



© Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А., Чичеватов Д.А., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е., 2026



Генетические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа в HLA-комплексе у детей Поволжья

Корнева К.Г.^{✉1}, Безлепкина О.Б.², Шаронов Г.В.^{1,3,4}, Шабалкина А.В.^{3,4,5}, Сальникова М.А.^{3,4}, Шагина И.А.^{3,4}, Чичеватов Д.А.⁶, Стронгин Л.Г.¹, Загайнов В.Е.¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

⁴Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемьякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия

⁵Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Московская область, г. Долгопрудный, Россия

⁶Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Актуальность. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется выраженной генетической гетерогенностью, при этом ключевую роль в формировании риска играют гены комплекса HLA. Распределение и вклад HLA-аллелей и гаплотипов существенно варьируют между популяциями, что обуславливает необходимость изучения популяционно-специфических особенностей генетической предрасположенности в разных когортах. **Цель исследования.** Изучить спектр и частоту встречаемости HLA-генов и гаплотипов, ассоциированных с риском развития СД1 в регионах Поволжья. **Материал и методы.** Проведено многоцентровое сравнительное исследование с участием 507 детей, включая 310 пациентов с впервые выявленным СД1 и 197 их здоровых сибсов из трех регионов Поволжья. HLA-типирование (локусы HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP) выполнялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. **Результаты.** У пациентов с СД1 выявлены выраженные различия в распределении гаплотипов HLA II класса по сравнению со здоровыми сибсами. Гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8 достоверно ассоциировались с повышенным риском заболевания, тогда как DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 проявляли выраженный протективный эффект. Для локуса DPB1 наблюдались разнонаправленные ассоциации: аллель DPB1*01:01 был ассоциирован с повышенным риском СД1, тогда как DPB1*04:02 со снижением риска. Анализ взаимодействий показал преимущественно аддитивный характер влияния DPB1 и гаплотипов DR-DQ без признаков эпистатических эффектов. Среди локусов HLA I класса аллели V*08:01 и V*39:01 ассоциировались с повышенным риском развития СД1, тогда как V*57:01 демонстрировала протективное действие. Межклассовые взаимодействия HLA I и II классов в целом носили суммарный характер, а выявленные ассоциации частично объяснялись неравновесным сцеплением в пределах HLA-региона. **Заключение.** Подтверждена ведущая роль гаплотипов HLA II класса (DR3-DQ2 и DR4-DQ8) в формировании генетической предрасположенности к СД1. Гаплотипы DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 ассоциированы со сниженным риском заболевания. Локусы HLA I класса и DPB1 вносят дополнительный преимущественно аддитивный вклад в риск СД1, при этом DPB1*01:01 связан с повышенным риском, а DPB1*04:02 и V*57:01 – с протективным эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сибсы, HLA-гаплотип, генетическая предрасположенность

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А., Чичеватов Д.А., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. Генетические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа в HLA-комплексе у детей Поволжья. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):5–13.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-01>



Genetic risk markers of type 1 diabetes within the HLA complex in children of the Volga region

Kseniya G. Korneva^{✉1}, Olga B. Bezlepkina², George V. Sharonov^{1,3,6}, Alexandra V. Shabalkina^{3,4,6}, Mariia A. Salnikova^{3,6}, Irina A. Shagina^{3,6}, Dmitry A. Chichevatov⁵, Leonid G. Strongin¹, Vladimir E. Zagainov¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia

⁵Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow Region, Dolgoprudny, Russia

⁶Penza state University, Penza, Russia

Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by pronounced genetic heterogeneity, with genes of the HLA complex playing a key role in disease susceptibility. The distribution and contribution of HLA alleles and haplotypes vary substantially between populations, highlighting the need to study population-specific features of genetic predisposition in different cohorts. **The aim:** to investigate the spectrum and frequency of HLA genes and haplotypes associated with the risk of T1DM in the Volga region. **Material and methods.** A multicenter comparative study included 507 children: 310 patients with newly diagnosed T1DM and 197 healthy siblings from three regions of the Volga area. HLA typing of loci *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DR*, *-DQ*, and *-DP* was performed using allele-specific PCR followed by sequencing. **Results.** Patients with T1DM demonstrated significant differences in the distribution of HLA class II haplotypes compared with healthy siblings. The DR3–DQ2 and DR4–DQ8 haplotypes were significantly associated with increased disease risk, whereas *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* and *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* showed a strong protective effect. For the DPB1 locus, opposite associations were observed: *DPB1*01:01* was associated with increased T1DM risk, while *DPB1*04:02* was associated with reduced risk. Interaction analysis indicated a predominantly additive effect of *DPB1* and *DR–DQ* haplotypes, without evidence of epistatic interactions. Among HLA class I loci, *B*08:01* and *B*39:01* were associated with increased T1DM risk, whereas *B*57:01* demonstrated a protective effect. Interactions between HLA class I and class II loci were generally additive, and some associations were partially explained by linkage disequilibrium within the HLA region. **Conclusion.** The leading role of HLA class II haplotypes (*DR3–DQ2* and *DR4–DQ8*) in genetic susceptibility to type 1 diabetes was confirmed. The haplotypes *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* and *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* were associated with reduced disease risk. *HLA* class I loci and *DPB1* provide an additional, predominantly additive contribution to T1DM risk, with *DPB1*01:01* conferring increased risk and *DPB1*04:02* and *B*57:01* showing protective effects.

Key words: type 1 diabetes mellitus, siblings, HLA haplotypes, genetic susceptibility

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Korneva KG, Bezlepina OB, Sharonov GV, Shabalkina AV, Salnikova MA, Shagina IA, Chichevatov DA, Strongin LG, Zagainov VE. Genetic risk markers of type 1 diabetes within the HLA complex in children of the Volga region.

Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):5–13.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-01>

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [1, 2]. Роль наследственной предрасположенности в патогенезе СД1 известна уже более 50 лет: она является одним из наиболее значимых факторов риска этой формы диабета, при этом главный вклад (до 50–60% генетического риска) в его развитие вносят гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II, расположенные в *DR*, *DQ*, и в меньшей степени *DP* локусах [3]. Гены *HLA* I класса также участвуют в формировании предрасположенности к СД1, что подтверждает необходимость их включения в генетические модели для оценки риска заболевания [4]. Риск развития СД1 в общей популяции составляет всего 0,4% и увеличивается до 6–7% в течение жизни для sibсов, имеющих больного члена семьи среди братьев и сестер. У дизиготных близнецов этот риск аналогичен таковому у братьев и сестер, а у монозиготных близнецов достигает 70% в течение жизни [1, 5]. Сложность интерпретации генетического риска развития СД1 заключается в большом количестве аллельных вариантов каждого гена, сочетание которых и частота встречаемости различаются не только в разных мировых популяциях, но и внутри каждой отдельной популяции [6, 7].

Несмотря на универсальность ключевых генетических маркеров, их распространенность и вклад в предрасположенность к СД1 могут значительно варьировать в различных этнических и популяционных группах. Изучение этой популяционной специфики является критически важным аспектом для разработки эффективных стратегий скрининга и профилактики заболевания в конкретных регионах.

Цель исследования

Изучить спектр и частоту встречаемости *HLA* генов и гаплотипов, ассоциированных с риском развития СД1, в регионах Поволжья.

Материал и методы

Дизайн исследования: многоцентровое сравнительное. Исследование проведено в эндокринологических отделениях ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» МЗ ЧР, ГБУ РМЭ «Детская республиканская клиническая больница». Всего в нем приняли участие 507 человек, из них 310 пациентов, госпитализированных в стационар с впервые выявленным СД1, и 197 их здоровых братьев и сестер (сibсы). На момент исследования 406 (80%) участников проживали в Нижегородской области, 75 (15%) в Чувашской Республике и 26 (5%) в Республике Марий-Эл. Медиана возраста в группе пациентов с СД1 составила 8,8 [5,5; 11,8] года, в группе здоровых sibсов – 9 [4,6; 15] лет ($p > 0,05$). Среди исследуемых преобладали лица мужского пола – 60% ($n = 186$) в группе СД1 и 56% ($n = 111$) в группе здоровых sibсов.

Критерии включения для популяции пациентов с СД1: возраст 0–17 лет, диагноз СД1, установленный согласно диагностическим критериям по уровню глюкозы крови и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) [8].

Критерии включения для популяции здоровых sibсов: братья и сестры пациентов с СД1 (потомки одних родителей), уровень глюкозы крови и HbA1c ниже диагностического порога СД1.

Критерии исключения для популяции пациентов с СД1: наличие других типов сахарного диабета.

Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом мультипраймерной

Таблица 1. Частота гаплотипов HLA-DRB1–DQA1–DQB1 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 1. Frequency of HLA-DRB1–DQA1–DQB1 haplotypes in patients with T1D and their siblings**

Гаплотип	Пациенты с СД1, n (%)	Сибсы, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
03:01–05:01–02:01 (DR3–DQ2)	136 (43,9)	59 (29,9)	1,828	1,25–2,67	0,002
04–03:01–03:02 (DR4–DQ8)	171 (55,2)	70 (35,5)	2,232	1,55–3,22	<0,001
04–03:01–03:04	18 (5,8)	6 (3,0)	1,962	0,77–5,03	0,161
01:01–01:01–05:01	71 (22,9)	56 (28,4)	0,748	0,50–1,12	0,162
08:01–04:01–04:02	25 (8,1)	8 (4,1)	2,072	0,92–4,69	0,080
15:01–01:02–06:02	2 (0,6)	16 (8,1)	0,073	0,02–0,32	<0,001
11–05:05–03:01	13 (4,2)	16 (8,1)	0,495	0,23–1,05	0,068
07:01–02:01–02:02	46 (14,8)	22 (11,2)	1,386	0,81–2,39	0,239
07:01–02:01–03:03	2 (0,6)	19 (9,6)	0,061	0,01–0,26	<0,001
16–01:02–05:02	9 (2,9)	6 (3,0)	0,952	0,33–2,72	0,926
x–x–x	32 (10,3)	43 (21,8)	0,412	0,25–0,68	<0,001
03:01–x–x	33 (10,6)	19 (9,6)	1,116	0,62–2,02	0,718
04–x–x	43 (13,9)	29 (14,7)	0,933	0,56–1,55	0,789

Примечание: x – прочие, неспецифические и редко встречающиеся аллели локусов. СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) аллелей генов *HLA*. Для проведения HLA-типирования венозную кровь (2,5 мл) собирали в вакуумные пробирки PAXgene Blood RNA Tubes (BD Biosciences, США) и хранили при температуре -80°C . После разморозки выделяли РНК с использованием наборов PAXgene Blood RNA Kit (Qiagen, Германия) или HiPure PAXgene Blood RNA Kit (Magen Biotechnology, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Синтез первой цепи кДНК генов *HLA* выполняли с помощью обратной транскриптазы MMLV («Евроген», Россия) и набора обратных праймеров, после чего *HLA*-аллели амплифицировали 28 циклами ПЦР с помощью полимеразы Encyclo («Евроген», Россия) и набора пар праймеров на участки генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DR*, *HLA-DQ* и *HLA-DP*. Далее посредством ПЦР на концы ампликонов вносили индексные олигонуклеотидные последовательности DNA/RNA UD Indexes (Illumina, США) и проводили парноконцевое секвенирование 300 + 300 нуклеотидов с применением секвенатора MiSeq (Illumina). Для каждого образца получали около 100 тыс. прочтений. Прочтения выравнивали на референсные аллельные варианты генов *HLA* из базы данных IMGT/HLA версии 3.58 (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v358/>).

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (выписка из протокола № 30 от 06.10.2017). Родители детей подписали добровольное информированное согласие до включения в исследование.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Сравнение частот аллелей и гаплотипов между группами пациентов проводилось с применением таблиц сопряженности (2×2), критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Однофакторный анализ выпол-

нялся методом логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ, Exp(B)) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки независимого вклада HLA-локусов использовалась многофакторная логистическая регрессия. Эпистатические взаимодействия оценивались с помощью регрессионных моделей с терминами взаимодействия; при $p < 0,05$ эффект расценивался как синергический, при $p > 0,05$ – как аддитивный. Неравновесное сцепление между локусами анализировалось с использованием коэффициента Крамера (Cramer's V). Проверка соответствия закону Харди – Вайнберга не проводилась ввиду использования сибсов в качестве контрольной группы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ HLA II класса

Гаплотипы DRB1–DQ

Результаты анализа частотного распределения основных гаплотипов *HLA* класса II (*DRB1–DQA1–DQB1*) у пациентов с СД1 и сибсов, которые встречались в группах с частотой не менее 3%, представлены в таблице 1.

Анализ распределения гаплотипов *HLA-DRB1–DQA1–DQB1* выявил выраженные различия между больными СД1 и здоровыми сибсами. Наиболее значимые ассоциации с заболеванием продемонстрировали гаплотипы *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, достоверно чаще встречавшиеся у пациентов с СД1, что подтверждает их роль как гаплотипов высокого риска. В то же время гаплотипы *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* значительно чаще обнаруживались в контрольной группе, что указывает на их выраженный протективный эффект. При наличии ряда редких гаплотипов, включая *DRB1*08:01–DQA1*04:01–DQB1*04:02*, наблюдалась тенденция к повышенному риску развития СД1, но без

Таблица 2. Распределение частот аллелей генов HLA-DRB3, HLA-DRB4 и HLA-DRB5 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 2.** Distribution of allele frequencies of the HLA-DRB3, HLA-DRB4, and HLA-DRB5 genes in patients with T1D and their siblings

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	p
<i>DRB3*01:01</i>	103/52	99	94,5	0,085
<i>DRB3*02:02</i>	71/54	100	98,2	0,254
<i>DRB4*01:03</i>	234/114	99,6	100	0,485
<i>DRB5*01:01</i>	4/18	100	100	-

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа.

Таблица 3. Распределение частот аллелей генов HLA-DPA1 и HLA-DPB1 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 3.** Distribution of allele frequencies of the HLA-DPA1 and HLA-DPB1 genes in patients with T1D and their siblings

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	ОШ	95% ДИ	p
<i>DPA1*01:03</i>	142/101	37,2	97,0	1,056	0,23–8,83	0,944
<i>DPA1*02:01</i>	40/29	82,5	82,8	0,982	0,28–3,47	0,982
<i>DPB1*01:01</i>	240/155	15	7,7	2,103	1,06–4,18	0,034
<i>DPB1*02:01</i>	252/158	36,5	35,4	1,047	0,69–1,59	0,827
<i>DPB1*03:01</i>	246/156	34,1	26,9	1,407	0,91–2,19	0,129
<i>DPB1*04:01</i>	290/191	71	69,1	1,096	0,74–1,63	0,651
<i>DPB1*04:02</i>	241/156	17,4	28,8	0,521	0,32–0,84	0,008

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

статистической значимости. Гаплотип *DRB1*11–DQA1*05:05–DQB1*03:01* чаще встречался у сибсов, что может свидетельствовать о его возможном защитном влиянии, однако установленные различия по этому показателю также не были статистически значимыми.

Вклад дополнительных локусов DRB

Анализ распределения дополнительных генов HLA II класса *DRB3*, *DRB4* и *DRB5* не показал достоверных различий между больными СД1 и сибсами для всех сравниваемых аллелей (табл. 2). Часть образцов не была типирована по отдельным локусам вследствие неполной амплификации, поскольку наличие генов *DRB3*, *DRB4* или *DRB5* зависело от гаплотипа *DRB1* и не всегда определялось у всех участников исследования. Учитывая, что экспрессия данных локусов строго связана с соответствующими гаплотипами *DRB1*, их дальнейший анализ в моделях взаимодействия не выполнялся [9].

Взаимодействие DPB1 с DR-DQ

Для оценки вклада генов HLA II класса локуса *DP* в предрасположенность к СД1 был проведен частотный анализ аллельных вариантов *DPA1* и *DPB1* у пациентов с СД1 и сибсов (табл. 3).

Среди проанализированных аллелей HLA-DPA1 статистически значимых различий между больными СД1 и сибсами выявлено не было; это свидетельствует об отсутствии независимого вклада данного локуса в риск развития заболевания в исследованной выборке. Для гена *DPB1* были установлены межгрупповые различия: аллель *DPB1*01:01* встречался у пациентов с СД1 чаще, чем у сибсов, что может указывать на его возможную ассоциацию с повышенным риском развития этой формы диабета. В то же время аллель

*DPB1*04:02* чаще выявлялся в контрольной группе, что позволяет рассматривать его как потенциальный протективный фактор. По остальным исследованным вариантам *DPB1* статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Для оценки возможного взаимодействия между локусами *DPB1* и *DR–DQ* была применена многофакторная логистическая регрессия, в которую включались только те гены и гаплотипы, в отношении которых имелись достоверные различия по частоте встречаемости у пациентов с СД1 и сибсов (табл. 4).

Анализ взаимодействия между локусом *DPB1* и гаплотипами HLA-*DRB1–DQA1–DQB1* продемонстрировал независимые ассоциации аллели *DPB1*01:01* и гаплотипа *DR4–DQ8* с повышенным риском развития СД1 при отсутствии статистически значимого эффекта их взаимодействия. Гаплотип *DR3–DQ2* также показал достоверную связь с повышенным риском заболевания. Между аллелью *DPB1*01:01* и гаплотипом *DR3–DQ2* отмечалось выраженное неравновесное сцепление, отражающее их частое совместное наследование в пределах комплекса HLA, однако признаков эпистатического эффекта выявлено не было. Аллель *DPB1*04:02* проявлял протективную тенденцию, тогда как гаплотипы *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8* сохраняли ассоциацию с повышенным риском СД1. Для сочетаний *DPB1*04:02* с указанными гаплотипами наблюдалось умеренное неравновесное сцепление, при этом статистически значимого взаимодействия между факторами не наблюдалось, что указывает на преимущественно независимую реализацию их влияния на риск развития заболевания. Аналогично для комбинаций *DPB1*04:02*

Таблица 4. Ассоциации комбинаций DPB1/DR-DQ с риском СД1
Table 4. Associations of DPB1/DR-DQ combinations with the risk of T1D

Пара локусов	ОШ DPB1	ОШ DRB1-DQ	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
DPB1*01:01/DR3-DQ2	1,555	1,664	0,244	0,029	0,588	0,666	63,50	<0,001	0,395
DPB1*01:01/DR4-DQ8	2,612	2,344	0,008	< 0,001	0,934	0,939	8,995	0,003	0,151
DPB1*01:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02	1,960	0,119	0,056	0,006	-	-	1,859	0,173	0,069
DPB1*01:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03	1,177	0,071	0,032	0,001	0	0,999	0,019	0,89	0,007
DPB1*04:02/DR3-DQ2	0,570	1,734	0,024	0,012	1,973	0,238	9,476	0,002	0,154
DPB1*04:02/DR4-DQ8	0,550	2,059	0,016	0,001	1,259	0,652	2,878	0,09	0,085
DPB1*04:02/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02	0,545	0,076	0,012	0,001	2,829	0,509	2,821	0,224	0,054
DPB1*04:02/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03	0,541	0,082	0,014	0,001	3,825	0,383	1,858	0,084	0,093

Примечание: p₁ – для DPB1, p₂ – для DRB1-DQ. ОШ – отношение шансов.

Таблица 5. Частота аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C и их ассоциация с риском развития СД1
Table 5. Frequency of HLA-A, HLA-B, and HLA-C alleles and their association with the risk of developing T1D

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	ОШ	95% ДИ	p
A*01:01	277/181	31,4	27,6	1,200	0,79–1,81	0,388
A*02:01	292/184	46,9	40,2	1,314	0,90–1,91	0,152
A*03:01	275/176	26,2	27,3	0,946	0,62–1,45	0,798
A*11:01	273/174	9,2	13,8	0,630	0,35–1,14	0,128
A*24:02	275/177	28,4	27,1	1,064	0,70–1,62	0,773
A*25:01	274/175	13,1	17,2	0,731	0,43–1,24	0,244
A*26:01	272/174	10,3	11,5	0,884	0,48–1,62	0,690
B*07:02	289/176	14,5	18,8	0,734	0,45–1,20	0,217
B*08:01	293/186	32,4	21,5	1,751	1,14–2,68	0,01
B*13:02	291/184	8,6	6,5	1,347	0,66–2,75	0,414
B*15:01	288/184	17,7	16,8	1,062	0,65–1,73	0,810
B*18:01	292/186	18,8	24,7	0,706	0,45–1,10	0,125
B*44:02	288/185	8,7	7,0	1,258	0,63–2,53	0,519
B*27:05	289/184	8,7	8,2	1,067	0,55–2,08	0,849
B*35:01	289/184	11,8	10,3	1,158	0,64–2,10	0,629
B*39:01	288/185	10,8	5,4	2,111	1,01–4,42	0,047
B*57:01	288/184	1,4	6,5	0,202	0,06–0,64	0,006
C*03:04	286/182	17,5	17	1,032	0,63–1,69	0,900
C*04:01	288/184	18,1	21,2	0,819	0,52–1,30	0,99
C*05:01	286/182	10,8	7,7	1,459	0,75–2,82	0,262
C*06:02	289/181	15,9	17,7	0,881	0,53–1,45	0,617
C*07:01	293/187	35,5	30,5	1,24	0,84–1,83	0,277
C*07:02	290/184	28,3	27,2	1,057	0,70–1,60	0,794
C*12:03	288/182	24,3	25,3	0,949	0,62–1,46	0,812

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

с защитными гаплотипами *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* эпистатические эффекты обнаружены не были.

Анализ HLA I класса

Аллели HLA I класса

Частота аллелей A, B, C внутри HLA I класса, встречающихся не менее чем у 5% участников в группах исследования, приведена в *таблице 5*.

Для локуса *HLA-A* статистически значимых различий в распределении аллелей между больными СД1 и sibсами выявлено не было. Наиболее распространенные аллели *A*02:01*, *A*01:01* и *A*24:02* встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, что не позволяет предположить их самостоятельный вклад в риск развития заболевания в исследуемой популяции. В отношении локуса *HLA-B* были установлены различия по отдельным аллелям. Аллели *B*08:01* и *B*39:01* чаще обнаруживались у пациентов с СД1, что свидетельствует об их возможной ассоциации с повышенным риском заболевания, тогда как аллель *B*57:01* преоб-

ладал среди sibсов, демонстрируя протективную тенденцию. По остальным аллелям *HLA-B* статистически значимых различий между группами найдено не было. Достоверные различия в распределении аллелей между больными СД1 и sibсами отсутствовали и в отношении локуса *HLA-C*. Наиболее частые варианты (*C*07:01*, *C*07:02*, *C*06:02*, *C*03:04*) встречались с сопоставимой частотой в обеих группах.

Межклассовые взаимодействия HLA

Взаимодействие HLA-B с DR-DQ

Комбинированные эффекты аллеля *HLA-B I* класса и гаплотипов *DRB1-DQA1-DQB1 HLA II* класса, показавшие в группах исследования статистически значимые различия по вкладу в риск развития СД1, отражены в *таблице 6*.

Наиболее выраженные ассоциации с риском развития СД1 отмечались для комбинаций с участием аллелей *B*39:01*, *B*08:01* и *B*57:01*. Аллель *B*39:01* был ассоциирован с повышенным риском заболевания при сочетании с гаплотипом *DR3–DQ2*, кроме того,

Таблица 6. Взаимодействие аллелей HLA-B с гаплотипами HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у больных СД1 и sibсов
Table 6. Interaction of HLA-B alleles with HLA-DRB1–DQA1–DQB1 haplotypes in patients with T1D and their siblings

Пара локусов	ОШ В	ОШ DRB1-DQ	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
<i>B*39:01/DR3-DQ2</i>	2,287	1,178	0,029	0,005	0,556	0,411	0,262	0,103	0,075
<i>B*39:01/DR4-DQ8</i>	1,565	2,240	0,248	<0,001	0,309	0,764	21,41	<0,001	0,213
<i>B*39:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	2,097	0,074	0,054	0,001	0	1,0	0,229	0,632	0,022
<i>B*39:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	2,265	0,059	0,039	<0,001	0	0,999	0,020	0,887	0,007
<i>B*08:01/DR3-DQ2</i>	1,400	1,451	0,195	0,112	1,629	0,3682	148,94	<0,001	0,558
<i>B*08:01/DR4-DQ8</i>	1,953	2,520	0,003	<0,001	3,146	0,033	3,015	0,082	0,079
<i>B*08:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	1,701	0,076	0,017	0,001	0	0,999	1,226	0,268	0,051
<i>B*08:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	1,765	0,060	0,011	<0,001	2,160	0,617	0,208	0,649	0,021
<i>B*57:01/DR3-DQ2</i>	0,191	1,705	0,005	0,008	0,816	0,863	0,173	0,678	0,019
<i>B*57:01/DR4-DQ8</i>	0,279	2,237	0,031	<0,001	0	1,0	11,73	0,001	0,158
<i>B*57:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	0,201	0,073	0,007	0,001	0	1,0	0,268	0,605	0,024
<i>B*57:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	0,874	0,065	0,863	0,001	1,042	0,981	161,07	<0,001	0,584

Примечание: p₁ – для HLA-B, p₂ – для DRB1-DQ. ОШ – отношение шансов.

Таблица 7. Взаимодействие аллелей HLA-DPB1 и HLA-B у больных СД1 и сибсов
Table 7. Interaction of HLA-DPB1 and HLA-B alleles in patients with T1D and their siblings

Пара локусов	ОШ DPB1	ОШ В	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
DPB1*01:01/B*08:01	1,380	1,575	0,411	0,090	0,515	0,481	68,838	<0,001	0,430
DPB1*01:01/B*39:01	1,829	1,919	0,105	0,108	-	-	0,153	0,695	0,020
DPB1*01:01/B*57:01	1,853	0,234	0,102	0,016	0	0,999	0,179	0,672	0,022
DPB1*04:02/B*08:01	0,607	1,662	0,051	0,039	2,653	0,154	3,906	0,048	0,102
DPB1*04:02/B*39:01	0,617	1,710	0,059	0,189	0	1,0	7,792	0,005	0,145
DPB1*04:02/B*57:01	0,591	0,281	0,039	0,039	6,386	0,157	0,630	0,427	0,041

Примечание: p₁ – для DRB1, p₂ – для HLA-B. ОШ – отношение шансов.

он демонстрировал тенденцию к увеличению риска СД1 в комбинации с *DR4-DQ8*, однако статистически значимого эффекта такого взаимодействия установлено не было, что указывает на преимущественно аддитивный характер указанного влияния. Аллель *B*08:01* и гаплотип *DR4-DQ8* были независимо связаны с риском СД1, а при анализе их совместного влияния на этот риск отмечалась тенденция к синергическому эффекту. Вместе с тем для большинства других комбинаций с участием *B*08:01* признаки значимого взаимодействия отсутствовали. Аллель *B*57:01*, напротив, проявлял протективное действие в сочетании с рисковыми гаплотипами *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8*, что дает основания предполагать его возможную роль в снижении генетического риска заболевания. Выраженное неравновесное сцепление было обнаружено для отдельных пар локусов, в частности *B*08:01/DR3-DQ2* и *B*57:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03*, что, вероятно, отражает их частое совместное наследование в пределах комплекса *HLA*. Для остальных сочетаний сила сцепления варьировала от слабой до умеренной.

Взаимодействие DPB1 с генами HLA I класса

Ассоциации взаимодействия между аллелями *DPB1* и *HLA-B I* класса, показавшие статистически значимые различия в группах пациентов с СД1 и сибсов, представлены в таблице 7.

Анализ сочетаний аллелей *DPB1* и *HLA-B* выявил ряд различий между группами. Аллели *DPB1*01:01* и *B*08:01* чаще встречались у больных СД1, однако их совместное присутствие не характеризовалось повышением риска заболевания. При этом между данными локусами отмечалось выраженное неравновесное сцепление, что, вероятно, отражает их частое совместное наследование в пределах комплекса *HLA*. При наличии комбинации *DPB1*01:01/B*39:01* наблюдалась тенденция к повышенному риску развития СД1, но без статистически значимого взаимодействия, сцепление же между этими локусами оказалось слабым, что указывает на их относительную независимость. Аллель *B*57:01* демонстрировал протективный эффект в сочетании как с *DPB1*01:01*, так и с *DPB1*04:02* при отсутствии признаков значимого взаимодействия, что соответствует преимущественно аддитивному характеру их влияния. Для комбинации *DPB1*04:02/B*08:01* отмечались

разнонаправленные эффекты отдельных аллелей при умеренном неравновесном сцеплении и отсутствии эпистатического эффекта. Аналогично для сочетания *DPB1*04:02/B*39:01* было установлено слабое сцепление без статистически значимого взаимодействия.

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают ведущую роль гаплотипов *HLA II* класса в формировании генетической предрасположенности к СД1. Наиболее выраженные ассоциации с заболеванием сохраняются для гаплотипов *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8*, определяющих риск развития СД1 почти во всех популяциях, включая российскую [10–13]. В изученной нами когорте также подтвержден выраженный протективный эффект гаплотипа *DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02*, ранее описанный как доминантный защитный фактор на различных этапах течения заболевания. Гаплотип *DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03* демонстрировал менее выраженное, но сопоставимое с литературными данными защитное влияние [14, 15]. Присутствие ряда гаплотипов, включая *DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02*, характеризовалось тенденцией к ассоциации с повышенным риском СД1, что может отражать их умеренный вклад в предрасположенность к этому заболеванию, особенно в сочетании с гаплотипами высокого риска [10, 16]. При наличии гаплотипа *DRB1*11-DQA1*05:05-DQB1*03:01* отмечалась тенденция к протективному эффекту, согласующаяся с данными других исследований [17, 18].

Отсутствие различий в распределении аллелей *DRB3*, *DRB4* и *DRB5*, а также *DPA1*, между больными СД1 и сибсами указывает на ограниченный самостоятельный вклад этих локусов в риск развития заболевания. Их возможное влияние, вероятно, реализуется через неравновесное сцепление с основными гаплотипами *DRB1-DQA1-DQB1*, формирующими ядро генетического риска [19, 20].

В то же время в отношении гена *DPB1* были выявлены биологически правдоподобные ассоциации: аллель *DPB1*01:01* чаще встречался у больных СД1, тогда как *DPB1*04:02* преобладал у сибсов, проявляя протективный эффект. Подобная разнонаправленность эффектов *DPB1* ранее описана в семейных и популяци-

онных исследованиях, при этом вклад отдельных аллелей может варьировать между популяциями вследствие выраженного неравновесного сцепления в пределах HLA-региона [21–23]. Анализ сочетаний *DPB1/DR–DQ* показал преимущественно независимый, аддитивный характер их влияния на риск СД1 без признаков эпистатического взаимодействия.

Среди локусов HLA I класса наибольший интерес представляют аллели *B*39:01*, *B*08:01* и *B*57:01*. Аллели *B*39:01* и *B*08:01* ассоциировались с повышенным риском развития СД1, преимущественно за счет аддитивного эффекта при их сочетании с гаплотипами *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, что соответствует данным европейских когорт [24–28]. В ряде моделей для комбинации *B*08:01/DR4–DQ8* отмечалась тенденция к синергическому эффекту, однако в целом вклад локусов I и II классов носил суммарный характер. Аллель *B*57:01*, напротив, демонстрировал устойчивый защитный эффект в сочетаниях с гаплотипами высокого риска, что согласуется с его предполагаемой иммунорегуляторной ролью и ассоциацией с более благоприятным течением аутоиммунных заболеваний [26, 29]. Выраженное неравновесное сцепление между рядом локусов, в частности *B*08:01/DR3–DQ2* и *B*57:01/DRB107:01–DQA102:01–DQB103:03*, вероятно, отражает их совместное наследование в составе расширенных HLA-гаплотипов и частично объясняет наблюдаемые ассоциации.

Результаты анализа сочетаний аллелей *HLA-DPB1* и *HLA-B* говорят в пользу преимущественно аддитивного характера их влияния на риск развития СД1 без признаков статистически значимого взаимодействия. Ассоциация аллеля *DPB1*01:01* с повышенным риском заболевания согласуется с данными литературы, рассматривающими этот вариант как компонент гаплотипов высокого риска *DR4–DQ8* и *DR3–DQ2* [19].

Заключение

Проведенное исследование подтвердило ключевую роль гаплотипов *HLA* II класса, прежде всего *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, в формировании генетической предрасположенности к СД1 у детей региона Поволжья. Наличие гаплотипов *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* оказалось ассоциировано со сниженным риском заболевания, тогда как ряд других гаплотипов показал умеренные популяционно-специфические эффекты. Локусы *HLA* I класса и *DPB1* вносят дополнительный, преимущественно аддитивный вклад в риск развития СД1, при этом аллель *DPB1*01:01* ассоциирован с повышенным риском заболевания, а *DPB1*04:02* и *B*57:01* с протективным эффектом.

Полученные данные подчеркивают значимость комплексного учета гаплотипов HLA-комплекса и особенностей популяции при оценке генетического риска СД1 и могут быть использованы при формировании популяционно-ориентированных моделей прогнозирования заболевания.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. В исследование были включены только пациенты с СД1 и их сибсы, что ограничивает возможность оценки распространенности HLA-гаплотипов в общей популяции региона и объективного сравнения частот встечаемости аллелей. Использование сибсов в качестве контрольной группы снижает влияние популяционной стратификации, однако не исключает эффект общих семейных генетических факторов, что может влиять на силу выявленных ассоциаций. В связи с этим полученные результаты требуют подтверждения в более масштабных многоцентровых исследованиях с привлечением репрезентативных популяционных контролей.

Литература/References

- Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med.* 2021;19(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, Simell O, Toppari J, Veijola R, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:8–16. <https://doi.org/10.1111/pedi.12327>
- Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: History, current knowledge, and future directions. *Front Immunol.* 2024;15:1457213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457213>
- Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):346–53. <https://doi.org/10.1111/pedi.12597>
- Nunes JM, Buhler S, Roessli D, Sanchez-Mazas A; HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens.* 2014;83(5):307–23. <https://doi.org/10.1111/tan.12356>
- Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, Hagopian WA, Onengut-Gumuscu S, Oram RA, Rich SS. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(8):597–608. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00159-0)
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. Moscow. 2025 (In Russ.)]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/specialists/algorithm_spezializirovannoy_meditsinskoi_pomoschi_bolnym_sd_2025.pdf
- Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: Allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D423–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1161>
- Erich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084–92. <https://doi.org/10.2337/db07-1331>
- Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:101–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.014>
- Силин А.Е., Силина А.А., Навменова Я.Л. Особенности частот аллелей, гаплотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2022;(2):105–113. [Silin AE, Silina AA, Navmenova YaL. Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2022;(2):105–113 (In Russ.)].
- Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Шубина Е.С., Янкевич Т.Э., Сечко Е.А., Гончарова Н.А., Петеркова В.А. Аллельные варианты генов главного комплекса гистосовместимости у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте. Сахарный диабет. 2024;27(4):313–320. [Laptev DN, Eremina IA, Shubina ES, Yankevich TE, Sechko EA, Goncharova NA,

- Peterkova VA. Allelic variants of genes of the main histocompatibility complex in children with type 1 diabetes mellitus who became ill at preschool age. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):313–320 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM13101>
14. Pugliese A, Boulware D, Yu L, Babu S, Steck AK, Becker D, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 haplotype protects autoantibody-positive relatives from type 1 diabetes throughout the stages of disease progression. *Diabetes*. 2016;65(4):1109–19. <https://doi.org/10.2337/db15-1105>
 15. Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В., Сибилева Е.Н., Иванова О.Н., Ширяева Т.Ю. с соавт. HLA-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. Сахарный диабет. 2017;20(1):51–58. [Kuraeva TL, Zubov LA, Titovich EV, Sibileva EN, Ivanova ON, Shiryayeva TYu et al. HLA-haplotypes and the risk of developing diabetes of type 1 diabetes in the native population of the Nenets Autonomous district. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):51–58 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM7954>
 16. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200–7. <https://doi.org/10.2337/dc18-1785>
 17. Dashti M, Nizam R, Jacob S, Al-Kandari H, Al Ozairi E, Thanaraj TA, Al-Mulla F. Association between alleles, haplotypes, and amino acid variations in HLA class II genes and type 1 diabetes in Kuwaiti children. *Front Immunol*. 2023;14:1238269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238269>
 18. Сафронова М.Л., Гапурова А.Х., Морозкина А.В., Донников М.Ю., Кавушевская Н.С., Синюкова Т.А. с соавт. Сравнение частот полиморфизмов генов системы HLA II и риск развития сахарного диабета 1 типа у коренного и пришлого населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Сахарный диабет. 2025;28(3):204–213. [Safronova ML, Gapurova AK, Morozkina AV, Donnikov MY, Kavushevskaya NS, Sinyukova TA, et al. Comparison of the frequency of polymorphisms of class HLA II genes and the risk of type 1 diabetes mellitus in the indigenous and alien population of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):204–213 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM13197>
 19. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-7)
 20. Redondo MJ, Onengut-Gumuscus S, Gaulton KJ. Genetics of type 1 diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597411/?utm_source=chatgpt.com
 21. Varney MD, Valdes AM, Carlson JA, Noble JA, Tait BD, Bonella P, et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DPA1, DPB1 alleles and haplotypes contribute to the risk associated with type 1 diabetes: Analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2010;59(8):2055–62. <https://doi.org/10.2337/db09-0680>
 22. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007732>
 23. Noble JA, Besancon S, Sidibe AT, Rozemuller EH, Rijkers M, Dadkhodaie F, et al. Complete HLA genotyping of type 1 diabetes patients and controls from Mali reveals both expected and novel disease associations. *HLA*. 2024;103(1):e15319. <https://doi.org/10.1111/tan.15319>
 24. McGrail C, Chiou J, Elgamal R, Luckett AM, Oram RA, Benaglio P, Gaulton KJ. Genetic discovery and risk prediction for type 1 diabetes in individuals without high-risk HLA-DR3/DR4 haplotypes. *Diabetes Care*. 2025;48(2):202–11. <https://doi.org/10.2337/dc24-1251>
 25. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):533–42. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0223-x>
 26. Robino A, Bevilacqua E, Aldegheri L, Conti A, Bazzo V, Tornese G, Catamo E. Next-generation sequencing reveals additional HLA class I and class II alleles associated with type 1 diabetes and age at onset. *Front Immunol*. 2024;15:1427349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427349>
 27. Mikk ML, Heikkinen T, El-Amir MI, Kiviniemi M, Laine AP, Harkonen T, et al. Finnish Paediatric Diabetes Register. The association of the HLA-A*24:02, B*39:01 and B*39:06 alleles with type 1 diabetes is restricted to specific HLA-DR/DQ haplotypes in Finns. *HLA*. 2017;89(4):215–24. <https://doi.org/10.1111/tan.12967>
 28. Дедов И.И., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммунозависимые заболевания и иммуногенетика человека (достижения и перспективы). Сахарный диабет. 2016;19(1):8–15. [Dedov II, Khaïtov RM, Alexeev LP. Immunity-mediated diseases and human immunogenetics (accomplishments and prospects). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):8–15 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM7775>
 29. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Bras S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The protective role of HLA-DRB1(*)13 in autoimmune diseases. *J Immunol Res*. 2015;2015:948723. <https://doi.org/10.1155/2015/948723>

Рукопись получена 15.12.2025. Рецензия получена 03.02.2026. Принята к публикации 02.03.2026.

Received: 15.12.2025. Revision Received: 03.02.2026. Accepted: 02.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Корнева К.Г. – разработка концепции исследования, аналитическая работа, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи.

Безлепкина О.Б. – редактирование текста, внесение ценных замечаний.

Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А. – интерпретация результатов.

Чичеватов Д.А. – анализ данных, интерпретация результатов.

Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. – редактирование текста, внесение ценных замечаний.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kseniya G. Korneva – development of the study concept, analytical work, data analysis, interpretation of results, writing the article.

Olga V. Bezlepkina – text editing, providing valuable comments.

George V. Sharonov, Alexandra V. Shabalkina, Mariia A. Salnikova, Irina A. Shagina – interpretation of results.

Dmitry A. Chichevatov – data analysis, interpretation of results.

Leonid G. Strongin, Vladimir E. Zagainov – text editing, providing valuable comments.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корнева Ксения Георгиевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет. Адрес: 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д. 10/1. ORCID: 0000-0003-3293-4636; e-mail: ksenkor@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна – д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова. ORCID: 0000-0001-9621-5732; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Шаронов Георгий Владимирович – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник. ORCID: 0000-0001-8610-505; e-mail: sharonov@gmail.com.

Шабалкина Александра Валерьевна – аспирант. ORCID: 0000-0003-3752-5612; e-mail: av.shabalkina@gmail.com

Сальникова Мария Алексеевна – младший научный сотрудник. ORCID: 0000-0003-4467-5010; e-mail: msalniku@yandex.ru

Шагина Ирина Александровна – к.б.н., научный сотрудник. ORCID: 0000-0003-3954-9108; e-mail: irishashagina@gmail.com

Чичеватов Дмитрий Андреевич – д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0001-6436-3386; e-mail: chichevatov69@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич – д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич – д.м.н. ORCID: 0000-0002-5769-0378; e-mail: zagainov@mail.com

AUTHORS INFO

Kseniya G. Korneva ✉ – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. Address: 10/1 Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod 603000, Russia. ORCID: 0000-0003-3293-4636; e-mail: ksenkor@mail.ru

Olga V. Bezlepkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, director of the Institute of pediatric endocrinology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology. ORCID: 0000-0001-9621-5732; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

George V. Sharonov – Cand. Sci. (Phys.-Math.). ORCID: 0000-0001-8610-505; e-mail: sharonov@gmail.com

Alexandra V. Shabalkina – postgraduate student]. ORCID: 0000-0003-3752-5612; e-mail: av.shabalkina@gmail.com

Mariia A. Salnikova – junior researcher. ORCID: 0000-0003-4467-5010; e-mail: msalniku@yandex.ru

Irina A. Shagina – Cand. Sci. (Biol.). ORCID: 0000-0003-3954-9108; e-mail: irishashagina@gmail.com

Dmitry A. Chichevatov – Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0001-6436-3386; e-mail: chichevatov69@mail.ru

Leonid G. Strongin – Dr. Sci. (Med.). ORCID: 0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Vladimir E. Zagainov – Dr. Sci. (Med.). ORCID: 0000-0002-5769-0378; e-mail: zagainov@mail.com