурrogатный маркер –23HphI гена *INS* (rs689). Аллели 5'VNTR *INS* и –23HphI гена *INS* находятся в почти полном неравновесии по сцеплению (99,6%) в европеоидных и азиатских популяциях [13]. Аллель А rs689 сцеплен с аллелями I класса 5'VNTR *INS*, аллель Т — с аллелями III класса 5'VNTR *INS*. Выявлены межпопуляционные отличия диабетогенности и частоты аллеля А rs689 [1, 13–17] (табл. 1). Диабетогенность и частота аллеля А rs689 в различных популяциях. Наряду с существенно меньшей распространенностью СД1 азиатские популяции отличаются значительно более высокой частотой аллеля А (93–97%) по сравнению с европеоидными (69–75%).

**Таблица 1.** Диабетогенность и частота аллеля А rs689 в различных популяциях

Популяция	Частота аллеля А rs689, %	OR	Ссылка
Русские Москвы	69	2,03	14
Поляки	75	2,5	15
Немцы	74,5	2,2	16
Европеоиды	—	2,38	1
Китайцы	93	—	17
Японцы	97	5	13

В масштабах РФ, где проживают более 100 народов, популяционная стратификация при исследовании клинико-генетических ассоциаций является необходимым условием достижения релевантных результатов [18].

Цель настоящей работы — исследование ассоциации диморфизма –23HphI гена *INS* (rs689) с СД1 в нескольких популяциях РФ и межпопуляционное сравнение частот аллелей указанного диморфизма.

## Материал и методы

Методом случай—контроль ассоциация исследовалась в 5 популяциях РФ: русской, башкирской, удмуртской, якутской и бурятской. Исследованы образцы ДНК в общей сложности 528 пациентов с СД1 и 439 контрольных групп. Из них 403 человека русской национальности (298 больных СД1 и 105 здоровых, проживающих в Москве и области), 130 человек башкирской национальности (50 больных СД1 и 80 здоровых, проживающих в Башкирии), 140 удмуртской (32 больных СД1 и 108 здоровых, проживающих в Удмуртской Республике), 159 якутской (74 больных СД1 и 85 здоровых, проживающих в Якутии), 135 бурятской (74 больных СД1 и 61 здоровый, проживающих в Бурятской Республике). Контрольные группы представлены практически здоровыми лицами без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. Родственников из анализа исключались. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови фенольно-хлороформной экстракцией после обработки протеиназой К. Типирование полиморфизма rs689 проводили с помощью RFLP-PCR [19]. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR-odd's ratio) [20]. Приведены 95% доверительные интервалы для OR (95% CI-confidence intervals). Точный двусторонний тест Фишера или  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (*p*) в распределении частот признака. Значимыми считали различия с *p*<0,05. Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ StatSoft Inc. (2001). Statistica (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003.

## Результаты и обсуждение

Выбор популяционных групп обусловлен в первую очередь тем, что они принадлежат к наиболее многочисленным языковым группам РФ, проживают в различных географических зонах, антропологически и генетически различны, характеризуются различным уровнем заболеваемости СД1 (табл. 2).

Анализ показал статистически значимую ассоциацию аллеля А и генотипа АА rs689 в 4 из 5 иссле-

Таблица 2. Распределение частот аллелей rs689 в группах больных СД1 и здоровых лиц в пяти популяциях РФ

Популяция, заболеваемость СД1	Маркер rs689	К		СД1		OR (95% CI)	p
		n=105	%	n=298	%		
Индоевропейская семья — около 80% населения страны							
славянская группа							
русские (заболеваемость 12 на 100 тыс. населения)	A	157	75	516	87	2,2 (1,5—3,2)	5×10 <sup>-5</sup>
	T	53	25	80	13	0,46 (0,3—0,7)	5×10 <sup>-5</sup>
	AA	57	54	223	75	2,5 (1,6—4,0)	6×10 <sup>-5</sup>
	AT	43	41	70	23	0,44 (0,3—0,7)	4×10 <sup>-4</sup>
	TT	5	5	5	2	0,34 (0,097—1,2)	0,067
	A+	100	95	293	98	2,93 (0,8—10,3)	0,067
	T+	46	44	75	25	0,43 (0,3—0,7)	2×10 <sup>-4</sup>
		n=108	%	n=32	%		
Уральско-юкагирская семья — 2,2% населения страны							
финно-угорская группа							
удмурты (заболеваемость 4,6 на 100 тыс. населения)	A	162	75	56	88	2,4 (1,1—5,2)	0,01
	T	54	25	8	12	0,4 (0,19—0,95)	0,01
	AA	65	60	25	78	2,6 (1,1—7,5)	0,01
	AT	32	30	6	19	0,55 (0,2—1,5)	0,09
	TT	11	10	1	3	0,28 (0,04—2,3)	0,16
	A+	97	90	31	97	3,52 (0,4—2,8)	0,16
	T+	53	49	7	21	0,27 (0,1—0,7)	0,04
		n=80	%	n=50	%		
Алтайская языковая семья — 8,1% населения страны							
северо-западная подгруппа тюркской группы							
башкиры (заболеваемость 8,8 на 100 тыс. населения)	A	111	69	92	92	5,1 (2,3—11,3)	5,7×10 <sup>-7</sup>
	T	49	31	8	8	0,2 (0,09—0,44)	5,7×10 <sup>-7</sup>
	AA	37	46	42	84	6,1 (2,5—14,6)	9,9×10 <sup>-6</sup>
	AT	37	46	8	16	0,22 (0,09—0,5)	0,0002
	TT	6	8	0	<2	≤0,25	0,14
	A+	74	92	50	≥98	≤4	0,149
	T+	43	54	8	16	0,16 (0,07—0,4)	7,2×10 <sup>-6</sup>
		n=85	%	n=74	%		
якутская подгруппа тюркской группы							
якуты (заболеваемость 1,6 на 100 тыс. населения)	A	119	70	129	87	2,91 (1,6—5,2)	0,0001
	T	51	30	19	13	0,34 (0,19—0,6)	0,0001
	AA	38	45	57	77	4,15 (2,1—8,3)	2,1×10 <sup>-5</sup>
	AT	43	51	15	20	0,25 (0,1—0,5)	4,6×10 <sup>-5</sup>
	TT	4	5	2	3	0,56 (0,1—3,1)	0,3
	A+	81	95	72	97	1,78 (0,3—9,9)	0,3
	T+	47	55	17	23	0,24 (0,1—0,5)	2,1×10 <sup>-5</sup>
		n=61	%	n=74	%		
монгольская группа							
буряты (заболеваемость 1,2 на 100 тыс. населения)	A	106	87	124	84	0,78	*
	T	16	13	24	16	1,28	*
	AA	47	77	52	70	0,7	*
	AT	12	20	20	27	1,51	*
	TT	2	3	2	3	0,8	*
	A+	59	97	72	97	1,22	*
	T+	14	23	22	30	1,42 (0,6—3,0)	0,1

дованных популяциях — русской, удмуртской, башкирской и якутской. Разница частот аллеля A в группах сравнения для русской популяции составляет 12% (OR=2,2, 95% CI =1,5—3,2; p=5,0×10<sup>-5</sup>), для удмуртской — 13% (OR=2,4, 95% CI =1,1—5,2;

p=0,01), для башкирской — 23% (OR=5,1, 95% CI =2,3—11,3; p=5,7×10<sup>-7</sup>), для якутской — 17% (OR=2,9, 95% CI =1,6—5,2; p=0,0001) (см. табл. 2). Разница частот генотипа AA в группах сравнения для русской популяции составляет 21% (OR=2,5, 95% CI

=1,6–4,0;  $p=6,0 \times 10^{-5}$ ), для удмуртской — 18% ( $OR=2,6$ , 95% CI =1,1–7,5;  $p=0,01$ ), для башкирской — 38% ( $OR=6,1$ , 95% CI =2,5–14,6;  $p=9,9 \times 10^{-6}$ ), для якутской — 32% ( $OR=4,2$ , 95% CI =2,1–8,3;  $p=2,1 \times 10^{-5}$ ) (см. табл. 2).

Протективным маркером в этих популяциях является аллель *T* и генотип *T+*. Разница частот аллеля *T* в группах сравнения для русской популяции составляет 12% ( $OR=0,46$ , 95% CI =0,3–0,7;  $p=5,0 \times 10^{-5}$ ), для удмуртской — 13% ( $OR=0,4$ , 95% CI =0,19–0,95;  $p=0,01$ ), для башкирской — 23% ( $OR=0,2$ , 95% CI =0,09–0,44;  $p=5,7 \times 10^{-7}$ ), для якутской — 17% ( $OR=0,34$ , 95% CI =0,19–0,6;  $p=0,0001$ ). Разница частот генотипа *T+* в группах сравнения для русской популяции составляет 19% ( $OR=0,43$ , 95% CI =0,3–0,7;  $p=0,0002$ ), для удмуртской — 28% ( $OR=0,27$ , 95% CI =0,1–0,7;  $p=0,04$ ), для башкирской — 38% ( $OR=0,16$ , 95% CI =0,07–0,4;  $p=7,2 \times 10^{-6}$ ), для якутской — 32% ( $OR=0,24$ , 95% CI =0,1–0,5;  $p=2,1 \times 10^{-5}$ ) (см. табл. 2).

В бурятской популяции, отличающейся наименьшей заболеваемостью СД1, ассоциации не выявлено. Разница частот любого из исследованных признаков не превышает 7% ( $p>0,05$ ). Бурятская популяция статистически значимо отличается от других популяций, исследованных в настоящей работе, наибольшей частотой аллеля *A rs689* (87% vs. 69–75%,  $p \hat{a} [0,0002–0,004]$  и генотипа *AA rs689* (77% vs. 45–60%,  $p \hat{a} [0,00006–0,01]$ ) (табл. 3). Это согласуется с данными литературы. Известно, что частота аллеля *A* в китайской и японской популяциях составляет 93 и 97% соответственно [13, 17, 21], и подавляющее большинство представителей азиатских популяций гомозиготны по 5'VNTR *INS* I класса. Столь высокая частота диабетогенного признака наряду с чрезвычайно низкой заболеваемостью СД1 в азиатских популяциях (на порядок ниже, чем у европеоидов) [22] осложняет поиск ассоциаций [23, 24] и может свидетельствовать о минорной роли признака в патогенезе заболевания.

В японской популяции ассоциация этого локуса с СД1 выявляется при введении дополнительных условий. Например, при стратификации аллелей класса I на субряды диабетогенными являются аллели класса I с количеством повторов не больше 38 [25]. Или при определении аллелей наряду с 5'VNTR *INS* 10 SNP этого локуса: диабетогенными являются 3 из 6 возможных гаплотипов [13].

Исследования последних лет показывают, что диабетогенность локуса VNTR *INS* связана и с эпигенетическими факторами, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов. Уровень и характер метилирования промоторной области гена *INS* коррелируют с уровнем экспрессии мРНК в  $\beta$ -клетках, ассоциирован с *rs689* и VNTR *INS* и с СД1 [26–28]. Выявлены существенные различия в структуре метилирования *INS* у СД1-дискордантных монозигот-

Таблица 3. Сравнение частот аллеля *A* и генотипа *AA rs689* в 5 популяциях РФ

Показатель	N (n)	%	<i>p</i> против бурятской популяции
Русские Москвы и области	105		
аллель <i>A</i>	157	75	0,003
генотип <i>AA</i>	57	54	0,002
Удмурты	108		
аллель <i>A</i>	162	75	0,004
генотип <i>AA</i>	65	60	0,01
Башкиры	80		
аллель <i>A</i>	111	69	0,0002
генотип <i>AA</i>	37	46	0,0001
Якуты	85		
аллель <i>A</i>	119	70	0,0003
генотип <i>AA</i>	38	45	0,00006
Буряты	61		
аллель <i>A</i>	106	87	—
генотип <i>AA</i>	47	77	—

ных близнецов [29]. Накапливаются данные о роли стресса эндоплазматического ретикулаума в аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток [30, 31], о роли трансдействующих факторов на трансляционную специфику и активность  $\beta$ -клеток в ответ на внешний стимул [32].

Различные механизмы установления/срыва толерантности могут превалировать в разных популяциях. Популяционно специфическая генетическая архитектура СД1 подтверждается работами, опубликованными ранее. Специфичны и спектр, и распределение частот диабетогенных аллелей, и степень их ассоциации с СД1 [33–36].

Полученные в отношении различных этнических групп данные являются предварительными, учитывая недостаточно большой объем выборок. Однако обнаруженные тенденции соответствуют данным подобных исследований в других популяциях. Одномоментное получение биологического материала от достаточного количества представителей различных этносов затруднено в связи с наличием большого количества смешанных браков и низкой заболеваемостью СД1 в большинстве исследуемых популяций. В то же время учет популяционных особенностей клинико-генетических ассоциаций — необходимое условие достижения релевантных результатов в развитии персонализированной медицины.

#### Участие авторов:

**Концепция и дизайн исследования** — В.А. Петеркова, И.И. Дедов

**Сбор материала** — Т.П. Бардымова, Г.И. Данилова, Т.В. Коваленко, Ю.И. Сунцов

**Обработка материала** — С.М. Степанова, Н.Б. Смирнова, Я.С. Зверева, О.Н. Иванова

Статистическая обработка данных — О.Н. Иванова  
 Написание текста — О.Н. Иванова

Редактирование — Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова  
 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 2009;41(6):703-707. doi: 10.1038/ng.381.
- Brezar V, Carel J-C, Boitard C, Mallone R. Beyond the Hormone: Insulin as an Autoimmune Target in Type 1 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2011;32(5):623-669. doi: 10.1210/er.2011-0010.
- Bell GI, Horita S, Karam JH. A Polymorphic Locus Near the Human Insulin Gene Is Associated with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1984;33(2):176-183. doi: 10.2337/diab.33.2.176.
- Bell GI, Selby MJ, Rutter WJ. The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. *Nature*. 1982;295(5844):31-35. doi: 10.1038/295031a0.
- Hansen SK, Gjesing AP, Rasmussen SK, Glümer C, Urhammer SA, Andersen G, et al. Large-scale studies of the HphI insulin gene variable-number-of-tandem-repeats polymorphism in relation to Type 2 diabetes mellitus and insulin release. *Diabetologia*. 2004;47(6). doi: 10.1007/s00125-004-1418-3.
- Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nature Genetics*. 1997;15(3):289-292. doi: 10.1038/ng0397-289.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Zalberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 1997;15(3):293-297. doi: 10.1038/ng0397-293.
- Vafiadis P, Ounissi-Benkhalha H, Palumbo M, Grabs R, Rousseau M, Goodyer CG, et al. Class III Alleles of the Variable Number of Tandem Repeat Insulin Polymorphism Associated with Silencing of Thymic Insulin Predispose to Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3705-3710. doi: 10.1210/jcem.86.8.7733.
- Thébault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, Briand J-P, Halbout P, Vallon-Geoffroy K, et al. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(6):851-857. doi: 10.1172/jci200316584.
- Faideau B, Lotton C, Lucas B, Tardivel I, Elliott JF, Boitard C, et al. Tolerance to Proinsulin-2 Is Due to Radioresistant Thymic Cells. *The Journal of Immunology*. 2006;177(1):53-60. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.53.
- Gagnerault MC, Lanvin O, Pasquier V, Garcia C, Damotte D, Lucas B, et al. Autoimmunity during Thymectomy-Induced Lymphopenia: Role of Thymus Ablation and Initial Effector T Cell Activation Timing in Nonobese Diabetic Mice. *The Journal of Immunology*. 2009;183(8):4913-4920. doi: 10.4049/jimmunol.0901954.
- Pugliese A. The Insulin Gene In Type 1 Diabetes. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*. 2005;57(7):463-468. doi: 10.1080/15216540500163301.
- Awata T, Kawasaki E, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, et al. Insulin Gene/IDDM2Locus in Japanese Type 1 Diabetes: Contribution of Class I Alleles and Influence of Class I Subdivision in Susceptibility to Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1791-1795. doi: 10.1210/jc.2006-2242.
- Никитин А.Г., Лаврикова Е.Ю., Серегин Ю.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Кураева Т.Л., и др. Ассоциация полиморфного маркера –23HphI гена INS с сахарным диабетом I типа. // Сахарный диабет. – 2010. – №2. – С. 17-20. [Nikitin AG, Lavrikova EY, Seregin YA, Zil'berman LI, Tsitlidze NM, Kuraeva TL, et al. Association of -23 HphI, a polymorphic marker of the INS gene, with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;(2):17-20.] doi: 10.14341/2072-0351-5668.
- Fendler W, Klich I, Ciešlik-Heinrich A, Wyka K, Szadkowska A, Młynarski W. Increased risk of type 1 diabetes in Polish children — association with INS-IGF2 5'VNTR and lack of association with HLA haplotype. *Endokrynol Pol*. 2011;62(5):436–442. PMID: 22069105.
- Walter M, Albert E, Conrad M, Keller E, Hummel M, Ferber K, et al. IDDM2/insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologia*. 2003 2003/05/01;46(5):712-720. doi: 10.1007/s00125-003-1082-z.
- Xu Y, Wei Z, Zhang Z, Xing Q, Hu P, Zhang X, et al. No association of the insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome in a Han Chinese population. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):141. doi: 10.1186/1477-7827-7-141.
- Redden DT, Allison DB. Nonreplication in Genetic Association Studies of Obesity and Diabetes Research. *The Journal of Nutrition*. 2003 November 1, 2003;133(11):3323–3326.
- Ong KK, Petry CJ, Barratt BJ, Ring S, Cordell HJ, Wingate DL, et al. Maternal-Fetal Interactions and Birth Order Influence Insulin Variable Number of Tandem Repeats Allele Class Associations with Head Size at Birth and Childhood Weight Gain. *Diabetes*. 2004;53(4):1128-1133. doi: 10.2337/diabetes.53.4.1128.
- Hayden GF. The Case-Control Study. *JAMA*. 1982;247(3):326. doi: 10.1001/jama.1982.03320280046028.
- Kawaguchi Y, Ikegami H, Shen G-Q, Nakagawa Y, Fujisawa T, Hamada Y, et al. Insulin Gene Region Contributes to Genetic Susceptibility to, but May Not to Low Incidence of, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Japanese. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;233(1):283-287. doi: 10.1006/bbrc.1997.6440.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-1526. doi: 10.2337/diacare.23.10.1516.
- Matsumoto C, Awata T, Iwamoto Y, Kuzuya T, Saito T, Kanazawa Y. Lack of association of the insulin gene region with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia*. 1994;37(2):210-213. doi: 10.1007/s001250050095.
- Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2001;17(1):2-11. doi: 10.1002/1520-7560(2000)9999:9999<::aid-dmrr164>3.0.co;2-m.
- Awata T, Kurihara S, Kikuchi C, Takei Si, Inoue I, Ishii C, et al. Evidence for Association Between the Class I Subset of the Insulin Gene Minisatellite (IDDM2 Locus) and IDDM in the Japanese Population. *Diabetes*. 1997;46(10):1637-1642. doi: 10.2337/diacare.46.10.1637.
- Yang BT, Dayeh TA, Kirkpatrick CL, Taneera J, Kumar R, Groop L, et al. Insulin promoter DNA methylation correlates negatively with insulin gene expression and positively with HbA1c levels in

- human pancreatic islets. *Diabetologia*. 2010;54(2):360-367. doi: 10.1007/s00125-010-1967-6.
27. Lynn FC, Fradin D, Le Fur S, Mille C, Naoui N, Groves C, et al. Association of the CpG Methylation Pattern of the Proximal Insulin Gene Promoter with Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36278. doi: 10.1371/journal.pone.0036278.
  28. Lyko F, Tobi EW, Slegboom PE, van Dongen J, Kremer D, Stein AD, et al. Prenatal Famine and Genetic Variation Are Independently and Additively Associated with DNA Methylation at Regulatory Loci within IGF2/H19. *PLoS One*. 2012;7(5):e37933. doi: 10.1371/journal.pone.0037933.
  29. Stefan M, Zhang W, Concepcion E, Yi Z, Tomer Y. DNA methylation profiles in type 1 diabetes twins point to strong epigenetic effects on etiology. *Journal of Autoimmunity*. 2014;50:33-37. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.001.
  30. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2008;29(1):42-61. doi: 10.1210/er.2007-0015.
  31. Zhong J, Rao X, Xu J-F, Yang P, Wang C-Y. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Autoimmune-Mediated Beta-Cell Destruction in Type 1 Diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-12. doi: 10.1155/2012/238980.
  32. Suss C, Czupalla C, Winter C, Pursche T, Knoch KP, Schroeder M, et al. Rapid Changes of mRNA-binding Protein Levels following Glucose and 3-Isobutyl-1-methylxanthine Stimulation of Insulinoma INS-1 Cells. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008;8(3):393-408. doi: 10.1074/mcp.M800157-MCP200.
  33. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н., Бардымова Т.П., Карлова Н.Г., Атаманова Т.М., и др. Полиморфизм генов HLA 2 класса и CTLA 4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа. // *Сахарный диабет*. – 2006. – №1. – С. 2-8. [Dedov II, Kolesnikova LI, Ivanova ON, Bardymova TP, Karlova NG, Atamanova TM, et al. Polimorfizm genov HLA klassa II i CTLA4 zdorovykh buryat i bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa v Buryatskoy Respublike. *Diabetes mellitus*. 2006;(1):2-8.] doi: 10.14341/2072-0351-5373.
  34. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Прокофьев С.А., Иванова О.Н. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции. // *Сахарный диабет*. – 2006. – №3. – С. 2-5. [Dedov II, Kolesnikova LI, Bardymova TP, Prokof'ev SA, Ivanova ON. Klinicheskie, geneticheskie i metabolicheskie osobennosti sakharnogo diabeta u bol'nykh buryatskoy populyatsii. *Diabetes mellitus*. 2006;(3):2-5.] doi: 10.14341/2072-0351-6166.
  35. Иванова О.Н., Прокофьев С.А., Бардымова Т.П. Ассоциация HLA-DQ транс-кодируемых гетеродимеров с сахарным диабетом 1 типа в бурятской этнической группе. // *Сахарный диабет*. – 2012. – №3. – С. 11-17. [Ivanova ON, Prokof'ev SA, Bardymova TP. Association of HLA-DQ trans-heterodimers with prevalence of type 1 diabetes mellitus in Buryat ethnic group. *Diabetes mellitus*. 2012;(3):11-18.] doi: 10.14341/2072-0351-6080.
  36. Иванова О.Н., Прокофьев С.А., Смирнова Н.Б., Тишина Ю.В., Бардымова Т.П., Данилова Г.И., и др. Полиморфизмы гена RTPN22: ассоциация с сахарным диабетом 1 типа в популяциях РФ, межпопуляционное сравнение частот. // *Сахарный диабет*. – 2013. – №2. – С. 4-10. [Ivanova ON, Prokof'ev SA, Smirnova NB, Tishina JV, Bardymova TP, Danilova GI, et al. RTPN22 polymorphisms associated with type 1 diabetes mellitus in ethnic populations of Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2013;(2):4-10.] doi: 10.14341/2072-0351-3750.