

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА C1858T ГЕНА PTPN22 С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ С ИСХОДОМ В ГИПОТИРЕОЗ В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

Ю.П. Никитин¹, О.Д. Рымар¹, В.Н. Максимов¹, Г.И. Симонова¹, С.В. Мустафина¹, Л.В. Щербакова¹, М.А. Занкина¹, Н.Н. Чернова², М.И. Воевода¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН (директор — член-корр. РАМН М.И. Воевода);

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД»

(главный врач — засл. врач РФ Н.Я. Демиденко), Новосибирск

Полиморфизм 1858 C/T (Arg620Trp) гена *PTPN22* ассоциируется с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний. **Цель исследования.** Анализ ассоциаций полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в популяции Новосибирска.

Материал и методы. Обследовано 358 человек: 108 пациентов (средний возраст — $41,67 \pm 1,22$ года) с ДТЗ, длительностью заболевания $4,04 \pm 0,53$ года; 107 больных (средний возраст — $44,11 \pm 1,18$ года) с АИТ с исходом в гипотиреоз, длительностью заболевания $5,00 \pm 0,48$ года. Группа сравнения — 143 человека ($53,0 \pm 0,5$ года) без функциональной и структурной патологии ЩЖ.

Результаты. В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз выявлена ассоциация с полиморфным маркером *C1858T* гена *PTPN22*: гомозиготный генотип ТТ встречается чаще, чем в группе здоровых: 5,6 против 0,7%; $\chi^2 = 6,94$; $p = 0,008$. Носительство *T*-аллеля достоверно чаще, чем в группе здоровых: 24,3 против 12,9%; $\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$. Носительство *T*-аллеля ассоциировано с повышенным риском развития АИТ с исходом в гипотиреоз у взрослых новосибирской популяции; ОШ = 2,16; 95% ДИ 1,36–3,44. В группе больных с АИТ у женщин носительство *T*-аллеля встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых: 24,7 против 12,1%; $\chi^2 = 7,62$; $p = 0,006$. Носительство *T*-аллеля ассоциировано с повышенным риском АИТ у женщин: ОШ = 2,39; 95% ДИ 1,27–4,89. У больных ДТЗ, как у мужчин, так и у женщин, не обнаружено различия в частоте генотипов и аллелей полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гены-кандидаты, полиморфизм *C1858T* гена *PTPN22*, популяция Новосибирска.

Association of *PTPN22* Haplotypes with Hashimotos Thyroiditis in Population of Novosibirsk

Yu. Nikitin¹, O. Ryamar¹, V. Maksimov¹, G. Simonova¹, M. Zankina¹, S. Mustafina¹, L. Sherbakova¹, N. Chernova², M. Voevoda¹

¹ SI RI (research institute) for internal medicine of the Siberian

² Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

The single nucleotide polymorphism (SNP) *C1858T* within the *PTPN22* gene was recently associated with autoimmune thyroid disease (AITD). The purpose of this study was to examine the joint association of this polymorphism with the AITD. Materials and methods: In this association study 358 subjects were genotyped for the *C1858T* polymorphism *PTPN22* gene. The study population included 215 patients with both autoimmune thyroid diseases (AITD): 108 Novosibirsk patients with Graves' disease (GD) and 107 Hashimotos thyroiditis (HT), and 143 healthy controls. Results. No differences in genotype frequencies were observed between GD and controls for the *C1858T* polymorphism *PTPN22* gene in population of Novosibirsk. The *PTPN22* 1858 T-allele frequency was strongly increased in patients with HT 24,3% versus controls 12.9%; $\chi^2 = 10.8$, ($p = 0.001$, OR = 2.16, 95% CI 1.36–3.44). The T-allele frequency was 24.7% in women with HT and 12.1% in the control group; $\chi^2 = 7.62$, $p = 0.006$. The T-allele were associated with the increased risk for HT in women (odds ratio OR = 2.39 95% CI 1.27–4.89). Conclusion: The *PTPN22* gene is a joint susceptibility locus for HT.

Key words: autoimmune thyroid disease, *PTPN22* gene polymorphisms, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease.

Введение

Для многих органоспецифических аутоиммунных заболеваний известен факт связи с генетической предрасположенностью, которая отчасти определяется полиморфизмом двух генов, обеспечивающих регуляцию функции Т-клеток: *CTLA4* и *PTPN22* [1, 22, 29]. Возможно, их особенности и определяют в какой-то мере гетерогенность аутоиммунных заболеваний. В патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) играют роль как генетические, так и средовые факторы [34]. Ген *CTLA4* рассматривается как один из наиболее вероятных генов-«кандидатов», ассоциированных с АИЗ ЩЖ [1]. Ранее нами представлены данные по анализу ассоциаций полиморфного маркера *A49G* гена *CTLA4* с болезнью Грейвса (БГ) и АИТ с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска [3]. У больных БГ гомозиготный генотип GG и аллель G встречаются достоверно чаще, чем в группе здоровых (32 против 19%, $p = 0,032$ и 56 против 45%, $p = 0,016$ соответственно). Аллель G и генотип GG ассоциированы с повышенным риском наличия БГ в новосибирской популяции: ОШ = 1,6, 95% ДИ, 1,1–2,2 и ОШ = 2,4, 95% ДИ 1,2–5,0 соответственно. Выявлены гендерные различия в частоте генотипов и аллелей *A49G* гена *CTLA4* у больных БГ. В группе больных мужчин гомозиготный генотип GG встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых: 34 против 13%; $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$, носительство аллеля G также достоверно чаще, чем в группе здоровых: 61 против 41%; $\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$. Выявленные особенности в ассоциации аллеля G и генотипа GG с повышенным риском БГ отмечены лишь у мужчин (ОШ = 2,2 и 9,1 соответственно). У женщин подобных связей не обнаружено. У больных с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз, как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с контрольной группой не выявлено достоверной разницы в частотах генотипов и аллелей полиморфизма *A49G* гена *CTLA4*.

Ген *PTPN22* расположен на коротком плече 1 хромосомы (1p13) и кодирует 2 изоформы цитоплазматических энзимов: LYP1 и LYP2. Эти белки содержат N-терминальный каталитический домен, а аминокислотная последовательность вне каталитического домена определяет их внутриклеточное положение. Белок LYP1 состоит из 808 аминокислот и имеет молекулярную массу 105 кДа, LYP2 – 692 аминокислоты, 85 кДа. LYP1 экспрессируется только в лимфатических тканях, LYP2 обнаружен в высоком содержании еще и в эмбриональной печени. Неактивные Т-лимфоциты экспрессируют обе изоформы фосфатазы, и при их активации содержание LYP1 повышается, а LYP2 – понижается. Оверэкспрессия LYP ингибирует транскрипционную активность

в Т-клетках, инициированную антителами к Т-клеточному рецептору и костимуляторной молекулой CD28 [1, 24, 25]. Внутриклеточная тирозиновая фосфатаза является мощным ингибитором активации Т-лимфоцитов [16]. В серии исследований идентифицирован полиморфизм 1858 С/Т гена *PTPN22*, приводящий к замене аргинина (Arg) на триптофан (Trp) в позиции 620. Эта замена возникает в богатом пролином участке некаталитического сегмента энзима и приводит к образованию более активной тирозиновой фосфатазы по сравнению с энзимом дикого типа. Однако механизм, с помощью которого эта замена в некаталитическом сегменте ведет к активации фосфатазы, еще не изучен. Предполагается, что такая активирующая мутация в *PTPN22* может вызывать предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям в результате неспособности делетировать аутореактивные Т-клетки или из-за снижения активности Т-супрессоров (32). Полиморфизм 1858 С/Т (Arg620Trp) гена *PTPN22* во многих популяциях ассоциируется с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний: сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [7–10, 14, 15, 17, 20, 21, 23, 26–28, 30, 33, 35, 37–39].

Цель исследования. Анализ ассоциаций полиморфизма C1858T гена *PTPN22* с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз) в популяции Новосибирска.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 215 пациентов в возрасте от 16 до 77 лет (средний возраст – 43 ± 1 год), в том числе 38 мужчин и 177 женщин. Выборка сформирована из больных с АИЗ ЩЖ, находившихся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД» и в поликлиническом отделении клиники ГУ «НИИ терапии СО РАМН». Группу больных с ДТЗ составили 108 человек, средний возраст – $41,67 \pm 1,22$ года, длительность заболевания – $4,04 \pm 0,53$ года, в том числе 28 мужчин (средний возраст – $44,21 \pm 2,21$ года, длительность заболевания – $4,21 \pm 1,13$ года) и 80 женщин (средний возраст – $40,76 \pm 1,46$ года, длительность заболевания – $3,98 \pm 0,60$ года). Диагноз ДТЗ устанавливали на основании характерных жалоб, данных анамнеза, клинических симптомов тиреотоксикоза, диффузного увеличения ЩЖ, повышения уровня тиреоидных гормонов, наряду со снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже 0,1 мМЕ/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) учитывали

увеличение объема ЩЖ, низкую экзогенность, неоднородность экоструктуры ткани ЩЖ. Имели значение сочетание ДТЗ с эндокринной офтальмопатией, повышение уровня антител к компонентам ткани ЩЖ [1, 2].

Группу больных с АИТ с исходом в гипотиреоз составили 107 человек (средний возраст — $44,11 \pm 1,18$ года, длительность заболевания — $5,00 \pm 0,48$ года), в том числе 10 мужчин (средний возраст — $47,50 \pm 3,76$ года, длительность заболевания — $3,30 \pm 1,38$ года) и 97 женщин (средний возраст — $43,76 \pm 1,24$ года, длительность заболевания — $5,18 \pm 0,51$ года). Диагноз АИТ с исходом в гипотиреоз устанавливали на основании характерных жалоб, данных анамнеза, повышения уровня ТТГ, в случае сочетания “классической” ультразвуковой картины АИТ (снижение экзогенности или изменение структуры за счет гипоехогенных очагов различной формы и размеров на фоне нормальной экзогенности) с патологическим повышением уровня к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [1, 2]. Группу сравнения составили 143 человека (62 женщины и 81 мужчины, средний возраст — $53,0 \pm 0,5$ года) без функциональной и структурной патологии ЩЖ, обследованных в рамках популяционного скрининга по проекту НАРИЕЕ. Для исключения патологии ЩЖ всем лицам в группе контроля было проведено гормональное обследование и выполнено УЗИ ЩЖ.

Выделение ДНК из образцов крови осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции [3, 5]. Генотипирование полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* выполняли по методике L. Michou и соавт. [23]. Для верификации методики генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310. Исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета НИИ терапии СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета SPSS v.11,5. Значимость различий по частотам аллелей и генотипов исследованного полиморфного маркера между группами оценивали по критерию χ^2 . Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки роли генетического маркера (аллеля или генотипа) в развитии ДТЗ и АИТ рассчитывали от-

ношение шансов (ОШ). ОШ более 1 рассматривали как фактор риска.

Результаты и их обсуждение

Результаты генотипирования по полиморфизму *C1858T* гена *PTPN22* здоровых лиц и больных АИЗ ЩЖ представлены в табл. 1.

В контрольной группе (143 человека), то есть в группе пациентов, не имеющих заболеваний ЩЖ, генотип *TT* определен у 0,7%, *T*-аллель — у 12,9%. Подобные данные получены в исследовании Н. Kahles и соавт. (2005), проведенном в Германии: в контрольной группе (239 человек) генотип *TT* определен у 0,8% и *T*-аллель — у 11,3%. Данные для сравнения получены для женщин и мужчин в нашей работе и в работе немецких авторов. В контрольной группе в русской и немецкой популяциях женщин генотип *TT* не определен ни в одном случае, *T*-аллель — у 12,1 и 9,1% соответственно. В контрольной группе мужчин в русской и немецкой популяциях генотип *TT* определен у 1,2 и 1,7% соответственно, *T*-аллель — у 13,6 и 11,6%.

В нашем исследовании у больных ДТЗ (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с контрольной группой не получено достоверной разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22*. Среди оперированных мужчин и женщин с ДТЗ 80% мужчин и 82% женщин имеют гомозиготный генотип *CC* полиморфного маркера *C1858T* гена *PTPN22* (табл. 2).

В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз гомозиготный генотип *TT* встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых: 5,6 против 0,7%; $\chi^2 = 6,94$; $p = 0,008$. Также в группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз носительство *T*-аллеля значимо чаще, чем в группе здоровых: 24,3 против 12,9%; $\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$ (табл. 1). Носительство *T*-аллеля ассоциировано с повышенным риском наличия АИТ с исходом в гипотиреоз в новосибирской популяции взрослых: ОШ = 2,16; 95% ДИ 1,36–3,44. В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз гомозиготный генотип *CC* встречается значимо реже, чем в группе здоровых: 57 против 74,8%; $p = 0,003$. Также в группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз носительство *C*-аллеля достоверно реже, чем в группе здоровых: 75,7 против 87,1%; $p = 0,001$. В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз среди женщин гомозиготный генотип определен в 5,4% случаев, в группе здоровых женщин гомозиготный генотип *TT* не определен ни в одном случае. Доля *T*-аллеля в группе женщин с гипотиреозом составила 24,7%, в группе здоровых — 12,1% (различия статистически значимы: $\chi^2 = 7,62$; $p = 0,006$). Носительство *T*-аллеля ассоциировано с повышенным риском АИТ с исходом в гипотиреоз

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров C1858T гена PTPN22 в группах больных ДТЗ и АИТ с исходом в гипотиреоз

Обследованные	Аллели и генотипы	Больные ДТЗ I		Больные АИТ с исходом в гипотиреоз II		Группа сравнения III		p		
		n _I	%	n _{II}	%	n _{III}	%	p _{I-III}	p _{II-III}	p _{I-II}
Все	TT	3	2,8	6	5,6	1	0,7	0,194	0,023	NS
	CT	35	32,4	40	37,4	35	24,5	0,167	0,046	NS
	CC	70	64,8	61	57	107	74,8	0,086	0,000	NS
	T	41	19,0	52	24,3	37	12,9	0,115	0,004	NS
	C	175	81,0	162	75,7	249	87,1	0,115	0,004	NS
Мужчины	TT	2	7,1	1	10,0	1	1,2	0,102	0,078	NS
	CT	8	28,6	2	20,0	20	24,7	0,686	0,745	NS
	CC	18	64,3	7	70,0	60	74,1	0,325	0,783	NS
	T	12	21,4	4	20,0	22	13,6	0,164	0,439	NS
	C	44	78,6	16	80,0	140	86,4	0,164	0,439	NS
Женщины	TT	1	1,3	5	5,15	0	0	0,378	0,065	NS
	CT	27	33,8	38	39,2	15	24,2	0,218	0,045	NS
	CC	52	65,0	54	55,7	47	75,8	0,167	0,008	NS
	T	29	18,1	48	24,7	15	12,1	0,165	0,005	NS
	C	131	81,9	146	75,3	109	87,9	0,165	0,005	NS

Примечание: n_I = 108 (м/ж = 28/81) – пациенты с ДТЗ; n_{II} = 103 (м/ж = 10/97) – пациенты с АИТ с исходом в гипотиреоз; n_{III} = 143 (м/ж = 81/62) – группа сравнения (без патологии ЩЖ).

Таблица 2. Генотипы полиморфных маркеров C1858T гена PTPN22 у оперированных мужчин и женщин с ДТЗ

	TT I	T/C II	CC III	p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
Мужчины и женщины, n = 16	1 (6,3%)**	2 (12,5%) ^Δ	13 (81,3%)** ^Δ	0,548	0,000	0,000
Мужчины, n = 5	1 (20%)	0	4 (80%)	—	0,094	—
Женщины, n = 11	0	2 (18,2%)**	9 (81,8%)**	—	—	0,007

в новосибирской популяции женщин: ОШ = 2,39, 95% ДИ 1,27–4,89. У мужчин с АИТ с исходом в гипотиреоз по сравнению с контролем не получено достоверной разницы в распределении генотипов и аллелей полиморфизма C1858T гена PTPN22, что может быть связано с небольшим числом мужчин с гипотиреозом.

Представленные данные литературы по изучению связи полиморфизма 1858 С/Т гена PTPN22 с развитием АИЗ ЩЖ различаются в разных популяциях. В исследовании М. Ichimura и соавт. (2008) при обследовании 414 больных с БГ и 231 человека контрольной группы, не имеющих заболеваний ЩЖ, не получено достоверной разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма C1858T гена

PTPN22 [18]. В некоторых проведенных исследованиях подтверждена связь этого полиморфизма с предрасположенностью к БГ. В работе М. Velaga и соавт. (2004), проведенной в Великобритании при обследовании 549 пациентов с БГ и 429 человек в контрольной группе, говорится, что Т-аллель был определен в 13,8% (151 из 1098 аллелей) случаев у пациентов с БГ и в 7,8% – в контрольной группе (67 из 858 аллелей) (ОШ = 1,88; 5–95% ДИ 1,39–2,55) [36]. А. Skorka и соавт. (2004) обследовали в Польше 290 пациентов с БГ и 310 человек в контрольной группе. Получена достоверная связь между БГ и наличием Т-аллеля (ОШ = 1,7; p < 0,008). Кроме того, была установлена связь между генотипом и возрастом начала болезни. Медиана возраста начала заболева-

ния при наличие генотипа *TT* меньше, чем при наличие генотипа *CC* гена *PTPN22* (20,8 года и 42 года; $p < 0,003$), генотип *CT* ассоциировался с промежуточным показателем (35 лет) [31]. Y.H. Lee и соавт. (2007) по результатам мета-анализа установили, что 1858 *T*-аллель гена *PTPN22* – маркер предрасположенности к БГ, ревматоидному артриту, системной красной волчанке, сахарному диабету 1-го типа [22].

По данным исследования, проведенного Van Y. и соавт. (2005) в японской популяции, не выявлено 1858 *T*-аллеля в группе больных АИЗ ЩЖ, как и в группе контроля [6]. В работе H. Kahles и соавт. (2005) при обследовании 94 человек с тиреоидитом Хашимото и 239 человек контрольной группы, проживающих в Германии, не подтверждено связи полиморфизма 1858 *C/T* гена *PTPN22* и тиреоидита Хашимото [19]. Но в представленной работе в группу пациентов с тиреоидитом Хашимото были включены пациенты как с повышенным уровнем ТТГ (с гипотиреозом), так и с нормальными значениями ТТГ. В некоторых исследованиях ассоциация полиморфизма 1858 *C/T* гена *PTPN22* выявлена для тиреоидита Хашимото. Так, в исследовании L.A. Criswell и соавт. (2005) ассоциация полиморфизма 1858 *C/T* гена *PTPN22* подтвердилась для тиреоидита Хашимото: было обследовано 194 человека, *T*-аллель был определен у 14,2%; ОШ = 1,77 (5–95% ДИ 1,31–2,40) [12]. G. Dultz и соавт. (2009) обследовали 310 человек, проживающих в Германии. Из них 70 пациентов были с сахарным диабетом 1-го типа и АИЗ ЩЖ (АИЗ ЩЖ + СД 1-го типа), 70 – только с АИЗ ЩЖ, 70 – только с СД 1-го типа и 100 человек, включенные в контрольную группу. По результатам обследования *T*-аллель был определен у 23,6% пациентов с АИЗ ЩЖ + СД 1-го типа и у 8,0% в контрольной группе ($p < 0,001$), у пациентов только с АИЗ ЩЖ – 8,6% ($p = 0,006$), только с СД 1-го типа – 10,7% ($p = 0,028$). Наибольшее носительство *T*-аллеля также было определено в группе больных АИЗ ЩЖ + СД 1-го типа против группы контроля (41,4 против 14,0%; ОШ = 4,35; 95% ДИ 2,08–9,09), у пациентов только с АИЗ ЩЖ (17,1%; ОШ = 3,42; 95% ДИ 1,56–7,48), только с СД 1 типа (21,4%; ОШ = 2,59; 95% ДИ; ОШ = 1,23–5,45). У пациентов с тиреоидитом Хашимото + СД 1-го типа также наиболее часто определялось носительство *T*-аллеля (50 против 14%; ОШ = 6,14; 95% ДИ 2,62–14,38; $p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что ген *PTPN22* – локус, ассоциированный с АИЗ ЩЖ (особенно с тиреоидитом Хашимото) и СД 1-го типа [13].

Выводы

В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз выявлена ассоциация с полиморфным маркером *C1858T*

гена *PTPN22*: гомозиготный генотип *TT* встречается чаще, чем в группе здоровых: 5,6 против 0,7%; $\chi^2 = 6,94$; $p = 0,008$. Также в группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз носительство *T*-аллеля достоверно чаще, чем в группе здоровых: 24,3 против 12,9%; $\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$. Носительство *T*-аллеля ассоциировано с повышенным риском развития АИТ с исходом в гипотиреоз у взрослых новосибирской популяции: ОШ = 2,16; 95% ДИ 1,36–3,44.

В группе больных АИТ с исходом в гипотиреоз женщин носительство *T*-аллеля достоверно чаще, чем в группе здоровых: 24,7 против 12,1%; $\chi^2 = 7,62$; $p = 0,006$. Носительство *T*-аллеля у женщин в новосибирской популяции ассоциировано с повышенным риском АИТ с исходом в гипотиреоз: ОШ = 2,39; 95% ДИ 1,27–4,89.

У больных ДТЗ, как у мужчин, так и у женщин, не выявлено разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* по сравнению с контрольной группой.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. М.: Медицина, 2007. 816 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник / М.: Медицина, 2000. 632 с.
3. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование // М.: Мир, 1984. 357 с.
4. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Максимов В.Н., Симонова Г.И. и др. Полиморфизм *A49G* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска // Клини. и Экспер. тиреоидол. 2008. № 4. С. 41–45.
5. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома: Пер. с англ. / Под ред. К. Дейвиса. М.: Мир. 1990. С. 58–94.
6. Van Y., Tozaki T., Taniyama M. et al. The codon 620 single nucleotide polymorphism of the protein tyrosine phosphatase-22 gene does not contribute to autoimmune thyroid disease susceptibility in the Japanese // Thyroid. 2005. V. 15(10). P. 1115–1118.
7. Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A. et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (*PTPN22*) is associated with rheumatoid arthritis // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 75. P. 330–337.
8. Bottini N., Musumeci L., Alonso A. et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes // Nat. Genet. 2004. V. 36. P. 337–338.
9. Bottini N., Vang T., Cucca F. et al. Role of *PTPN22* in type 1 diabetes and other autoimmune diseases // Semin. Immunol. 2006. V. 18(4). P. 207–213.
10. Carlton V.E., Hu X., Chokkalingam A.P. et al. *PTPN22* Genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis // Am. J. Hum. Genet. 2005. (1999) 77. P. 567–581.

11. Cohen S., Dadi H., Shaoul E. et al. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase // *Lyp. Blood*. 1999. V. 93. P. 2013–2024.
12. Criswell L.A., Pfeiffer K.A., Lum R.F. et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the *PTPN22* R620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. P. 561–571.
13. Dultz G., Matheis N., Dittmar M. et al. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 *C1858T* polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes // *Thyroid*. 2009. V. 19(2). P. 143–148.
14. Fedetz M., Matesanz F., Caro-Maldonado A. et al. The 1858T *PTPN22* gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population // *Tissue Antigens*. 2006. V. 67(5). P. 430–433.
15. Gomez L.M., Anaya J.M., Gonzalez C.I. et al. *PTPN22* C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases // *Genes. Immun.* 2005. V. 6. P. 628–631.
16. Hasegawa K., Martin F., Huang G., Tumas D. et al. PEST domain-enriched tyrosine phosphatase (PEP) regulation of effector/memory T cells // *Science*. 2004. V. 303. P. 685–689.
17. Hinks A., Barton A., John S. et al. Association between the *PTPN22* gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that *PTPN22* is an autoimmunity gene // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 1694–1699.
18. Ichimura M., Kaku H., Fukutani T. et al. Associations of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (*PTPN22*) gene polymorphisms with susceptibility to Graves' disease in a Japanese population // *Thyroid*. 2008. V. 18(6). P. 625–630.
19. Kahles H., Ramos-Lopez E., Lange B. 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. V. 153. P. 895–899.
20. Kyogoku C., Langefeld C.D., Ortmann W.A. et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase *PTPN22* with human SLE // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 75. P. 504–507.
21. Ladner M.B., Bottini N., Valdes A.M. et al. Association of the single nucleotide polymorphism C1858T of the *PTPN22* gene with type 1 diabetes // *Hum. Immunol.* 2005. V. 66. P. 60–64.
22. Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J. et al. The *PTPN22* C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases – a meta-analysis // *Rheumatol.* 2007. V. 46(1). P. 49–56.
23. Michou L., Lasbleiz S., Rat A.C., Migliorini P. et al. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families. Linkage proof for *PTPN22*, a rheumatoid arthritis susceptibility gene and a human autoimmunity gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. Am.* 2007. V. 104 (5). P. 1649–1654.
24. Mustelin T., Feng G.S., Bottini N. et al. Protein tyrosine phosphatases // *Front Biosci.* 2002. V. 1 (7). P. 85–142.
25. Mustelin T., Alonso A., Bottini N. et al. Protein tyrosine phosphatases in T cell physiology // *Mol. Immunol.* 2004. V. 41. P. 687–700.
26. Orozco G., Sanchez E., Gonzalez-Gay M.A. et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of *PTPN22*, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 219–224.
27. Santiago J.L., Martinez A., de la Calle H. et al. Susceptibility to type 1 diabetes conferred by the *PTPN22* C1858T polymorphism in the Spanish population // *BMC Med. Genet.* 2007. V. 8. P. 54.
28. Seldin M.F., Shigeta R., Laiho K. et al. Finnish case-control and family studies support *PTPN22* R620W polymorphism as a risk factor in rheumatoid arthritis, but suggest only minimal or no effect in juvenile idiopathic arthritis // *Genes. Immun.* 2005. V. 6. P. 720–722.
29. Siminovitch K.A. *PTPN22* and autoimmune disease // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 1248–1249.
30. Simkins H.M., Merriman M.E., Highton J. et al. Association of the *PTPN22* locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 2222–2225.
31. Skorka A., Bednarczyk T., Bar-Andziak E. et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (*PTPN22*/LYP) variant and Graves' disease in a Polish population: association and gene dose-dependent correlation with age of onset // *Clin. Endocrinol.* 2005. V. 62. P. 679–682.
32. Smyth D., Cooper J.D., Collins J.E. et al. 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. V. 53. P. 3020–3023.
33. Steer S., Lad B., Grumley J.A. et al. Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: evidence for an early onset/disease severity effect // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 358–360.
34. Strieder T.G., Prummel M.F., Tijssen J.G. et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease // *Clin. Endocrinol.* 2003. V. 59. P. 396–401.
35. Van Oene M., Wintle R.F., Liu X. et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 1993–1998.
36. Velaga M.R., Wilson V., Jennings C.E. et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (*LYP*) gene is a major determinant of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 5862–5865.
37. Viken M.K., Amundsen S.S., Kvien T.K. et al. Association analysis of the 1858C > T polymorphism in the *PTPN22* gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases // *Gen. Immun.* V. 6. P. 271–273.
38. Wesoly J., van der Helm-van Mil A.H., Toes R.E. et al. Association of the *PTPN22* C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 2948–2950.
39. Zhermakova A., Eerligh P., Wijnga C. et al. Differential association of the *PTPN22* coding variant with autoimmune diseases in a Dutch population // *Gen. Immun.* 2005. V. 6. P. 459–461.