

УДК 616.379-008-64-06/07

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS 231775 И RS 3087243 ГЕНА CTLA-4 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

**<sup>1</sup>Репина Е.А., <sup>2</sup>Болдырева М.Н., <sup>1</sup>Сунцов Ю.И., <sup>3</sup>Батенева Е.И., <sup>3</sup>Кадочникова В.В.,  
<sup>1</sup>Ильин А.В., <sup>1</sup>Трошина Е.А.**

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва, e-mail: e\_repina@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва;

<sup>3</sup>ЗАО «ДНК-Технология», Москва

Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs 231775 и rs 3087243 гена CTLA-4 у 83 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 91 пациента с сочетанием СД1 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Контрольную группу составили 108 доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. Установлены достоверное увеличение частоты аллеля G (p = 0,005) и генотипа GG (p = 0,0116) полиморфизма rs 231775 в группе пациентов с СД1 по сравнению с контролем. Также установлено достоверное увеличение частоты аллеля G (p = 0,0016) данного полиморфизма в группе пациентов с СД1 в сочетании с АИТ по сравнению с пациентами с изолированным СД1, по результатам тренд-теста установлены статистически значимые различия в частоте генотипов между данными группами (p = 0,002). Достоверных отличий между аллелями и генотипами SNP rs 3087243 гена CTLA-4 во всех исследуемых группах выявлено не было. Увеличение частоты аллеля G (p = 0,005) и генотипа GG (p = 0,0116) в группе пациентов с изолированным СД1 по сравнению с контролем свидетельствует об ассоциации данного варианта полиморфного маркера rs 231775 гена CTLA-4 с повышенным риском развития СД1, что совпадает с данными других исследователей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, ген CTLA-4, аллельные варианты, полиморфизм

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES POLYMORPHISMS RS 231775 AND RS 3087243 GENE CTLA-4 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND TYPE 1 DIABETES COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

**<sup>1</sup>Repina E.A., <sup>2</sup>Boldyreva M.N., <sup>1</sup>Suntsov Y.I., <sup>3</sup>Bateneva E.I.,  
<sup>3</sup>Kadochnikova V.V., <sup>1</sup>Ilin A.V., <sup>1</sup>Troshina E.A.**

<sup>1</sup>FGBU «Endocrinology Research Centre» The Ministry of Health, Moscow, e-mail: e\_repina@mail.ru;

<sup>2</sup>FGBU «Institute of Immunology» FMBA of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>ZAO «DNA Technology», Moscow

A comparative analysis of the distribution of allele and genotype frequencies of polymorphisms rs 231775 and rs 3087243 CTLA-4 gene in 83 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 91 patients with a combination of type 1 diabetes with autoimmune thyroiditis (AIT). The control group consisted of 108 blood donors without autoimmune diseases, and family history on them. A significant increase in the frequency of allele G (p = 0,005) and genotype GG (p = 0,0116) polymorphism rs 231775 in patients with type 1 diabetes compared to the control. Also found a significant increase in the frequency of allele G (p = 0,0016) of polymorphism in patients with type 1 diabetes in combination with AIT compared to patients with isolated T1D, the results of the trend test set of statistically significant differences in genotype frequencies between the groups (p = 0,002). Significant differences between the allele and genotype SNP rs 3087243 CTLA-4 gene in all groups have been identified. Increasing the frequency of allele G (p = 0,005) and genotype GG (p = 0,0116) in the group of patients with isolated DM1 compared to the control indicates the association of this embodiment, the polymorphic marker gene rs 231775 CTLA-4 with an increased risk of developing type 1 diabetes, coinciding with the data of other researchers.

**Keywords:** diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, CTLA-4 gene, allelic variants, polymorphism

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – полигенное многофакторное заболевание, развитие которого связано с аутоиммунной деструкцией β-клеток поджелудочной железы.

Генетическая предрасположенность играет определяющую роль в механизмах манифестации и прогрессирования аутоиммунного воспаления при СД1 [2, 4].

К настоящему времени выявлено 18 локусов, находящихся на разных хромосомах, которые в той или иной степени предрасполагают к СД1. Некоторые из них ассоциированы не только с СД1, но и с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), такими как АИЗ щитовидной железы, болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [8].

На одном из таких локусов находится ген *CTLA-4*, который занимает около 6,2 kb на второй хромосоме (2q33), состоит из 4 экзонов. Его белковый продукт экспрессируется Т-лимфоцитами на поздних стадиях активации и ингибирует их пролиферацию.

В многочисленных работах, посвященных патогенетической роли гена *CTLA-4*, была обнаружена ассоциация ряда однонуклеотидных полиморфизмов данного гена с развитием СД1 [6], диффузного токсического зоба (ДТЗ) [9] и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [10].

Из всех вариантов сочетаний АИЗ наиболее частой является ассоциация СД1 с АИТ. Распространенность АИТ у родственников больных СД1 достигает 48% по сравнению с общей популяцией – лишь 3–10% [11]. До 50% больных СД1 имеют положительные антитела к ткани щитовидной железы (АтЩЖ), из них примерно у 50% отмечались клинические проявления АИТ [9]. С другой стороны, 2,3% детей с АИТ имели антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) по сравнению с 0% в контроле [7].

Трудности в изучении особенностей иммуногенетики СД1 всегда были сопряжены с клинической гетерогенностью данного заболевания. Многочисленные исследования показали сильное влияние наряду с генами HLA II класса, гена *CTLA-4* на совместную предрасположенность к СД1 и АИТ в семьях и у одного и того же человека [5].

Наиболее часто в литературе упоминаются два полиморфизма гена *CTLA-4* – *rs 231775 (49 A/G)* и *rs 3087243 (CT60 A/G)*. Первый из них – более исследованный полиморфизм, расположенный в первом экзоне гена *CTLA-4*, характеризуется заменой треонина на аланин в 17 кодоне лидерного пептида и ассоциирован со многими заболеваниями [1, 3].

Полиморфный маркер *rs3087243*, расположенный в промоторной области гена *CTLA-4*, был исследован ранее в основном в связи с риском развития аутоиммунных заболеваний, кодирует антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов и отвечает за уровень активации Т-клеток [3].

Задачей настоящего исследования является сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфизмов *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и пациентов, имеющих сочетание СД1 с АИТ.

#### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 174 пациента с СД1, которые находились на обследовании и лечении в ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

МЗ РФ. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошел 91 пациент с СД1 и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), вторую группу составили 83 пациента с СД1 и отрицательными титрами АтЩЖ. При исследовании полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* были сформированы следующие группы:

1) СД1 + серонегативные по АтЩЖ ( $n = 70$ ), средний возраст пациентов  $27,89 \pm 12,16$  лет, из них мужчин – 40 (57%), женщин – 30 (43%);

2) СД1 + АИТ ( $n = 60$ ), средний возраст пациентов  $36,05 \pm 12,39$  лет, из них мужчин – 10 (17%), женщин – 50 (83%).

При исследовании полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* – группы:

1) СД1 + серонегативные по АтЩЖ ( $n = 65$ ), средний возраст пациентов  $27,34 \pm 12,24$  лет, из них мужчин – 37 (65%), женщин – 28 (35%);

2) СД1 + АИТ ( $n = 28$ ), средний возраст пациентов  $36,68 \pm 13,24$  лет, из них мужчин – 2 (7%), женщин – 26 (93%).

Контрольную группу составили 108 человек из московской популяции без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, средний возраст в контрольной группе ( $n = 108$ ) –  $46,3 \pm 9,3$  лет, мужчин 73 (68%), женщин – 35 (32%). У всех пациентов предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Типирование однонуклеотидных полиморфизмов *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флюоресцентными метками и автоматической регистрацией результатов реакции в режиме реального времени (real-time PCR) наборами компании «ДНК-Технология» (Москва) на приборе ДТ-96 («ДНК-Технология») в соответствии с инструкциями производителя.

Количественное определение титров аутоантител к тиреоглобулину (АТГ) и тиреопероксидазе (АТРО) в сыворотках крови осуществляли методом непрямой иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Biometica» (лаборатория клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, зав. – А.В. Ильин).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований.

Аллельные варианты полиморфных генов подвергались классическому молекулярно-эпидемиологическому анализу – сопоставлению встречаемости аллелей и генотипов у больных СД1, СД1 + АИТ и контролей. Тест на соответствие контрольной выборки равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием метода  $\chi^2$  ( $\alpha = 0,05$ ,  $df = 1$ ). Для выявления ассоциации между заболеванием и генотипом использовались мультипликативная и аддитивная модели наследования.

Ассоциацию между заболеванием и генотипом определяли с помощью критерия  $\chi^2$  (с коррекцией Йейтса на непрерывность выборки), либо точным двусторонним критерием Фишера, сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и контролей. Статистика: аллель предрасположенности (риска) А против второго аллеля (протекторного) В. Анализ тенденций (trend test) проводили с использованием аддитивной модели наследования (тест Кохрана – Армитаж для линейных трендов с одной степенью свободы). Достоверными считали различия при уровне

ошибки  $p \leq 0,05/3 = 0,016$ , то есть допускали 1,6% вероятность того, что найденная в выборке связь между переменными является лишь случайной особенностью данной выборки. Уменьшение уровня значимости связано с наличием множественных сравнений и, как следствие, введением поправки Бонферрони.

Показатели «отношения шансов» (OR-odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI) рассчитывались для «редкого» аллеля, носителей «редкого» аллеля (гетерозигот + гомозигот по «редкому» аллелю) относительно «частых» аллелей и гомозигот по «частому» аллелю соответственно. Аналогичный расчет проводился для гомозигот по «редкому» аллелю относительно гетерозигот и гомозигот по «частому» аллелю.

Сравнение частот встречаемости сочетаний генотипов проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса и точного двустороннего критерия Фишера.

Отношение рисков (RR-related risk) рассчитано как отношение риска наступления события (СД1) у лиц, имеющих фактор риска (определенное сочетание генотипов) по отношению к контрольной группе.

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами впервые проведено сравнительное исследование SNP *rs 231775* и *rs 3087243*

гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и СД1 в сочетании с АИТ.

### Исследование частоты встречаемости однонуклеотидной замены 49 A/G (rs231775), расположенной в первом экзоне гена CTLA4

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативных по АтЩЖ, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 1. Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу гена *CTLA-4* в контрольной выборке соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ( $p = 0,78$ ).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* выявил повышение встречаемости «редкого» аллеля G среди больных СД1, серонегативных по АтЩЖ, – 81/140 (58%), в сравнении со здоровыми лицами 91/216 (42%) (OR = 1,89, 95% CI: 1,23–2,90,  $p = 0,005$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	13/0,19	33/0,48	24/0,34	70/1	59/0,421	81/0,579	140/1
Контроль	35/0,32	55/0,51	18/0,17	108/1	125/0,579	91/0,421	216/1

Частота носителей «редкого» аллеля G у больных СД1, серонегативных по АтЩЖ (лица с генотипами AG и GG), была незначимо выше – 57/70 (81%), чем в группе контроля – 73/108 (68%) (относительно лиц с генотипом AA – OR = 2,1, 95% CI: 1,02–4,34,  $p = 0,063$ ). При этом частота генотипа GG достоверно выше в группе пациентов (34%) по сравнению с группой контроля (17%),  $p = 0,0116$ , OR = 2,1, 95% CI: 1,21–3,5. Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом *CTLA-4 rs 231775* и предрасположенностью к развитию СД1, серонегативного по АтЩЖ, в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кох-

рана – Армитаж) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами ( $p = 0,004$ ), что свидетельствует о наличии тенденции к повышению степени ассоциации генотипа с риском развития изолированной формы СД1 при увеличении в генотипе количества аллелей G. Вывод о том, что носители аллеля G и генотипа GG имеют повышенный риск развития СД1, согласуется с данными ряда исследователей [1, 3].

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, сочетанным с аутоиммунным тиреоидитом, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 + АИТ	27/0,45	21/0,35	12/0,2	60/1	75/0,625	45/0,375	120/1
Контроль	35/0,32	55/0,51	18/0,17	108/1	125/0,579	91/0,421	216/1

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* среди больных СД1 с АИТ и доноров не выявил статистически значимых различий ( $p = 0,48$  для «редких» аллелей,  $p = 0,15$  для носителей «редкого» аллеля и  $p = 0,68$  для генотипов, гомозиготных по «редкому» аллелю).

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке

пациентов с изолированным СД1 и СД1, сочетанным с АИТ, представлены в табл. 3.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* выявил повышение встречаемости «редкого» аллеля G среди больных СД1, серонегативных по АтЩЖ, – 81/140 (58%), в сравнении с пациентами, страдающими СД1 в сочетании с АИТ, – 45/120 (37,5%) (OR = 2,29, 95% CI: 1,39–3,77,  $p = 0,0016$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и СД1 в сочетании с АИТ

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	13/0,19	33/0,48	24/0,34	70/1	59/0,421	81/0,579	140/1
СД1 в сочетании с АИТ	27/0,45	21/0,35	12/0,2	60/1	75/0,625	45/0,375	120/1

Частота носителей «редкого» аллеля G у больных СД1, серонегативных по АтЩЖ (лица с генотипами AG и GG), была достоверно выше – 57/70 (81%), чем в группе СД1 + АИТ – 33/60 (55%), OR = 3,59, 95% CI: 1,63–7,89,  $p = 0,0022$ . При этом частота генотипа GG достоверно выше в группе пациентов (34%) по сравнению с группой контроля (20%),  $p = 0,11$ , OR = 1,7, 95% CI: 0,94–3,13. Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом *CTLA-4* rs 231775 и определенной клинической формой СД1, в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитаж) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами ( $p = 0,002$ ), что свидетельствует о наличии тенденции к высокой степени ассоциации генотипа данного полиморфизма с клинической формой сахарного диабета.

#### Исследование частоты встречаемости однонуклеотидной замены СТ60 А/Г (rs 3087243), расположенной в промоторной области гена *CTLA4*

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма СТ60 А/Г (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, сочетанным с аутоиммунным тиреоидитом, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 4. Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу гена *CTLA-4* в контроле соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ( $p = 0,67$ ).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* среди больных СД1 с АИТ доноров не выявил статистически значимых различий ( $p = 1$  для «редких» аллелей,  $p = 1$  для носителей «редкого» аллеля и  $p = 1$  для генотипов, гомозиготных по «редкому» аллелю).

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 + АИТ	5/0,18	12/0,43	11/0,39	28/1	22/0,39	34/0,61	56/1
Контроль	18/0,17	48/0,44	42/0,39	108/1	84/0,39	132/0,61	216/1

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма СТ60 А/Г (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 5.

Аллель G полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* – более частое явление для пациентов с СД1, серонегативных по АтЩЖ (73%), по сравнению с группой контроля (61%), OR = 1,73, 95% CI: 1,07–2,78. Однако анализ распределения аллелей и ге-



нотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* среди больных СД1 без АтЩЖ доноров выявил следующие различия, близкие к достоверным:  $p = 0,0314$  для «редкого» аллеля,  $p = 0,0507$  для гомозигот по «редкому» аллелю ( $OR = 1,42$ , 95 %

СИ: 1,00–1,97). Согласно данным других исследователей, маркер rs 3087243 гена *CTLA-4* высоко достоверно ассоциирован с СД1 [22]. В связи с этим полученные нами данные, по-видимому, обусловлены малой выборкой исследуемых групп.

**Таблица 5**

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	6/0,09	23/0,35	36/0,56	65/1	35/0,27	95/0,73	130/1
Контроль	18/0,17	48/0,44	42/0,39	108/1	84/0,39	132/0,61	216/1

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма СТ60 А/Г (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и пациентов с СД1, со-

четанным с АИТ, представлены в табл. 6. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* не выявил статистически значимых различий.

**Таблица 6**

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	6/0,09	23/0,35	36/0,56	65/1	35/0,27	95/0,73	130/1
СД1 + АИТ	5/0,18	12/0,43	11/0,39	28/1	22/0,39	34/0,61	56/1

В настоящее время не решен вопрос о взаимном влиянии отдельных локусов гена *CTLA-4* и вкладе их белковых продуктов в формирование аутоиммунного воспаления. Поэтому исследования в этом направлении необходимо продолжить.

**Выводы**

Таким образом, полученные нами данные подтверждают результаты других исследователей о том, что СД1 ассоциирован с G(GG) в rs231775 гена *CTLA-4*.

При этом мы не получили доказанную ассоциацию данного полиморфизма с СД1 в сочетании с АИТ.

Пациенты с сочетанием СД1 с АИТ по распределению rs231775 ближе к норме по сравнению с изолированным СД1.

Для полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* нами не выявлено достоверной ассоциации ни с одной из исследованных групп, что скорее всего связано с их малочисленностью.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

*Источник финансирования – работа выполнена на средства, выделенные для Федеральной целевой программы «Сахарный диабет».*

**Список литературы**

1. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева М.Н., Кураева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена *CTLA-4* (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 5–8.
2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. Клиническая значимость определения HLA-DRB1-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа в различных этнических группах России // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 2–5.
3. Бровкина О.И. Исследование ассоциации генов-кандидатов с сахарным диабетом 1 типа и диагностическая тест-система для ранней диагностики риска развития сахарного диабета 1 типа: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 22 с.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: руководство для врачей. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – С. 77–81.

5. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 23–30.

6. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2983–2992.

7. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2068–2079.

8. Encinas J.A., Kuchroo V.K. Mapping and identification of autoimmunity genes // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – Vol. 12. – P. 691–697.

9. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 697–725.

10. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // Autoimmun. Rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 377–386.

11. Sougioultzoglou F., Falorni A., Kassi G., Brozzetti A., Karamitsos D., Koliakos G.G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2005. – Vol. 113. – P. 85–89.

### References

1. Abramov D.D., Dedov I.I., Trofimov D.Y., Boldyreva M.N., Kuraeva T.L., Alekseev L.P. Polymorphism of CTLA-4 (49A/G) in the Russian population of the patients with type 1 diabetes and healthy donors // Diabetes. 2007. Vol. 3. pp. 5–8.

2. Alekseev L.P., Dedov I.I., Khaitov R.M., Boldyreva M.N., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokofiev S.A. Clinical significance of determination of HLA-DRB1-genotypes associated with susceptibility or resistance to type 1 diabetes in different ethnic groups in Russia // Diabetes. 2007. Vol. 3. pp. 2–5.

3. Brovkina O.I. Investigation of association of candidate genes with type 1 diabetes and diagnostic test systems for the

early detection of risk development of type 1 diabetes: Author. Dis. cand. med. sciences. Moscow, 2012. 22 p.

4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes: Hands-on for physicians. M.: Universum Publishing, 2003. pp. 77–81.

5. Repina E.A. Common genetic markers of type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases // Diabetes. 2011. Vol. 2. pp. 23–30.

6. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. pp. 2983–2992.

7. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. pp. 2068–2079.

8. Encinas J.A., Kuchroo V.K. Mapping and identification of autoimmunity genes // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. pp. 691–697.

9. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. pp. 697–725.

10. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // Autoimmun. Rev. 2003. Vol. 2. pp. 377–386.

11. Sougioultzoglou F., Falorni A., Kassi G., Brozzetti A., Karamitsos D., Koliakos G.G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005. Vol. 113. pp. 85–89.

### Рецензенты:

Алексеев Л.П., д.м.н., профессор, зам. директора, заведующий отделом иммуногенетики, ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА, г. Москва;

Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.