УДК 601.4

Генетическая предрасположенность к аутоиммунному сахарному диабету

Я. В. Дворяньчиков*, И. Р. Минниахметов, Д. Н. Лаптев, Р. И. Хусаинова, М. В. Шестакова, Н. Г. Мокрышева

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава Российской Федерации, Москва, 117036 Россия

*E-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.05.2025

Принята к печати 27.01.2026

DOI: 10.32607/actanaturae.27704

РЕФЕРАТ **Сахарный диабет 1 типа (СД1) является многофакторным заболеванием, обусловленным генетической предрасположенностью, которая реализуется при воздействии факторов окружающей среды, приводя к развитию сероконверсии с последующей деструкцией β-клеток. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости СД1 в мире, демонстрируя отчетливую роль факторов внешней среды в реализации заложенного генетического риска. До сих пор не выявлено ключевого или же уникального триггерного фактора, приводящего к развитию заболевания, что усложняет определение групп риска развития СД1. Создание новых биоинформатических инструментов, углубление в изучение эпигенетических модификаций открывают перед учеными новые горизонты как для ранней диагностики и возможной профилактики СД1, так и для новых путей терапевтического воздействия. Комплексный анализ сложных молекулярно-генетических путей позволит разработать алгоритмы ранней диагностики, прогнозирования течения заболевания и персонифицировать терапию в зависимости от индивидуального генетического профиля пациента. Настоящий обзор направлен на систематизацию и анализ современных данных о генетической и эпигенетической гетерогенности аутоиммунного сахарного диабета и потенциальных триггерных факторах. Оценены региональные и этнические особенности заболеваемости СД1 в разных странах, а также в Российской Федерации, обсуждается возможность прогнозирования СД1 с использованием клинико-генетических моделей.**

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА **сахарный диабет 1 типа, генетическая предрасположенность, эпигенетические модификации, триггерные механизмы.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; СД – сахарный диабет; GWAS – полногеномные исследования ассоциаций; NGS – секвенирование нового поколения; ICA – аутоантитела к островковым клеткам; IAA – аутоантитела к инсулину; IA-2A – аутоантитела к тирозинфосфатазе; GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе; ZnT8A – аутоантитела к транспортеру цинка 8; LADA – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет у взрослых; LADY – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет у молодых; IDS – сообщество иммунологии диабета; MODY – диабет взрослых у молодых; MIDD – митохондриальный диабет с тугоухостью; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.**

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – социально значимое заболевание, распространенность которого продолжает расти: к 2024 году, согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации она достигла 194.2 случая на 100 тысяч взрослого населения против 146 на 100 тысяч в 2010 году [1]. По данным базы клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета (СД), на 01.01.2024 года в России насчитывается 290700 пациентов с СД1, что составляет 5.7% всех больных сахарным диабетом [2].

Ключевая особенность СД1 – выраженная генетическая предрасположенность, реализация которой зависит от воздействия факторов окружающей среды. Это приводит к развитию аутоиммунного процесса, сероконверсии и последующему разрушению β-клеток поджелудочной железы. Наиболее сильная ассоциация выявлена с HLA-локусом (главный комплекс гистосовместимости) и полиморфными вари-

Таблица 1. Сопоставление рисковых и протективных гаплотипов HLA в европеоидной и монголоидной популяциях [5]

Гаплотип	DRB1-DQA1-DQB1	Раса	ОШ	*p*-значение
DR3	03:01-05:01-02:01	Европеоидная	3.64	2×10^{-22}
		Монголоидная	10.08	0.0009
DR4	04:02-03:01-03:02	Европеоидная	3.63	3×10^{-4}
		Монголоидная	3.83	0.5216
	04:03-03:01-03:02	Европеоидная	0.27	0.017
		Монголоидная	0.46	0.3772

антами промотора гена инсулина (*INS*). Тем не менее только 5% людей с высокорисковыми гаплотипами HLA и 10% носителей «рисковых» аллелей *INS* заболевают СД1 в первые 20 лет жизни [3].

Самый высокий риск развития СД1 характерен для носителей аллелей локусов HLA-DR и HLA-DQ [4]. Основной рисковый гаплотип DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01, иногда называемый DR3-DQ2.5, или просто DR3, положительно ассоциирован с СД1 почти в каждой популяции мира, хотя сила ассоциации варьирует в зависимости от популяции. Второй по значимости гаплотип DR4, который обозначает аллели DRB1*04:XX, характеризуется большим количеством вариантов, что усложняет оценку риска (*табл. 1*).

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) выявили более 100 генетических регионов, связанных с риском СД1 [6], причем 90% этих вариантов расположены в некодирующих областях ДНК, что подчеркивает важность регуляции экспрессии генов для формирования риска заболевания. Отсутствие полной конкордантности по аутоиммунным заболеваниям даже у монозиготных близнецов также указывает на роль эпигенетических факторов.

В большинстве случаев СД1 имеет типичную клиническую картину, не требующую сложной дифференциальной диагностики, однако существуют пациенты с атипичными проявлениями, что может затруднять постановку диагноза. Для уточнения типа СД и определения генетических рисков все чаще используются современные молекулярно-генетические методы. Например, секвенирование нового поколения (NGS) позволяет типировать аллели HLA с высоким разрешением, что способствует выявлению новых рисковых и протективных аллелей [7]. Экзомное секвенирование дает возможность идентифицировать новые редкие варианты генов, приводящие к моногенным формам СД, открывая возможность персонализированного подхода к лечению и динамическому наблюдению [8]. Такие современные методы изучения многофакторных форм заболевания, как GWAS и полногеномное секвенирование, позволяют выявлять новые варианты генов и биологических путей, ранее не рассматриваемых в качестве маркеров СД1. Использование функционального анализа неизвестных вариантов генов и применение результатов single-cell-технологий способствуют расширению понимания патогенетического фундамента СД1, необходимого для дальнейших исследований [6]. Тем не менее прогностическая ценность известных генетических маркеров СД1 остается предметом дискуссий и сохраняется необходимость продолжения исследований с учетом популяционной структуры этнически дифференцированных регионов мира.

Данный обзор сфокусирован на региональных и этнических особенностях распространенности и заболеваемости СД1, описании накопленных данных о генетических и эпигенетических маркерах и триггерных факторах, раскрывая сложную полигенную структуру заболевания через призму молекулярно-генетического анализа и популяционной генетики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СД1

СД1 – полигенное многофакторное заболевание, для которого характерно иммуноопосредованное или идиопатическое разрушение β-клеток поджелудочной железы с развитием абсолютного дефицита инсулина. Фоновый генетический риск в сочетании с воздействием факторов окружающей среды приводит к запуску аутоиммунных процессов, клинически проявляющихся наличием двух и более аутоантител: к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), тирозинфосфатазе (IA-2A), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и транспортеру цинка 8 (ZnT8A) [9] (*рис. 1*).

Аутоиммунная природа СД1 подтверждается наличием специфических аутоантител [11], аутореактивных $CD8^+$ Т-клеток, $CD20^+$ В-клеток, $CD4^+$ Т-клеток и $CD68^+$ макрофагов внутри и вокруг панкреатических островков [12]. Ранее предполагалось, что также происходят изменения в количестве Т-регуляторного пула, отвечающего за ликвидацию активного ответа

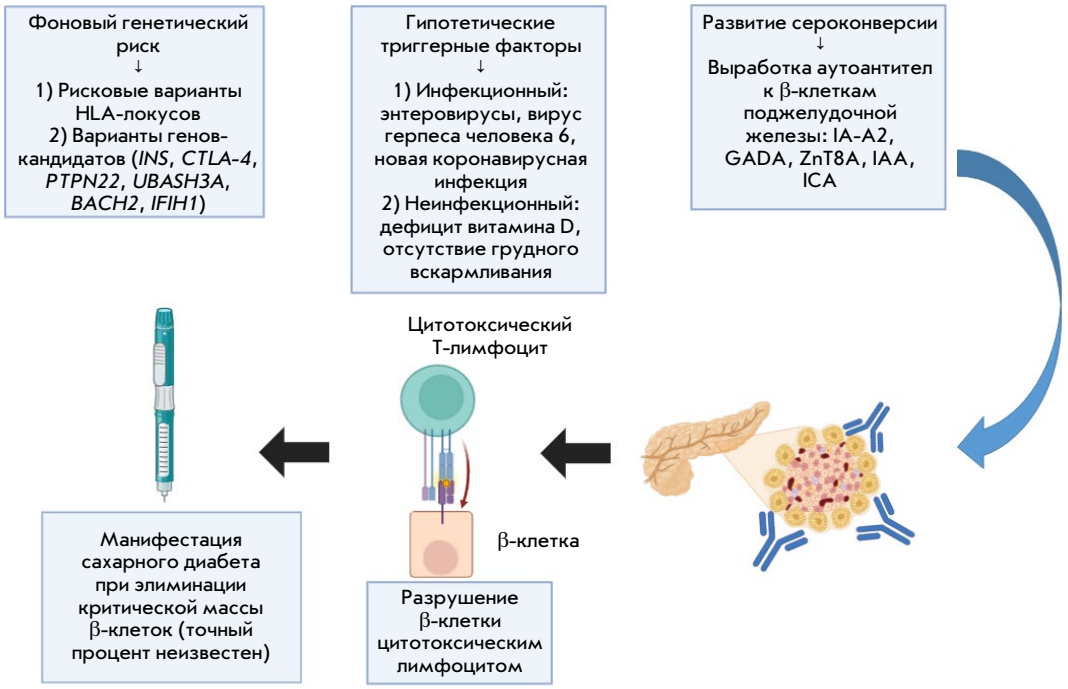

Рис. 1. Сокращенная концепция развития СД1 согласно теории G.S. Eisenbarth [10]. Оригинальный рисунок создан с помощью веб-инструмента BIORENDER и программного обеспечения Microsoft Power Point (2016)

Т-клеток и предотвращение развития аутоиммунных реакций путем регулирования численности популяции Т-клеток и механизмов дифференциации, однако последние данные говорят о качественном, а не о количественном изменении [13, 14].

Если СД1 диагностируется у двух и более родственников первой степени родства, то такие семьи относят к ядерным (семейная форма СД1). В ряде стран, таких как Катар, Оман и Кувейт, распространенность семейных форм наиболее высока и достигает 14.6, 22 и 33% соответственно. К сожалению, генетические ассоциации в данных работах не оценивали, но в недавнем исследовании основными аллелями HLA, выявленными у пациентов из ядерных семей в Катаре, были HLA-F*01:01:01G, HLA-DPA1*01:03:01G, HLA-DRB3*02:02:01G, HLA-E*01:01:01G и DRB4*03:01N [15]. Этот перечень аллелей не ассоциирован с риском развития СД, что, возможно, может указывать на иные генетические ассоциации в рамках семейных форм СД1. Поиск вариантов генов, ассоциированных с диабетом взрослого типа у молодых (MODY-диабет), показал, что 10% из найденных в анализируемой выборке вариантов имеют неизвестную клиническую значимость или являются доброкачественными, что, учитывая наличие аутоиммунного компонента и отсутствие патогенных вариантов, позволит исключить MODY-диабет [15].

Особого внимания заслуживает медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет у взрослых (LADA, latent autoimmune diabetes in adults), который занимает промежуточное положение между классическим СД1 и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В современной классификации LADA-диабет выделяют по следующим диагностическим критериям, предложенным сообществом иммунологии диабета (IDS): возраст пациента старше 30 лет, наличие аутоантител к β-клеткам поджелудочной железы и отсутствие необходимости в инсулинотерапии в течение как минимум шести месяцев после постановки диагноза. LADA-диабет диагностируется примерно у 2–12% всех пациентов с СД. Многоцентровые исследования показали, что у 4–14% пациентов, которым первоначально был поставлен диагноз СД2, при дальнейшем обследовании выявили LADA-диабет, что подтверждалось обнаружением аутоантител [16]. Таким образом, LADA-диабет является клинически и иммунологически гетерогенным состоянием, требующим особого подхода к диагностике и ведению (*табл. 2*).

Ситуация с LADY-диабетом (latent autoimmune diabetes in young) менее изучена: нет общепринятых диагностических критериев и полноценной статистики. По имеющимся данным, для пациентов с LADY-диабетом характерно наличие аутоантител к β-клеткам поджелудочной железы, заболевание манифестирует в молодом возрасте (менее 30 лет), а снижение функции островковых клеток и уровня С-пептида происходит быстрее, чем при LADA-диабете, что требует более раннего назначения инсулинотерапии. Обсуждается повышенная частота встречаемости антитиреоидных аутоантител

Таблица 2. HLA-аллели и гены-кандидаты, ассоциированные с предрасположенностью к LADA-диабету, и частота их встречаемости у пациентов

Ген/локус	Аллель/SNP	Частота встречаемости, %	ОШ	Ссылка
HLA-DQA1	rs9272346	68.6	1.45 (1.43–1.48)	[17]
HLA-DQB1	rs9273368	50	3.115 (2.85–3.4)	[18]
INS	rs689	80	1.48 (1.36–1.61)	
SH2B3	rs7310615	55	1.28 (1.19–1.38)	
PTPN22	rs2476601	16.9	1.52 (1.29–1.79)	[19]
CTLA-4	rs231775	49.2	1.39 (1.11–1.74)	

у лиц мужского пола с LADY-диабетом, при высоком титре аутоантител к GADA риск значительно увеличивался, что ставит данных пациентов в группу риска развития аутоиммунного тиреоидита [20]. Согласно опубликованным данным, частота LADY-диабета значительно варьирует в разных этнических группах и возрастных когортах: от 10 до 75% у пациентов европейского происхождения с ювенильным фенотипом и около 12% у пациентов азиатского происхождения [21]. Подобная вариабельность объясняется отсутствием унифицированных диагностических критериев и различиями в методологии исследований. Данные о структуре HLA-региона у пациентов с LADY-диабетом весьма ограничены, на сегодняшний день известно о встречаемости двух предрасполагающих гаплотипов: DRB1*03:01~DQA1*05~DQB1*02:01 (HLA-DR3) и DRB1*09:01~DQA1*03~DQB1*03:03 (HLA-DR9) [22].

Следует учитывать, что клиническая картина СД у молодых пациентов может быть обусловлена не только аутоиммунными, но и моногенными формами заболевания. Наиболее известная группа моногенных диабетов – это MODY-диабет, обусловленный мутациями в различных ядерных генах, отвечающих за функцию β-клеток. MODY-диабет наследуется аутосомно-доминантно, имеет разнообразные клинические проявления и зачастую не требует инсулинотерапии на ранних этапах. Кроме MODY-диабета, к моногенным относятся и более редкие генетические варианты, такие как митохондриальный диабет с тугоухостью (MIDD), вызванный мутацией m.3243A>G в гене *MT-TL1* митохондриальной ДНК. Для MIDD характерны снижение секреции инсулина и сенсоневральная тугоухость.

Таким образом, СД1 – это клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, совершенствование молекулярно-генетической диагностики которой способствует выявлению широкого спектра редких форм, что в перспективе может привести к пересмотру современной классификации СД.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СД1

Анализ эпидемиологических закономерностей, таких как региональные и этнические различия, а также пол и возраст пациентов, позволяет выявлять ассоциации и потенциальные факторы риска развития СД1, хотя эти данные не всегда указывают на причинно-следственную связь. Ранее СД1 называли ювенильным диабетом, поскольку заболевание считалось одной из наиболее частых хронических патологий детского возраста, однако в действительности манифестация возможна в любом возрасте.

В глобальном масштабе распространенность СД1 остается эпидемиологической загадкой: даже в соседних регионах могут наблюдаться существенные различия в заболеваемости. Так, уровень заболеваемости СД1 в Эстонии менее трети от показателей в Финляндии, несмотря на географическую близость (расстояние между странами менее 120 км) и принадлежность к финно-угорской группе [23].

Мультицентровое проспективное исследование, включающее 22 страны Европы и продолжавшееся 25 лет (1989–2013 гг.), зафиксировало значительный рост заболеваемости СД1 среди детей и подростков практически во всех регионах. Исключение составили только Каталония (Испания) и Марке (Италия). Максимальный темп роста СД1 отмечен в Катовице (Польша), где прирост достигал 6.6% в год. В целом по Европе средний ежегодный прирост заболеваемости составил 3.4% (95% доверительный интервал (ДИ): 2.8–3.9%)).

Темпы прироста были схожими у мальчиков и девочек в возрастных группах 0–4 и 5–9 лет, однако в группе 10–14 лет заболеваемость росла быстрее у мальчиков. В ряде центров отмечена четырехлетняя цикличность, последний пик которой пришелся на 2012 год, но механизм данного феномена пока не объяснен [24]. В последующие годы отмечали сохранение общей тенденции к росту заболеваемости среди детей и подростков, что подтверждается результатами, представленными в более новых эпидемиологических обзорах [25] (*табл. 3*).

В США, по данным национального отчета по диабету за 2021 год, 1.7 млн взрослых американцев (5.7% всех взрослых с установленным СД) имеют СД1 и получают инсулинотерапию [26]. В исследовании SEARCH, охватившем пять медицинских центров США (2002–2017 гг.), отмечен рост заболеваемости СД1 среди молодежи разных этнических групп: 4.84% у азиатско-тихоокеанской, 4.14% у латиноамериканской и 2.93% у чернокожей молодежи. Заболеваемость среди детей увеличилась с 19.5 на 100000 в 2003 году до 22.2 на 100000 в 2018 году. Пик заболеваемости приходится на 10 лет у детей 0–19 лет и на 16 лет у подростков 10–19 лет, причем у мальчиков позже (12 лет), чем у девочек (10 лет), а у латиноамериканской и азиатской молодежи раньше, чем в других группах [27]. Последние данные подтверждают, что эти тенденции сохраняются и на текущий момент, несмотря на региональные колебания [28] (*табл. 3*).

В Российской Федерации отмечена выраженная региональная вариабельность распространенности СД1: в 2024 году наибольшие показатели зафиксированы в регионах Европейского Севера России (Архангельская и Вологодская области, Республика Карелия) – более 275 случаев на 100000 взрослого населения [2]. Одной из причин столь высокой рас-

Таблица 3. Страны с количеством пациентов с СД1 более 200000 в 2024 году (исключая Российскую Федерацию)*

Страна	Всего пациентов с СД1	Население страны, тыс. чел.	Региональные и этнические особенности
США	1 476 59	345 427	Отмечен рост заболеваемости в Горном Западе (Аризона, Колорадо, Айдахо, Нью-Мексико, Монтана, Юта, Невада и Вайоминг) и в юго-восточном центральном (Алабама, Кентукки, Миссисипи и Теннесси) [29]. В рамках этнических различий повышенная частота отмечена у представителей европеоидной популяции, затем у афроамериканцев, латиноамериканцев и представителей других этнических меньшинств. В последнее время отмечается увеличение частоты новых случаев СД1 у афроамериканцев [30].
Индия	940 840	1 450 936	Данные по заболеваемости СД1 в Индии ограничены, однако отмечена относительная высокая заболеваемость в Южной Индии (штат Карнатака и Тамилнад) и более низкая на севере (штат Харьяна) [31]. Данные по этническим различиям малочисленны и требуют дополнительных исследований.
Китай	598 906	1 419 321	Самая высокая заболеваемость на северо-востоке (провинции Хэйлунцзян, Ляонин) и севере. Основными жителями в данных провинция являются ханьцы [32, 33]. К сожалению, данные по эпидемиологическим и этническим различиям ограничены из-за неоднородной доступности медицинской помощи в Китае.
Бразилия	499 902	211 999	Самая высокая распространенность в южных штатах (Парана, Рио-Гранди-ду-Сул) и юго-восточном штате Сан-Паулу [34]. Чаще всего СД1 диагностируют у представителей европеоидной популяции, затем у парду (бразильцы смешанного происхождения), афробразильцев и представителей коренных народов [35, 36].
Великобритания	340 794	69 138	Самая высокая заболеваемость отмечена на севере (Шотландия), востоке (Йоркшир и Хамбер) и в западном регионе центральной Англии (Бирмингем) [37]. Подавляющее большинство случаев СД1 затрагивает представителей европеоидной расы, затем монголоидной (исключая китайцев) и у представителей негроидной расы [38].
Германия	336 936	84 552	Самая высокая заболеваемость на западе (район Людвигслуст-Пархим) и востоке (район Передняя Померания-Грайфсвальд) Мекленбург-Передней Померании, на западе (район Лер, Ольденбург), юго-западе (район Эмсланд) и северо-западе (район Аурих, Аммерланд) Нижней Саксонии [39]. Большинство пациентов с СД1 являются немцами, затем выходцы из Восточной Европы, Южной Европы и Турции [40, 41].
Канада	243 390	39 742	Самая высокая заболеваемость отмечена на северо-западе Канады (провинция Ньюфаундленд и Лабрадор) [42]. Большинство пациентов с СД1 относятся к европеоидной популяции, меньшинство же – представители коренного народа Канады и выходцы из Тихоокеанских стран [43].
Саудовская Аравия	222 942	33 963	Данные по заболеваемости СД1 ограничены, немногочисленные работы говорят о более высокой частоте на востоке страны (Дахран) [44]. В рамках этнических различий более уязвимы к СД1 арабы и бедуины [45].

*Информация о количестве пациентов с СД1 взята на официальном сайте IDF (https://diabetesatlas.org/data-by-indicator/type-1-diabetes-estimates/people-with-type-1-diabetes-all-age-groups), данные о населении стран взяты с официального сайта UNData (https://data.un.org/default.aspx).

пространенности считается историческое этническое смешивание с финно-угорскими народами, среди которых частота СД1 также высока. Минимальная распространенность отмечена на Восточном Кавказе и в Прикаспийском регионе, в частности, в Чеченской Республике – 61.6 случая на 100000 взрослого населения. Низкие показатели зафиксированы также в Республике Саха, Хабаровском крае и Еврейской автономной области (100–124 случая на 100000 населения в 2024 году). В Чукотском автономном округе самая низкая зарегистрированная распространенность – 43.9 случая на 100000, однако данные не обновлялись с 2019 года, что затрудняет сравнение с другими регионами [2].

Таким образом, мировая и региональная эпидемиология СД1 характеризуется существенной неравномерностью, что подчеркивает необходимость комплексного изучения факторов, влияющих на распространенность заболевания, включая генетические, этнические и средовые особенности.

ВКЛАД СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА СД1

Факторы окружающей среды выступают триггерами, способствующими реализации генетической предрасположенности к развитию СД1, что подтверждается существенным ростом заболеваемости за последние десятилетия [25]. Динамику этого роста невозможно объяснить изменениями в частоте наследственных вариантов – генетические факторы риска остаются относительно стабильными.

Тот факт, что конкордантность аутоиммунных заболеваний у монозиготных близнецов составляет менее 100% (в диапазоне 13–61%), а также данные об эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов подчеркивают важность дальнейшего изучения влияния внешних факторов на реализацию заложенного генетического риска.

В ряде эпидемиологических исследований [46, 47] в качестве основного потенциального триггера рассматривали перенесенные вирусные инфекции, а именно энтеровирус А человека (например, вирус Коксаки А4, А2, А16, энтеровирус А71), энтеровирус В человека (например, эховирус, вирус Коксаки В), вирус краснухи, цитомегаловирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус герпеса человека типа 6 (HHV-6), парвовирус В19, вирус гриппа (например, H1N1), новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) [48, 49].

Основными предполагаемыми механизмами, через которые вирус может провоцировать развитие аутоиммунной реакции, являются молекулярная мимикрия, распространение эпитопов, активация в присутствии свидетеля и эффект свидетеля [50].

Результаты ретроспективных и когортных исследований, оценивающих роль инфекций верхних и нижних дыхательных путей различной этиологии, остаются противоречивыми. Вероятно, это связано с недостаточной молекулярной верификацией возбудителей, что ограничивает возможность идентификации конкретных инфекционных агентов, ассоциированных с развитием СД1 [46].

Однако отдельного и пристального внимания заслужили энтеровирусы, так как доказано, что в β-клетках детей с СД1 иммунореактивный энтеровирусный белок VP1 выявляется чаще, чем в контрольной группе, что ассоциируется с повышенной экспрессией протеинкиназы R, деградацией маркера выживания клеток MCL1 и, как следствие, повышенной чувствительностью клеток к апоптозу [51].

Сложные взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты, иммунной системой и проницаемостью кишечной стенки в патогенезе СД1 интенсивно изучаются, однако ряд механизмов до сих пор не установлен. В систематическом обзоре, основанном на секвенировании 16S рРНК, было выявлено снижение соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes* у пациентов с СД1, а также уменьшение относительного содержания *Clostridium* и *Prevotella* наряду с увеличением доли *Bacteroides* и *Ruminococcus* по сравнению с контрольной группой.

Предполагается, что такие изменения микробиоты способствуют нарушению кишечной проницаемости, формированию хронического воспаления и активации аутоиммунных реакций, что может влиять на реализацию генетического риска СД1, хотя причинно-следственная связь остается предметом дальнейших исследований [52].

Например, проведение биоинформатического анализа эпитопа B:9-23 у различных бактерий выявило, что *Parabacteroides distasonis* переносит пептиды, сходные с β-цепью инсулина, что может быть потенциальным триггером аутоиммунной реакции. Интересно, что клоны Т-клеток, направленные на пептиды препроинсулина, показали высокую перекрестную реактивность с пептидами видов *Bacteroides* и *Clostridium* [53].

Двусторонняя менделевская рандомизация показала, что присутствие типа *Bacteroidetes* ассоциировано с увеличением риска развития СД1 (ОШ = 1.24; 95% ДИ: 1.01–1.53; $p = 0.044$), а подкатегории класса *Bacteroidia* и порядка *Bacteroidales* также вносят статистически значимый вклад в риск СД1 (ОШ = 1.28; 95% ДИ: 1.06–1.53; $p = 0.009$). Показан протективный эффект бактерии *Eubacterium eligens* (ОШ = 0.64; 95% ДИ: 0.50–0.81; $p = 2.84 \times 10^{-4}$) [54].

Известно также, что у пациентов с СД1 кишечная проницаемость повышена еще до момента ма-

нифестации заболевания, то есть при наличии двух и более аутоантител, но без признаков нарушения углеводного обмена (доклиническая стадия). Скорее всего, это связано с активацией зонулина, одного из основных регуляторов плотных контактов в кишечнике, модуляция которого приводит к повышению кишечной проницаемости, а также с изменением состава и количества слизи, которая выполняет барьерную функцию [55, 56].

Существование связи между изменением кишечного микробиома, проницаемостью кишечника и иммунной системой хозяина показано при сравнительной оценке метапротеома кала пациентов с СД1, пациентов с доклинической стадией СД1 и контролем. Выявлено уменьшение количества *Alistipes* и *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с СД1 и на доклинической стадии, а также увеличение *Bacteroidetes*, что ассоциировалось с более высокими уровнями воспалительных белков (галектина-3 и фибриллина-1) и повышением проницаемости кишечника как следствие более высокой деградации муцина и более низкой продукции бутирата [57].

В число других средовых факторов, потенциально повышающих риск развития СД1, входят отсутствие грудного вскармливания, кесарево сечение, ранний прием антибиотиков, воздействие психологического стресса, а также особенности рациона питания (преобладание молочных продуктов, яиц, корнеплодов) [58].

В последние годы внимание уделяется роли дефицита витамина D, который может нарушать регуляцию иммунного ответа и повышать риск аутоиммунных заболеваний, включая СД1. Показано, что низкий уровень витамина D у детей ассоциирован с более высоким риском развития заболевания, особенно при наличии генетической предрасположенности [59].

Кроме того, интерес вызывает влияние урбанизации, загрязнения воздуха и экологических факторов на иммунный статус и частоту аутоиммунных заболеваний, включая СД1. Загрязнение воздуха, особенно мелкодисперсными частицами, может способствовать развитию воспалительных реакций и иммунной дисрегуляции [60].

Пандемия COVID-19 также привлекла внимание к роли вирусных и поствирусных иммунных реакций: появились данные о росте случаев СД1 у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции, однако механизмы этого феномена до конца не изучены и остаются предметом дискуссий [61, 62].

Таким образом, роль средовых факторов в реализации генетического риска СД1 очевидна, однако отсутствие конкретного триггерного фактора затрудняет определение групп риска СД1 и проведение специфической профилактики.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА АУТОИММУННОГО ДИАБЕТА

Пожизненный риск развития СД1 в общей популяции составляет примерно 0.4%. Вклад генетической предрасположенности оценивается приблизительно в 40–60%. Показано, что если у одного монозиготного близнеца диагностирован СД1, то у второго риск заболевания составляет около 25–50%, тогда как у дизиготных близнецов этот показатель не превышает 6%. Практически у всех близнецов с выявленными аутоантителами СД1 прогрессирует до клинической стадии. В популяционной когорте из 22650 пар близнецов в Финляндии кумулятивная частота развития СД1 среди монозиготных близнецов, у которых изначально был дискордантный диабет, составила 65%, а к 60 годам у 78% произошла стойкая сероконверсия или развился СД1 [63]. Риск развития СД1 выше у братьев и сестер пациентов и к 20 годам достигает 5–10%, тогда как у детей родителей с СД1 риск был ниже: 6–9%, если больным был отец, и 1.3–4% – если мать [64]. Также установлено, что если здоровые брат или сестра имеют два идентичных HLA-гаплотипа с больным родственником, то риск СД1 у них выше, чем при наличии лишь одного общего гаплотипа или его отсутствия [65].

Ранние исследования, сосредоточенные на регионе HLA, расположенном на коротком плече хромосомы 6, выявили значимый вклад генов, аллелей и гаплотипов генов главного комплекса гистосовместимости (MHC) в развитие СД1 [66]. HLA-гаплотип – это группа HLA-генов, которые наследуются совместно как единый менделевский признак. Совокупность двух таких гаплотипов образует HLA-генотип человека. Наиболее значимыми рисковыми гаплотипами считаются DRB1*03:01–DQA1*05:01–DQB1*02:01 (HLA-DR3) и DRB1*04:XX–DQA1*03:01–DQB1*03:02 (HLA-DR4-DQ8). Самый высокий риск наблюдается при компаунд-гетерозиготном сочетании этих гаплотипов (ОШ = 17). При гомозиготных комбинациях или при наличии только одного гаплотипа риск ниже. По крайней мере один из этих гаплотипов присутствует у 85% пациентов с СД1. В свою очередь, некоторые гаплотипы HLA II класса, такие как HLA-DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02 (HLA-DR15-DQ6.2), проявляют выраженные протективные свойства, снижая риск СД1 более чем в 20 раз [67].

Исследование геномной архитектуры HLA-DRB1 в шведской популяции показало, что изменения в аминокислотных остатках β71, β74 и β86 существенно влияют на риск развития СД1. Эти замены приводят к модификации антиген-якорных последовательностей p1, p4, p7 и, возможно, p6. Наибольшим

риском СД1 характеризуется мотив лизин-аланин-глицин (ОШ = 3.64; $p = 3.19 \times 10^{-64}$). Другие мотивы, такие как глутамин-аланин-валин (ОШ = 2.55; $p = 0.025$), аргинин-аланин-глицин (ОШ = 1.93; $p = 0.043$) и аргинин-аланин-валин (ОШ = 1.56; $p = 0.003$) ассоциированы с меньшим риском, тогда как мотивы аргинин-глутамин-глицин и аргинин-глутамин-валин проявляют выраженный защитный эффект (ОШ = 0.11; $p = 4.23 \times 10^{-4}$). Наличие мотива лизин-аланин-глицин ассоциировано с увеличением встречаемости аутоантител к IA-2A (ОШ = 2.13), но с меньшей к GADA (ОШ = 0.83) [68]. Хотя частота HLA-DR3 и HLA-DR4-DQ8 у европеоидного населения достигает 4.5 и 12.5% соответственно, СД1 развивается менее чем у 1% носителей этих гаплотипов [69] (*табл. 4*).

Дальнейшие исследования генов-кандидатов выявили другие локусы, ассоциированные с риском развития СД1. В качестве примера можно привести ген *INS*, содержащий вариабельный тандемный повтор (VNTR) в 5'-нетранслируемой области. Аллели VNTR класса I (26–63 повторов) ассоциированы

Таблица 4. Частота встречаемости рисковых и протективных гаплотипов HLA в различных этнических группах на территории Российской Федерации

Этническая принадлежность	HLA-локусы и гаплотипы высокого риска	ОШ	Частота встречаемости у пациентов с СД1, %	Протективные HLA-локусы и генотипы	Частота встречаемости в группе контроля	ОШ
Русские (Москва) [70]	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:04	4.0	0.17	DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	12.5	-
	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	5.99	8.5	DRB1*13-DQA1*01:02-DQB1*06:02/8	8.5	-
	DRB1*017(3)-DQA1*05:01-DQB1*02:01	4.1	10	DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01	≈15.5	-
Русские (Вологда) [70]	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:04	9.22	-	DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	9.1	-
	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	4.26	11.6	DRB1*13-DQA1*01:02-DQB1*06:02/8	11.1	-
	DRB1*017(3)-DQA1*05:01-DQB1*02:01	4.21	7.4	DRB1*07-DQA*02:01-DQB1*02:01	≈11	-
Ненцы [70]	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	-	11.5	DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	32.8	-
	DRB1*017(3)-DQA1*05:01-DQB1*02:02	-	1.6	DRB1*13-DQA1*01:02-DQB1*06:02/8	16.4	-
	DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01	-	3.3	DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01	≈25	-
Удмурты [71]	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	12	2.6	DRB1*07-DQA*02:01-DQB1*02:01	24.23	0.36
	DRB1*017(3)-DQA1*05:01-DQB1*02:02	4.9	3.6	DRB1*07-DQA*02:01-DQB1*03:03	8.76	⩽0.18
	DQA1*03:01-DQB1*03:02 или/и *02:01	14.2	62			
Тувинцы [72]	DRB1*03-DQAl*05:01-DQB1*02:01	6.3	26.7	-	-	-
Башкиры [73]	DRB1*04–DQB1*03:02	8.82	28	DRB1*15–DQB1*06:02/8	26.3	0.04
	DRB1*17– DQB1*02:01	6.47	56	DRB1*11–DQB1*03:01	14	0.18
	DQA1*03:01–DQB1*03:02	10.62	32			
Буряты [74]	DRB1*08–DQA1*03:01–DQB1*03:02	7.83	6.1	DRB1*15–DQA1*01:02–DQB1*06:02/8	9.8	0.25
	DRB1*04–DQA1*03:01–DQB1*03:02	5.78	8.9	DRB1*11–DQA1*05:01–DQB1*03:01	4.7	0.35
Якуты [75]	DRB1*017(3)	8.47	30.4	DRB1*11	8.8	0.1
	DRB1*04	4.27	46.1	DQB1*06:02/8	19.6	0.17
Татары [76]	DQB1*03:02	4.04	52	DRB1*15	28.6	0.03
	DRB1*017(3)	2.42	51.4	DQB1*06:02/8	31	0.11

с повышенным риском СД1 (ОШ > 2), в то время как аллели VNTR класса III (140–210 повторов) проявляют протективный эффект [65]. Эффективность сплайсинга интрона 1 гена *INS* влияет на экспрессию инсулина в тимусе, регулируя отбор инсулинспецифичных Т-клеток [77]. Также известно, что мутации в гене *INS*, приводящие к нарушению созревания молекулы препроинсулина и гибели β-клеток поджелудочной железы, часто являются причиной неонатального диабета [78].

Лимфоид-специфичная фосфатаза (LYP), кодируемая геном *PTPN22* (хромосома 1p13), участвует в регуляции активности Т-клеток. Функциональный полиморфизм rs2476601 (c.1858C>T, p.R620W), распространенный в Северной Европе, приводит к повышению активности тирозинкиназы и изменению популяционного состава регуляторных Т-клеток (Treg). Это сочетание может показаться противоречивым из-за супрессивной активности Treg, однако считается, что оно отражает более сложную регуляцию иммунного ответа [79].

Ген цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (*CTLA-4*) расположен на хромосоме 2q33 и кодирует корецептор, который подавляет активацию цитотоксических Т-клеток и продукцию интерлейкина-2 (IL-2). Полиморфные варианты rs3087243 и rs231775 ассоциированы с повышением риска развития СД1 (ОШ = 1.31 и 1.47 соответственно) [64]. В терапии онкологических заболеваний применяют ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие пути CTLA-4 и PD-1/PD-L1, что иногда приводит к аутоиммунным реакциям и развитию диабета, сходного с СД1. Анализ 91 случая диабета, связанного с подобной терапией, показал, что большинство пациентов (71%) получали анти-PD-1-терапию, а доминирующими гаплотипами HLA были DR4, DR3, DR9 и A2 [80].

Ген *UBASH3A* (также известный как *STS-2*, *TULA* и *CLIP4*), расположенный в локусе 21q22.3 на хромосоме 21 человека, экспрессируется преимущественно в Т-клетках и кодирует убиквитин-ассоциированный белок, содержащий SH3-домен (UBASH3A) [81]. UBASH3A ингибирует передачу сигналов, индуцируемых Т-клеточным рецептором (TCR), на ядерный фактор-kB (NF-kB), что приводит к подавлению экспрессии IL-2. Кроме того, UBASH3A регулирует синтез и динамику корецепторного комплекса CD3/TCR, что дополнительно ослабляет передачу сигнала и снижает продукцию IL-2. Минорные аллели полиморфизмов rs80054410 (g.43836010T>C) и rs11203203 (g.43836186G>A) усиливают экспрессию *UBASH3A* в наивных Т-клетках человека, что ассоциировано с риском развития СД1 [82]. Показано также, что одновременное присутствие SNP rs11203203 в гене *UBASH3A* и SNP rs2476601 в гене *PTPN22* оказывает статистически значимое аддитивное влияние на риск СД1 (p = 0.029) [83].

Весомый вклад в развитие СД1 вносят также гены субъединицы α-рецептора интерлейкина-2 (IL2RA), гены цитокинов (в первую очередь, IL-4 и IL-13) и индуцируемой интерфероном геликазы IFIH1 [4]. Ген *IL2RA* состоит из восьми экзонов и кодирует α-цепь рецептора IL-2, который является мощным фактором роста лимфоцитов. Экспрессия *IL2RA* в регуляторных Т-клетках ($CD4^+CD25^+$) необходима для контроля иммунного ответа и предотвращения аутоиммунных реакций. Показано, что у пациентов с СД1 наиболее часто встречается полиморфизм rs52580101, расположенный в интроне 1 гена *IL2RA* [84].

В исследовании, проведенном в Кувейте, показано, что рисковыми в отношении СД1 являются генотипы *IL-4* (CC) и *IL-13* (AA/Q). Также обнаружено совместное наследование CC-полиморфизма гена *IL-4* (−590C/T, rs2243250) и генотипа AA/Q полиморфизма гена *IL-13* p.(Arg130Glu) с HLA-генотипами высокого риска (HLA-DQ и HLA-DR). Эти данные уточняют роль генетической предрасположенности к СД1 у детей в Кувейте [85] и согласуются с результатами исследований в Саудовской Аравии, в которых у молодых пациентов с СД1 (возраст начала заболевания ⩽13 лет), несущих высокорисковые HLA-варианты, также повышена частота SNP *IL-4* rs2070874 (C/C) [86].

Один из генов, значимо связанных с риском развития СД1 и играющих ключевую роль в противовирусном иммунитете, является ген *IFIH1*, кодирующий цитозольный сенсор вирусной РНК (также известный как MDA5). Несинонимичный полиморфизм rs1990760 этого гена приводит к замене остатка аланина на треонин в позиции 946 [87]. В связи с участием *IFIH1* в противовирусном иммунитете были предприняты попытки выявить энтеровирусную РНК у пациентов с аутоантителами или недавно диагностированным СД1. Хотя проведенные исследования имеют ограничения, обусловленные размером выборки, они вносят важный вклад в понимание роли вирусов как триггеров развития аутоиммунного процесса [88].

Продукт гена *BACH2* усиливает индуцированный цитокинами апоптоз β-клеток поджелудочной железы за счет активации сигнального пути JNK1/BIM, притом что сверхэкспрессия *BACH2* оказывает противоположный эффект. Сообщается, что SNP rs375724724 и rs11755527 ассоциированы с риском развития СД1 у европеоидов, а SNP rs3757247 – у японцев [89]. При этом SNP rs11755527 не показал

Таблица 5. Наиболее значимые варианты генов (за пределами HLA-региона), ассоциированных с предрасположенностью к СД1*

Ген	SNP	Рисковый аллель	ОШ	95% ДИ	*p*-значение
INS	rs689	T	2.21	[2.08–2.34]	1×10^{-160}
PTPN22	rs2476601	T	1.98	[1.82–2.15]	2×10^{-80}
CTLA-4	rs926169	T	1.28	[1.15–1.42]	9×10^{-6}
UBASH3A	rs11203203	A	1.14	[1.1–1.17]	3×10^{-17}
IFIH1	rs1990760	A	1.18	[1.11–1.23]	2×10^{-11}
BACH2	rs11755527	G	1.13	[1.08–1.19]	5×10^{-12}

*Информация взята из официальной базы данных GWAS catalog – https://www.ebi.ac.uk/gwas/home

ассоциации с СД1 в южнобразильской популяции смешанного этнического происхождения, что подчеркивает возможные этнические различия в распространенности и значимости данного варианта [90] (*табл. 5*).

Учитывая накопленные данные о множественных генетических вариантах, ассоциированных с СД1, и отсутствие явных моделей наследования, предположили, что развитие заболевания обусловлено аддитивным взаимодействием генов, или эпистазом [91]. В связи с этим в 2014 году была разработана многофакторная логистическая регрессионная модель GRS-1, включающая высокорисковые HLA-варианты и 40 дополнительных SNP. Эффективность модели оценивали на данных немецких продольных исследований BABYDIAB и BABYDIET. При использовании только HLA-вариантов площадь под ROC-кривой составила 0.82 (95% ДИ: 0.80–0.83), а включение дополнительных SNP увеличило эту площадь до 0.87 (95% ДИ: 0.86–0.88) [92].

В настоящее время продолжается исследование The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes-02 (GPPAD-02), цель которого состоит в оценке возможности первичной профилактики СД1 путем ежедневного перорального приема фиксированных доз инсулина. Концепция заключается в стимуляции поглощения антигена для его презентации иммунной системе и поддержания толерантности. Критерием включения является высокий генетический риск, оцениваемый по 46 SNP или по трем SNP при наличии родственника первой линии с СД1. Скрининг 50669 младенцев, проведенный с октября 2017 по декабрь 2018 года, выявил высокий генетический риск у 1.1% обследованных, что соответствует примерно 10% вероятности появления множественных аутоантител к β-клеткам к возрасту 6 лет [93].

В связи с расширением списка выявленных SNP была предложена новая генетическая модель GRS-2, включающая 67 SNP, которая показала статистически значимое улучшение прогнозирования риска (площадь под ROC-кривой возросла с 0.893 до 0.92; $p < 0.0001$) по данным британского биобанка [94]. Дополнительная модификация модели (GRS-2') за счет включения SNP из локусов HLA-DQ (rs9273363) и не-HLA (rs926169, rs10788599 и rs56380902) позволила улучшить прогнозирование риска как в европейской, так и в афроамериканской популяциях [95]. Причем специфическая модель для афроамериканцев показала лучший результат (площадь под ROC-кривой 0.871), чем европейская модель, что подчеркивает необходимость использования популяционно-специфичных значений при оценке риска СД1 [96].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ

Дискордантность генетически ассоциированных заболеваний у монозиготных близнецов может быть обусловлена эпигенетическими модификациями, которые возникают при взаимодействии генотипа с окружающей средой и приводят к формированию уникального фенотипа. Монозиготные близнецы эпигенетически неразличимы в первые годы жизни, однако уже в старшей возрастной группе отмечаются различия в общем содержании и распределении 5-метилцитозина в ДНК и ацетилировании гистонов, что согласуется с концепцией эпигенетического дрейфа [97].

Эпигенетическая регуляция – это комплексный процесс воздействия на экспрессию гена без изменения его нуклеотидной последовательности, но при этом наследуется потомством. Основные эпигенетические механизмы включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и РНК-интерференцию.

Для использования участка ДНК в качестве матрицы промотор и другие регуляторные области гена, включая энхансеры, должны быть доступны для факторов транскрипции и других регуляторных комплексов. Метилирование ДНК снижает доступность хроматина в регуляторных областях, что может приводить к нарушению связывания транскрипционных факторов и, соответственно, к изменению экспрессии генов [98]. Метилирование представляет собой форму ковалентной модификации ДНК без изменения ее последовательности,

которая обеспечивает перенос метильной группы (CH_3) из S-аденозилметионина в положение 5 пиримидинового кольца цитозина [99]. Эффекты метилирования зависят от его локализации: в теле гена оно ассоциировано со снижением транскрипционной способности РНК-полимеразы, а при расположении в промоторе или первом интроне – с нарушением инициации транскрипции [100].

Специфический профиль метилирования ДНК выявлен в областях генетического риска СД1, таких как промотор гена *INS* (SNP rs689), *IL2RA*, *TNFα* и гаплотипы HLA II класса [101–103]. Ограничением ранних исследований было измерение уровня метилирования уже после манифестации заболевания, поскольку изменения могли быть вызваны хронической гипергликемией, активным аутоиммунным процессом и медикаментозным лечением. Однако в исследовании методом случай-контроль DAISY было выявлено предшествующее сероконверсии гиперметилирование ДНК, что подтверждает значительный вклад эпигенетических изменений в реализацию генетического риска развития СД1 [104].

Снижение экспрессии гена *FoxP3* ассоциировано с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, включая СД1. Установлено, что метилирование ДНК в $CD4^+$ Т-клетках пациентов с LADA-диабетом значительно увеличено по сравнению с контролем. Область промотора *FoxP3* также была гиперметилирована в $CD4^+$ Т-клетках, что сопровождалось снижением уровня экспрессии мРНК FoxP3 (нормированного по β-актину), измеренного методом ПЦР в реальном времени [105].

Гистоны подвергаются посттрансляционным модификациям специфических аминокислотных остатков в N-концевой области. Эти модификации вовлечены в регуляцию структуры хроматина, они существенно влияют на транскрипцию генов, репарацию ДНК и конденсацию хромосом. Выявлено повышенное метилирование лизина 9 в гистоне H3 (H3K9me2) на промоторе гена *CTLA-4* и одновременно сниженное H3K9me2 на промоторе гена *ICOS* у пациентов с СД1, что ассоциировано с развитием Т-клеточного аутоиммунитета [106]. Моноциты пациентов с СД1 имели более низкие уровни ацетилирования H3K9Ac в гене HLA-DRB1 и более высокие уровни ацетилирования H3K9Ac в гене HLA-DQB1 [3]. Повышенное ацетилирование в указанных участках коррелировало с усилением транскрипции в клеточной линии моноцитов. Однако на момент исследования было невозможно определить были эти различия причиной заболевания или следствием хронической гипергликемии. Yanfei Wang и соавт. методом вестерн-блотинга выявили повышенный уровень ацетилирования гистонов H3AC в Т-лимфоцитах пациентов с СД1. Анализ подгрупп показал отсутствие существенной разницы в глобальном уровне ацетилирования между компенсированными и некомпенсированными пациентами. Также обнаружена положительная корреляция между уровнем ацетилирования в промоторе *ICOS* (область −137/−55) и экспрессией мРНК ICOS ($r = 0.655$, $p = 0.021$). Двумерная корреляция между экспрессией мРНК ICOS и клиническими параметрами (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида, титр GADA и артериальное давление) подтвердила положительную связь между титром GADA и экспрессией мРНК ICOS [107].

Гистондеацетилазы (HDAC) катализируют удаление ацетильных групп с хвостов гистонов на коэнзим А. В зависимости от внутриклеточной локализации HDAC подразделяют на три класса: класс I – HDAC 1, 2, 3 и 8 – локализованы исключительно в ядре; классы IIa и IIb – HDAC 4, 5, 6, 7, 9 и 10 – преимущественно расположены в цитоплазме; и класс III – сиртуины (SIRT) 1–7 – локализованы в ядре, цитоплазме или митохондриях [108]. Например, HDAC3 может усиливать регуляцию белка Bcl-xl (ключевого регулятора митохондриального пути апоптоза) путем подавления экспрессии микроРНК-296-5p, что приводит к ингибированию апоптоза В-лимфоцитов, непосредственно участвующих в аутоиммунном ответе против β-клеток поджелудочной железы [109]. В научном сообществе активно обсуждается возможность терапевтического использования ингибиторов HDAC (HDACi). Так, полиаминобензамидный пан-HDACi THS-78-5 защищает от индуцированной IL-1β гибели β-клеток, ослабляя экспрессию индуцируемых синтаз оксида азота и трансактивацию NF-κB, а высокоселективный ингибитор HDAC3 (BRD3308) обладает протективными свойствами *in vitro* и *in vivo* [110] (*рис. 2*).

микроРНК контролируют экспрессию генов, влияя на стабильность и трансляцию мРНК посредством прямого ингибирования и деградации. Эпигенетические изменения микроРНК влияют на клеточный цикл и иммунные реакции [111]. Например, микроРНК-21 (miR-21), сверхэкспрессия которой вызывает нарушение развития β-клеток на животных моделях, повышает уровень каспазы-3 и увеличивает апоптоз β-клеток, действуя на трансляцию гена *Bcl*-2 [112]. микроРНК-146a (miR-146a) снижает провоспалительный ответ, подавляя гены *TRAF6* и *IRAK1*. У пациентов с СД1 отмечено снижение экспрессии miR-146a, а повышенная экспрессия *TRAF6* усиливала индуцированное глюкозой повреждение эндотелия на животных моделях. Сниженная экспрессия miR-146a также связана с повышением титров антител к GADA [113].

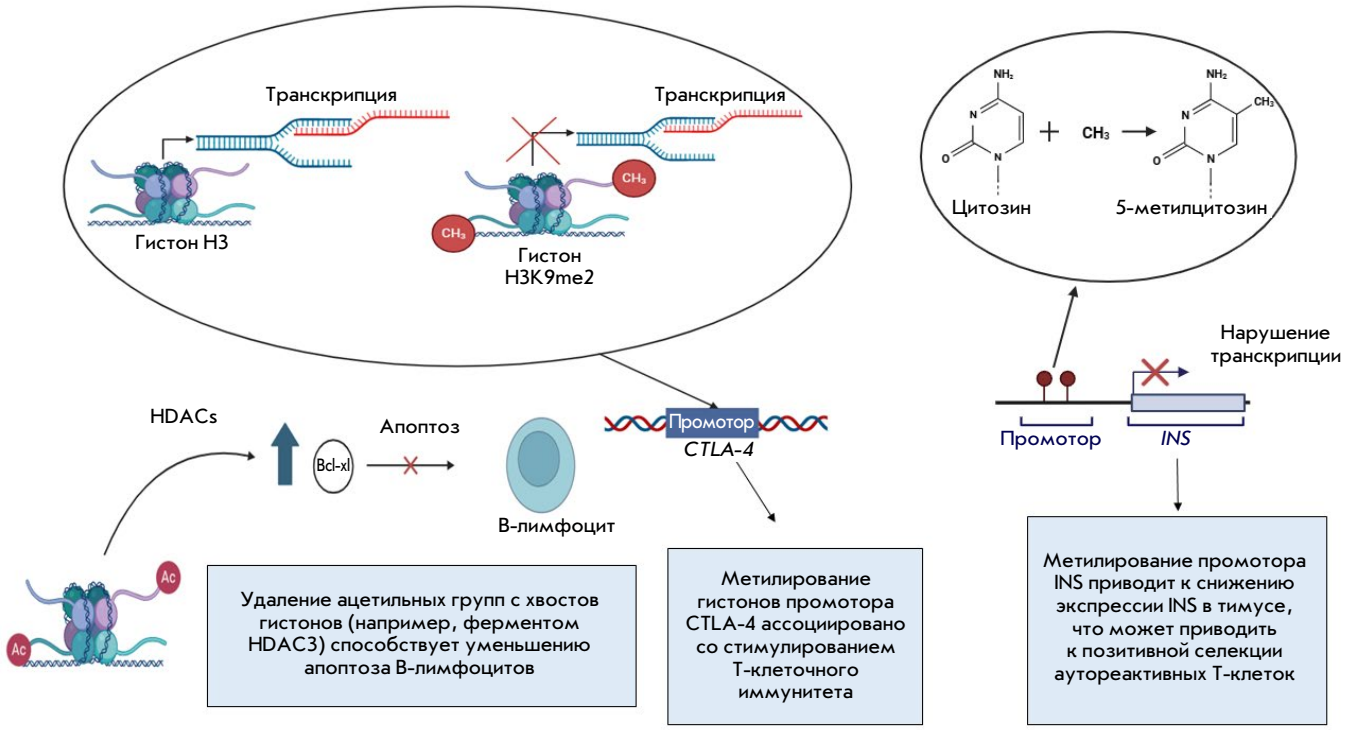

Рис. 2. Примеры эпигенетических модификаций, характерных для сахарного диабета 1 типа, согласно работам Hu Qibo и соавт. [109], Miao Feng и соавт. [106] и Pahkuri Sirpa и соавт. [102]. Оригинальный рисунок авторов был создан с помощью веб-инструмента BIORENDER и программного обеспечения Microsoft Power Point (2016)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая вариабельность СД1 обусловлена значительной генетической гетерогенностью и наличием эпистатических взаимоотношений между целевыми генами. Ассоциированные с СД1 локусы характеризуются существенными различиями в частоте и пенетрантности, вариации которых наблюдаются даже в соседних регионах, не говоря уже о разных этнических группах.

Выделение конкретных триггерных факторов, способствующих развитию сероконверсии, до сих пор остается предметом активных дискуссий. Однако, принимая во внимание значительный рост заболеваемости СД1 во всем мире, становится очевидной важная роль эпигенетических модификаций в реализации генетического риска. Именно эпигенетические изменения могут выступать связующим звеном между генетической предрасположенностью и внешними средовыми воздействиями, объясняя вариабельность течения и возраста манифестации заболевания.

В этой связи выявление новых генов-кандидатов, создание и совершенствование логистических регрессионных моделей оценки риска, а также углубленное изучение эпигенетических механизмов открывают перед исследователями широкие перспективы не только для ранней диагностики и потенциальной профилактики СД1, но и для разработки принципиально новых терапевтических подходов. Использование новейших методов пространственной геномики и интеграция генетических и эпигенетических данных позволят более детально изучить сложные межклеточные и внутриклеточные взаимодействия, формирующие патологический процесс.

Таким образом, дальнейшее развитие технологий геномного и эпигеномного анализа, а также внедрение подходов персонализированной медицины будут способствовать значительному прогрессу в понимании патогенеза СД1 и создании эффективных методов профилактики и лечения этого аутоиммунного заболевания. ●

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2024-645 от 12 июля 2024 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellit.* 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035
2. Clinical and epidemiological monitoring of diabetes mellitus. *Federal Register of Diabetes Mellitus.* Endocrinology Research Centre. Published 2024. Accessed March 24, 2025. https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content
3. Akil AAS, Jerman LF, Yassin E, Padmajeya SS, Al-Kurbi A, Fakhro KA. Reading between the (genetic) lines: how epigenetics is unlocking novel therapies for type 1 diabetes. *Cells.* 2020;9(11):2403. doi: 10.3390/cells9112403
4. Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions. *Front Immunol.* 2024;15:1457213. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457213
5. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084-1092. doi: 10.2337/db07-1331
6. Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, et al. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature.* 2021;594(7863):398-402. doi: 10.1038/s41586-021-03552-w
7. Zhao LP, Alshiekh S, Zhao M, et al. Next-generation sequencing reveals that HLA-DRB3, -DRB4, and -DRB5 may be associated with islet autoantibodies and risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(3):710-718. doi: 10.2337/db15-1115
8. Lezzi M, Aloi C, Salina A, et al. Diabetes mellitus diagnosed in childhood and adolescence with negative autoimmunity: results of genetic investigation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:894878. doi: 10.3389/fendo.2022.894878
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-s002
10. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1360-1368. doi: 10.1056/NEJM198605223142106
11. Korneva KG, Strongin LG, Zagainov VE. Immunological predictors of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellit.* 2021;24(2):167-174. doi: 10.14341/dm12308
12. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, et al. Pathogenesis of type 1 diabetes: established facts and new insights. *Genes (Basel).* 2022;13(4):706. doi: 10.3390/genes13040706
13. Barcenilla H, Åkerman L, Pihl M, Ludvigsson J, Casas R. Mass cytometry identifies distinct subsets of regulatory T cells and natural killer cells associated with high risk for type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2019;10:982. doi: 10.3389/fimmu.2019.00982
14. Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. The role of regulatory CD4+CD25+high T-lymphocytes and their functional activity in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellit.* 2010;13(3):25-31. doi: 10.14341/2072-0351-5483
15. Afyouni H, Haris B, Syed N, et al. Sib-pair subgroup familial type 1 diabetes mellitus in children in the state of Qatar. *PLoS One.* 2022;17(7):e0271182. doi: 10.1371/journal.pone.0271182
16. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169
17. Mishra R, Chesi A, Cousminer DL, et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):88. doi: 10.1186/s12916-017-0846-0
18. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2396-2403. doi: 10.2337/dc18-1032
19. Dong F, Yang G, Pan HW, et al. The association of PTPN22 rs2476601 polymorphism and CTLA-4 rs231775 polymorphism with LADA risks: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2014;51(5):691-703. doi: 10.1007/s00592-014-0613-z
20. Nan X, Li X, Xiang Y, et al. Thyroid autoantibody distribution in patients with latent autoimmune diabetes in youth: a multicenter, national survey. *Ann Transl Med.* 2022;10(16):851. doi: 10.21037/atm-22-423
21. Peng Y, Li X, Xiang Y, et al. GAD65 antibody epitopes and genetic background in latent autoimmune diabetes in youth (LADY). *Front Immunol.* 2022;13:836952. doi: 10.3389/fimmu.2022.836952
22. Sun Q, Yang M, Jing Y, et al. Latent autoimmune diabetes in youth. *Front Immunol.* 2025;16:1691377. doi:10.3389/fimmu.2025.1691377
23. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of type 1 diabetes and gut microbiota role. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14650. doi: 10.3390/ijms232314650
24. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3
25. Gong B, Yang W, Xing Y, Lai Y, Shan Z. Global, regional, and national burden of type 1 diabetes in adolescents and young adults. *Pediatr Res.* 2025;97(2):568-576. doi: 10.1038/s41390-024-03107-5
26. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report.* Published May 15, 2024. Accessed March 24, 2025. https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html
27. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):242-250. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00025-6
28. Ogrotis I, Koufakis T, Kotsa K. Changes in the global epidemiology of type 1 diabetes in an evolving landscape of environmental factors: causes, challenges, and opportunities. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):668. doi: 10.3390/medicina59040668
29. Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Med.* 2017;15(1):199. doi: 10.1186/s12916-017-0958-6
30. Tönnies T, Brinks R, Isom S, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20

years through 2060: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):313-320. doi: 10.2337/dc22-0945
31. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Diabetes mellitus and its complications in India. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(6):357-370. doi: 10.1038/nrendo.2016.53
32. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 2018;360:j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295
33. Li GH, Huang K, Dong GP, et al. Clinical incidence and characteristics of newly diagnosed type 1 diabetes in Chinese children and adolescents: a nationwide registry study of 34 medical centers. *Front Pediatr*. 2022;10:888370. doi: 10.3389/fped.2022.888370
34. de Almeida-Pititto B, Eliaschewitz FG, de Paula MA, Ferreira GC. BrazIliaN type 1 & 2 diabetEs disease registry (BINDER): longitudinal, real-world study of diabetes mellitus control in Brazil. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022;3:934629. doi: 10.3389/fcdhc.2022.934629
35. Negrato CA, Lauris JRP, Saggioro IB, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:198-204. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.014
36. Gomes MB, Porto LC, Silva DA, et al. HLA genotypes and type 1 diabetes and its relationship to reported race/skin color in their relatives: a Brazilian multicenter study. *Genes (Basel)*. 2022;13(6):972. doi: 10.3390/genes13060972
37. National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) annual reports. *Royal College of Paediatrics and Child Health*. Accessed July 9, 2025. https://www.rcpch.ac.uk/resources/npda-annual-reports
38. National Diabetes Audit (NDA) 2024-25 quarterly report for England, Integrated Care Board (ICB), Primary Care Network (PCN) and GP practice. *NHS England*. Published 2024. Accessed July 9, 2025. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/core-q3-24-25/national-diabetes-audit-nda-2024-25-quarterly-report-for-england-integrated-care-board-icb-primary-care-network-pcn-and-gp-practice
39. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et al. Incidence, prevalence and care of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany: time trends and regional socioeconomic situation. *J Health Monit*. 2023;8(2):57-78. doi: 10.25646/11439.2
40. Scheuing N, Wiegand S, Bächle C, et al. Impact of maternal country of birth on type-1-diabetes therapy and outcome in 27,643 children and adolescents from the DPV registry. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135178. doi: 10.1371/journal.pone.0135178
41. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Kehrer M, Hub R, Ranke MB. Diabetes incidence in children of different nationalities: an epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(suppl 3):B21-B26. doi: 10.1007/pl00002948
42. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes*. 2012;5:628. doi: 10.1186/1756-0500-5-628
43. Aronson R, Brown RE, Abitbol A, et al. The Canadian LMC diabetes registry: a profile of the demographics, management, and outcomes of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(1):31-40. doi: 10.1089/dia.2020.0204
44. Zayed H. Genetic epidemiology of type 1 diabetes in the 22 Arab countries. *Curr Diab Rep*. 2016;16(5):37. doi: 10.1007/s11892-016-0736-4
45. Alotaibi A, Perry L, Gholizadeh L, Al-Ganmi A. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Saudi Arabia: an overview. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(4):211-218. doi: 10.1016/j.jegh.2017.10.001
46. Wu R, Mumtaz M, Maxwell AJ, et al. Respiratory infections and type 1 diabetes: potential roles in pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2023;33(2):e2429. doi: 10.1002/rmv.2429
47. Faulkner CL, Luo YX, Isaacs S, Rawlinson WD, Craig ME, Kim KW. The virome in early life and childhood and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-14. doi: 10.1002/rmv.2209
48. Lemos JRN, Hirani K, von Herrath M. Immunological and virological triggers of type 1 diabetes: insights and implications. *Front Immunol*. 2024;14:1326711. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326711
49. Ruiz PLD, Tapia G, Bakken IJ, et al. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1996-2004. doi:10.1007/s00125-018-4662-7
50. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus—why the β cells? *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):263-273. doi: 10.1038/nrendo.2016.30
51. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013;56(1):185-193. doi: 10.1007/s00125-012-2745-4
52. Zhou H, Zhao X, Sun L, et al. Gut microbiota profile in patients with type 1 diabetes based on 16S rRNA gene sequencing: a systematic review. *Dis Markers*. 2020;2020:3936247. doi: 10.1155/2020/3936247
53. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698-702. doi:10.1016/j.mpmed.2014.09.007
54. Luo M, Sun M, Wang T, et al. Gut microbiota and type 1 diabetes: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1163898. doi: 10.3389/fcimb.2023.1163898
55. Wood Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(5):e3309. doi: 10.1002/dmrr.3309
56. Peters A, Wekerle H. Autoimmune diabetes mellitus and the leaky gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(30):14788-14790. doi: 10.1073/pnas.1909224116
57. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal metaproteomics reveals host-microbiota interactions in subjects at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2178-2186. doi: 10.2337/dc18-0777
58. Stene LC, Norris JM, Rewers MJ. Risk Factors for Type 1 Diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, et al., editors. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597412
59. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551-3562. doi: 10.3390/nu5093551
60. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors

for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-2348. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30507-4
61. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804. doi: 10.1001/jama.2020.13445
62. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for newly diagnosed diabetes >30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged <18 years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2
63. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2849-2850. doi: 10.1056/nejmc0805398
64. Lee HS, Hwang JS. Genetic aspects of type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(3):143-148. doi: 10.6065/apem.2019.24.3.143
65. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):176-185. doi: 10.1373/clinchem.2010.148221
66. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:248. doi: 10.3389/fendo.2020.00248
67. Sharp SA, Weedon MN, Hagopian WA, Oram RA. Clinical and research uses of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:96-102. doi: 10.1016/j.gde.2018.03.009
68. Zhao LP, Papadopoulos GK, Lybrand TP, et al. The KAG motif of HLA-DRB1 (β71, β74, β86) predicts seroconversion and development of type 1 diabetes. *EBioMedicine*. 2021;69:103431. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103431
69. Mameli C, Triolo TM, Chiarelli F, Rewers M, Zuccotti G, Simmons KM. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pharmacol Res*. 2023;193:106792. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106792
70. Kuraeva TL, Zubov LA, Titovich EV, et al. HLA-haplotypes and the risk of developing diabetes of type 1 diabetes in the native population of the Nenets Autonomous district. *Diabetes Mellit*. 2017;20(1):51-58. doi: 10.14341/dm7954
71. Ivanova ON, Prokof'ev SA, Zvereva YS, Kovalenko TV, Blinov AV, Peterkova VA. Class II HLA diabetogenic markers in an Udmurtian population: genotype dependence, the role of DQ trans-heterodimers. *Diabetes Mellit*. 2009;12(3):33-36. doi: 10.14341/2072-0351-5449
72. Osokina IV, Boldyreva MN, Shirshina RK, et al. HLA-markery sakharnogo diabeta 1 tipa v Tuvinskoy populyatsii. *Diabetes Mellit*. 2001;4(4):8-9. doi: 10.14341/dm200148-9
73. Suntsov YI, Dedov II, Maslova OV, et al. Risk razvitiya sakharnogo diabeta 1 tipa v populyatsii Bashkir (po dannym HLA-genotipirovaniya). *Diabetes Mellit*. 2006;9(2):2-6. doi: 10.14341/2072-0351-6111
74. Dedov II, Kolesnikova LI, Ivanova ON, et al. Polimorfizm genov HLA klassa II i CTLA4 zdorovykh buryat i bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa v Buryatskoy Respublike. *Diabetes Mellit*. 2006;9(1):2-8. doi: 10.14341/2072-0351-5373
75. Titovich EV, Kuraeva TL, Danilova GI, et al. Association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of class II HLA genes in Yakutian and Russian populations. *Diabetes Mellit*. 2009;12(3):26-32. doi: 10.14341/2072-0351-5448
76. Avzaletdinova S, Morugova TV, Mustafina OE. Allele variants of HLA II genes DRB1 and DQB1 regarding risk for type 1 diabetes mellitus in population of Bashkortostan. *Diabetes Mellit*. 2012;15(3):18-23. doi: 10.14341/2072-0351-6081
77. Kralovicova J, Vorechovsky I. Allele-specific recognition of the 3′ splice site of INS intron 1. *Hum Genet*. 2010;128(4):383-400. doi: 10.1007/s00439-010-0860-1
78. Tikhonovich YV, Petryaykina EE, Timofeev AV, et al. Clinical, hormonal and molecular-genetic characteristics of monogenic diabetes mellitus associated with the mutations in the INS gene. *Diabetes Mellit*. 2021;24(5):414-421. doi: 10.14341/dm12737
79. Valta M, Gazali AM, Viisanen T, et al. Type 1 diabetes linked PTPN22 gene polymorphism is associated with the frequency of circulating regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2020;50(4):581-588. doi: 10.1002/eji.201948378
80. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):363-374. doi: 10.1530/eje-19-0291
81. Ge Y, Paisie TK, Newman JRB, McIntyre LM, Concannon P. UBASH3A mediates risk for type 1 diabetes through inhibition of T-cell receptor–induced NF-κB signaling. *Diabetes*. 2017;66(7):2033-2043. doi: 10.2337/db16-1023
82. Ge Y, Concannon P. Molecular-genetic characterization of common, noncoding UBASH3A variants associated with type 1 diabetes. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(7):1060-1064. doi: 10.1038/s41431-018-0123-5
83. Newman JRB, Concannon P, Ge Y. UBASH3A interacts with PTPN22 to regulate IL2 expression and risk for type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8671. doi: 10.3390/ijms24108671
84. Ranjouri MR, Aob P, Mansoori Derakhshan S, Shekari Khaniani M, Chiti H, Ramazani A. Association study of IL2RA and CTLA4 gene variants with type I diabetes mellitus in children in the northwest of Iran. *Bioimpacts*. 2016;6(4):187-193. doi: 10.15171/bi.2016.25
85. Haider MZ, Al Rushood M, Alsharhan H, Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H. Association of interleukin-4, interleukin-13 gene polymorphisms, HLA-DQ and DR genotypes with genetic susceptibility of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. *Front Pediatr*. 2023;11:1118137. doi: 10.3389/fped.2023.1118137
86. Osman AE, Brema I, AlQurashi A, Al-Jurayyan A, Bradley B, Hamza MA. Single nucleotide polymorphism rs 2070874 at interleukin-4 is associated with increased risk of type 1 diabetes mellitus independently of human leukocyte antigens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221090330. doi: 10.1177/03946320221090330
87. Stock AJ, Gonzalez Paredes P, de Almeida LP, et al. The IFIH1-A946T risk variant promotes diabetes in a sex-dependent manner. *Front Immunol*. 2024;15:1349601. doi: 10.3389/fimmu.2024.1349601
88. Sioofy-Khojine AB, Richardson SJ, Locke JM, et al. Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells correlates with the presence of the predisposing allele of the type 1 diabetes risk gene IFIH1 and with disease stage. *Diabetologia*. 2022;65(10):1701-1709. doi: 10.1007/s00125-022-05753-y
89. Onuma H, Kawamura R, Tabara Y, et al. Variants in the BACH2 and CLEC16A gene might be associated with susceptibility to insulin-triggered type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(6):1447-1453. doi: 10.1111/jdi.13057
90. Dieter C, Lemos NE, Dorfman LE, Duarte GCK, Assmann TS, Crispim D. The rs11755527 polymorphism in the BACH2 gene and type 1 diabetes mellitus: case control study in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(2):138-143. doi: 10.20945/2359-3997000000214
91. Pang H, Lin J, Luo S, et al. The missing heritability in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(10):1901-1911.

doi: 10.1111/dom.14777
92. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2521-2529. doi: 10.1007/s00125-014-3362-1
93. Winkler C, Haupt F, Heigermoser M, et al. Identification of infants with increased type 1 diabetes genetic risk for enrollment into Primary Prevention Trials-GPPAD-02 study design and first results. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(6):720-727. doi: 10.1111/pedi.12870
94. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, 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):200-207. doi: 10.2337/dc18-1785
95. Qu HQ, Qu J, Glessner J, et al. Improved genetic risk scoring algorithm for type 1 diabetes prediction. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(3):320-323. doi: 10.1111/pedi.13310
96. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al. Type 1 diabetes risk in African-ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care.* 2019;42(3):406-415. doi: 10.2337/dc18-1727
97. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1718-1744. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.039
98. Bansal A, Pinney SE. DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(3):167-177. doi: 10.1111/pedi.12521
99. Minniakhmetov I, Yalaev B, Khusainova R, et al. Genetic and epigenetic aspects of type 1 diabetes mellitus: modern view on the problem. *Biomedicines.* 2024;12(2):399. doi: 10.3390/biomedicines12020399
100. Singh R, Chandel S, Dey D, et al. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2020;40(9):BSR20202160. doi: 10.1042/bsr20202160
101. Arroyo-Jousse V, Garcia-Diaz DF, Codner E, Pérez-Bravo F. Epigenetics in type 1 diabetes: TNFa gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *Br J Nutr.* 2016;116(11):1861-1868. doi: 10.1017/s0007114516003846
102. Pahkuri S, Ekman I, Vandamme C, et al. DNA methylation differences within INS, PTPN22 and IL2RA promoters in lymphocyte subsets in children with type 1 diabetes and controls. *Autoimmunity.* 2023;56(1):2259118. doi: 10.1080/08916934.2023.2259118
103. Cepek P, Zajacova M, Kotrbova-Kozak A, Silhova E, Cerna M. DNA methylation and mRNA expression of HLA-DQA1 alleles in type 1 diabetes mellitus. *Immunology.* 2016;148(2):150-159. doi: 10.1111/imm.12593
104. Carry PM, Vanderlinden LA, Johnson RK, et al. DNA methylation near the INS gene is associated with INS genetic variation (rs689) and type 1 diabetes in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(4):597-605. doi: 10.1111/pedi.12995
105. Li Y, Zhao M, Hou C, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from people with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(2):242-248. doi: 10.1016/j.diabres.2011.07.027
106. Miao F, Smith DD, Zhang L, Min A, Feng W, Natarajan R. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: an epigenetic study in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3189-3198. doi: 10.2337/db08-0645
107. Wang Y, Hou C, Wisler J, et al. Elevated histone H3 acetylation is associated with genes involved in T lymphocyte activation and glutamate decarboxylase antibody production in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(1):51-61. doi: 10.1111/jdi.12867
108. Kaimala S, Kumar CA, Allouh MZ, Ansari SA, Emerald BS. Epigenetic modifications in pancreas development, diabetes, and therapeutics. *Med Res Rev.* 2022;42(3):1343-1371. doi: 10.1002/med.21878
109. Hu Q, Che G, Yang Y, Xie H, Tian J. Histone deacetylase 3 aggravates type 1 diabetes mellitus by inhibiting lymphocyte apoptosis through the microRNA-296-5p/Bcl-xl axis. *Front Genet.* 2020;11:536854. doi: 10.3389/fgene.2020.536854
110. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, et al. The emerging role of HDACs: pathology and therapeutic targets in diabetes mellitus. *Cells.* 2021;10(6):1340. doi: 10.3390/cells10061340
111. Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetic modifications in diabetes. *Metabolism.* 2022;126:154920. doi:10.1016/j.metabol.2021.154920
112. Margaritis K, Margioula-Siarkou G, Giza S, et al. MicroRNA implications in type-1 diabetes mellitus: a review of literature. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12165. doi: 10.3390/ijms222212165
113. Ghaffari M, Razi S, Zalpoor H, Nabi-Afjadi M, Mohebichamkhorami F, Zali H. Association of microRNA-146a with type 1 and 2 diabetes and their related complications. *J Diabetes Res.* 2023;2023:2587104. doi: 10.1155/2023/2587104