УДК 616.379-008-64-06/07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ГЕНА DRB1 HLA II КЛАССА И ИХ СОЧЕТАНИЙ С ГЕНОТИПАМИ CT/TT ПОЛИМОРФИЗМА RS 2476601 ГЕНА PTPN22 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМИ ТИРЕОПАТИЯМИ

[1]Репина Е.А., [2]Болдырева М.Н., [1]Сунцов Ю.И., [3]Батенева Е.И., [2]Кадочникова В.В., [1]Ильин А.В., [1]Трошина Е.А.

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва, e-mail: e_repina@mail.ru;
[2]ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва;
[3]ЗАО «ДНК-Технология», Москва

Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена DRB1 HLA II класса и их сочетаний с генотипами CT/TT полиморфизма rs 2476601 гена PTPN22 у 134 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 110 пациентов с сочетанием СД1 с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) (88 пациентов с сочетанием СД1 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и 22 пациента с сочетанием СД1 с диффузным токсическим зобом (ДТЗ)). Контрольную группу составили 108 доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. Установлены достоверные отличия между группами СД1 и контроля по частоте встречаемости генотипов высокого риска (ГВР) ($p < 0,0001$), а также по частоте встречаемости ГВР между группами СД1+АИЗ ЩЖ и контроля ($p < 0,0001$). Согласно полученным данным, дополнительно к основным ГВР для СД1 можно отнести генотип 4/13 ($p = 0,0088$, OR = 5,984 (1,329–26,94)). Группы СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ не отличаются по частоте встречаемости ГВР гена DRB1 HLA II класса.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные тиреопатии, ген DRB1 HLA II класса, ген PTPN22, аллельные варианты, полиморфизм

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF GENOTYPES DRB1 HLA II CLASS AND THEIR COMBINATION WITH GENOTYPE CT/TT POLYMORPHISM RS 2476601 PTPN22 GENE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND TYPE 1 DIABETES COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROPATHIES

[1]Repina E.A., [2]Boldyreva M.N., [1]Suntsov Y.I., [3]Bateneva E.I., [2]Kadochnikova V.V., [1]Ilin A.V., [1]Troshina E.A.

[1]FGBU «Endocrinology Research Centre» The Ministry of Health, Moscow, e-mail: e_repina@mail.ru;
[2]FGBU «Institute of Immunology» FMBA of Russia, Moscow;
[3]ZAO «DNA Technology», Moscow

A comparative analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes DRB1 gene HLA II class and their combinations with genotypes CT/TT polymorphism rs 2476601 PTPN22 gene was held in 134 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 110 patients with a combination of T1DM with autoimmune thyroid diseases (AID TG) (88 patients with a combination of T1DM with autoimmune thyroiditis (AIT) and 22 patients with a combination of T1DM with diffuse toxic goiter (Graves' disease)). The control group consisted of 108 blood donors without autoimmune disease and family history on them. There were significant differences between the groups of T1DM and control in the frequency of occurrence of GHR ($p < 0,0001$), as well as between groups of T1DM+AID TG and control in the frequency of occurrence of GHR ($p < 0,0001$). According to received infor-mation, in addition to the major genotypes at high risk for T1DM include genotype 4/13 ($p = 0,0088$, OR = 5,984 (1,329–26,94)). Groups T1DM and T1DM+AID TG do not differ in the frequency of GHR gene DRB1 HLA II class.

Keywords: diabetes mellitus type 1, autoimmune thyropathies, gene DRB1 HLA class II, PTPN22 gene, allelic variants, polymorphism

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

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

К настоящему времени известно 50 генов, находящихся на разных хромосомах, которые в той или иной степени предрасполагают к СД1. Из них 16 ассоциированы с развитием не только СД1, но и других аутоиммунных заболеваний (АИЗ), таких как: АИЗ щитовидной железы (АИЗ ЩЖ), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [10].

Наибольший вклад в предрасположенность к СД1 и другим АИЗ принадлежит локусу IDDM1, на котором находятся гены

главного комплекса гистосовместимости *HLA* II класса [2]. Расположенный на коротком плече 6 хромосомы (6p21), локус *HLA* II класса у людей, по оценкам ученых, вносит примерно 40–50% от общего вклада в наследственный риск развития СД1.

Еще одним геном, который также вносит существенный вклад в предрасположенность к СД1 и другим АИЗ, является ген *PTPN22*. Он находится на первой хромосоме (1p13.3-p13.1). Его белковый продукт принадлежит к семейству белков тирозиновой фосфатазы (ЛФТ), которая является мощным ингибитором антигена Т-клеточного рецептора сигнального пути. Замена аргининового на триптофановый аминокислотный остаток (кодон 620 – *R620W*) исключает возможность взаимодействия *PTPN22* с CSK, что приводит к нарушению обратной регуляции активированных лимфоцитов [1, 7–9].

Из всех вариантов сочетаний АИЗ наиболее часто встречается сочетание СД1 и АИЗ ЩЖ. До 50% больных СД1 имеют положительные титры антител к ткани щитовидной железы, из них примерно у 50% отмечаются клинические проявления АИЗ ЩЖ [9, 11, 12]. Такое глубокое взаимопроникновение одной патологии в другую, с одной стороны, существенно затрудняет изучение патогенетических механизмов развития каждого из компонентов синдрома, а с другой стороны делает эту модель поистине уникальной в плане перспектив изучения общих иммунопатологических механизмов.

Задачей настоящего исследования является сравнительный анализ распределения частот генотипов гена *DRB1 HLA* II класса и их сочетаний с генотипами *CT/TT* полиморфизма *rs 2476601* гена *PTPN22* у пациентов с СД1 и пациентов, имеющих сочетание СД1 с АИЗ ЩЖ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 249 пациентов с СД1, которые находились на обследовании и лечении в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Все пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу вошло 89 пациентов с СД1 и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) (средний возраст пациентов 33,0 ± 14,0 лет, из них мужчин – 13 (0,146), женщин – 76 (0,854)), вторую группу составили 22 пациента с СД1 и диффузным токсическим зобом (ДТЗ) (средний возраст пациентов 33,1 ± 16,4 лет, из них мужчин – 7 (0,318), женщин – 15 (0,682)), в третью группу вошло 138 пациентов с СД1 и отрицательными титрами антител к ткани щитовидной железы (АтЩЖ) (средний возраст пациентов 24,2 ± 12,9 лет, из них мужчин – 68 (0,491), женщин – 15 (0,682)). Контрольную группу составили 108 человек из Московской популяции без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, средний возраст в контрольной группе (n = 108) – 46,3 ± 9,3 лет, мужчин 73 (68%), женщин – 35 (32%). У всех пациентов предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

HLA-генотипирование по аллельным вариантам гена *DRB1 HLA* II класса выполнялось методом сиквенс-специфических праймеров с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для определения полиморфных аллелей данного гена применялись коммерческие наборы производства ЗАО «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Амплификацию производили на амплификаторах «Терцик» (Россия).

Типирование однонуклеотидного полиморфизма *rs 2476601* гена *PTPN22* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флюоресцентными метками и автоматической регистрацией результатов реакции в режиме реального времени (real-time PCR) наборами компании «ДНК-Технология» (Москва) на приборе ДТ-96 («ДНК-Технология») в соответствии с инструкциями производителя.

Количественное определение титров аутоантител к тиреоглобулину (ATG) и тиреопероксидазе (ATPO) в сыворотках крови осуществляли методом непрямого иммуно-ферментного анализа с использованием наборов фирмы «Biomerica» (лаборатория клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, зав. – А.В. Ильин).

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

Аллельные варианты полиморфного гена подвергались классическому молекулярно-эпидемиологическому анализу – сопоставлению встречаемости аллелей и генотипов у больных СД1, СД1+АИТ и контролей.

Ассоциацию между заболеванием и генотипом определяли с помощью критерия $\chi 2$ (с коррекцией Йейтса на непрерывность выборки), либо точным двусторонним критерием Фишера, сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и контролей. Статистика: аллель предрасположенности (риска) А против второго аллеля (протекторного) В.

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

Сравнение частот встречаемости сочетаний генотипов проводилось с использованием точного двустороннего критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами был проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов гена *DRB1 HLA* II класса у пациентов с СД1 и СД1 в сочетании с АИЗ ЩЖ с учетом из-

вестных предрасполагающих/защитных вариантов гена *DRB1 HLA* II класса [5]. Все типированные образцы от больных СД1 в зависимости от *HLA*-генотипа были разделены на три группы: группа высокого риска (*ГВР*), если в генотипе присутствовали любые два варианта гена *DRB1* из группы *DRB1*: *01, *03, *04, *08, *09, *10; группа низкого риска (*ГНР*) – в генотипе присутствовали любые два варианта гена *DRB1*: *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16; группа промежуточного риска (*ГПР*), если в генотипе один вариант был из группы *DRB1:* *01, *03, *04, *08, *09, *10, а другой – из группы *DRB1:* *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16 [3].

Исследование частоты встречаемости вариантов генотипов гена DRB1 HLA II класса.

Нами не было получено значимых отличий по исследуемым генам между группами СД1+АИТ и СД1+ДТЗ, поэтому при дальнейшем анализе эти группы были объединены в одну общую – СД1+АИЗ ЩЖ.

Анализ распределения частот генотипов гена *DRB1 HLA II* класса выявил отсутствие различий по распределению *ГВР*, *ГПР* и *ГНР* в группах СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ ($p = 0,5819$) и достоверное различие в распределении частоты встречаемости этих групп генотипов у пациентов с СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$). В частности, было показано повышение встречаемости *ГВР* в группах больных СД1, серонегативных по АтЩЖ, – 86/0,623 ($p < 0,0001$), OR = 12,09 (6,158–23,72) и пациентов с сочетанием СД1 и АИЗ ЩЖ – 68/0,613 ($p < 0,0001$), OR = 11,56 (5,772–23,14) по сравнению со здоровыми лицами 13/0,12 (табл. 1).

Помимо основных групп генотипов гена *DRB1 HLA* II класса (высокого и низкого риска для развития СД1) было выделено 6 генотипов: *1/4*, *4/4*, *4/7*, *4/13*, *4/17*, *17/17*, показавших наибольшую частоту встречаемости в исследуемых группах пациентов. Для четырех из них было получено достоверное отличие частоты в группах СД1 и контроля: *1/4* – $p < 0,0001$, OR = 33,32 (1,982–559,9); *4/13* – $p = 0,0088$, OR = 5,984 (1,329–26,94); *4/17* – $p < 0,0001$, OR = 61,00 (3,681–1011); *17/17* – $p = 0,0054$, OR = 15,92 (0,9154–276,8), для двух – в группах СД1 + АИЗ ЩЖ и контроля: *1/4* – $p = 0,0016$, OR = 22,45 (1.298–388.3); *4/17* – $p < 0,0001$, OR = 59,00 (3,557–978,5). При этом генотип *13/17*, относящийся к группе генотипов промежуточного риска, показал в настоящем исследовании достоверно большую встречаемость при СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ по сравнению с контрольной группой. Также обращала внимание некоторая неоднородность изолированного СД1 и СД1 в сочетании с АИЗ ЩЖ по спектру генотипов риска – 4 для СД1 и только 2 для СД1+АИЗ ЩЖ. При этом непосредственно между группами достоверных отличий получено не было. Интересно, что генотип *4/4*, традиционно относимый к генотипам высокого риска, в нашей выборке не показал достоверного отличия частоты встречаемости между группами СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ и по сравнению с группой контроля (табл. 2).

В предыдущей работе нами получена достоверная ассоциация полиморфизма *rs 2476601* гена *PTPN22* с повышенным риском развития сочетания СД1 и АИЗ ЩЖ. При этом было установлено, что аллель *T* и генотип *TT* являются аллелем и генотипом высокого риска для развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа [6]. В связи с этим нами было проанализировано распределение частоты встречаемости сочетания *ГВР* гена *DRB1 HLA II* класса с генотипами *CT* и *TT* гена *PTPN22* как носителями аллеля высокого риска между группами СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ. Также было проанализировано распределение частоты встречаемости сочетания *ГПР* гена *DRB1 HLA II* класса с генотипами *CT* и *TT* гена *PTPN22* как носителями аллеля высокого риска между группами СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ. Было показано, что группы СД1+АИЗ ЩЖ и СД1 не отличаются по частоте встречаемости *ГПР* в сочетании с генотипами *CT*/*TT* гена *PTPN22* – 22/110 (0,2) и 15/134 (0,11) соответственно ($p = 0,0724$). Изолированно генотип *TT* гена *PTPN22* в сочетании с *ГВР* гена *DRB1 HLA* II класса встречается крайне редко и достоверных отличий между исследуемыми группами не показал.

Нами также было проанализировано распределение частоты встречаемости сочетания генотипов гена *DRB1 HLA II* класса, определенных в настоящем исследовании как генотипы риска (*1/4*, *4/13*, *4/17*, *17/17*), с генотипами *CT* и *TT* гена *PTPN22* (носителями аллеля высокого риска) между группами СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ (табл. 3).

Было показано, что группы СД1+АИЗ ЩЖ и изолированный СД1 не отличаются по частоте встречаемости генотипов *1/4*, *4/13*, *4/17*, *17/17* в сочетании с генотипами *CT/TT* гена *PTPN22,* что, с нашей точки зрения, можно объяснить общностью генотипов гена *DRB1 HLA II* класса для исследуемых групп.

Таблица 1

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена DRB1 HLA II класса высокого, низкого и промежуточного риска по развитию аутоиммунных заболеваний в исследуемых группах и контроле

Группы	Частота генотипов, абс./отн.			
	ГВР	ГПР	ГНР	Всего:
СД1 + АИТ (89)	64/0,719	23/0,258	2/0,023	89/1
СД1 + ДТЗ (22)	4/0,182	17/0,773	1/0,045	22/1
СД1 + АИЗ ЩЖ (111)	68/0,613	40/0,36	3/0,027	111/1
СД1 (138)	86/0,623	45/0,326	7/0,051	138/1
Контроль (108)	13/0,12	45/0,417	50/0,463	108/1

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения частот основных генотипов высокого риска (ГВР) гена DRB1 HLA II класса, продемонстрировавших наибольшую встречаемость в анализируемой выборке

Генотип DRB1	1/4	4/4	4/7	4/13	4/17	17/17
(1) СД1 (138) – 66,1%	18/0,13	10/0,073	10/0,073	14/0,1	30/0,22	9/0,065
(2) СД1 + АИЗ ЩЖ (111) – 64,7%	10/0,09	10/0,09	8/0,072	8/0,072	29/0,26	7/0,063
(3) Контроль (108) – 5,2%	0/0	2/0,012	3/0,028	2/0,012	0/0	0/0
p(СД1-контроль)	< 0,0001	0,0721	0,1552	0,0088	< 0,0001	0,0054
p(СД1+АИЗ ЩЖ-контроль)	0,0016	0,0337	0,2151	0,1016	< 0,0001	0,0142
p(СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ)	0,42	0,6449	1,0000	0,5035	0,4552	1,0000

Таблица 3

Распределение частот генотипов гена DRB1, часто встречающихся при СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ в сочетании с генотипами носителей аллеля риска (T) гена PTPN22

Сочетание генотипов DRB1 и PTPN22	1/4-CT/TT	4/13-CT/TT	4/17-CT/TT	17/17-CT/TT
СД1 (134)	3/0,022	1/0,0075	11/0,082	5/0,037
СД1 + АИЗ ЩЖ (110)	7/0,064	2/0,018	12/0,109	3/0,0273
Контроль (108)	0/0	0/0	0/0	0/0
p(СД1 и СД1 + АИЗ ЩЖ)	0,1191	0,5901	0,5142	0,7328

Выводы

Таким образом, группы СД1 и СД1+АИЗ ЩЖ не отличаются по частоте встречаемости генотипов, относящихся к различным группам риска гена *DRB1 HLA* II класса.

Группы СД1+АИЗ ЩЖ и контроля достоверно отличаются по частоте встречаемости *ГВР* (p < ***0,0001***, OR = 11,56 (5,772–23,14)).

Группы СД1 и контроля достоверно отличаются по частоте встречаемости *ГВР* (p < ***0,0001***, OR = 12,09 (6,158–23,72)).

Дополнительно к основным генотипам высокого риска для СД1 можно отнести генотип *4/13* (p = ***0,0088***, OR = 5,984 (1,329–26,94)).

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

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Герасименко О.Н., Агафонова Е.А., Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Ермолаева О.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1(16). – С. 18–23.

2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. Клиническая значимость определения *HLA-DRB1*-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа в различных этнических группах России. // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 2–5.

3. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Дедов И.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янкевич Т.Э. и др. Новый взгляд на механизм *HLA* ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1 типа. Теоретические и прикладные аспекты. // Иммунология. – 2005. – № 26(6). – С. 324–329.

4. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 23–31.

5. Репина Е.А., Атаманова Т.М., Зверева Я.С., Тишина Ю.В., Прокофьев С.А. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов *HLA II* класса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отсутствие и в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 23–27.

6. Репина Е.А., Болдырева М.Н., Сунцов Ю.И., Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Ильин А.В., Трошина Е.А. Особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма *rs 2476601* гена *PTPN22* у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 1 типа в сочетании с аутоиммунными тиреопатиями // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4. – С. 81–84.

7. Bottini N., Musumeci L., Alonso A., Rahmouni S., Nika K., Rostamkhani M., MacMurray J., Meloni G.F., Lucarelli P., Pellecchia M., Eisenbarth G.S., Comings D., Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. // *Nat. Genet.* – 2004. – № 36. – P. 337–338.

8. Fousteri G., Jofra T., Di Fonte R., Kuka M., Iannacone M., Battaglia M. *PTPN22* controls virally-induced autoimmune diabetes by modulating cytotoxic T lymphocyte responses in an epitope-specific manner. // *Immunol.Res.* – 2014. – № 60. – P. 193–200.

9. Fousteri G., Liossis S.N., Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase *PTPN22 i*n immunity and autoimmunity. // *Clin. Immunol.* – 2013. – № 149. – P. 556–65.

10. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. // *Endocr. Rev.* – 2008. – № 29. – P. 697–725.

11. Salmond R.J., Brownlie R.J., Morrison V.L., Zamovska R. The tyrosine phosphatase *PTPN22* discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. // *Nat. Immunol.* – 2014. – № 15. – P. 875–83.

12. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. // *Endocr. Rev.* – 2014. – № 26. – P. 139–57.

References

1. Abaturov A.E., Petrenko L.L., Gerasimenko O.N., Agafonova E.A., Vysochina I.L., Krivusha E.L., Ermolaeva O.A. Hronicheskij autoimmunnyj tireoidit u detej // Zdorove rebenka. 2009. no. 1(16). pp. 18–23.

2. Alekseev L.P., Dedov I.I., Haitov R.M., Boldyreva M.N., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokofev S.A. Klinicheskaja znachimost opredelenija HLA-DRB1-genotipov, associirovannyh s predraspolozhennostju ili ustojchivostju k saharnomu diabetu 1 tipa v razlichnyh jetnicheskih gruppah Rossii. // Saharnyj diabet. 2007. no. 3. pp. 2–5.

3. Boldyreva M.N., Haitov R.M., Dedov I.I., Bogatova O.V., Guskova I.A., Jankevich T.Je. i dr. Novyj vzgljad na mehanizm HLA associirovannoj predraspolozhennosti k saharnomu diabetu 1 tipa. Teoreticheskie i prikladnye aspekty. // Immunologija. 2005. no. 26(6). pp. 324–329.

4. Repina E.A. Obshhie geneticheskie markery saharnogo diabeta 1 tipa i autoimmunnyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy // Saharnyj diabet. 2011. no. 2. pp. 23–31.

5. Repina E.A., Atamanova T.M., Zvereva Ja.S., Tishina Ju.V., Prokofev S.A. Sravnitelnyj analiz raspredelenija chastot allelej i genotipov HLA II klassa u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa v otsutstvie i v sochetanii s autoimmunnym tireoiditom // Saharnyj diabet. 2013. no. 4. pp. 23–27.

6. Repina E.A., Boldyreva M.N., Suncov Ju.I., Bateneva E.I., Kadochnikova V.V., Ilin A.V., Troshina E.A. Osobennosti raspredelenija chastot allelej i genotipov polimorfizma rs 2476601 gena PTPN22 u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa i saharnym diabetom 1 tipa v sochetanii s autoimmunnymi tireopatijami // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij. 2015. no. 4. pp. 81–84.

7. Bottini N., Musumeci L., Alonso A., Rahmouni S., Nika K., Rostamkhani M., MacMurray J., Meloni G.F., Lucarelli P., Pellecchia M., Eisenbarth G.S., Comings D., Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. // Nat. Genet. 2004. no. 36. pp. 337–338.

8. Fousteri G., Jofra T., Di Fonte R., Kuka M., Iannacone M., Battaglia M. PTPN22 controls virally-induced autoimmune diabetes by modulating cytotoxic T lymphocyte responses in an epitope-specific manner. // Immunol.Res. 2014. no. 60. pp. 193–200.

9. Fousteri G., Liossis S.N., Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. // Clin. Immunol. 2013. no. 149. pp. 556–65.

10. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. // Endocr. Rev. 2008. no. 29. pp. 697–725.

11. Salmond R.J., Brownlie R.J., Morrison V.L., Zamovska R. The tyrosine phosphatase PTPN22 discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. // Nat. Immunol. 2014. no. 15. pp. 875–83.

12. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. // Endocr. Rev. 2014. no. 26. pp. 139–57.