

## Оригинальные исследования

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092

Бурденный А.М.<sup>1,2</sup>, Кураева Т.Л.<sup>3</sup>, Носиков В.В.<sup>2</sup>

### Роль полиморфных маркеров гена *PTPN2* в патогенезе сахарного диабета типа 1

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4;

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России, 117292, Москва, Россия, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

**Предпосылки и цели:** сахарный диабет типа 1 (СД1) представляет собой многофакторное заболевание, имеющее широкое распространение, тяжелые последствия и приводящее к ранней инвалидизации и высокой смертности. При СД1 в поджелудочной железе происходит разрушение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, что приводит к полной зависимости больных от введения экзогенного инсулина. Данный тип диабета является наследственным аутоиммунным заболеванием. Важным фактором в патогенезе СД1 является генетическая предрасположенность, характеризующаяся наличием функциональных однонуклеотидных замен (SNP) в ряде генов. Предполагают, что развитие СД1 опосредуется многими факторами, одним из которых, по всей видимости, являются факторы, кодируемые генами семейства фосфатаз NT1, которые представляют собой тирозиновые фосфатазы Т-лимфоцитов. С целью изучения ассоциации с СД1 нескольких полиморфных маркеров гена *PTPN2*, кодирующего тирозиновую фосфатазу типа 2, проанализировано распределение частот аллелей и генотипов этих маркеров в группе больных СД1 и здоровых индивидов из русской популяции.

**Методика.** Определение генотипов проводили с помощью метода амплификации в реальном времени на выборке из 366 человек с наличием СД1 различной манифестации с общей медианой  $14 \pm 5$  лет, русского происхождения и в группе контроля из 526 образцов от здоровых индивидов. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал ( $CI_{95\%}$ ), при значении  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Не обнаружено статистически значимой ассоциации полиморфных маркеров rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2* с СД1, в то время как сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов указывает на ассоциацию полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с этим заболеванием в русской популяции ( $p=0,0088$ ).

**Заключение.** Полученные нами данные об ассоциации полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения и патогенеза, что может помочь понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1.

**Ключевые слова:** СД1; ассоциация; полиморфные маркеры rs2847281, rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2*; функционально значимый полиморфизм rs2847281

**Для цитирования:** Бурденный А.М., Кураева Т.Л., Носиков В.В. Роль полиморфных маркеров гена *PTPN2* в патогенезе сахарного диабета типа 1. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 4–10. DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, написание текста – Носиков В.В., Бурденный А.М.; сбор и обработка материала – Кураева Т.Л., Бурденный А.М.; статистическая обработка – Бурденный А.М.; редактирование – Бурденный А.М., Носиков В.В. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Бурденный Алексей Михайлович, burdennyuy@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.03.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Burdenny A.M.<sup>1,2</sup>, Kuraeva T.L.<sup>3</sup>, Nosikov V.V.<sup>2</sup>

## The pathogenic role of *PTPN2* gene polymorphisms in diabetes mellitus type 1

<sup>1</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltijskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation;<sup>2</sup>Emanuel Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin Str., Moscow, 119334, Russian Federation;<sup>3</sup>NMRC for Endocrinology of Russian Health Ministry, 11 Dmitry Ulianov Str., Moscow, 117292, Russian Federation

**Background and aims:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a multifactorial disease characterized by widespread, severe consequences and leads to early disability and high mortality. This type of diabetes is also characterized by  $\beta$ -cells of Langerhans islets destroying in the pancreas, what leads to a complete dependence of patients on the administration of exogenous insulin. T1DM is an inherited autoimmune disease. An important factor in the pathogenesis of T1DM is a genetic predisposition characterized by the presence of functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the several genes. It was supposed that the development of the inflammatory reaction may be caused by range of factors encoding by genes of NT1 family. These factors are the tyrosine phosphatases of T-lymphocytes. T1DM development can be explained by the presence of functional polymorphic markers of *PTPN2* gene. To study the association with diabetes mellitus type 1 we performed analysis of the distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers of *PTPN2* gene, encoding the tyrosine phosphatase of T-lymphocytes type 2. The study included groups of T1DM patients and unrelated controls of Russian origin.

**Methods.** Genotyping was performed using methods of RFLP and real-time amplification using set of samples from 366 T1DM Russian origin patients with different manifestation time from 14±5 years overall median and 526 healthy peoples in control group. When comparing the frequencies of genotypes, the Pearson criterion was used. A comprehensive assessment of the relationships between the studied genotypes and the risk of disease was carried out using logistic regression, determining the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI<sub>95%</sub>), with a value of  $p \leq 0.05$ .

**Results.** No statistically significant association of polymorphic markers rs2542151, rs3737361 and rs2542156 of the *PTPN2* gene with T1DM was found, while a comparative analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes indicates an association of polymorphic marker rs2847281 of the *PTPN2* gene with this disease in the Russian population ( $p=0.0088$ ).

**Conclusion.** Our data on the association of polymorphic marker rs2847281 of the *PTPN2* gene with the risk of developing T1DM complement information on the mechanisms of its occurrence and pathogenesis, which may help to understand the basics of the pathophysiology of T1DM and identify groups of people at high risk of developing T1DM.

**Keywords:** diabetes mellitus of type 1; association; polymorphic markers rs2847281, rs2542151, rs3737361 and rs2542156 of *PTPN2* gene; functional polymorphism rs2847281 of *PTPN2* gene

**For citation:** Burdenny A.M., Kuraeva T.L., Nosikov V.V. The pathogenic role of *PTPN2* gene polymorphisms in diabetes mellitus type 1. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 4–10. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

**Author's contribution:** study concept and design, writing the text – Nosikov V.V., Burdenny A.M.; collection and treatment of materials – Kuraeva T.L., Burdenny A.M.; statistical processing – Burdenny A.M.; editing the text – Burdenny A.M., Nosikov V.V. Approval of the final version of the article – all co-authors.

**For correspondence:** *Burdenny Alexey Mihailovitch*, PhD. I.s.s. of Pathogenomics and Transcriptomics lab. of Institute of General Pathology and Pathophysiology; m.s.s. of chemical physics of bioanalytical processes lab. of Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, e-mail: burdenny@gmail.com

**Information about the authors:**Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>Kuraeva T.L., <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 05.03.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

**Принятые сокращения:**

СД1 – сахарный диабет типа 1,

ПЦР – полимеразная цепная реакция,

*PTPN2* – ген, кодирующий тирозинфосфатазу Т-лимфоцитов типа 2.

## Введение

Сахарный диабет типа 1 (СД1) – одно из наиболее тяжелых наследственных заболеваний человека, для которого характерно раннее развитие серьезных осложнений. Нарушение метаболизма глюкозы при СД1 возникает из-за аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, после чего она теряет способность вырабатывать инсулин. В русской популяции этой формой диабета страдает около 0,4% индивидов, и средняя продолжительность жизни у заболевших СД1 в детском возрасте на 20 лет меньше, чем в общей популяции.

Многочисленные исследования позволили определить факторы, приводящие к данной патологии. Известно, что СД1 развивается при взаимодействии нескольких генетических факторов и факторов внешней среды. В настоящее время СД1 относят к полигенным заболеваниям. Полигенная природа СД1 доказана работами по картированию локусов предрасположенности к заболеванию с использованием анализа сцепления в семьях с больными сибсами. Удалось обнаружить более 20 локусов предрасположенности к СД1, но до настоящего времени в русской популяции надежно идентифицированы несколько хромосомных областей, содержащие гены, ассоциированные с СД1.

Главные из них – это локус МНС (главный комплекс гистосовместимости), а также локусы, содержащие ген инсулина (*INS*), ген *PTPN22*, кодирующий тирозиновую фосфатазу лимфоидных клеток (*LYP*), ген *CTLA4*, кодирующий поверхностный рецептор Т-клеток, ген *SH2B3* кодирующий адаптерный белок LNK и ген *ERBB3* [1-4].

Проведенные за последние годы полногеномные поиски с использованием микрочипов высокой плотности позволили обнаружить ассоциацию с СД1 ряда новых локусов. Однако эти данные относятся, главным образом, к больным СД1 из Европы [5-8]. Необходимость проведения аналогичных исследований в русской популяции не вызывает сомнений, так как известно, что вклад различных генов в формирование предрасположенности к СД1 существенно различается в разных популяциях. Для вычисления генетического риска необходима информация о распределении частот аллелей и генотипов определенных генов именно в той популяции, к которой принадлежит индивид.

В 2007 г. проведены широкомасштабные исследования генетической предрасположенности к СД1 [5, 6]. В этих работах не только подтвердили ранее найденную ассоциацию полиморфного маркера С1858Т гена *PTPN22* с СД1, но и обнаружили ассоциацию полиморфного маркера rs2542151 гена *PTPN2*, кодирующего тирозиновую фосфатазу Т-лимфоцитов типа 2, а также полиморфных маркеров в ряде других геномных локусов, что подтверждено в более поздних публикациях [9, 10].

Существует большое семейство трансмембранных рецепторов эпидермальных факторов роста, обладающих тирозинкиназной активностью. Тирозиновая фосфатаза *PTPN2* (также известна как TC-PTP или PTP-S2) является членом первого подсемейства (NT1) фосфатаз, чьи функции противоположны функциям тирозиновых киназ [11]. Ген *PTPN2* экспрессируется в большинстве типов тканей и его экспрессия зависит от фазы клеточного цикла и регулируется цитокинами [12]. *PTPN2* имеет две изоформы: главная изоформа TC45, содержащая домен сигнала ядерной локализации и способная перемещаться между цитоплазмой и ядром; и менее распространенная изоформа TC48, находящаяся в эндоплазматическом ретикулуме [12]. К настоящему времени идентифицировано множество субстратов для TC45, включая Янус-киназы (Jak), факторы активации транскрипции (STAT), p42/44 протеинкиназы, активируемые митогенами (MAPK), внеклеточные сигнальные киназы (ERK), рецепторы эпидермальных факторов роста (EGFR) и  $\beta$ -субъединица рецептора инсулина [12-14]. Часть этих сигнальных путей вовлечена как в регуляцию иммунного ответа, так и в развитие  $\beta$ -клеток.

Ген *PTPN2* расположен на хромосоме 18p11.21 [15] и содержит 10 экзонов [16]. Ассоциацию полиморфного маркера rs2542151, удаленного на 5,5 т.п.н. от гена *PTPN2*, с СД1 впервые обнаружили в исследовании фонда Wellcome Trust в 2007 г. [5]. То есть, в популяции Великобритании в этом гене известен лишь один маркер, ассоциированный с заболеванием с высокой достоверностью. Однако, этот маркер находится за пределами гена и его функциональная значимость сомнительна.

В представленной работе с использованием подхода «случай – контроль» изучена ассоциация пяти полиморфных маркеров гена *PTPN2* с СД1 у русских больных.

## Методика

Настоящее исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ президента РФ от 24.12.93 № 2288). В работе использованы образцы крови жителей г. Москвы и Московской области.

Исследование включало материал, разделенный на две, выравненные по полу и возрасту, группы индивидов. Группа больных состояла из 366 человек с наличием СД1 различной манифестации с общей медианой  $14 \pm 5$  лет, русского происхождения. В группе контроля собрано 526 образцов от здоровых индивидов, предоставленных сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании паспортных данных), не являющихся родственниками.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров гена *PTPN2* использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфных маркеров гена *PTPN2* проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов (табл. 1). Обозначения полиморфных маркеров даны в соответствии с базой данных dbSNP [Build 153, Released: July 9, 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>].

В зондах использовали флуоресцентные красители FAM (карбоксихлорофлуоресцеин) и HEX(VIC) (гексахлорофлуоресцеин), а в качестве гасителя флуоресценции BHQ-1. Праймеры и зонды взяты из: [BLAST с проверкой в программной среде DNASTAR LaserGene].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди–Вайнберга для аутосомных признаков. Вся статистическая обработка результатов проводилась с помощью калькулятора для расчёта статистики, написанного в программе Excel, в соответствии с формулами, предлагаемыми для расчета статистики согласно выбранному критерию. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, опреде-

ляя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал ( $CI_{95\%}$ ), при значении  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

В нашей работе было исследовано четыре полиморфных маркера гена *PTPN2*: rs2542151 (первая обнаруженная ассоциация в локусе *PTPN2*), rs3737361, rs2847281 (характеризуют блок неравновесия по сцеплению в области гена *PTPN2*) и rs2542156 (расположен в предполагаемом участке связывания миРНК hsa-miR-34a) с риском развития СД1 (рис. 1).

Результаты распределения частот аллелей и генотипов этих полиморфных маркеров в контрольной группе и группе больных представлены в табл. 2.

Для полиморфных маркеров rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2* статистически значимых ассоциаций с риском развития СД1 выявлено не было.

### Обсуждение

Следует отметить, что полиморфный маркер rs2542156, который расположен в предполагаемом сайте связывания миРНК hsa-miR-34a, вообще не полиморфен в русской популяции, хотя предполагалось, что именно он является этиологическим вариантом в гене *PTPN2*.

Полиморфный маркер rs2542151 также не показал ассоциации с СД1, в отличие от популяции Великобритании, что может свидетельствовать либо о недостаточном размере выборки либо, что более вероятно, о слабой си-

Таблица 1/Table 1

#### Праймеры и зонды

#### Primers and probes

Полиморфные маркеры/ Polymorphic markers	Праймеры и зонды/Primers and probes	Отжиг/annealing, °C
rs2847281	PTPN2-FJ, CTGACTGGGATTCATTGTG PTPN2-RJ, GCCTTGCATATTGCTTTC PTPN2-FAM, FAM- aaactcAccAgaTcaGgag -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- aaactcAccGgaTcaGgag -BHQ-2	52
rs2542156	PTPN2-FJ, GCTCTCCCCGGATCGTGCG PTPN2-RJ, GTACAGCGGCTGCCAGCGAC PTPN2-FAM, FAM- cgagcTggcgcgagcaga -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- cgagcCggcgcgagcaga -BHQ-2	61
rs2542151*	PTPN2-FJ, ATGAACACCATTGAGCGAAGTCCCTAT PTPN2-RJ, TAGGAGCTCGGGGCTGTGTTC PTPN2-FAM, FAM- ggttcgggcGcttctgagac -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- ggttcgggcTcttctgagac -BHQ-2	59
rs3737361	PTPN2-FJ, GTAGTGACGGTATCAAGAGCAGCATCC PTPN2-RJ, GTCTGTGTTAGTTAGGATTTTGGTTGTAA PTPN2-FAM, FAM- tagagagacaaacTtgggtaggaac -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- tagagagacaaacCtgggtaggaac -BHQ-2	55

**Примечание.** \*Полиморфный маркер не принадлежит гену *PTPN2* и находится почти в 6000 п.н. позади гена (ген обратный).

**Note.** \*The polymorphic marker does not belong to the *PTPN2* gene and is located almost 6000 bp behind the gene (the gene is reversed).

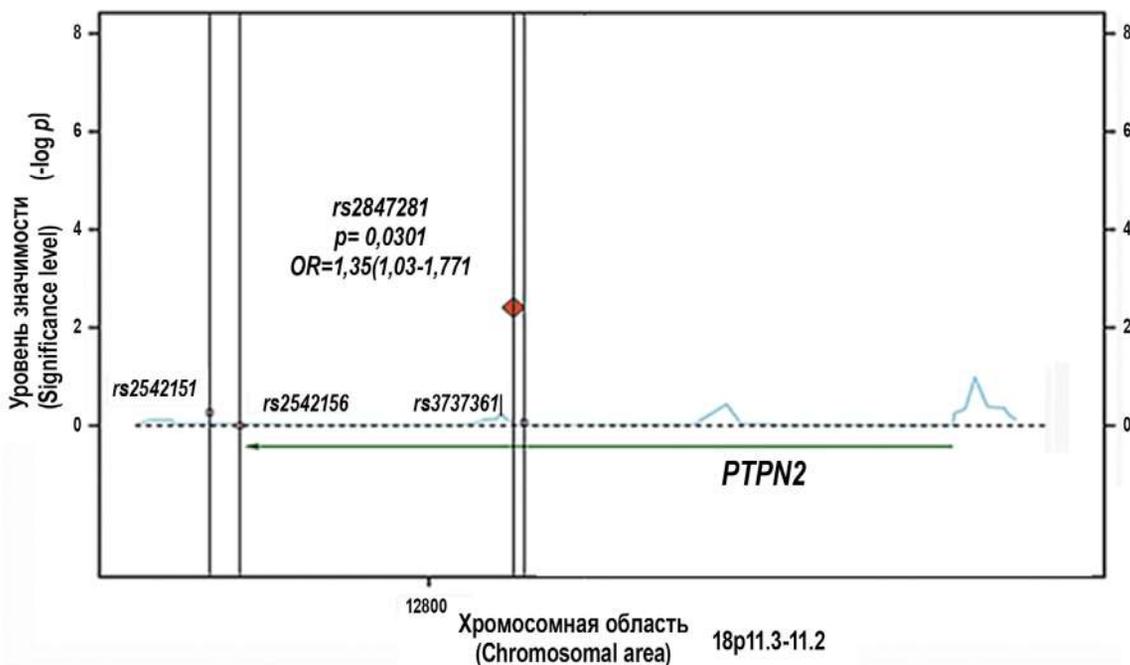


Рис. 1. Схема расположения изученных полиморфных маркеров в хромосомной области 18p11.3-11.2.

Fig. 1. Scheme of the location of the studied polymorphic markers in the chromosomal region 18p11.3-11.2.

ле ассоциации этого полиморфного маркера с СД1 в русской популяции [5].

В то же время нами выявлено статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа СС полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* в группе больных СД1 по сравнению с контрольной группой. Полиморфный маркер rs2847281 расположен в интроне 5 гена *PTPN2* и находится в частичном неравновесии по сцеплению с rs478582, который в одном из исследований показал более сильную ассоциацию, чем rs2542151 [5]. Стоит также отметить, что полиморфный маркер rs2847281 гена *PTPN2*, по данным зарубежной литературы, помимо ассоциации с СД1 связан с изменением уровня С-реактивного белка в организме человека и болезнью Крона [17].

Независимое подтверждение ассоциации указывает на то, что этиологический вариант может находиться именно в этом блоке неравновесия по сцеплению и требуется дальнейшее изучение данного, по-видимому, важного гена для понимания механизмов аутоиммунных заболеваний.

При изучении влияния *PTPN2* на функционирование  $\beta$ -клеток было обнаружено, что синтез *PTPN2* регулируется цитокинами IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , а ингибирование гена *PTPN2* приводит к усилению активации STAT1 и апоптозу  $\beta$ -клеток, вызванному цитокинами [18]. Эти наблюдения позволяют предположить, что *PTPN2* может действовать и на уровне иммунной системы, и на уровне

$\beta$ -клеток, усиливая их апоптоз в условиях воспалительной реакции. Возможно, этиологический вариант следует искать не только в экзонах и фланкирующих областях, но и в интронах гена *PTPN2*.

В исследовании [19] было обнаружено, что CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, взятые от здоровых доноров и несущие предрасполагающий аллель полиморфного маркера rs1893217 гена *PTPN2*, замедленно реагируют на интерлейкин 2. Это выражается в уменьшении эффективности фосфорилирования STAT5 и снижении экспрессии *FOXP3* в ответ на интерлейкин 2. У больных СД1 наблюдался тот же эффект, но он не зависел от генотипа *PTPN2* по данному полиморфному маркеру, что может объясняться вкладом других предрасполагающих локусов.

### Заключение

Современные способы исследования генома GWAS (Genome-wide association study) позволили выявить множество новых генов, которые могут быть ассоциированы с СД типа 1, в том числе и *PTPN2*. Полученные нами данные об ассоциации полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения и патогенеза. Раскрытие этих механизмов поможет понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1, для проведения профилактических мероприятий. Разработка и внедрение в практику методов

**Распределение частот исследованных полиморфных маркеров гена PTPN2**  
**Distribution of frequencies of the studied polymorphic markers of the PTPN2 gene**

rs2847281						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		$\chi^2$	p	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI <sub>95%</sub>
Аллель/allele A	0,563	0,635	4,70	<b>0,0301</b>	0,74	0,56-0,97
Аллель/allele G	0,437	0,365			1,35	1,03-1,77
AA	0,328	0,405	9,48	<b>0,0088</b>	0,74	0,61-0,90
AG	0,470	0,460			0,88	0,72-1,07
GG	0,202	0,135			1,35	1,11-1,64
rs2542156						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		$\chi^2$	p	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI <sub>95%</sub>
Аллель/allele T	0,888	0,911	1,25	0,2641	0,78	0,50-1,21
Аллель/allele C	0,112	0,090			1,29	0,83-2,00
TT	0,795	0,827	4,16	0,1249	0,78	0,57-1,06
TC	0,186	0,167			1,01	0,83-1,22
CC	0,019	0,006			1,29	0,94-1,76
rs3737361						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		$\chi^2$	p	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI <sub>95%</sub>
Аллель/allele T	0,671	0,684	0,15	0,6991	0,95	0,71-1,26
Аллель/allele C	0,327	0,316			1,06	0,80-1,41
TT	0,478	0,471	2,71	0,2578	0,95	0,77-1,16
TC	0,386	0,426			0,86	0,70-1,04
CC	0,134	0,103			1,06	0,86-1,29
rs2542151						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		$\chi^2$	p	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI <sub>95%</sub>
Аллель/allele T	0,604	0,601	0,01	0,93	1,01	0,77-1,33
Аллель/allele G	0,396	0,399			0,98	0,75-1,30
TT	0,366	0,369	0,17	0,92	1,01	0,84-1,23
TG	0,475	0,464			1,04	0,86-1,28
GG	0,158	0,167			0,98	0,81-1,20

анализа полиморфных вариантов генов, используемых для диагностики СД типа 1, позволит выявить возможность развития этой болезни и/или его прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у людей, находящихся в группе риска.

**Литература**  
**(п.п. 1; 2; 5-19 см. References)**

3. Лаврикова Е.Ю., Никитин А.Г., Серегин Ю.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Кураева Т.Л. и др. Ассоциация полиморфного маркера С1858Т гена PTPN22 с сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2009; 43(6): 1040-3.

4. Никитин А.Г., Лаврикова Е.Ю., Серегин Ю.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Кураева Т.Л. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов SH2B3 и ERBB3 с сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2010; 44(2): 257-62.

**References**

1. Chistiakov D.A., Savost' anov K.V., Nosikov V.V. CTLA4 gene polymorphisms are associated with, and linked to, insulin-dependent diabetes mellitus in a Russian population. *BMC Genet*. 2001; 2: 6. (Epub 2001) <https://doi.org/10.1186/1471-2156-2-6>

2. Gavrilov D.K., Kuraeva T.L., Dedov I.I., Sergeev A.S., Nosikov V.V. Frequency analysis of HLA-DQA1 and HLA-DQB1 gene alleles and susceptibility to type 1 diabetes mellitus in Russian patients. *Acta Diabetol*. 1994; 31: 82-6.

3. Lavrikova E.Y., Nikitin A.G., Seregin Y.A., Zilberman L.I., Tsitlidze N.M., Kuraeva T.L., et al. Association of the PTPN22 polymorphism C1858T with type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2009; 43(6): 1040-3. (In Russian)

4. Nikitin A.G., Lavrikova E.Y., Seregin Y.A., Zilberman L.I., Tsitlidze N.M., Kurayeva T.L., et al. Association of the polymorphisms of the ERBB3 and SH2B3 genes with type 1 diabetes. *Molekulyarnaya biologiya*. 2010; 44(2): 257-62. (In Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

5. Todd J.A., Walker N.M., Cooper J.D., Smyth D.J., Downes K., Plagnol V., et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2007; 39: 857–64. <https://doi.org/10.1038/ng2068>
6. Espino-Paisan L., de la Calle H., Fernández-Arquero M., Figueredo M.A., de la Concha E.G., Urcelay E., et al. A polymorphism in *PTPN2* gene is associated with an earlier onset of type 1 diabetes. *Immunogenetics.* 2011; 63(4): 255–8. <https://doi.org/10.1007/s00251-010-0500-x> PMID: 21246196
7. Gootjes C., Zwaginga J.J., Roep B.O., Nikolic T. Functional impact of risk gene variants on the autoimmune responses in type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2022; 13: 886736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886736>
8. Aminkeng F., Van Autreve J.E., Weets I., Quartier E., Van Schravendijk C., Gorus F.K., et al. Belgian Diabetes Registry. *IFIH1* gene polymorphisms in type 1 diabetes: genetic association analysis and genotype-phenotype correlation in the Belgian population. *Hum Immunol.* 2009; 70(9): 706–10. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.06.013>
9. Michalek D.A., Tern C., Zhou W., Robertson C.C., Farber E., Campolieto P., et al. A multi-ancestry genome-wide association study in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2024; 33(11): 958–68. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae024>
10. Timasheva Y.R., Balkhiyarova Z.R., Nasibullin T.R., Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Mustafina O.E., et al. Multilocus associations of inflammatory genes with the risk of type 1 diabetes. *Gene.* 2019; 707: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.085>
11. Andersen J.N., Mortensen O.H., Peters G.H., Drake P.G., Iversen L.F., Olsen O.H. Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21(21): 7117–36. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.21.7117-7136.2001>
12. Kim M., Morales L.D., Jang I.S., Cho Y.Y., Kim D.J. Protein tyrosine phosphatases as potential regulators of STAT3 signaling. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2708. <https://doi.org/10.3390/ijms19092708>
13. Galic S., Klingler-Hoffmann M., Fodero-Tavoletti M.T., Puryer M.A., Meng T.C., Tonks N.K., et al. Regulation of insulin receptor signaling by the protein tyrosine phosphatase TCPTP. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23(6): 2096–108. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.6.2096-2108.2003>
14. Tiganis T. PTP1B and TCPTP-nonredundant phosphatases in insulin signaling and glucose homeostasis. *FEBS J.* 2013; 280(2): 445–58. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08563.x>
15. Smyth D.J., Plagnol V., Walker N.M., Cooper J.D., Downes K., Yang J.H., et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2767–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>
16. Song J., Lan J., Tang J., Luo N. *PTPN2* in the immunity and tumor immunotherapy: a concise review. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 2; 23(17): 10025. <https://doi.org/10.3390/ijms231710025>
17. Keindl M., Fedotkina O., du Plessis E., Jain R., Bergum B., Mygind Jensen T., et al. Increased plasma soluble interleukin-2 receptor alpha levels in patients with long-term type 1 diabetes with vascular complications associated with IL2RA and *PTPN2* gene polymorphisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 575469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.575469>
18. Sharp R.C., Abdulrahim M., Naser E.S., Naser S.A. Genetic variations of *PTPN2* and *PTPN22*: role in the pathogenesis of Type 1 diabetes and Crohn's disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5: 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00095>
19. Cerosaletti K., Buckner J.H. Protein tyrosine phosphatases and type 1 diabetes: genetic and functional implications of *PTPN2* and *PTPN22*. *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9: 188–200. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.188> PMID: 23804260

**Сведения об авторах:**

**Бурденный Алексей Михайлович**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; мл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

**Кураева Тамара Леонидовна**, доктор мед. наук, проф., руководитель отд-ния сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

**Носиков Валерий Вячеславович**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН.