

Изучение ассоциации полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых

Т.М. Тихонова,
С.А. Штандель

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. Единичный нуклеотидный полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* изучен у 44 здоровых жителей г. Харькова, 109 больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых, 64 больных сахарным диабетом 1, и 127 – 2 типа. Показано, что, как и для сахарного диабета 1 типа полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* играет важную роль в наследственной предрасположенности к медленно прогрессирующему диабету взрослых украинской популяции. Выявлена более выраженная, чем с сахарным диабетом 2 типа, ассоциация исследуемого полиморфизма с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых.

Ключевые слова: полиморфизм 49A/G гена *CTLA4*, медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, сахарный диабет 1 и 2 типа.

В последние годы на основании результатов проведенных исследований по изучению сахарного диабета (СД) выделена особая форма данного заболевания, а именно, медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the

adults – LADA) [1,2]. К клиническим признакам МПАДВ было отнесено: развитие заболевания в возрасте старше 35 лет, нормальный или несколько сниженный индекс массы тела, возможность достижения на первых порах кратковременной компенсации углеводного обмена за счет применения диеты или пероральных сахароснижающих препаратов с развитием инсулинозависимости в сроки от 0,5 до 3-4 лет [1,3]. Подобная клиническая картина манифестации МПАДВ,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© Т.М. Тихонова, С.А. Штандель

обусловленная значительно более торпидной, по сравнению с классическим вариантом СД 1 типа, деструкцией β -клеток поджелудочной железы и более длительным сохранением их секреторной активности, определяет сходство данной формы СД с манифестацией СД 2 типа [4]. С учетом основного патогенетического механизма поражения β -клеток поджелудочной железы, верификация диагноза МПАДВ основана на обнаружении аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab), цитоплазматическому антигену (ICA ab), тирозинфосфатазе (IA-2A ab), инсулину (IAA ab) в сочетании с низким уровнем С-пептида [5].

Впервые эта форма СД была определена в начале 90-х годов, термин «LADA» стал широко использоваться в последнее десятилетие прошлого века, однако и до настоящего времени нет однозначной точки зрения не только в отношении распространенности, клинических особенностей, иммунологических и генетических маркеров МПАДВ, но и самого названия и места данной формы в систематике СД [6,7].

Разнообразие терминов по определению МПАДВ (латентный СД 1 типа, медленно прогрессирующий СД 1 типа с поздним началом у взрослых, латентный аутоиммунный СД взрослых, СД 2 типа с наличием антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, СД 1,5 типа) отражает точку зрения исследователей относительно клинико-патогенетических особенностей данной формы СД [8].

Среди механизмов развития и эволюции СД одна из ведущих ролей отводится иммунологическому звену патогенеза данного заболевания. Выступая на этапе манифестации в качестве ответной реакции на воздействие пусковых факторов, как, например, при СД 1 типа, иммунные нарушения определяют в дальнейшем характер течения самого СД, в том числе скорость развития и выраженность его специфических осложнений. Как и классический СД 1 типа, МПАДВ связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и характеризуется разрушением β -клеток панкреатических островков лимфоцитами CD8⁺ (цитотоксическим) и CD4⁺ (эффektorными) [9]. При общности патогенетических механизмов МПАДВ и СД 1 типа установлены особенности наследования МПАДВ, отличные как от СД 2 типа, так СД 1 типа [10,11]. Проведенный анализ свидетельствует о генетической самостоятельности МПАДВ, в системе контроля которой имеет место примерно одинаковое количество общих с

СД 1 и СД 2 типа генов (соответственно 65,3 и 66,1 %). Изучение семейного накопления разных форм СД у больных с МПАДВ выявило присутствие у них родственников 1-й и 2-й степени родства больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа [12]. Несмотря на выявление при МПАДВ генотипов HLA-системы, свидетельствующих о высоком риске развития СД, некоторые исследователи придают им меньшее значение, чем при СД 1 типа [13]. К. Hamaguchi и соавторы на основании обследования пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа и наличием аутоантител к GAD показали, что эта форма СД имеет аутоиммунную природу, но отличается от СД 1 типа инсулинозависимостью и распределением предрасполагающих к СД аллелей [14].

С учетом указанной выше ведущей роли иммунных нарушений в генезе МПАДВ целесообразным является изучение у больных данной формой СД полиморфизма генов, кодирующих механизмы регуляции иммунной системы, в частности, ее Т-клеточного звена.

К указанным генам относят ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), полиморфизм которого определяет также предрасположенность к СД 1 типа. Ген *CTLA4* находится на хромосоме 2q33, между двумя генами-активаторами Т-лимфоцитов: геном рецептора-активатора (CD28) и геном, индуцирующим костимулятор (ICOS); содержит 4 экзона и три интрона. Изоформа рецептора (full-length isoform – *flCTLA4*), синтезируемая в активированных Т-лимфоцитах, закодирована в 4 экзонах: лидерный белок кодируется экзоном 1, лиганд-связывающий белок – экзоном 2, трансмембранная область – экзоном 3 и цитоплазматический домен – экзоном 4. Известно более 30 точечных однонуклеотидных замен в разных районах гена *CTLA4*. Одной из важных однонуклеотидных замен является полиморфизм одиночного нуклеотида 49A/G в первом экзоне (замена аденина на гуанин в 49-й позиции ведет к замещению треонина аланином в 17 кодоне аминокислотной последовательности лидерного пептида), приводящий к снижению функциональной активности белка *CTLA4*. Установлено, что белковый продукт гена *CTLA4* участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и играет важную роль в развитии аутоиммунных процессов [15].

Исследования различных популяций выявило как наличие [16-21], так и отсутствие [22-24] ассоциации СД 1 типа с полиморфизмом 49A/G гена *CTLA4*.

Оригінальні дослідження

Целью настоящего исследования было изучить возможную ассоциацию единичного нуклеотидного полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* с МПАДВ в украинской популяции.

Материалы и методы

Определение полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* проведено у 64 больных СД 1 типа, 127 пациентов с СД 2 типа, 109 лиц с МПАДВ и 44 здоровых жителей г. Харькова. Характеристика обследованных лиц представлена в **таблице 1**.

Предварительный диагноз МПАДВ устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, а именно: вялотекущая манифестация заболевания, наличие кратковременной и нестабильной компенсации углеводного обмена на фоне применения пероральной сахароснижающей терапии, развитие инсулинозависимости в сроки от полугода до 5-6 лет от момента появления первых жалоб. Окончательная верификация МПАДВ осуществлялась с помощью определения антител к цитоплазматическому антигену островков Лангерганса (ICA ab) с использованием наборов «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens» (Biomerica, США), к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD ab) – «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens» (Biomerica, США) и к тирозинфосфатазе (IA-2 ab) – «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A» (Medipan, США). Титр антител расценивался как положительный при превышении оптической плотности исследуемой сыворотки оптической плотности контроля. Контрольную группу составляли репрезентативные по полу и возрасту здоровые лица безотягощенной наследственности по СД.

Диагноз СД 1 и 2 типа основывался на общепринятой классификации заболевания. Среди больных СД 2 типа 27 человек были переведены на инсулинотерапию в сроки более 10 лет от начала заболевания в связи с установленной (по результатам определения С-пептида) абсолют-

ной инсулинозависимостью.

Полиморфизм А49G гена *CTLA4* амплифицирован при помощи прямого GCTCTACTTCCTGAAGACCT и обратного AGTCTCACTCACSTTTGCAG праймеров. Реакционная смесь содержала 25 нг геномной ДНК, 2,5 мкл 10x PCR буфера, 0,6 мкл dNTP (2,5 ммоль/л), 0,3 мкл каждого праймера (20 пмоль/л), и 0,2 мкл *Taq* полимеразы (фирма «Сибэнзим») в 25 мкл реакционной смеси. Условия амплификации: первоначальная денатурация 4 минуты при 94°C, последующие шаги 45 с при 58°C, 45 с при 72°C, и 45 с при 94°C (30 циклов) и окончательная экспозиция при 72°C в течение 4 мин. Продукт амплификации (10 мкл) инкубировался с рестриктазой *BbvI* при 65°C в течение 1 часа. Нормальный аллель 49 А теряет последовательность рестрикции, состоит из фрагмента 162 bp, рестрикция мутантного аллеля 49G дает фрагменты 88 bp и 74 bp [25].

Статистическая оценка достоверности различий в сравниваемых группах проводилась при помощи критерия χ^2 [26]. Оценка относительного риска (Odds ratio) проводилась согласно [27].

Результаты и их обсуждение

Изучено распределение полиморфизма 49A/G гена *CTLA4*, вызывающего иммунные нарушения, у больных разными клиническими вариантами СД. Полученные данные представлены в **таблице 2**. Результаты исследования совпадают с данными об ассоциации полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* с СД 1 типа в разных популяциях [17-20].

Для определения частоты этого полиморфизма при разных клинических вариантах течения СД в популяции г. Харькова нами был проведен сравнительный анализ частот полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* среди больных СД 1 и 2 типа и МПАДВ. Анализ распределения генотипов среди всех сравниваемых групп показал достоверные различия между группами больных СД 1 типа, 2 типа и МПАДВ по сравнению со здоровыми жителями г. Харькова ($\chi^2=17,853$; $df=6$, $p=0,001$).

Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Показатель	Контроль	СД 1 типа	СД 2 типа	МПАДВ
Количество обследованных	44	64	127	109
Возраст на момент обследования ($\bar{x} \pm S_x$)	35,40 \pm 0,90	37,10 \pm 0,70	53,94 \pm 0,47	52,19 \pm 1,45
Возраст начала СД ($\bar{x} \pm S_x$)	-	24,83 \pm 0,75	44,53 \pm 0,51	45,80 \pm 1,34
Возраст начала инсулинотерапии ($\bar{x} \pm S_x$)	-	24,83 \pm 0,75	53,14 \pm 0,81	48,06 \pm 1,37
Длительность эффективной пероральной сахароснижающей терапии ($\bar{x} \pm S_x$)	-	-	10,48 \pm 0,43	2,57 \pm 0,32

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных СД и здоровых жителей г. Харькова

Показатель	Контроль (n=44)		СД 1 типа (n=64)		χ^2	Значимость различий (p)	Показатель относительного риска (OR) (95 % CI)
	абс.	%	абс.	%			
Генотип: А/А	15	34,09	12	18,75	2,506	0,113	0,45 (0,29-1,71)
А/Г	25	56,82	29	45,31	0,959	0,327	0,63 (0,38-1,77)
Г/Г	4	9,09	23	35,94	8,642	0,003	5,61 (0,67-6,67)
СД 2 типа (n=127)							
Генотип: А/А	15	34,09	26	20,47	2,620	0,106	0,50 (0,35-1,58)
А/Г	25	56,82	63	49,61	0,422	0,516	0,75 (0,44-1,76)
Г/Г	4	9,09	38	29,92	6,570	0,010	4,27 (0,63-5,62)
МПАДВ (n=109)							
Генотип: А/А	15	34,09	22	20,18	2,592	0,107	0,49 (0,34-1,60)
А/Г	25	56,82	41	37,61	3,962	0,047	0,46 (0,35-1,45)
Г/Г	4	9,09	46	42,20	14,152	0,000	7,30 (0,79-7,09)

Показана значимая ассоциация мутантных гомозигот G/G с СД 1 типа, 2 типа и МПАДВ ($OR_{СД\ 1\ типа} = 5,61$; $OR_{СД\ 2\ типа} = 4,27$; $OR_{МПАДВ} = 7,30$).

Сравнительный анализ распределения генотипов среди всех сравниваемых групп (табл. 2) выявил статистически значимую разницу распределения здоровых индивидов и больных МПАДВ, СД 1 и 2 типа по генотипам 49A/G гена *CTLA4* – $\chi^2=47,063$, $p=0,000$.

Также следует отметить, что среди больных с МПАДВ достоверно чаще, чем среди больных СД 2 типа встречались гомозиготные носители полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* (табл. 3). Достоверных различий в частотах генотипов больных СД 1 и 2 типа выявлено не было.

Наиболее выраженная ассоциация этого полиморфизма наблюдается с МПАДВ. Результаты исследования позволяют предположить, что развитие МПАДВ обусловлено изменениями в генах, контролирующими иммунный гомеостаз, что и определяет особенности течения этой формы заболевания даже при отсутствии всех генов системы HLA, необходимых для развития СД 1 типа.

Гомозиготное носительство 49G/G гена *CTLA4* повышает относительный риск (OR) развития МПАДВ, СД 1 и 2 типа (табл. 2).

Таблица 3. Различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных СД

Сравниваемые группы	Показатель	χ^2	Значимость различий (p)
СД 1 типа – СД 2 типа	Генотип: А/А	0,008	0,929
	А/Г	0,166	0,684
	Г/Г	0,458	0,498
СД 1 типа – МПАДВ	Генотип: А/А	0,001	0,975
	А/Г	0,698	0,403
	Г/Г	0,425	0,515
МПАДВ – СД 2 типа	Генотип: А/А	0,011	0,915
	А/Г	2,953	0,086
	Г/Г	3,834	0,049

Выводы

1. Гомозиготное носительство 49G/G гена *CTLA4* ассоциировано с МПАДВ, СД 1 и 2 типа и повышает риск их развития.
2. Как и для СД 1 типа, полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* играет важную роль в наследственной предрасположенности к МПАДВ.
3. Показана более выраженная, чем с СД 2 типа, ассоциация исследуемого полиморфизма с МПАДВ.

Список использованной литературы

1. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J., Knowles W., Cohen M., Lang D.A. Latent autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // Diabetic Medicine. 1994, 11, 299-303.
2. Desai M., Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS // Diabet. Med. 2008, 25, Suppl. 2, 30-34.
3. Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. 2006, 6, N 4, 173-181.
4. Nambam B., Aggarwal S., Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: a distinct but heterogeneous clinical entity // World J. Diabetes. 2010, 15, N 1(4), 111-115.
5. Brahmshatriya P.P., Mehta A.A., Saboo B.D., Goyal R.K. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) // Pharmacol. 2012, doi :10.5402.2012.580202.
6. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2002, 21 p.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2013, 36, Suppl. 1, 67-74.
8. Saicrian K. A Study on the Role of Genes of Innate Immunity in Type 1 Diabetes. Stocholm: Karolinska Institute, 2010, 69 p.
9. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. – М., 2011. 38 с. (Nikonova T.V. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetical and hormonal-metabolic aspects. Abstract of dissertation for the obtaining of a scientific degree of Ph.D.; «Endocrine Scientific Center» MinSocZdravRazvitiya of Russian Federation. – Moscow, 2011. 38 p.
10. Andersen M.K., Lundgren V., Turunen J.A., Forsblom C., Isomaa B., Groop P.-H., Groop L., Tuomi T. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed

- after the age of 35 years // *Diabetes Care*. 2010, 33(9), 2062-2064.
11. Li H., Lindholm E., Almgren P., Gustafsson A., Forsblom C., Groop L., Tuomi T. Possible Human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 2, 574-582.
 12. Штандель С.А., Тихонова Т.М. Изучение особенностей наследования латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA) // *Цитология и генетика*. 2008, 42, № 5, 80-83. (Shtandel S.A., Tikhonova T.M. The study of inheritance peculiarities of the latent autoimmune diabetes in adults // *Tsitologia i Genetika*. 2008, 42, N 5, 80-83).
 13. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β-клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1 // *Пробл. эндокринологии*. 2005, 51, № 3, 3-7. (Dedov I.I., Nikonova T.V., Smirnova O.M. The role of cytokines in the regulation of immune response and mechanisms of β-cells death in different variants of type 1 diabetes mellitus // *Probl. Endocrinol.* 2005, 51, N 3, 3-7).
 14. Hamaguchi K., Kusuda Y., Abe N., Sakata T. Clinical and genetic characteristics of anti-gad positive type 2 diabetes in Japanese // *Chin. J. Pathophysiol.* 2001, 17, N 8, 768.
 15. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева Н.М., Куряева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров // *Сахарный диабет [Электронный ресурс]*. 2007, № 3. – Режим доступа к журн.: http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2007_3_2.pdf. (Abramov D.D., Dedov I.I., Trofimov D.Yu., Boldyreva N.M., Kuraeva T.L., Alekseev L.P. Gene CTLA4 (49A/G) polymorphism in Russian population of patients with type 1 diabetes mellitus and healthy donors // *Sakharnyi diabet*. 2007, N 3, doi http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2007_3_2.pdf).
 16. Krokowski M., Bodalski J., Bratek A. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to IDDM in a population from central Poland // *Diabetes Metab.* 1998, 24, 241-243.
 17. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Nosikov V.V. CTLA4 gene polymorphisms are associated with, and linked to, insulin-dependent diabetes mellitus in a Russian population [Электронный ресурс] // *BMC Genet.* 2001, 2, N 6. <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/2/6>.
 18. Guja C., Marshall S., Welsh K., Merriman M., Smith A., Todd J.A., Ionescu-Tirgoviste C. The study of CTLA-4 and vitamin D receptor polymorphisms in the Romanian type 1 diabetes population // *J. Cell Mol. Med.* 2002, 6, N 1, 75-81.
 19. Fajardy I., Vambergue A., Stuckens C., Weill J., Danze P.M., Fontaine F. CTLA-4 49 A/G dimorphism and type 1 diabetes susceptibility: a French case-control study and segregation analysis. Evidence of a maternal effect // *Eur. J. Immunogenet.* 2002, 29, N 3, 251-257.
 20. Mochizuki M., Amemiya S., Kobayashi K., Kobayashi K., Shimura Y., Ishihara T., Nakagomi Y., Onigata K., Tamai Sh., Kasuga A., Nanazawa Sh. Association of the CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease in Japanese children // *Diabetes Care*. 2003, 26 (3), 843-847.
 21. Kavvoura F.K., Ioannidis J.P. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuGE Review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2005, 162 (1), 3-16.
 22. Yanagawa T., Maruyama T., Gomi K., Taniyama M., Kasuga A., Ozawa Y., Terauchi M., Hirose H., Maruyama H., Saruta T. Lack of association between CTLA-4 gene polymorphism and IDDM in Japanese subjects // *Autoimmunity*. 1999, 29 (1), 53-6.
 23. Cinek O., Drevrnek P., Sumnak Z., Bendlova B., Kolouskov S., Snaiderova M., Vavrinc J. The CTLA4 +49 A/G dimorphism is not associated with type 1 diabetes in Czech children // *Eur. J. Immunogenet.* – 2002. – Vol. 29 (3). – P. 219-22.
 24. Polymorphism of CTLA4(49 A/G) gene in patients of buryat population with the 1 type diabetes / I.I. Dedov, L.I. Kolesnikova, T. P. Bardimova [et al.] // *The 13-th International Congress on circumpolar health, Novosibirsk, June 12-16, 2006. Novosibirsk, 2006, 63.*
 25. Donner H., Rau H., Walfish P.G., Braun J., Siegmund T., Finke R., Herwig J., Usadel K.H., Badenhoop K. CTLA4 Alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, N 1, 143-146.
 26. Лакін Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometrics. Moscow: Vysshaya Shkola, 1990.352 p).
 27. Bland J.M., Altman D.G. The odds ratio // *BMJ*. 2000, 320, N 5, 1468.

(Надійшла до редакції 15.04.2014)

Вивчення асоціації поліморфізму 49A/G гена *CTLA4* у хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих

Т.М. Тихонова, С.А. Штандель

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. Одиначний нуклеотидний поліморфізм 49A/G гена *CTLA4* було вивчено у 44 здорових мешканців м. Харкова, 109 хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих, 64 хворих на цукровий діабет 1 типу та 127 – 2 типу. Показано, що як і для цукрового діабету 1 типу поліморфізм 49A/G гена *CTLA4* відіграє важливу роль у спадковій схильності до повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих в українській популяції. Визначена більш виражена, ніж із цукровим діабетом 2 типу асоціація поліморфізму, що досліджувалася.

Ключові слова. Одиначний нуклеотидний поліморфізм 49A/G гена *CTLA4*, повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих, цукровий діабет 1 та 2 типу.

Study of association of 49A/G polymorphism of gene *CTLA4* in patients with latent autoimmune diabetes of adults

Т.М. Tykhonova, S.A. Shtandel

State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors have studied a single nucleotide 49A/G polymorphism of *CTLA4* gene in 44 healthy residents of Kharkov, 109 individuals with latent autoimmune diabetes of adults (LADA), 64 patients with a classical clinical form of type 1 diabetes mellitus, and 127 patients with type 2 diabetes mellitus. It has been shown that 49A/G polymorphism of *CTLA4* gene - as in type 1 diabetes mellitus - plays an important role in genetic predisposition to LADA in Ukrainian population. A more significant polymorphism association with LADA - compared with type 2 diabetes - was shown as well.

Keywords. 49A/G single nucleotide polymorphism of *CTLA4* gene, latent autoimmune diabetes of adults, type 1 and 2 diabetes mellitus.