

АХМЕДОВА Ш.У.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра эндокринологии
с детской эндокринологией

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. В статье представлен обзор данных литературы, посвященной роли генетических факторов в развитии сахарного диабета 1-го типа. На основании изложенного сделан вывод, что сахарный диабет 1-го типа можно рассматривать как гетерогенное сочетание аутоиммунных процессов и генетических механизмов. Молекулярно-генетическое типирование открывает перспективу не только резко повысить эффективность формирования групп риска развития СД типа 1, но и разработать методы доклинической диагностики и индивидуального прогноза заболевания при абсолютной инсулиновой недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет, аллели HLA, генетические маркеры.

Сахарный диабет (СД) — широко распространенное, тяжело протекающее заболевание, приводящее к ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных. СД типа 1 у детей является наиболее тяжелой формой заболевания [1, 2].

В основе развития СД типа 1 лежат как генетические факторы, так и факторы внешней среды. При этом роль наследственной предрасположенности достаточно высока. Индивидуализировать наследственную предрасположенность у каждого конкретного члена семьи стало возможным с обнаружением ассоциации этого заболевания с рядом полиморфных генетических систем. В случае положительной ассоциации наблюдается повышение частоты одной или нескольких аллелей определенной генетической системы среди больных по сравнению с частотой этой аллели(ей) в популяции. Установление таких маркеров открывает перед клиницистами возможность формировать группы риска развития заболеваний.

Успехи последних лет в области молекулярной иммуногенетики позволяют в значительной мере раскрыть механизмы реализации ассоциированной с HLA (Human Leucocyte Antigens — система генов тканевой совместимости человека) генетической предрасположенности к заболеваниям. Одновременно с этим проводимые исследования (в первую очередь в рамках международных программ по изучению HLA) позволили расширить представление об этой системе, выявить в ней новые генетические структуры, в том числе и принимающие непосредственное участие в развитии заболеваний [1–3].

Одним из наиболее впечатляющих достижений как в области поиска клинически значимых маркеров заболеваний, так и в области изучения системы HLA

в целом является установление новых маркеров СД (из числа HLA-антигенов). В обнаружении маркера чрезвычайно высокого риска для СД нет случайности. Дело в том, что СД наряду с несколькими другими патологиями был включен в международную программу по исследованию HLA в качестве объекта пристального поиска генетических маркеров предрасположенности.

СД типа 1 относится к так называемым полигенным наследственным болезням, и как подтверждение этого у генетически предрасположенных к СД типа 1 лиц заболевание развивается при наличии провоцирующих факторов, среди которых особое место занимает вирусная инфекция. Перенесенные в раннем детстве инфекции связаны с повышенным риском заболевания диабетом, хотя коэффициент вероятности (т.е. отношение вероятности того, что может случиться, к вероятности того, что не может случиться) оказался статистически значимым только после корректировки методом логарифмической регрессии таких переменных, как вес ребенка при рождении, продолжительность кормления его грудью, быстрый рост в пубертатном периоде, стрессовые воздействия, возраст ребенка в момент манифестации болезни [6–8, 14, 15].

В последние десятилетия отечественными и зарубежными исследователями получен обширный материал об аутоиммунных и генетических механизмах развития СД типа 1, на основании которого было предложено множество концепций иммунопатогенеза этого заболевания [1, 2, 5, 7, 12, 17, 19]. Основные гипотезы, объясняющие возникновение СД типа 1, сводятся к аутоиммунным реакциям, опосредованным генами главного комплекса гистосовместимости [1, 4, 7, 10, 17, 18, 19]. Эти гены (генетический комплекс

HLA) локализованы на коротком плече 6-й хромосомы человека и кодируют молекулы HLA I и II классов, а также некоторые факторы комплемента, гены которых составляют III класс [8, 15, 17, 18]. Первые данные об ассоциации антигенов I класса системы HLA с заболеваемостью диабетом были получены в начале 70-х годов. Этими антигенами оказались B8 и B15. Хотя их связь с СД типа 1 отмечалась лишь при некоторых семейных случаях заболевания и показатель относительного риска (показатель, определяющий, во сколько раз больше риск развития заболевания при наличии определенного генетического маркера, чем при его отсутствии) был невысок — 2,0 и 2,8 соответственно, эти антигены стали считаться общепризнанными маркерами СД типа 1 [1, 2, 6, 7, 17, 18].

По мере совершенствования методов идентификации аллелей HLA в 80-х годах была установлена ассоциация между СД типа 1 и серологически выявляемыми антигенами II класса DR3 и DR4, причем согласно значениям показателей относительного риска (5 и 6, 8 соответственно) эти антигены оказались более тесно связанными с СД типа 1, чем ранее упоминаемые антигены локуса HLA-B [4–6, 8, 17]. Генетический анализ, выполненный и описанный в серии работ [3–7, 13, 14], позволил сделать вывод о вторичном характере ассоциации между СД типа 1 и антигенами HLA I класса по отношению к антигенам HLA II класса, которая объяснялась наличием неравновесного сцепления аллелей HLA-B8 с HLA-DR3 и HLA-B15 с HLA-DR4. Диабетогенные аллели HLA демонстрируют свои проявления независимо от других аллелей, присутствующих в гаплотипе; любую аллель, ассоциируемую с СД типа 1, у представителей всех национальностей следует рассматривать как серьезный показатель подверженности заболеванию [9, 13, 15, 19].

Большим прогрессом в изучении генетической предрасположенности к СД типа 1 явилось использование методов молекулярной биологии для анализа полиморфизма аллелей II класса HLA. Применение полимеразной цепной реакции, метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP, ПДРФ), а также секвенирование аллелей HLA подняли генетические исследования СД типа 1 на новый уровень и привели к выявлению других маркеров этого заболевания, ассоциация которых с СД типа 1 оказалась значительно выше, чем для антигенов локуса DR [3, 4, 8–10, 16, 18].

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и применение его в ДНК-генотипировании аллелей HLA открыли перспективы повышения эффективности изучения генетической предрасположенности к заболеваниям, что позволяет выявить случаи более высокого относительного риска развития патологии, быстро и объективно проводить обследование значительных

контингентов населения, проживающих в различных регионах, а также проводить обследование здоровых сибсов с целью прогноза развития СД типа 1 в семьях с высокой заболеваемостью. В то же время идентификация аллелей HLA II класса может привести к обнаружению новых, неизвестных до настоящего времени, но тесно ассоциированных с СД типа 1 HLA-маркеров, так как антигены II класса обеспечивают взаимодействие клеток иммунной системы и, по существу, именно с их помощью в организме осуществляется распознавание чужеродных агентов и обеспечение иммунного гомеостаза [1, 5, 16, 17].

В данной статье следует отметить, что одной из основных биологических функций системы HLA является обеспечение межклеточного взаимодействия. Причем если антигены HLA класса I обеспечивают взаимодействие всех соматических клеток организма, то антигены класса II обеспечивают взаимодействие клеток иммунной системы и, по существу, именно с их помощью в организме осуществляется распознавание чужеродных агентов и обеспечение иммунного гомеостаза. Благодаря этой важнейшей функции HLA-антигенов они зачастую могут принимать непосредственное участие в реализации тех или иных патологических процессов и по существу являются не только генетическими маркерами заболеваний, но и определенным, а в ряде случаев ведущим звеном патогенеза. Характер связи антигенов HLA с СД 1-го типа зависит во многом и от этнических особенностей изучаемой популяции, и от индивидуального уровня восприимчивости и устойчивости к патологии, так как разница в частоте СД 1-го типа между отдельными популяционными группами может объясняться, с одной стороны, особенностями внешних условий, с другой стороны — разнообразием генофонда человечества, в частности разной распространенностью в отдельных популяциях генов, способствующих развитию СД 1-го типа [4–6, 10, 11, 18].

Все это целиком относится и к проблеме СД. Что касается вопроса об HLA-генетических маркерах СД, то эта область имеет продолжительную историю, отражающую развитие всей проблемы «HLA и болезнь» в целом.

Таким образом, СД типа 1 может рассматриваться как гетерогенное сочетание аутоиммунных процессов и генетических механизмов, в частности системы HLA, результатом которых является деструкция панкреатических бета-клеток. А молекулярно-генетическое типирование открывает перспективу не только резко повысить эффективность формирования групп риска развития СД типа 1, но и разработать методы доклинической диагностики и индивидуального прогноза заболевания при абсолютной инсулиновой недостаточности.

Список литературы

1. Баранов В.С. Программа «Геном человека» и научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. — 2000. — № 10. — С. 27-37.
2. Возможности прогнозирования инсулинзависимого сахарного диабета в семьях больных на основе исследования генетических маркеров / Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В. и др. // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 34-38.
3. Галенок В.А., Жук Е.А. Маркеры аутоиммунного процесса при инсулинзависимом сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 13-15.
4. Каракушикова А.С., Шортанбаев А.А. Ассоциации антигенов системы HLA первого класса у больных сахарным диабетом 1-го типа. // Современные подходы к диагностике и лечению в медицине: иммунологические и биохимические методы исследования: Матер. II Респуб. науч.-практ. конф. — Алматы. — 2001. — С. 28-29.
5. Куклик Л.В. Особенности полиморфизма HLA-специфичностей I и II классов при различных типах сахарного диабета: Автореф. дис... канд. биол. наук. — СПб., 2000. — 20 с.
6. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету / Л.П. Алексеев, И.И. Дедов, А.В. Зилов и др. // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 19-21.
7. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: Универсум Паблицинг, 2002. — 391 с.
8. Autoimmune diabetes: the role of T cells, MHC molecules and autoantigens. / I. Durinovic-Bello, M. Schlosser, M. Riedl et al. // Autoimmunity. — 1998. — Vol. 27, № 3. — P. 159-177.
9. Donner M., Rau M., Braun J. Highly polymorphic promoter regions of HLA DQA1 and DQB1 genes do not help to further define disease susceptibility in IDDM // Tissue antigens. — 2002. — Vol. 50. — P. 642-645.

10. Can MHC class II genes mediate resistance to type 1 diabetes. / P. Price, Y.M. Chleong Karey, A. Boodhoo et al. // Immunol. And Cell. Biol. — 2001. — Vol. 79, № 6. — P. 602-607.
11. Eittinger R.A., Nepon G.T. Molecular aspects of HLA class II alpha heterodimers associated with IDDM susceptibility and protection // Rev. Immunogenet. — 2000. — Vol. 2(1). — P. 88-94.
12. Genetic and environmental factors for type 1 diabetes / Frongia Onorato, Pascutto Cristiana, Sechi Giuseppe M, Soro Miziam, Angioi Rosa M. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 10. — P. 1846-1847.
13. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus / G. Thomson, W.P. Robinson, M.K. Kuhner et al. // Am J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 48. — C. 799-816.
14. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57, Suppl. 1. — P. 6-11.
15. Marklova E. Genetics aspects of diabetes mellitus // Acta Medica. — 2001. — Vol. 44(1). — P. 3-6.
16. New diagnostic criteria and classification of diabetes mellitus / M. Zeljko, J. Pavlic-Renar, M. Tomic et al. // Diabetol. Croat. — 2000. — Vol. 29(2). — P. 77-81.
17. Redondo M.J., Eisenbarth G.S. Genetic control of autoimmunity in Type 1 diabetes and associated disorders // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 605-622.
18. Undlen D.E., Thorsby E. HLA association in 1 diabetes: merging genetics and immunology // Treds. Immunology. — 2001. — Vol. 22. — P. 467-469.
19. Wong F.S., Wen L. What can HLA transgenic tell us about autoimmune diabetes? // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — P. 1476-1487.

Получено 22.02.12 □

Ахмедова Ш.У.
Ташкентський педіатричний медичний інститут,
кафедра ендокринології з дитячою ендокринологією

Akhmedova Sh.U.
Tashkent Pediatric Medical Institute, Department
of Endocrinology with Pediatric Endocrinology, Tashkent,
Uzbekistan

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 1 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. У статті наданий огляд літератури, присвяченої ролі генетичних факторів у розвитку цукрового діабету 1-го типу. На підставі викладеного зроблений висновок, що цукровий діабет 1-го типу можна розглядати як гетерогенне сполучення аутоімунних процесів і генетичних механізмів. Молекулярно-генетичне типування відкриває перспективу не тільки різко підвищити ефективність формування груп ризику розвитку СД типу 1, але й розробити методи доклінічної діагностики й індивідуального прогнозу захворювання при абсолютній інсуліновій недостатності.

Ключові слова: цукровий діабет, алелі HLA, генетичні маркери.

ROLE OF GENETIC FACTORS IN DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 1 (LITERATURE REVIEW)

Summary. In the article there is presented the review of literature data on role of genetic markers in development of diabetes mellitus type 1. On the basis of this there was made a conclusion that diabetes mellitus type 1 can be considered as heterogenic combination of autoimmune processes and genetic mechanisms. Molecular genetic typing opens a prospect not only to increase sharply the efficacy of formation of risk groups on diabetes mellitus type 1 development, but also to work out the methods of preclinical diagnostics and individual prognosis of disease in absolute insulin deficiency.

Key words: diabetes mellitus, HLA alleles, genetic markers.