

Ассоциация полиморфизма гена *PTPN22* с сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ

¹Иванова О.Н., ¹Прокофьев С.А., ¹Смирнова Н.Б., ¹Тишина Ю.В., ²Бардымова Т.П., ³Данилова Г.И., ⁴Коваленко Т.В., ¹Титович Е.В., ¹Кураева Т.Л., ¹Петеркова В.А., ¹Дедов И.И.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», Иркутск
(ректор — проф. И.В. Малов)

³ГБУ Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины, Якутск
(Генеральный директор — заслуженный врач РФ, к.м.н. В.С. Петров)

⁴ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск
(ректор — проф. Н.С. Стрелков)

Цель. Исследование ассоциации полиморфизмов гена *PTPN22* (rs2476601 и rs2488457) с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в нескольких популяциях РФ, межпопуляционное сравнение частот этих полиморфизмов.

Материалы и методы. Методом случай-контроль изучалась ассоциация указанных полиморфизмов в пяти популяциях РФ: башкирской, якутской, бурятской, удмуртской, русской. Исследованы образцы ДНК 491 пациента с СД1 и 408 лиц контрольных групп. Типирование полиморфизмов проводили с помощью RFLP-PCR или RealTime-PCR. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR). Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ STATISTICA version 6. www.statsoft.com и Microsoft Office Excel-2003.

Результаты. В удмуртской, русской и башкирской популяциях с СД1 ассоциирован *PTPN22* 1858T+ генотип; в бурятской популяции с СД1 ассоциирован *PTPN22* -1123C+ генотип; в якутской популяции ассоциации полиморфизмов гена *PTPN22* с СД1 не выявлено. Межэтническое сравнение частот полиморфизмов выявило статистически значимые различия. Бурятская популяция отличается от всех других исследованных популяций по распределению частот аллелей полиморфизма G-1123C (rs2488457). Только в бурятской популяции частота аллеля G (71,3%) значительно больше частоты аллеля С. Русская популяция Москвы и области отличается от всех других исследованных популяций по распределению частот аллелей полиморфизма С1858T (rs2476601). В московской популяции частота аллеля Т достигает 13%.

Заключение. Популяции, проживающие в азиатской части РФ и характеризующиеся низким уровнем заболеваемости СД1 (якутская и бурятская), отличаются наибольшей частотой аллеля G полиморфизма G-1123C (rs2488457). Русская популяция Москвы и области, характеризующаяся высоким уровнем заболеваемости СД1, отличается наибольшей частотой аллеля Т полиморфизма С1858T (rs2476601).

Ключевые слова: удмуртская, русская, башкирская, бурятская, якутская, этническая группа, *PTPN22*, полиморфизмы

PTPN22 polymorphisms associated with type 1 diabetes mellitus in ethnic populations of Russian Federation

¹Ivanova O.N., ¹Prokofev S.A., ¹Smirnova N.B., ¹Tishina Ju.V., ²Bardymova T.P., ³Danilova G.I., ⁴Kovalenko T.V., ¹Titovich E.V., ¹Kuraeva T.L., ¹Peterkova V.A., ¹Dedov I.I.

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies, Irkutsk, Russian Federation

³Yakutsk Republican Hospital №1, Yakutsk, Russian Federation

⁴Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Aim. To evaluate the association of rs2476601 and rs2488457 polymorphisms with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in several ethnic populations of Russian Federation and to estimate the cross-population differences of these polymorphisms.

Materials and Methods. A case-control design was applied to study the aforementioned polymorphisms in five ethnic populations of Russian Federation: Bashkir, Yakut, Buryat, Udmurt, Russian. We analyzed DNA samples from 491 patients with T1DM and 408 control subjects. Polymorphisms were identified with RFLP-PCR and RT-PCR. Strength of association was evaluated as odds ratio (OR). All calculations were performed with StatSoft STATISTICA (version 6) and Microsoft Excel 2003 software applications.

Results. *PTPN22* 1858T+ genotypes were associated with T1DM in Udmurt, Russian and Bashkir populations and *PTPN22* 1123C+ genotype in Buryat population. We did not find any associations of *PTPN22* gene polymorphisms with T1DM in Yakut population. Cross-ethnic comparison of polymorphism frequencies showed statistically significant differences. Allele frequency distribution in Buryat population significantly differs from that of other studied ethnic groups with G-1123C (rs2488457; 71.3%) being a significantly more

common finding than C type allele. Russian population of Moscow and Moscow Region is also characterized by higher prevalence of T type allele (13%) in C1858T (rs2476601) polymorphism.

Conclusion. Ethnic populations of Asian regions of Russian Federation, characterized by lower rates of T1DM (Yakut and Buryat) demonstrated highest prevalence of G-allele in G-1123C (rs2488457) polymorphism. On the contrary, analyses from Russian population of Moscow and Moscow Region, known to have higher rates of T1DM, suggest higher prevalence of T-allele in C1858T (rs2476601) polymorphism.

Keywords: Udmurt, Russian, Bashkir, Buryat, Yakut, ethnic group, PTPN22, polymorphism

По современным представлениям, в развитии деструкции β -клеток островков Лангерганса при сахарном диабете 1 типа (СД1) основная роль принадлежит Т-лимфоцитам. Активация и дифференциация Т-клеток инициируется стимуляцией Т-клеточного рецептора (TCR) процессированным антигеном, представленным молекулами МНС на поверхности антиген-презентирующих клеток. Трансдукция сигнала обеспечивается множеством ферментов, в том числе киназами и фосфатазами. Координированное действие тирозиновых киназ и тирозиновых фосфатаз играет ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете [1, 2]. Кульминацией сигнального каскада является индукция транскрипции характерных для разных субпопуляций Т-клеток генов, что приводит к дифференциации и пролиферации этих клеток. По меньшей мере 30 из ≈ 95 известных генов человека, кодирующих тирозиновые фосфатазы, экспрессируются в Т-клетках. Некоторые из них играют критическую роль в предотвращении спонтанной активации Т-клеток, а также в возвращении активированных Т-клеток к состоянию покоя после удаления стимула активации [3]. Генетические исследования подтверждают, что гены по меньшей мере шести известных тирозиновых фосфатаз ассоциированы с иммунопатологией: *PTPN22*, *PTPN2*, *PTPRC*, *UBASH3A*, *PTPN11* и *PTPRT* [4–10]. Из них с диабетом первого типа максимально ассоциирован ген *PTPN22*, сообщающий риск >2 [11].

Продукт гена *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, lymphoid) известен как лимфоид-

специфическая тирозинфосфатаза (lymphoid tyrosine phosphatase – LYP) и является мощным ингибитором активации Т-клеток. LYP (807aa) характеризуется наличием каталитического N-концевого домена, следующего за ним ингибиторного домена и четырех полипролиновых доменов на С-конце (рис. 1) [12–14].

Результаты многочисленных исследований ассоциации полиморфизмов гена *PTPN22* с аутоиммунными заболеваниями отличаются существенной неоднородностью. Замена R263Q (рис. 1, G788A, rs33996649, MAF \approx 2% (minor allele frequencies) внутри каталитического домена *PTPN22* приводит к уменьшению фосфатазной активности и ассоциирована с уменьшенным риском возникновения системной красной волчанки (СКВ) [15]. Протективные свойства аллеля Q 263 распространяются и на болезнь Адиссона [16], но не диабет первого типа [17]. Первые сообщения об ассоциации с СД1 полиморфизма R620W (C1858T, rs2476601) были опубликованы в 2004 г. [4]. В течение короткого времени эта ассоциация была неоднократно подтверждена в европейских популяциях [18, 19, 20, 21]. При исследовании 2,5 тысяч генотипов азиатского происхождения не было обнаружено диморфизма этого сайта (все генотипы оказались 1858C/C), но авторы идентифицировали SNP (single nucleotide polymorphism) в промоторной области гена *PTPN22* (G-1123C rs2488457) и обнаружили существенную ассоциацию с СД1 [22].

Ранее проведенные функциональные исследования аллельных вариантов *PTPN22* (SNP R620W, C1858T, rs2476601) показали, что вариант R620 (C1858) может образовывать комплекс с Csk, тогда как W620 (T1858) – нет [4, 23]. Взаимодействие между PEP (мышинный гомолог LYP) и Csk приводит к синергичному ингибированию TCR сигналинга [24]. Но данные о влиянии полиморфизма C1858T на активность *PTPN22* и на активацию лимфоцитов противоречивы. Т-клетки здоровых индивидов, несущих 1858T аллель, экспрессирующие W620, были гиперреактивны [25] или гипореактивны [26] в разных исследованиях. К тому же было показано, что вариант W620 (T1858), ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями, обладает более высокой каталитической активностью и является более мощным негативным регулятором активации Т-лимфоцитов [27] по сравнению с вариантом R620 (C1858). Возможное объяснение противоречивых результатов связано с участием *PTPN22* в индукции аутоотолерантности как периферической, так и центральной. Низкая активность *PTPN22* может быть причиной снижения порога активации для аутореактивных Т-клеток на периферии, и, напротив, высокая

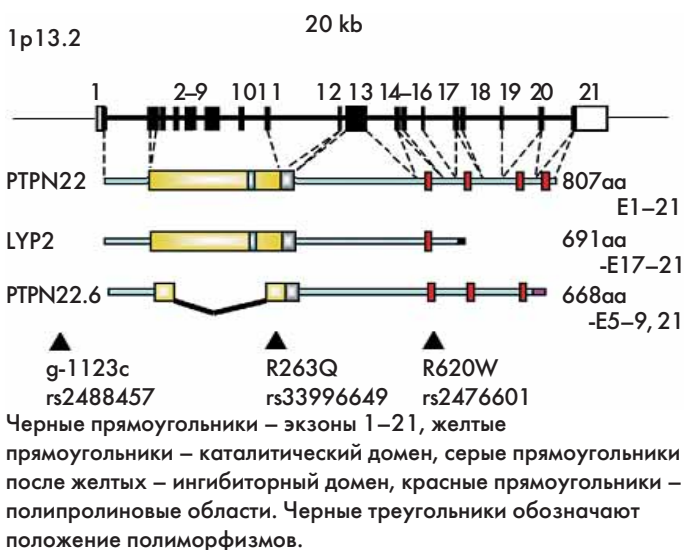


Рис. 1. Схематическое изображение гена *PTPN22* и трех сплайс-изоформ, по [14].

Таблица 1

Распределение частот аллелей гена *PTPN22* в группах больных СД1 и здоровых в удмуртской и русской популяциях РФ

Аллель/генотип	Уральско-юкагирская яз. семья – 2,2% населения страны финно-угорская группа удмурты (заболеваемость 4,6/100 тыс. населения)					Индоевропейская яз. семья – около 80% населения страны славянская группа русские (заболеваемость 12/100 тыс. населения)						
	К		СД1		OR (95% CI)	p	К		СД1		OR (95% CI)	p
	N=97	%	N=29	%			N=89	%	N=264	%		
<i>PTPN22</i> -1123G>C												
G	38	19,6	14	24		*	49	27,5	152	28,8		*
C	156	80,4	44	76		*	129	72,5	376	71,2		*
GG	4	4	1	3,5		*	5	5,6	27	10,2		*
GC	30	31	12	41		*	39	43,8	98	37,1		*
CC	63	65	16	55		*	45	50,6	139	52,7		*
G+	34	35	13	45		*	44	49,4	125	47,3		*
C+	93	96	28	97		*	84	94,4	237	89,8		*
<i>PTPN22</i> 1858C>T							N=92	%	N=130	%		
C	187	96,4	51	87,9		*	160	87,0	206	79,2		
T	7	3,6	7	12	3,7 (1,2–10,9)	0,03	24	13,0	54	20,8	1,75 (1,04–2,9)	0,047
CC	91	93,8	22	75,9	0,21 (0,06–0,68)	0,01	72	78,3	83	63,8	0,49 (0,27–0,9)	0,03
CT	5	5,2	7	24	5,9 (1,7–20)	0,007	16	17,4	40	30,8	2,1 (1,1–4,1)	0,035
TT	1	1	0	0		*	4	4,3	7	5,4		*
C+	96	99	29	100		*	88	95,7	123	94,6		*
T+	6	6,9	7	24	4,8 (1,5–15,8)	0,01	20	21,7	47	36,2	2,0 (1,1–3,8)	0,03

Примечание: в скобках указана заболеваемость СД1 [38, 39], К – группа контрольная, СД1 – группа больных СД1, OR – отношение шансов (odds ratio), P – статистическая значимость отличий, N – количество генотипов, 95% CI – 95% доверительный интервал для OR.

активность *PTPN22* на уровне тимуса приводит к уменьшению негативной селекции и нарушению элиминации потенциально аутореактивных Т-клеток.

Кроме того, влияние *T1858* аллеля на активацию Т-клеток детерминируется количественным соотношением экспрессируемых изоформ. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию ряда изоформ, одна из которых (называемая *PTPN22.6*, рис. 1) может функционировать как доминантно негативный вариант *PTPN22*. При ко-экспрессии этих изоформ эффект *n* молекул *PTPN22* обнуляется в присутствии $<n/2$ молекул *PTPN22.6*. Гипореактивность Т-клеток наблюдается при низком соотношении *PTPN22.6/PTPN22*, и гиперреактивность Т-клеток наблюдается при высоком соотношении *PTPN22.6/PTPN22* [14]. Выявлены статистически значимые отличия количественного соотношения экспрессируемых изоформ в группе больных ревматоидным артритом и группе здоровых [28, 29].

Полиморфизм в промоторной области *PTPN22* (G-1123C rs2488457) может оказывать влияние на уровень экспрессии *PTPN22*, поскольку находится в области, имеющей высокую степень гомологии с последовательностью связывания с транскрипционным фактором AP-4 [30]. Выявлена ассоциация этого полиморфизма с СД1 в японской и корейской популяциях [22], с LADA-диабетом и ревматоидным артритом в китайской популяции [31, 32].

На реализацию LYP-опосредованных механизмов установления аутоотолерантности влияют и факторы окружающей среды. Финскими исследователями в работе [33] показано, что аллель 1858T (W620) ассоции-

рован с СД1 только в том случае, если ребенок получал коровье молоко в возрасте 0–6 месяцев.

Различные LYP-опосредованные механизмы могут превалировать в генезе разных аутоиммунных заболеваний, а возможно, и у разных индивидуумов с одинаковым заболеванием.

Цель представленной работы – исследование ассоциации с СД1 и межпопуляционное сравнение частот полиморфизмов гена *PTPN22* (rs2476601 и rs2488457) в нескольких популяциях РФ.

Материалы и методы

Методом случай-контроль исследована ДНК в общей сложности 902 человек 5 популяционных групп. Из них 126 человек башкирской национальности (50 больных СД1 и 76 здоровых, проживающих в Башкирии), 159 якутской (74 больных СД1 и 85 здоровых, проживающих в Якутии), 135 бурятской (74 больных СД1 и 61 здоровых, проживающих в Бурятской Республике), 126 удмуртской (29 больных СД1 и 97 здоровых, проживающих в Удмуртской республике) и 356 человек русской национальности (264 больных СД1 и 92 здоровых, проживающих в Москве и области). Контрольные группы представлены практически здоровыми лицами без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. Родственники из анализа исключались. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови фенольно-хлороформной экстракцией после обработки протеиназой К. Типирование полиморфизмов проводили с помощью RFLP-PCR или RealTimePCR

Таблица 2

Распределение частот аллелей гена *RTPN22* в группах больных СД1 и здоровых в башкирской, якутской и бурятской популяциях РФ

Аллель/ генотип	Алтайская языковая семья – 8,1% населения страны																		
	якутская подгруппа тюркской группы, башкиры (заб. 8,8/100 тыс. населения)					северо-западная подгруппа тюркской группы, якуты (заб. 1,6/100 тыс. населения)				монгольская группа, буряты (заб. 0,73/100 тыс. населения)									
	К		СД1		OR (95% CI)	р	К		СД1		OR	р	К		СД1		OR (95% CI)	р	
	N=76	%	N=50	%			N=85	%	N=74	%			N=61	%	N=74	%			
<i>RTPN22</i> -1123G>C																			
G	58	38	37	37		*	82	48	73	49		*	87	71,3	86	58,1	0,56 (0,34–0,93)	0,03	
C	94	62	63	63		*	88	52	75	51		*	35	28,7	62	41,9	1,79 (1,1–3,0)	0,03	
GG	8	11	7	14		*	22	26	17	23		*	31	50,8	22	29,7	0,41 (0,2–0,83)	0,02	
GC	42	55	23	46		*	38	45	39	53		*	25	41	42	56,8		*	
CC	26	34	20	40		*	25	29	18	24		*	5	8,2	10	13,5		*	
G+	50	66	30	60		*	60	71	56	76		*	56	92	64	86		*	
C+	68	89	43	86		*	63	74	57	77		*	30	49	52	70	2,44 (1,2–5)	0,02	
<i>RTPN22</i> 1858C>T																			
C	147	96,7	90	90		0,05	161	94,7	135	91,2		*	119	97,5	146	98,6		*	
T	5	3,3	10	10	3,27 (1,1–9,9)	0,05	9	5,3	13	8,8		*	3	2,5	2	1,4		*	
CC	71	93	40	80	0,28 (0,1–0,9)	0,04	76	89,4	61	82,4		*	58	95,1	72	97,3		*	
CT	5	6,6	10	20	3,55 (1,1–11,1)	0,04	9	10,6	13	17,6		*	3	4,9	2	2,7		*	
TT	0	0	0	0		*	0	0	0	0		*	0	0	0	0		*	
C+	76	100	50	100		*	85	100	74	100		*	61	100	74	100		*	
T+	5	6,6	10	20	3,55 (1,1–11,1)	0,04	9	10,6	13	17,6		*	3	4,9	2	2,7		*	

Примечание: в скобках указана заболеваемость СД1 [38, 39], К – группа контрольная, СД1 – группа больных СД1, OR – отношение шансов (odd's ratio), P – статистическая значимость отличий, N – количество генотипов, 95% CI – 95% доверительный интервал для OR.

(наборы ЗАО «НПФ ДНК-Технология»). Использовались праймеры 5'-ACTGATAATGTTGCTTCAACGG-3', 5'-TCACCAGCTTCCCTCAACCAC-3', рестриктаза *RsaI* для типирования C→T1858. Праймеры 5'-GGGCAGAAAGCCTGAAGAACTG-3', 5'-ACCCATTGAGAGGTTATGCGAGCT-3', рестриктаза *Psp124VI* для типирования -1123G>C. В результате C→T1858 транзиции образуется сайт рестриктазы *RsaI*, в результате трансверсии -1123G>C исчезает сайт рестриктазы *Psp124VI*. Ампликоны инкубировались при 37°C 6 часов с соответствующей рестриктазой, продукты рестрикции разделялись в агарозном геле, детекцию ДНК после окрашивания бромидом этидия проводили на трансиллюминаторе в проходящем ультрафиолетовом свете (254 нм). Типирование ≈10% случайно выбранных образцов вторым из использовавшихся методов показало полное совпадение результатов.

Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной показателя отношения шансов (OR-odd's ratio) [34]. Приведены 95% доверительные интервалы для OR (95% CI-confidence intervals). χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (p) в рас-

пределении частот признака. Достоверными считали различия, для которых $p < 0,05$. Расчеты выполняли при помощи компьютерных программ StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003.

Результаты и их обсуждение

Выбор популяционных групп обусловлен в первую очередь тем, что они принадлежат к наиболее многочисленным языковым семьям Российской Федерации, проживают в различных географических зонах РФ, антропологически и генетически различны, характеризуются различным уровнем заболеваемости СД1.

Исследование клинико-генетических ассоциаций показало, что T аллель и 1858T+ генотип (rs2476601) достоверно ассоциирован с СД1 в удмуртской (табл. 1), русской (табл. 1) и башкирской популяциях (табл. 2). Разница частот 1858T+ генотипа в группе больных и здоровых составляет 17,1% (OR=4,8, 95% CI=1,5–5,8, $p=0,01$), 14,5% (OR=2,0, 95% CI=1,1–3,8, $p=0,03$) и 13,4% (OR=3,5, 95% CI=1,1–11,1, $p=0,04$) соответственно. В якутской популяции (табл. 2) разница частот 1858T+ генотипа в группе

больных и здоровых составляет 7% ($p > 0,05$) и, возможно, при увеличении выборки может стать статистически значимой. В бурятской популяции (табл. 2) разница частот 1858T+ генотипа составляет всего 2,2% ($p > 0,05$).

C-аллель и -1123C+ генотип (rs2488457) достоверно ассоциирован с СД1 только в бурятской популяции. Разница частот -1123C+ генотипа в группе больных и здоровых достигает 21% (OR=2,44, 95% CI=1,2–5, $p=0,02$) (табл. 2).

Таким образом, в удмуртской, русской и башкирской популяциях проживающих в европейской части РФ с СД1 ассоциирован *PTPN22* 1858T+ генотип; в бурятской популяции с СД1 ассоциирован *PTPN22* -1123C+ генотип; в якутской популяции ассоциации полиморфизмов гена *PTPN22* с СД1 не выявлено.

Частота аллеля G полиморфизма G-1123C (rs2488457) гена *PTPN22* в 5 исследованных популяциях варьирует в широком диапазоне: от 19,6% в удмуртской популяции до 71,3% в бурятской популяции. Сравнение частот аллеля G в 5 исследуемых популяциях показало, что московская популяция (27,5%) не имеет статистически значимых отличий от башкирской (38%) и удмуртской (19,6%) популяций. Не имеют статистически значимых отличий по этому признаку якутская (48%) и башкирская (38%) популяции. Бурятская популяция статистически значимо отличается от всех других исследованных популяций ($p < 0,00001$). Только в бурятской популяции частота аллеля G (71,3%) значительно больше частоты аллеля C (28,7%), только в бурятской популяции частота генотипа GG достигает 50,8%, только в бурятской популяции аллель G и генотип GG являются протективными по отношению к СД1 (OR=0,56, 95% CI=0,34–0,93, $p=0,03$ и OR=0,41, 95% CI=0,2–0,83, $p=0,02$ соответственно, табл. 2). Следует отметить, что популяции, проживающие в азиатской части РФ (якутская и бурятская), характеризуются наибольшей частотой аллеля G и наименьшим уровнем заболеваемости.

Различия в распределении частот аллеля T полиморфизма C1858T (rs2476601) в 4 из 5 исследованных популяций статистически не значимы: бурятская попу-

ляция – 2,5%, башкирская – 3,3%, удмуртская – 3,6%, якутская – 5,3%. В московской популяции частота этого признака существенно выше ($p \geq 0,02$) – достигает 13%, что согласуется с опубликованными ранее результатами. В работах [35, 36] те же 13% составляла частота аллеля T в русской популяции Москвы и области. Распределение частоты аллеля 1858T в различных популяциях Европы [37] имеет выраженный географический градиент. В южно-европейских популяциях частота его существенно ниже, чем в северных: 2% в Италии, 6% в Испании, 8% в Англии, 12% в Швеции, 15,5% в Финляндии. Данных представленного исследования не достаточно для анализа подобной зависимости в масштабах РФ, поскольку все популяции (кроме якутской) проживают примерно на одной и той же широте. Можно говорить лишь об особенностях русской популяции Москвы и области, которая наряду с высокой частотой аллеля T полиморфизма C1858T отличается наиболее высокими показателями заболеваемости СД1.

Итак, в удмуртской, московской и башкирской популяциях, проживающих в европейской части РФ, с СД1 ассоциирован *PTPN22* 1858T+ генотип; в бурятской популяции с СД1 ассоциирован *PTPN22* -1123C+ генотип; в якутской популяции ассоциации полиморфизмов гена *PTPN22* с СД1 не выявлено.

Популяции, проживающие в азиатской части РФ и характеризующиеся наименьшим уровнем заболеваемости СД1 (якутская и бурятская), отличаются наибольшей частотой аллеля G полиморфизма G-1123C (rs2488457).

Русская популяция Москвы и области, характеризующаяся наибольшим уровнем заболеваемости СД1, отличается наибольшей частотой аллеля T полиморфизма C1858T (rs2476601).

В масштабах РФ, где проживает более 100 народов, полученные данные могут быть использованы для дальнейшего развития способов выявления групп риска по аутоиммунным заболеваниям.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

1. Mustelin T, Abraham RT, Rudd CE, Alonso A, Merlo JJ. Protein tyrosine phosphorylation in T cell signaling. *Front Biosci.* 2002 Apr 1;7:d918–969.
2. Palacios EH, Weiss A. Function of the Src-family kinases, Lck and Fyn, in T-cell development and activation. *Oncogene.* 2004 Oct 18;23(48):7990–8000.
3. Mustelin T, Tasken K. Positive and negative regulation of T-cell activation through kinases and phosphatases. *Biochem J.* 2003 Apr 1;371(Pt 1):15–27.
4. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, MacMurray J, Meloni GF, Lucarelli P, Pellicchia M, Eisenbarth GS, Comings D, Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):337–338.
5. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14, 000 cases of seven common diseases and 3, 000 shared controls. *Nature.* 2007 Jun 7;447(7145):661–678.
6. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R, Nejentsev S, Field SF, Payne F, Lowe CE, Szeszko JS, Hafler JP, Zeitels L, Yang JH, Vella A, Nutland S, Stevens HE, Schuilenburg H, Coleman G, Maisuria M, Meadows W, Smink LJ, Healy B, Burren OS, Lam AA, Ovington NR, Allen J, Adlem E, Leung HT, Wallace C, Howson JM, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Genetics of Type 1 Diabetes in Finland, Simmonds MJ, Heward JM, Gough SC, Wellcome Trust Case Control Consortium, Dunger DB, Wicker LS, Clayton DG. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007 Jul;39(7):857–864.
7. Hennig BJ, Fry AE, Hirai K, Tahara H, Tamori A, Moller M, Hopkin J, Hill AV, Bodmer W, Beverley P, Tchilian E.

- PTPRC (CD45) variation and disease association studied using single nucleotide polymorphism tagging. *Tissue Antigens*. 2008 May;71(5):458–463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01014.x>
8. Julia A, Ballina J, Canete JD, Balsa A, Tornero-Molina J, Naranjo A, Alperi-López M, Erra A, Pascual-Salcedo D, Barceló P, Camps J, Marsal S. Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2275–2286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23623>
 9. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA, Smyth DJ, Pociot F, Bergholdt R, Akolkar B, Erlich HA, Hilner JE, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras CR, Chen WM, Rich SS; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2858–2861. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db08-0753>
 10. Raychaudhuri S, Thomson BP, Remmers EF, Eyre S, Hinks A, Guiducci C, Catanese JJ, Xie G, Stahl EA, Chen R, Alfredsson L, Amos CI, Ardlie KG; BIRAC Consortium, Barton A, Bowes J, Burt NP, Chang M, Coblyn J, Costenbader KH, Criswell LA, Crusius JB, Cui J, De Jager PL, Ding B, Emery P, Flynn E, Harrison P, Hocking LJ, Huizinga TW, Kastner DL, Ke X, Kurresman FA, Lee AT, Liu X, Li Y, Martin P, Morgan AW, Padyukov L, Reid DM, Seielstad M, Seldin MF, Shadick NA, Steer S, Tak PP, Thomson W, van der Helm-van Mil AH, van der Horst-Bruinsma IE, Weinblatt ME, Wilson AG, Wolbink GJ, Wordsworth P; YEAR Consortium, Altshuler D, Karlson EW, Toes RE, de Vries N, Begovich AB, Siminovitch KA, Worthington J, Klareskog L, Gregersen PK, Daly MJ, Plenge RM. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1313–1318. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.479>
 11. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nierras CR, Todd JA, Rich SS, Nerup J. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1561–1571. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0076>
 12. Cohen S, Dadi H, Shaoul E, Sharfe N, Roifman CM. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase, Lyp. *Blood*. 1999 Mar 15;93(6):2013–2024.
 13. Liu Y, Stanford SM, Jog SP, Fiorillo E, Orru V, et al. Regulation of lymphoid tyrosine phosphatase activity: inhibition of the catalytic domain by the proximal interdomain. *Biochemistry*. 2009 Aug 11;48(31):7525–7532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/bi900332f>
 14. Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M, Shadick N, Miaw SC, Ho IC. PTPN22.6, a Dominant Negative Isoform of PTPN22 and Potential Biomarker of Rheumatoid Arthritis/ *PLoS One*. 2012;7(3):e33067. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033067>
 15. Orru V, Tsai SJ, Rueda B, Fiorillo E, Stanford SM, Dasgupta J, Hartiala J, Zhao L, Ortego-Centeno N, D'Alfonso S; Italian Collaborative Group, Arnett FC, Wu H, Gonzalez-Gay MA, Tsao BP, Pons-Estel B, Alarcon-Riquelme ME, He Y, Zhang ZY, Allayee H, Chen XS, Martin J, Bottini N. A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2009 Feb 1;18(3):569–579. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn363>
 16. Skinningsrud B, Husebye ES, Gervin K, Lovas K, Blomhoff A, Wolff AB, Kemp EH, Egeland T, and Undlien DE. Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease. *Eur J Hum Genet*. 2008 Aug;16(8):977–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.33>
 17. Zoledziewska M, Perra C, Orru V, Moi L, Frongia P, Congia M, Bottini N, Cucca F. Further evidence of a primary, causal association of the PTPN22 620W variant with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008 Jan;57(1):229–234.
 18. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, Vella A, Nutland S, Rance HE, Maier L, Barratt BJ, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Dunger DB, Widmer B, Strachan DP, Ring SM, Walker N, Clayton DG, Twells RC, Gough SC, Todd JA. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):3020–2023.
 19. Zheng W, She JX. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005 Mar;54(3):906–908.
 20. Zhernakova A, Eerligh P, Wijmenga C, Barrera P, Roep BO, Koeleman BP. Differential association of the PTPN22 coding variant with autoimmune diseases in a Dutch population. *Genes Immun*. 2005 Sep;6(6):459–461.
 21. Kahles H, Ramos-Lopez E, Lange B, Zwermann O, Reincke M, Badenhop K. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec;153(6):895–899.
 22. Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, Eguchi K. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 15;140(6):586–593.
 23. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoeke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004 Aug;75(2):330–337.
 24. Cloutier JF, Veillette A. Cooperative inhibition of T-cell antigen receptor signaling by a complex between a kinase and a phosphatase. *J Exp Med*. 1999 Jan 4;189(1):111–121.
 25. Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitch KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nat Genet*. 2011 Aug 14;43(9):902–907. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.904>
 26. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, Greenbaum C, Concannon P, Buckner JH. Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *J Immunol*. 2007 Oct 1;179(7):4704–4710.
 27. Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orru V, Zavattari P, Nika K, Tautz L, Taskén K, Cucca F, Mustelin T, Bottini N. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet*. 2005 Dec;37(12):1317–1319.
 28. Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, Hill A, Khademi M, Olsson T, Reddy PS, Seddighzadeh M, Clark JD, Lin LL, O'Toole M, Padyukov L. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med*. 2012 Jan 20;4(1):2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/gm301>

29. Diaz-Gallo LM, Martin J. PTPN22 splice forms: a new role in rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2012 Feb 24;4(2):13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/gm312>
30. Hu YF, Lüscher B, Admon A, Mermod N, Tjian R. Transcription factor AP-4 contains multiple dimerization domains that regulate dimer specificity. *Genes Dev.* 1990 Oct;4(10):1741–1752.
31. Liu F, Liu J, Zheng TS, Li Q, Wang C, Pan XP, Lu H, Zhao YW. The -1123G>C variant of PTPN22 gene promoter is associated with latent autoimmune diabetes in adult Chinese Hans. *Cell Biochem Biophys.* 2012 Mar;62(2):273–279. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12013-011-9291-4>
32. Huang JJ, Qiu YR, Li HX, Sun DH, Yang J, Yang CL. A PTPN22 promoter polymorphism -1123G>C is associated with RA pathogenesis in Chinese. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):767–771. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1705-x>
33. Lempainen J, Vaarala O, Mäkelä M, Veijola R, Simell O, Knip M, Hermann R, Ilonen J. Interplay between PTPN22 C1858T polymorphism and cow's milk formula exposure in type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2009 Sep;33(2):155–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.04.003>
34. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet.* 1955 Jun;19(4):251–253.
35. Абрамов ДД. Исследование ассоциации полиморфизма ряда генов-кандидатов с развитием сахарного диабета 1 типа. Автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва, 2008.
36. Абрамов ДД, Трофимов ДЮ, Алексеев ЛП. Полиморфизм гена PTPN22 (1858C/T) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров. *Медицинская иммунология.* 2007; 9(2–3):190.
37. Totaro MC, Tolusso B, Napolioni V, Faustini F, Canestri S, Mannocci A, Gremese E, Bosello SL, Alivernini S, Ferraccioli G. PTPN22 1858C/T polymorphism distribution in Europe and association with rheumatoid arthritis: case-control study and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e24292. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024292>
38. Коваленко ТВ, Блинов АВ, Кураева ТЛ. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Удмуртской Республике. *Сахарный диабет.* 2006;(2):8–10.
39. Дедов ИИ, Колесникова ЛИ, Бардымова ТП, Прокофьев СА, Иванова ОН. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции. *Сахарный диабет.* 2006;(3):2–5.

Иванова Ольга Николаевна	к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: genetics2@yandex.ru
Смирнова Наталья Борисовна	к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Тишина Юлия Владимировна	н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Бардымова Татьяна Прокопьевна	д.м.н, проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ДПО Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск
Данилова Галина Ивановна	к.м.н., главный детский эндокринолог МЗ Республики Саха-Якутии, ГБУ Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины, Якутск
Коваленко Татьяна Викторовна	д.м.н., зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск
Титович Елена Витальевна	к.м.н., в.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Кураева Тамара Леонидовна	проф., д.м.н., зав. отделением диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Петеркова Валентина Александровна	член-корр. РАМН, проф., директор Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Дедов Иван Иванович	академик РАН и РАМН, директор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва