

Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

Репина Е.А.

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

В обзоре обобщены современные данные о генах, ответственных за совместную предрасположенность к сахарному диабету 1 типа и аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. На основании проведенного анализа дана оценка роли общих генетических маркеров для двух или нескольких аутоиммунных заболеваний в понимании их вклада в развитие каждого аутоиммунного заболевания, входящего в данную комбинацию.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гены совместной предрасположенности

The role of common genetic markers in susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases

Repina A.E.

Endocrinological Research Centre, Moscow

This review generalizes current data on the genes responsible for combined susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases. Analysis of the role of common genetic markers facilitates understanding their contribution to the development of each of the two or several concomitant autoimmune diseases affecting a single patient.

Key words: type 1 diabetes, autoimmune thyroid disease, combined susceptibility genes

В последние годы стало очевидно, что генетическая предрасположенность делится между несколькими аутоиммунными заболеваниями [1–3]. Действительно, наличие клинически различных кластеров аутоиммунных заболеваний в одной семье [4, 5] свидетельствует о существовании общих генов аутоиммунной предрасположенности [1, 2]. Из всех вариантов сочетаний аутоиммунных заболеваний в семьях наиболее четко кластеризация выражена для сахарного диабета 1 типа (СД1) и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) [6–9]. Распространенность АИЗ ЩЖ у родственников больных СД1 достигает 48% по сравнению с общей популяцией — лишь 3–10% [6, 10–12]. Кроме того, СД1 и АИЗ ЩЖ часто встречаются у одного и того же человека [8, 13]. До 50% больных СД1 имели положительные антитела к ткани щитовидной железы (АтЩЖ) [9], из них примерно у 50% отмечались клинические проявления АИЗ ЩЖ [14]. С другой стороны, 2,3% детей с АИЗ ЩЖ имели антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) по сравнению с 0% в контроле [15]. Сочетание СД1 и АИЗ ЩЖ у одного человека классифицируется как один из вариантов аутоиммунного полигланулярного синдрома — типа 3 (АПС3) [7, 16, 17].

Несмотря на тесную генетическую связь между СД1 и АИЗ ЩЖ, до недавнего времени было мало известно об общих генах предрасположенности к данным заболеваниям. Большинство предыдущих исследований было посвящено локусу *HLA II класса* [17–25]. Недавно было показано, что в дополнение к *HLA II класса* ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4 (*CTLA-4*) кодируется одним из основных генов, связанных с совместным риском для СД1 и АИЗ ЩЖ [23]. Эти данные были подтверждены в двух последних исследованиях, проведенных в Японии [26] и Великобритании [27].

Как и следовало ожидать, все совместные гены для СД1 и АИЗ ЩЖ, выявленные до сих пор, участвуют в регуляции иммунного ответа, в частности, в презентации антигенных пептидов Т-клеткам. Эти гены взаимодействуют друг с другом, а также с другими генами, эпигенетическими и экологическими факторами.

Краткий обзор генов предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ

1. *HLA II класса*

А. Предрасположенность к СД1

К настоящему времени в геноме человека известно более 18 локусов, ответственных за предрасположенность к СД1. Наиболее значимый вклад в генетический риск развития СД1 вносит главный комплекс гистосовместимости (МНС) II класса.

Многочисленные исследования в области генетики СД1 показали, что в значительной степени генетический вклад в предрасположенность к развитию СД1 вносят несколько основных генов: *HLA II класса*, переменное число tandemных повторов (*VNTR*) гена инсулина (*INS*), ген протеина тирозиновой фосфатазы 22 (*PTPN22*), ген *10p15*, кодирующий α цепь рецептора к ИЛ-2 (*IL2RA*), также известный как *CD25* и *IFIH1* ген, также известный как *MDA5* на *2q24* и много других генов, которые вносят не столь существенный вклад в развитие СД1.

Расположенный на коротком плече 6 хромосомы (6p21) локус МНС II класса у людей, по оценкам ученых, вносит примерно 40–50% от общего вклада в наследственный риск развития СД1 [28]. Было показано, что в основном *DQ* и *DR* аллели *HLA II класса* способствуют развитию СД1 [28, 29]. Однако было также установлено, что другие классы *HLA* также связаны с СД1, хотя риск, который они придают, значительно ниже, чем у II класса аллелей.

СД1 в значительной степени связан с гаплотипами *DQ2* (*DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03*) и *DQ8* (*DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*04*) [28, 29]. Эти гаплотипы высокого риска придают абсолютный риск СД1 у 5% населения в целом. Однако риск увеличивается до 20% у братьев и сестер, больных СД1, которые несут эти гаплотипы [29]. В дополнение к гаплотипам высокого риска были также определены и защитные гаплотипы, такие как *DRB1*1501-DQB1*0602* и *DR2-DQA1*0102-DQB1*0602* [28, 29]. Исследования показали, что *DQB1*0602* может защитить, в частности, от продукции антиостровковых аутоантител (ICA) [30]. Дальнейшие исследования выявили

значимую корреляцию между аминокислотой в положении 57 DQ β цепи и резистентности или предрасположенности к СД1. Если остаток аспарагиновой кислоты занимает положение 57 в обоих аллелях, развитие СД1 маловероятно. И наоборот, его отсутствие является условием предрасположенности к СД1 [31]. Было также показано, что наличие аргинина в позиции 52 DQ α цепи придает повышенный риск СД1, а отсутствие аспарагиновой кислоты в положении 57 из DQ β цепи еще больше повышает риск СД1 [32].

Имеется большой разброс распространенности СД1 во всем мире. Было показано, что распределение DQ-DR гаплотипов среди различных этнических групп населения во всем мире частично можно объяснить различиями в заболеваемости СД1 [33, 34]. Например, более широкий спектр защитных аллелей у якутов по сравнению с московской популяцией приводит к общему снижению частоты заболевания в этой этнической группе [34].

Варианты генов *HLA II класса* также могут меняться в зависимости от возраста начала заболевания. Caillat-Zucman с соавт. [35] обнаружили, что при СД1 с дебютом заболевания в возрасте старше 15 лет имеется значительно более высокий процент не-DR3/не-DR4 генотипов по сравнению с СД1, клиническая манифестация которого состоялась в возрасте до 15 лет. Другое исследование, изучающее корреляцию вариантов генотипов в зависимости от возраста, подтвердило, что у пациентов, заболевших СД1 в детстве, отмечалась сильная ассоциация с DQB1*0302 аллелем риска по сравнению с пациентами, заболевшими СД1 в возрасте старше 20 лет [36].

Относящийся к *MHC I класса* ген *MICA*, расположенный в районе *MHC III класса*, также связан с риском развития СД1 [37, 38]. Данная ассоциация связана с возрастом. У пациентов с дебютом заболевания в возрасте до 25 лет СД1 был связан с *MICA5* аллелем, в то время как у пациентов, которые заболели в возрасте старше 25 лет и у больных с латентной формой аутоиммунного диабета взрослых (LADA), наблюдалась ассоциация с *MICA5.1* аллелем [37].

В. Предрасположенность к АИЗ ЩЖ

HLA-DR3 был первым геном, связанным с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) [39]. Частота *DR3* у больных ДТЗ составляет около 40–50%, а среди населения в целом около 15–30% [40]. Было также показано среди кавказоидов, что аллельный вариант *HLA-DQA1*0501* связан с предрасположенностью к ДТЗ [41, 42], но основным аллелем восприимчивости к ДТЗ является *HLA-DR3 (HLA-DRB1*03)* [43, 44].

До недавнего времени точная аминокислотная последовательность в цепи *DRB1*, предрасполагающая к ДТЗ, была неизвестна. Сравнительно недавно в последовательности локуса *HLA-DRB1* у пациентов с ДТЗ был определен аргинин в позиции 74 *HLA-DRB1* цепи (*DRB-Arg-74*) как критическая *DR* аминокислота в присвоении предрасположенности к ДТЗ [44]. Дальнейший анализ показал, что наличие глутамин в позиции 74 является защитным для ДТЗ [44]. Это свидетельствует о том, что позиция 74 из *DRB1* цепи имеет решающее значение для развития ДТЗ.

Данные о гаплотипах *HLA* были менее окончательными при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) по сравнению с ДТЗ. Ранее проведенные исследования показали ассоциацию зобной формы АИТ с *HLA-DR5* [45] и атрофической формой АИТ с *DR3* у кавказоидов [46]. Более поздние исследования у кавказоидов выявили слабые ассоциации АИТ с *HLA-DR3* [47, 48] и *HLA-DR4* [49].

С. Роль HLA II класса в совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ

Многочисленные исследования, за исключением нескольких докладов [50, 51, 52], показали сильное влияние

генов *HLA II класса* на совместную предрасположенность к СД1 и АИЗ ЩЖ в семьях и у одного и того же человека. Кроме того, эта ассоциация прослеживалась в различных этнических группах, в том числе у кавказоидов [53–59], японцев [59, 60], корейцев [61] и китайцев [62].

В исследовании Huber с соавт. [9] были получены значительные ассоциации как СД1, так и АИЗ ЩЖ с *HLA-DR3* аллелем, однако только СД1 был связан с *HLA-DR4* аллелем. В исследованиях Holl с соавт. [53] было показано, что дети с СД1 и *DR3/DR4* генотипами имели более высокую предрасположенность к АИЗ ЩЖ по сравнению с пациентами, имеющими другие *DR* генотипы. Эти данные согласуются с данными Huber с соавт., показавшими, что гаплотипы *DR3-DQB1*0201* и *DR4-DQB1*0302* предрасполагают к комбинированному фенотипу – СД1 и АИЗ ЩЖ у одного и того же человека (АПС3) [9].

Однако при исследовании детей с АИЗ ЩЖ был выявлен только один гаплотип преимущественной передачи – *DR3-DQB1*0201*. Эти данные свидетельствуют о том, что *DR3-DQB1*0201* гаплотип дает общую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, в то время как гаплотип *DR4-DQB1*0302* специфичен только для СД1. В исследовании Huang с соавт. было показано, что *DR3* была основной аллелью в присвоении большинства рисков как для СД1, так и для АИЗ ЩЖ, в то время как *DQB1*0201* в сочетании с *DR3*, возможно, играет второстепенную роль [55].

Другие группы также сообщили, что *DR3-DQB1*0201* является критическим *HLA* гаплотипом в совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ. Santamaria с соавт. [57] показали, что люди с сочетанием СД1 и АИЗ ЩЖ, скорее всего, имеют аллели *DQB1*0201* и *DQB1*0302*, в то время как люди с АИЗ ЩЖ – только *DQB1*0201*, но не *DQB1*0302*. Одно из более ранних исследований, посвященных изучению *HLA* аллелей в семьях, члены которых имели СД1 и АИЗ ЩЖ, выявило ассоциацию с *DR4* в дополнение к *DR3* [56]. Dorman с соавт. [63] изучал семьи с СД1, в которых хотя бы у одного родителя и одного ребенка был АИТ. Было выявлено 2-кратное увеличение распространенности *DQA1*0501-DQB1*0201* среди членов семей с АИТ по сравнению с семьями без АИТ. Разницы в распространенности *DQA1*0301-DQB1*0302* гаплотипа между этими двумя группами не наблюдалось.

Таким образом, вероятно, что другие гаплотипы в сочетании с *HLA-DR3* вносят свой вклад в совместную предрасположенность к СД1 и АИЗ ЩЖ. Большинство данных свидетельствует в пользу *DR3-DQB1*0201* в качестве основного гаплотипа *HLA*, способствующего комбинации СД1 и АИЗ ЩЖ.

В двух других исследованиях [54, 58] была установлена *HLA* ассоциация среди кавказоидов с вариантами АПС. Huang с соавт. [58] провели исследование *HLA* у пациентов с АПС2 (аутоиммунное воспаление надпочечников в сочетании с, по крайней мере, еще одним аутоиммунным заболеванием) [64]. Пациенты были разделены на 2 группы: с клиническими признаками СД1 и/или положительными титрами ИСА или антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) и здоровые. В первой группе гаплотипы *DR3-DQB1*0201* и *DR4-DQB1*0302* были более частыми по сравнению с контролем. Однако у пациентов с АПС2 при отсутствии повышенных титров ИСА только гаплотип *DR3-DQB1*0201* встречался чаще, что является дополнительным доказательством того, что *DR3-DQB1*0201* связан с аутоиммунным воспалением в нескольких эндокринных органах [57]. Данные Wallaschofski с соавт. [54] несколько отличались от предыдущих: частота гаплотипов *DR3-DQB1*0201* и *DR4-DQB1*0302* была увеличена у пациентов с АПС2 по сравнению с контрольной группой, но только *DR4-DQB1*0302* чаще встречался у пациентов с АПС3. Эти результаты отличаются от результа-

тов других исследований, которые показали, что как гаплотип *DR3-DQB1*0201*, так и гаплотип *DR4-DQB1*0302* способствовали предрасположенности к АПСЗ [53, 55, 58, 65]. Недавние исследования в Германии показали еще раз, что *HLA-DR3* в значительной степени связан с АПСЗ [65].

HLA-локус изучался также в других этнических группах. В одном исследовании из Японии сообщалось о высокой распространенности *HLA-DR9*, а также *DQA1*0301* и *DRB1*0501* среди пациентов с сочетанием СД1 и ДТЗ [59]. В отличие от него, Hashimoto с соавт. [60] сообщили, что частоты *HLA* аллелей *DRB1*0405*, *DRB1*0802*, *DQA1*03*, *DQA1*0401* и *DQB1*0401* были значительно выше у пациентов с АПСЗ по сравнению со здоровыми лицами. Исследования из Кореи [61] и Тайваня [62] были посвящены *DQB1*0401* аллелю. В корейском исследовании *DQB1*0401* аллель чаще встречался у пациентов с сочетанием СД1 и АИТ по сравнению со здоровыми людьми или пациентами только с АИЗ ЩЖ [61]. Тайваньское исследование показало, что *DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401* гаплотип встречался значительно чаще в подгруппе пациентов с АПСЗ, но не у пациентов с изолированным СД1 [62]. Эти данные свидетельствуют о том, что различные аллели *HLA* II класса предрасполагают к АПСЗ в различных этнических группах.

2. Ген *CTLA-4* — ген белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами

Костимуляция играет ключевую роль в регуляции презентации антигена. Расположенный на 2q33 хромосоме, ген *CTLA-4* кодирует уникальный костимулирующий рецептор Т-клеток, который негативно регулирует их активацию [66].

А. Предрасположенность к СД1

Анализ гена *CTLA-4* при СД1 дал противоречивые результаты [67–70], при этом в одних исследованиях была показана ассоциация СД1 с *CTLA-4* [67, 68], а в других такая связь отсутствовала [69, 70]. Наиболее вероятной причиной этих противоречий является то, что ген *CTLA-4* играет роль только у тех пациентов с СД1, у которых также имеется предрасположенность к АИЗ ЩЖ.

В. Предрасположенность к АИЗ ЩЖ

С первого доклада DeGroot с коллегами [71] в 1995 г. и в многочисленных последующих исследованиях была показана роль гена *CTLA-4* в качестве одного из основных в предрасположенности к АИЗ ЩЖ [72]. Связь между АИЗ ЩЖ и *CTLA-4* прослеживалась в группах населения различной этнической принадлежности [71, 73].

При этом было установлено, что несколько вариантов гена *CTLA-4* предрасполагают к АИЗ ЩЖ. Наиболее последовательную ассоциацию с АИЗ ЩЖ показали три варианта гена *CTLA-4*, в том числе микросателлит в 3'UTR области [71], простой нуклеотидный полиморфизм (ПНП) в позиции 49 лидерного пептида (место для A/G49) в результате замещения аланина на треонин [74] и ПНП, расположенный вблизи 3'UTR *CTLA-4* гена [72].

С. Предрасположенность к АИЗ

Было показано, что *CTLA-4* полиморфизмы связаны с целым рядом аутоиммунных состояний [75], в том числе астмой [76], болезнью Аддисона [77], миастенией [78], синдромом Шегрена [79], системной красной волчанкой (СКВ) [80], системной склеродермией [81] и неспецифическим язвенным колитом [82]. Однако на сегодняшний день наиболее выраженная ассоциация отмечалась с АИЗ ЩЖ. Все формы АИЗ ЩЖ, в том числе ДТЗ, АИТ, а также наличие АтЩЖ, как было показано, были связаны с локусами *CTLA-4* гена [83].

Д. Роль *CTLA-4* в совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ

Кемр с соавт. [84] нашли ассоциацию гена *CTLA-4* с АПС, в котором основными компонентами были витилиго и АИЗ ЩЖ или СД1. В другом исследовании из Японии была обнаружена связь между аллелью G из *CTLA-4A/G49* ПНП и СД1 у более молодых пациентов, у которых также было АИЗ ЩЖ [85]. Howson с соавт. [86] изучали ген *CTLA-4* в большой группе больных (>4000) СД1 и разделили их на серопозитивных и серонегативных по антителам к тиреоидной пероксидазе (ТПО). Хотя отношение шансов для ТПО-отрицательного подмножества для связи с *CTLA-4* rs3087243 (СТ60) ПНП было только 1,16, отношение шансов в подмножестве ТПО-позитивных больных СД1 было 1,49 [86]. Эти данные подтверждают мнение, что группа пациентов с АПСЗ является подмножеством с наибольшим влиянием гена *CTLA-4*. Аналогичным образом, Ikegami с соавт. [87] сообщили, что A/G49 ПНП гена *CTLA-4* был связан только с подгруппой пациентов с АПСЗ. Эти данные подтверждают роль гена *CTLA-4* в предрасположенности к АПСЗ, однако его вклад в предрасположенность к СД1 минимален [88].

Villano с соавт. протестировали два ПНП в *CTLA-4* гене [A/G49 (rs231775) и СТ60 (rs3087243)] [89]. В то время, как эти полиморфизмы *CTLA-4* не показали ассоциации с изолированным СД1, отчетливая ассоциация возникала в семьях, имеющих родственников как с СД1, так и с АИЗ ЩЖ, а также с АПСЗ. Анализ показал льготную передачу аллеля G в AG49 ПНП детям пациентов с СД1 или АИЗ ЩЖ или потомкам пациентов с АПСЗ. Аллель G в СТ60 ПНП также имела преимущественную передачу в этих группах, но ассоциация была гораздо слабее. Кроме того, гаплотип, состоящий из аллелей G этих двух полиморфизмов, также предпочтительнее передавался в рамках этих двух групп. Таким образом, полученные данные подтвердили и расширили предыдущие результаты [4] и показали, что *CTLA-4* является одним из основных генов совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ в семьях и у одного и того же человека.

3. Ген *PTPN22* — ген протеина тирозиновой фосфатазы 22

Ген *PTPN22* находится на I хромосоме, в области 1p13.3-p13.1.

Ген *PTPN22* кодирует лимфоидную фосфатазу тирозина (ЛФТ) — белка, который принадлежит к семейству белков тирозиновой фосфатазы и определяется как на незрелых, так и на зрелых Т- и В-лимфоцитах. ЛФТ является мощным ингибитором антигена Т-клеточного рецептора сигнального пути [43]. ЛФТ связывается с С-концом протеинкиназы, Csk, ограничивая тем самым ответ на антигены, и разрушает белок, приводящий к фосфорилированию тирозина. Этот белок контролирует активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [44, 45].

Замена аргининового на триптофановый аминокислотный остаток (кодон 620 — R620W) исключает возможность взаимодействия *PTPN22* с src киназой (Csk) — партнерской молекулой ингибирующего комплекса, который регулирует ключевые рецептор-сигнализирующие киназы (Lck, Fyn, ZAP-70) Т-лимфоцитов.

А. *PTPN22* и СД1

ПНП в нуклеотиде 1858 гена *PTPN22*, который вызывает замещение аргинина на триптофан в позиции 620 (R620W), оказался тесно связан с СД1. Это делает его третьим по значимости геном предрасположенности к СД1 после *HLA* и *VNTR* локусов [91–93].

О связи между полиморфизмом R620W гена *PTPN22* и СД1 у двух групп пациентов первые сообщил Bottini с соавт. [91] с СД1 из США и Сардинии. Smyth с соавт. [92] получили аналогичные данные, проведя анализ 1388 семей с СД1 и 1599 боль-

ных СД1 из Великобритании, США и Румынии. Эти данные уже подтверждены в исследованиях случай-контроль, а также в семейных исследованиях, проведенных в нескольких кавказских популяциях из США [93], Канады [94], Италии [95] и Нидерландов [96], а также в США на выходцах из Латинской Америки [97].

Интересно, что некоторые исследования, проведенные на кавказоидах, показали гендерные различия ассоциации *PTPN22* с СД1. В исследовании Fedetz с соавт. было установлено, что вариант R620W связан с СД1 только у женщин, но не у мужчин [98]. Кроме того, генотип ТТ был связан с молодым возрастом дебюта СД1 по сравнению с ТС и СС генотипами [98]. В другом исследовании, выполненном в Дании, было показано, что вариант R620W был связан с подмножеством пациенток с дебютом СД1 в молодом возрасте [99]. Согласно данным Huber с соавт. [9], было установлено, что вариант R620W в гене *PTPN22* был связан с СД1 и АПС3.

В. *PTPN22* и АИЗ ЩЖ

Группой ученых из разных стран была доказана связь варианта R620W гена *PTPN22* с ДТЗ [100, 101] и АИТ [102], хотя связь с АИТ была не столь убедительной [103], как с ДТЗ. В исследовании Skorka с соавт. была выявлена ассоциация варианта R620W гена *PTPN22* с молодым возрастом дебюта ДТЗ [101].

Исследованиями Velaga с соавт. и Criswell с соавт. было показано, что вариант R620W гена *PTPN22* связан как с ДТЗ [100], так и с АИТ [102]. Однако в отличие от гена *CTLA-4*, для которого была установлена связь с АИЗ ЩЖ в разных этнических группах, ген *PTPN22* показывает значительные этнические различия в ассоциациях с АИЗ ЩЖ. Так, Pan с соавт. [104] не нашли ассоциаций варианта R620W гена *PTPN22* с АИЗ ЩЖ у японского населения. В отличие от *CTLA-4* полиморфизмов, вариант R620W гена *PTPN22* оказался характерным для кавказоидов.

С. *PTPN22* и АИЗ

В многочисленных исследованиях было установлено, что аллельные изменения R620W гена *PTPN22* связаны с несколькими аутоиммунными заболеваниями [105], в том числе ревматоидным артритом (РА) [106], СКВ [107], витилиго [108], СД1 [109] и АИЗ ЩЖ [110]. Это позволило предположить, что *PTPN22* в целом предрасполагает к аутоиммунным заболеваниям. Тем не менее, некоторые аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз [102] и болезнь Аддисона [103], не показали связи с *PTPN22*.

Кроме того, в двух других исследованиях был проанализирован полиморфизм R620W гена *PTPN22* в подгруппах пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией [102]. Vu с соавт. [107] обнаружили увеличение частоты аллеля W среди 54 больных СКВ и АИЗ ЩЖ по сравнению с 601 пациентом с изолированной СКВ. В других исследованиях Criswell с соавт. [102] показали, что полиморфизм R620W усиливал риски развития СД1, РА, СКВ и АИТ в 265 семьях с несколькими аутоиммунными фенотипами.

Д. Роль *PTPN22* в совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ

Dultz с соавт. показали существенную связь между АПС3 и геном *PTPN22*, предполагая, что *PTPN22* является важным геном предрасположенности к АПС3 [110]. Тем не менее, роль *PTPN22* в предрасположенности к АИТ остается неясной. Исследования *PTPN22* гена у пациентов с АИТ [111] свидетельствуют об отсутствии или лишь о незначительном его вкладе в предрасположенность к АИТ. Любопытно, что Dultz с соавт. нашли сильные ассоциации АИТ с *PTPN22* в рамках АПС3 [110]. Его влияние на предрасположенность к АИТ в рамках АПС3 было даже сильнее, чем на предрасположенность к ДТЗ, когда он входил в состав фенотипа АПС3.

Доказано, что, по крайней мере, у кавказоидов, *PTPN22* ген играет ключевую роль в генетической предрасположенности к нескольким аутоиммунным заболеваниям [112]. Saccucci с соавт. [113] первыми установили связь между СД1 и вариантом R620W гена *PTPN22* на двух популяциях итальянцев с СД1. Дальнейшими исследованиями было показано, что аллель W была связана с подгруппой пациентов с СД1, пострадавших от другого аутоиммунного заболевания, в частности, от АИТ, но не от целиакии [113]. Таким образом, сильная ассоциация *PTPN22* как с СД1, так и с ДТЗ, а также исследования в семьях с несколькими аутоиммунными заболеваниями, вероятно, играют определенную роль в совместной предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ.

Как показали Kahles с соавт. [111], аллель А ПНП R620W гена *PTPN22* предпочтительнее передается детям пациентов с СД1 в рамках АПС3 по сравнению с детьми пациентов с изолированным СД1 или АИЗ ЩЖ. Это может быть связано с тем, что большинство детей из семей с АИЗ ЩЖ были от пациентов с АИТ, однако то, что ассоциация *PTPN22* с АИТ намного слабее, чем связь с ДТЗ, до сих пор не было подтверждено [111].

4. Ген *FOXP3*

Предрасположенность к СД1, АИЗ ЩЖ и АПС3

FOXP3 является главным регулятором нормальной дифференцировки Т-клеток. В связи с этим представляется вероятным, что снижение функции *FOXP3* может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, таких как СД1 или АИЗ ЩЖ. Данные Villano с соавт. [89] подтвердили ассоциацию гена *FOXP3* с СД1, АИЗ ЩЖ, а также с АПС3. Наиболее сильная ассоциация была показана для варианта гена *FOXP3*, расположенного в 3' нетранслируемой области 5 интрона микросателлита, который был ПНП С/Т rs2294021. Было доказано, что гаплотип 10-Т оказался предрасполагающим к СД1, АИЗ ЩЖ и АПС3, а гаплотип 2-С — защитным [89].

Учитывая то, что область *FOXP3* гена находится на Х-хромосоме, логично было бы ожидать женский перевес фенотипа АПС3, поскольку женщины наследуют две Х-хромосомы от родителей (по сравнению с одной у мужчин) и, следовательно, более вероятно, будут наследовать ген, расположенный на Х-хромосоме по сравнению с мужчинами. Действительно, согласно данным Villano с соавт., отношение фенотипов АПС3 женщин к мужчинам было 1,8:1 [114].

5. Гены, специфичные для СД1

Ген инсулина (*INS*)

Первым доказанным локусом за пределами участка *HLA*, связанным с СД1, был участок гена *INS* на хромосоме 11p5. По оценкам ученых на долю этого локуса приходится примерно 10% от генетической предрасположенности к СД1 [115, 116]. Данный локус является полиморфным участком, который содержит повторяющиеся последовательности tandemных вариантов (*VNTR*) в регуляторной области гена *INS*. *VNTR* находится недалеко от ДНК последовательности, которая регулирует экспрессию гена *INS*. В зависимости от числа повторов аллели *VNTR* могут быть разделены на три класса: класс I (~570 б.п.), класс II (~1640 б.п.) и класс III (~2400 б.п.). Гомозиготность по короткому классу I аллелей дает 2–5-кратное увеличение риска по СД1, тогда как класс III аллелей является защитным.

Последние захватывающие данные показывают, что *VNTR* гена *INS* может предрасполагать к СД1 путем изменения транскрипции гена *INS* в тимусе, где наличие собственных антигенов в период внутриутробного развития индуцирует центральную толерантность. Наличие класса III аллелей *VNTR* было связано с повышенным уровнем инсулина в мРНК плода человеческой вилочковой железы, в то время как класс I аллелей вызывал уменьшение *INS* в вилочковой железе [117, 118]. Снижение

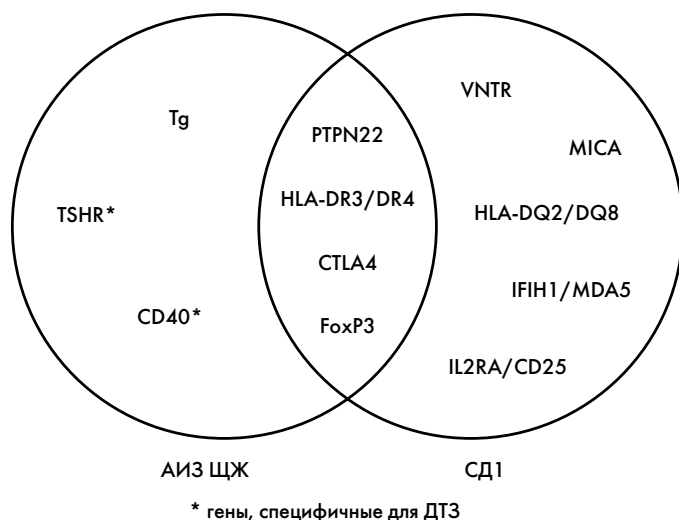


Рис. 1. Общие генетические маркеры для СД1 и АИЗ ЩЖ

экспрессии гена *INS* в вилочковой железе может предотвратить негативный отбор из *INS*-специфических Т-лимфоцитов, способствуя тем самым развитию центральной иммунологической толерантности к *INS* и развитию СД1.

Анализ показал, что локус инсулина *VNTR* был связан с СД1 и АПС3 в соответствии с известной ассоциацией *VNTR* гена инсулина с СД1 [119]. Кроме того, можно предположить, что локус инсулина *VNTR* предрасполагает к развитию диабетического компонента в АПС3. Любопытно, что локус инсулина *VNTR* показал ассоциацию в семьях с наличием как СД1, так и АИЗ ЩЖ.

6. Гены, специфичные для АИЗ ЩЖ

В последнее десятилетие отмечаются значительные успехи в понимании вклада генов в этиологию АИЗ ЩЖ. Были идентифицированы и охарактеризованы несколько генов предрасположенности к АИЗ ЩЖ. Некоторые из этих генов являются специфичными для любого АИЗ ЩЖ, тогда как другие предрасполагают к развитию только одного из них.

Ген *CD40*

CD40 является членом семейства рецепторных молекул фактора некроза опухоли (ФНО) и преимущественно экспрессируется на В-клетках и других антиген-представляющих клетках (АПК) [120]. *CD40* играет ключевую роль в В-клеточной активации, вызывая пролиферацию В-клеток, индукцию синтеза иммуноглобулинов и продукцию антител [121, 122].

В последнее время ген *CD40* был определен в качестве гена предрасположенности к ДТЗ [109]. Huber с соавт. [9] определили новый С/Т полиморфизм на 5'UTR *CD40*. Генотип СС этого ПНП демонстрирует значительную ассоциацию с ДТЗ [123]. *CD40* ПНП находится в участке, который имеет важное значение для начала трансляции *CD40* [124]. Действительно, функциональный анализ показал, что С-аллель 5'UTR ПНП увеличивает трансляцию мРНК *CD40* на 20–30% по сравнению с Т-аллелью [125, 126].

Ген тиреоглобулина

Данные, полученные на экспериментальных моделях АИТ, показали, что ген тиреоглобулина (*TG*) представляет собой одну из основных целей иммунного ответа при АИЗ ЩЖ [127, 128]. В последнее время ген *TG* рассматривается в качестве основного гена, предрасполагающего к АИЗ ЩЖ [129]. Секвенирование всего гена *TG* выявило четыре новых полиморфизма, которые были значительно связаны с АИЗ ЩЖ [130]. Связь между *TG* и АИЗ ЩЖ была воспроизведена в ряде других исследований [131]. Было также показано, что в различных группах населения полиморфизмы *TG*, связанные с развитием АИЗ ЩЖ, могут отличаться [131].

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об общей генетической предрасположенности к СД1 и АИЗ ЩЖ (рисунок 1). Широкомасштабные геномные исследования семей с сочетанием СД1 и АИЗ ЩЖ подтвердили роль *HLA II* класса и *CTLA-4* в совместной предрасположенности к АПС3. Кроме того, было показано, что гены *PTPN22*, *FOXP3* и 2p локус формируют общий риск развития СД1 и АИЗ ЩЖ.

При этом было установлено, что большинство генов совместной предрасположенности участвуют в регуляции иммунного ответа. Общая генетическая этиология СД1 и АИЗ ЩЖ в первую очередь реализуется в аномалиях презентации антигена и патологической Т-клеточной активации.

Изучение основных генетических вариантов совместной предрасположенности к АПС3, а также функциональных последствий этих вариантов в конечном итоге приведут к более глубокому пониманию общих молекулярных механизмов, обуславливающих связь между СД1 и АИЗ ЩЖ и позволят разработать новые методы профилактики и терапии этих заболеваний.

Учитывая основные влияния *CTLA-4* и *FOXP3* генов предрасположенности к АПС3, вполне вероятно, что методы лечения АПС3 будут направлены на *CTLA-4* активацию и/или стимуляцию регуляторных Т-клеток.

Генетические исследования у пациентов с сочетанием двух или нескольких аутоиммунных заболеваний являются новым методом, позволяющим глубже исследовать механизмы наследования предрасположенности к каждому отдельному аутоиммунному заболеванию, входящему в данное сочетание. Данный метод позволяет существенно сократить исследуемую выборку, так как заведомо отсекает варианты заболеваний, обусловленные негенетическими факторами, дает возможность понять, какие именно сочетания вариантов основных генов, ответственных за патологический аутоиммунный ответ, приводят к его реализации. Кроме того, он позволяет прогнозировать развитие второго аутоиммунного заболевания и значительно сужает набор возможных вариантов основных генов и их комбинаций. Второе аутоиммунное заболевание является дополнительным подтверждением аутоиммунной природы первого.

Представляется целесообразным исследовать все основные гены у одного и того же индивидуума с сочетанием двух или нескольких аутоиммунных заболеваний.

Литература

1. Becker K.G., Simon R.M., Bailey-Wilson J.E., Freidlin B., Biddison W.E., McFarland H.F., Trent J.M. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – № 95. – P. 9979–9984.
2. Encinas J.A., Kuchroo V.K. Mapping and identification of autoimmune genes // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – № 12 – P. 691–697.
3. Bias W.B., Reveille J.D., Beaty T.H., Meyers D.A., Arnett F.C. Evidence that autoimmunity in man is a Mendelian dominant trait // Am. J. Hum. Genet. – 1986. – № 39. – P. 584–602.
4. Vyse T.J., Todd J.A. Genetic analysis of autoimmune disease. // Cell. – 1996. – № 85. – P. 311–318.
5. Anaya J.M., Castiblanco J., Tobon G.J., Garcia J., Abad V., Cuervo H., Velasquez A., Angel I.D., Vega P., Arango A. Familial clustering of au-

- toimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Autoimmun.* – 2006. – № 26. – P. 208–214.
6. McCanlies E., O'Leary L.A., Foley T.P., Kramer M.K., Burke J.P., Libman A., Swan J.S., Steenkiste A.R., McCarthy B.J., Trucco M., Dorman J.S. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – № 83. – P. 1548–1551.
 7. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2983–2992.
 8. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // *Autoimmun. Rev.* – 2003. – 2. – P. 377–386.
 9. 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.
 10. Burek C.L., Rose N.R., Guire K.E., Hoffman W.H. Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives // *Autoimmunity.* – 1990. – № 7. – P. 157–167.
 11. Jaeger C., Hatzigelaki E., Petzoldt R., Bretzel R.G. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 27–32.
 12. Sougioultzoglou F., Falorni A., Kassi G., Brozzetti A., Karamitsos D., Koliakos G.G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – № 113. – P. 85–89.
 13. Kontiainen S., Schlenzka A., Koskimies S., Riva A., Maenpaa J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics // *Diabetes Res.* – 1990. – № 13. – P. 151–156.
 14. Kordonouri O., Deiss D., Danne T., Dorow A., Bassir C., Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. // *Diabet Med.* – 2002. – № 19. – P. 518–521.
 15. Bright G.M., Blizzard R.M., Kaiser D.L., Clarke W.L. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases // *J. Pediatr.* – 1982. – № 100. – P. 8–14.
 16. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 2068–2079.
 17. Wallaschofski H., Meyer A., Tuschy U., Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – № 35. – P. 120–124.
 18. 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.
 19. Santamaria P., Barbosa J.J., Lindstrom A.L., Lemke T.A., Goetz F.C., Rich S.S. HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – № 78. – P. 878–883.
 20. Torfs C.P., King M.-C., Huey B., Malmgren J., Grumet F.C. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis // *Am. J. Hum. Genet.* – 1986. – № 38. – P. 170–187.
 21. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции // *Сахарный диабет.* – 2006. – № 3. – С. 2–5.
 22. Levin L., Ban Y., Concepcion E., Davies T.F., Greenberg D.A., Tomer Y. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis // *Hum. Immunol.* – 2004. – № 65. – P. 640–647.
 23. Golden B., Levin L., Ban Y., Concepcion E., Greenberg D.A., Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – № 90. – P. 4904–4911.
 24. Huang W., Connor E., Rosa T.D., Muir A., Schatz D., Silverstein J., Crockett S., She J.X., Maclaren N.K. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple non-pandemic diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – № 81. – P. 2559–2563.
 25. Holl R.W., Bohm B., Loos U., Grabert M., Heinze E., Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // Effect of age, gender and HLA type // *Horm. Res.* – 1999. – № 52. – P. 113–118.
 26. Ikegami H., Awata T., Kawasaki E., Kobayashi T., Maruyama T., Nakaniishi K., Shimada A., Amemiya S., Kawabata Y., Kurihara S., Tanaka S., Kanazawa Y., Mochizuki M., Ogihara T. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 1087–1092.
 27. Howson J.M., Dunger D.B., Nutland S., Stevens H., Wicker L.S., Todd J.A. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene // *Diabetologia.* – 2007. – № 50. – P. 741–746.
 28. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет // Руководство для врачей. – 2003. – С. 77–81.
 29. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Петеркова В.А., Дедов И.И. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения) // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 4. – С. 12–17.
 30. Sabbah E., Savola K., Ebeling T., Kulmala P., Vahasalo P., Ilonen J., Salmela P.I., Knip M. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2000. – № 23. – P. 1326–1332.
 31. Morel P.A., Dorman J.S., Todd J.A., McDevitt H.O., Trucco M. Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ β -chain protects against type I diabetes: a family study // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – № 85. – P. 8111–8115.
 32. Khalil I., d'Auriol L., Gobet M., Morin L., Lepage V., Deschamps I., Park M.S., Degos L., Galibert F., Hors J. A combination of HLA-DQ β Asp 57-negative and HLA-DQ α Arg 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1990. – № 85. – P. 1315–1319.
 33. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулин-зависимому сахарному диабету // *Сахарный диабет.* – 1998. – № 1. – С. 19–21.
 34. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Маслова О.В., Болотская Л.Л., Шишкина Н.С., Андрианова Е.А., Максимова В.П., Прокофьев С.А. Риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции башкир (по данным HLA-генотипирования) // *Сахарный диабет.* – 2006. – № 2. – С. 2–6.
 35. Caillaud-Zucman S., Garchon H.J., Timsit J., Assan R., Boitard C., Djilali-Saiah I., Bougneres P., Bach J.F. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1992. – № 90. – P. 2242–2250.
 36. Sabbah E., Savola K., Ebeling T., Kulmala P., Vahasalo P., Ilonen J., Salmela P.I., Knip M. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2000. – № 23. – P. 1326–1332.
 37. Gambelunghe G., Brozzetti A., Ghaderi M., Candeloro P., Tortoioi C., Falorni A. MICA gene polymorphism in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – № 1110. – P. 92–98.
 38. Gambelunghe G., Brozzetti A.L., Ghaderi M., Tortoioi C., Falorni A. MICA A8: a new allele within MHC class I chain-related a transmembrane region with eight GCT repeats // *Hum. Immunol.* – 2006. – № 67. – P. 1005–1007.
 39. Tomer Y., Davies T.F. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function // *Endocr. Rev.* – 2003. – 24. – P. 694–717.
 40. Farid N.R. Graves' disease // In: Farid NR, ed. HLA in endocrine and metabolic disorders. London: Academic Press. – 1981. – P. 85–143.
 41. Barlow A.B.T., Wheatcroft N., Watson P., Weetman A.P. Association of HLA-DQA1*0501 with Graves' disease in English Caucasian men and women // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1996. – № 44. – P. 73–77.
 42. Yanagawa T., Manglabruks A., Chang Y.B., Okamoto Y., Fisfalen M.E., Curran P.G., DeGroot L.J. Human histocompatibility leukocyte antigen-DQA1*0501 allele associated with genetic susceptibility to Graves' disease in a Caucasian population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – № 76. – P. 1569–1574.
 43. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С., Александрова Г.Ф., Зилов А.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // *Проблемы эндокринологии.* – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 6–13.
 44. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A., Concepcion E.S., Osman R., Oashi T., Tomer Y. Arginine at position 74 of the HLA-DRB1 chain is associated with Graves' disease // *Genes Immun.* – 2004. – № 5. – P. 203–208.
 45. Farid N.R., Sampson L., Moens H., Barnard J.M. The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5 // *Tissue Antigens.* – 1981. – 17. – P. 265–268.
 46. Moens H., Farid N.R., Sampson L., Noel E.P., Barnard J.M. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRw3 // *N. Engl. J. Med.* – 1978. – № 299. – P. 133–134.

47. Tandon N., Zhang L., Weetman A.P. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1991. – № 34. – P. 383–386.
48. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A., Concepcion E.S., Tomer Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2002. – № 57. – P. 81–88.
49. Petrone A., Giorgi G., Mesturino C.A., Capizzi M., Cascino I., Nistico L., Osborn J., Di Mario U., Buzzetti R. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population // *Thyroid*. – 2001. – № 11. – P. 171–175.
50. Djilali-Saiah I., Bertin E., Larger E., Timsit J., Assan R., Boitard C., Bach J.F., Caillat-Zucman S. Major histocompatibility class II genes polymorphism in insulin dependent diabetes mellitus with or without associated thyroid autoimmunity // *Hum. Immunol.* – 1998. – № 59. – P. 176–182.
51. Awata T., Katsuren E., Matsumoto C., Nagayama I., Uchigata Y., Kuzuya N., Kanazawa Y. Absence of shared HLA class II (DR, DQ)-linked genetic basis between IDDM and autoimmune thyroid disease in Japanese // *Diabetes Care*. – 1995. – № 18. – P. 582–583.
52. Allen D.B., MacDonald M.J., Gottschall J.L., Hunter J.B. Autoimmune thyroid phenomena are not evidence for human lymphocyte antigen-genetic heterogeneity in insulin-dependent diabetes // *Am J. Med. Genet.* – 1989. – № 33. – P. 405–408.
53. Holl R.W., Bohm B., Loos U., Grabert M., Heinze E., Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type // *Horm. Res.* – 1999. – № 52. – P. 113–118.
54. Wallaschowski H., Meyer A., Tuschy U., Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – № 35. – P. 120–124.
55. Golden B., Levin L., Ban Y., Concepcion E., Greenberg D.A., Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – № 90. – P. 4904–4911.
56. Payami H., Joe S., Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type 1 diabetes // *Genet. Epidemiol.* – 1989. – № 6. – P. 137–141.
57. Santamaria P., Barbosa J.J., Lindstrom A.L., Lemke T.A., Goetz F.C., Rich S.S. HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – № 78. – P. 878–883.
58. Huang W., Connor E., Rosa T.D., Muir A., Schatz D., Silverstein J., Crockett S., She J.X., Maclaren N.K. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in β -cell autoimmunity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – № 81. – P. 2559–2563.
59. Chikuba N., Akazawa S., Yamaguchi Y., Kawasaki E., Takino H., Yoshimoto M., Ohe N., Yamashita K., Yano A., Nagataki S. Immunogenetic heterogeneity in type 1 (insulin-dependent) diabetes among Japanese-class II antigen and autoimmune thyroid disease // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – № 27. – P. 31–37.
60. Hashimoto K., Maruyama H., Nishiyama M., Asaba K., Ikeda Y., Takao T., Iwasaki Y., Kumon Y., Suehiro T., Tanimoto N., Mizobuchi M., Nakamura T. Susceptibility alleles and haplotypes of human leukocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population // *Horm. Res.* – 2005. – № 64. – P. 253–260.
61. Kim E.Y., Shin C.H., Yang S.W. Polymorphisms of HLA class II predispose children and adolescents with type 1 diabetes mellitus to autoimmune thyroid disease // *Autoimmunity*. – 2003. – № 36. – P. 177–181.
62. Chuang L.M., Wu H.P., Chang C.C., Tsai W.Y., Chang H.M., Tai T.Y., Lin B.J. HLA DRB1/DQA1/DQB1 haplotype determines thyroid autoimmunity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1996. – № 45. – P. 631–636.
63. Dorman J., Kramer M.K., O'Leary L.A., Burke J.P., McCanlies E., McCarthy B.J., Trucco M., Swan J.S., Steenkiste A., Koehler A.N., Foley T.P. Molecular epidemiology of autoimmune thyroid disease // *Gac. Med. Mex.* – 1997. – № 133(Suppl. 1). – P. 97–103.
64. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 2068–2079.
65. Dittmar M., Ide M., Wurm M., Kahaly G.J. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – № 159. – P. 55–60.
66. Weetman A.P., Jenkins R.C. Disease associations with autoimmune thyroid disease // *Thyroid*. – 2002. – № 12. – P. 977–988.
67. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева М.Н., Кураева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров // *Сахарный диабет*. – 2007. – № 3. – С. 2–3.
68. Donner H., Rau H., Walfish P.G., Braun J., Siegmund T., Finke R., Herwig J., Usadel K.H., Badenhop K. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 143–146.
69. Cinek O., Drevinek P., Sumnik Z., Bendlova B., Kolouskova S., Snajderova M., Vavrinec J. The CTLA4 +49 A/G dimorphism is not associated with type 1 diabetes in Czech children // *Eur. J. Immunogenet.* – 2002. – № 29. – P. 219–222.
70. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н., Бардымова Т.П. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA-4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской Республике // *Сахарный диабет*. – 2006. – № 1. – С. 2–8.
71. Yanagawa T., Hidaka Y., Guimaraes V., Soliman M., DeGroot L.J. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – № 80. – P. 41–45.
72. Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Howard J., Snook H., Chamberlain G., Rainbow D.B., Hunter K.M., Smith A.N., Di Genova G., Herr M.H., Dahlman I., Payne F., Smyth D., Lowe C., Twells R.C., Howlett S., Healy B., Nutland S., Rance H.E., Everett V., Smink L.J., Lam A.C., Cordell H.J., Walker N.M., Bordin C., Hulme J., Motzo C., Cucca F., Hess J.F., Metzker M.L., Rogers J., Gregory S., Allahabadia A., Nithiyananthan R., Tuomilehto-Wolf E., Tuomilehto J., Bingley P., Gillespie K.M., Undlien D.E., Ronningen K.S., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C., Savage D.A., Maxwell A.P., Carson D.J., Patterson C.C., Franklyn J.A., Clayton D.G., Peterson L.B., Wicker L.S., Todd J.A., Gough S.C. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease // *Nature*. – 2003. – № 423. – P. 506–511.
73. Sale M.M., Akamizu T., Howard T.D., Yokota T., Nakao K., Mori T., Iwasaki H., Rich S.S., Jennings-Gee J.E., Yamada M., Bowden D.W. Association of autoimmune thyroid disease with a microsatellite marker for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in a Japanese population // *Proc. Assoc. Am Physicians*. – 1997. – № 109. – P. 453–461.
74. Villanueva R.B., Inzerillo A.M., Tomer Y., Barbesino G., Meltzer M., Concepcion E.S., Greenberg D.A., Maclaren N., Sun Z.S., Zhang D.M., Tucci S., Davies T.F. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 and evidence for an environmental etiology // *Thyroid*. – 2000. – № 10. – P. 791–798.
75. Holmberg D., Cilio C.M., Lundholm M., Motta V. CTLA-4 (CD152) and its involvement in autoimmune disease // *Autoimmunity*. – 2005. – № 38. – P. 225–233.
76. Lee S.Y., Lee Y.H., Shin C., Shim J.J., Kang K.H., Yoo S.H., In K.H. Association of asthma severity and bronchial hyperresponsiveness with a polymorphism in the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene // *Chest*. – 2002. – № 122. – P. 171–176.
77. Donner H., Braun J., Seidl C., Rau H., Finke R., Ventz M., Walfish P.G., Usadel K.H., Badenhop K. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 4130–4132.
78. Huang D., Liu L., Noren K., Xia S.Q., Trifunovic J., Pirskanen R., Lefvert A.K. Genetic association of Ctl-4 to myasthenia gravis with thymoma // *J. Neuroimmunol.* – 1998. – № 88. – P. 192–198.
79. Downie-Doyle S., Bayat N., Rischmuller M., Lester S. Influence of CTLA4 haplotypes on susceptibility and some extraglandular manifestations in primary Sjogren's syndrome // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54. – P. 2434–2440.
80. Lee Y.H., Harley J.B., Nath S.K. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis // *Hum. Genet.* – 2005. – № 116. – P. 361–367.
81. Almasi S., Erfani N., Mojtabedi Z., Rajaei A., Ghaderi A. Association of CTLA-4 gene promoter polymorphisms with systemic sclerosis in Iranian population *Genes Immun* 7:401–406.
82. Jiang Y., Xia B., Jiang L., Lv M., Guo Q., Chen M., Li J., Xia H.H., Wong B.C. 2006 Association of CTLA-4 gene microsatellite polymorphism with ulcerative colitis in Chinese patients // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – № 12. – P. 369–373.
83. Kavvoura F.K., Akamizu T., Awata T., Ban Y., Chistiakov D.A., Frydecka I., Ghaderi A., Gough S.C., Hiromatsu Y., Ploski R., Wang P.W., Ban Y., Bednarczuk T., Chistiakova E.I., Chojm M., Heward J.M., Hiratani H., Juo S.H., Karabon L., Katayama S., Kurihara S., Liu R.T., Miyake I., Omrani G.H., Pawlak E., Taniyama M., Tozaki T., Ioannidis J.P. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 3162–3170.
84. Kemp E.H., Ajjan R.A., Waterman E.A., Gawkrödger D.J., Cork M.J., Watson P.F., Weetman A.P. Analysis of a microsatellite polymorphism of the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene in patients with vitiligo // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – № 140. – P. 73–78.
85. Takara M., Komiya I., Kinjo Y., Tomoyose T., Yamashiro S., Akamine H., Masuda M., Takasu N. Association of CTLA-4 gene A/G polymorphism in Japanese type 1 diabetic patients with younger age of onset and

- autoimmune thyroid disease // *Diabetes Care*. – 2000. – № 23. – P. 975–978.
86. Howson J.M., Dunger D.B., Nutland S., Stevens H., Wicker L.S., Todd J.A. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene // *Diabetologia*. – 2007. – № 50. – P. 741–746.
 87. Ikegami H., Awata T., Kawasaki E., Kobayashi T., Maruyama T., Nakanishi K., Shimada A., Amemiya S., Kawabata Y., Kurihara S., Tanaka S., Kanazawa Y., Mochizuki M., Ogiwara T. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 1087–1092.
 88. Golden B., Levin L., Ban Y., Concepcion E., Greenberg D.A., Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – № 90. – P. 4904–4911.
 89. Villano M.J.B., Huber A.K., Greenberg D.A., Golden B.K., Concepcion E., and Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – № 94. – P. 1458–1466.
 90. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection // *Thyroid*. – 2009. – № 19. – P. 99–102.
 91. Bottini N., Musumeci L., Alonso A., Rahmouni S., Nika K., Rostamkhani M., MacMurray J., Meloni G.F., Lucarelli P., Pellicchia M., Eisenbarth G.S., Comings D., Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes // *Nat. Genet.* – 2004. – № 36. – P. 337–338.
 92. Smyth D., Cooper J.D., Collins J.E., Heward J.M., Franklyn J.A., Howson J.M., Vella A., Nutland S., Rance H.E., Maier L., Barratt B.J., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C., Savage D.A., Dunger D.B., Widmer B., Strachan D.P., Ring S.M., Walker N., Clayton D.G., Twells R.C., Gough S.C., Todd J.A. 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. – № 53. – P. 3020–3023.
 93. Onengut-Gumuscu S., Ewens K.G., Spielman R.S., Concannon P. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families // *Genes Immun.* – 2004. – № 5. – P. 678–680.
 94. Qu H., Tessier M.C., Hudson T.J., Polychronakos C. Confirmation of the association of the R620W polymorphism in the protein tyrosine phosphatase PTPN22 with type 1 diabetes in a family-based study // *J. Med. Genet.* – 2005. – № 42. – P. 266–270.
 95. Zoledziwska 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. – № 57. – P. 229–234.
 96. Bottini N., Vang T., Cucca F., Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases // *Semin. Immunol.* – 2006. – № 18. – P. 207–213.
 97. Steck A.K., Liu S.Y., McFann K., Barriga K.J., Babu S.R., Eisenbarth G.S., Rewers M.J., She J.X. Association of the PTPN22/LYP gene with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. – 2006. – № 7. – P. 274–278.
 98. Fedetz M., Matesanz F., Caro-Maldonado A., Smirnov II., Chvorostinka V.N., Moiseenko T.A., Alcina A. The 1858T PTPN22 gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population // *Tissue Antigens*. – 2006. – № 67. – P. 430–433.
 99. Nielsen C., Hansen D., Husby S., Lillevang S.T. Sex-specific association of the human PTPN22 1858T-allele with type 1 diabetes // *Int. J. Immunogenet.* – 2007. – № 34. – P. 469–473.
 100. Velaga M.R., Wilson V., Jennings C.E., Owen C.J., Herington S., Donaldson P.T., Ball S.G., James R.A., Quinton R., Perros P., Pearce S.H. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – № 89. – P. 5862–5865.
 101. Skorka A., Bednarczuk T., Bar-Andziak E., Nauman J., Ploski R. 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. (Oxf)* – 2005. – № 62. – P. 679–682.
 102. Criswell L.A., Pfeiffer K.A., Lum R.F., Gonzales B., Novitzke J., Kern M., Moser K.L., Begovich A.B., Carlton V.E., Li W., Lee A.T., Ortmann W., Behrens T.W., Gregersen P.K. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – № 76. – P. 561–571.
 103. Kahles H., Ramos-Lopez E., Lange B., Zwermann O., Reincke M., Badenhoop 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. – № 153. – P. 895–899.
 104. Ban Y., Tozaki T., Taniyama M., Tomita M., Ban Y. 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. – № 15. – P. 1115–1118.
 105. Vang T., Miletic A.V., Bottini N., Mustelin T. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity // *Autoimmunity*. – 2007. – № 40. – P. 453–461.
 106. Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A., Schrodi S.J., Chokkalingam A.P., Alexander H.C., Ardlie K.G., Huang Q., Smith A.M., Spoorke J.M., Conn M.T., Chang M., Chang S.Y., Saiki R.K., Cataneese J.J., Leong D.U., Garcia V.E., McAllister L.B., Jeffery D.A., Lee A.T., Batliwalla F., Remmers E., Criswell L.A., Seldin M.F., Kastner D.L., Amos C.I., Sninsky J.J., Gregersen P.K. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – № 75. – P. 330–337.
 107. Wu H., Cantor R.M., Graham D.S., Lingren C.M., Farwell L., Jager P.L., Bottini N., Grossman J.M., Wallace D.J., Hahn B.H., Julkunen H., Herbert L.A., Rovin B.H., Birmingham D.J., Rioux J.D., Yu C.Y., Kere J., Vyse T.J., Tsao B.P. Association analysis of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in systemic lupus erythematosus families: increased T allele frequency in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune thyroid disease // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 2396–2402.
 108. Bottini N., Vang T., Cucca F., Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases // *Semin. Immunol.* – 2006. – № 18. – P. 207–213.
 109. Jacobson E.M., Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future // *J. Autoimmun.* – 2007. – № 28. – P. 85–98.
 110. Dultz G., Matheis N., Dittmar M., Rohrig B., Bender K., Kahaly G. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunothyroiditis and autoimmune diabetes // *Thyroid in this issue*. – 2008.
 111. Kahles H., Ramos-Lopez E., Lange B., Zwermann O., Reincke M., Badenhoop 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. – № 153. – P. 895–899.
 112. Vang T., Miletic A.V., Bottini N., Mustelin T. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity // *Autoimmunity*. – 2007. – № 40. – P. 453–461.
 113. Sacucci P., Del Duca E., Rapini N., Verrotti A., Piccinini S., Maccari A., Canu G., Angelini F., Fontana L., Giannini C., Chiarelli F., Manca Bitti M.L., Bottini N. Association between PTPN22 C1858T and type 1 diabetes: a replication in continental Italy // *Tissue Antigens*. – 2008. – № 71. – P. 234–237.
 114. Villano M.J.B., Greenberg D.A., Golden B., Concepcion E., Tomer Y. Mapping joint susceptibility loci for autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes using whole genome screening in a cohort of multiplex families // Program of the 89th Annual Meeting of The Endocrine Society, Toronto, Canada, June 2007.
 115. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2004. – № 33. – P. 1–16.
 116. Bennett S.T., Wilson A.J., Cucca F., Nerup J., Pociot F., McKinney P.A., Barnett A.H., Bain S.C., Todd J.A. IDDM2-VNTR-encoded susceptibility to type 1 diabetes: dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus // *J. Autoimmun.* – 1996. – № 9. – P. 415–421.
 117. Pugliese A., Zeller M., Fernandez Jr. A., Zalcberg L.J., Bartlett R.J., Ricordi C., Pietropaolo M., Eisenbarth G.S., Bennett S.T., Patel D.D. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes // *Nat. Genet.* – 1997. – № 15. – P. 293–297.
 118. Vafiadis P., Bennett S.T., Todd J.A., Nadeau J., Grabs R., Goodyer C.G., Wickramasinghe S., Colle E., Polychronakos C. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus // *Nat. Genet.* – 1997. – № 15. – P. 289–292.
 119. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2004. – № 33. – P. 1–16.
 120. Banchereau J., Bazan F., Blanchard D., Briere F., Galizzi J.P., van Kooten C., Liu Y.J., Rousset F., Saeland S. The CD40 antigen and its ligand // *Annu. Rev. Immunol.* – 1994. – № 12. – P. 881–922.
 121. Armitage R.J., Macduff B.M., Spriggs M.K., Fanslow W.C. Human B cell proliferation and Ig secretion induced by recombinant CD40 ligand are modulated by soluble cytokines // *J. Immunol.* – 1993. – № 150. – P. 3671–3680.

122. Arpin C., Dechanet J., van Kooten C., Merville P., Grouard G., Briere F., Banchereau J., Liu Y.J. Generation of memory B cells and plasma cells in vitro // *Science*. – 1995. – № 268. – P. 720–722.
123. Tomer Y., Concepcion E., Greenberg D.A. A C/T single nucleotide polymorphism in the region of the CD40 gene is associated with Graves' disease // *Thyroid*. – 2002. – № 12. – P. 1129–1135.
124. Kozak M. Structural features in eukaryotic mRNAs that modulate the initiation of translation // *J. Biol. Chem.* – 1991. – № 266. – P. 19867–19870.
125. Jacobson E.M., Concepcion E., Oashi T., Tomer Y. A Graves' disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology // *Endocrinology*. – 2005. – № 146. – P. 2684–2691.
126. Park J.H., Chang H.S., Park C.S., Jang A.S., Park B.L., Rhim T.Y., Uh S.T., Kim Y.H., Chung I.Y., Shin H.D. Association analysis of CD40 polymorphisms with asthma and the level of serum total IgE // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – № 175. – P. 775–782.
127. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – № 82. – P. 3–11.
128. Charreire J. Immune mechanisms in autoimmune thyroiditis // *Adv. Immunol.* – 1989. – № 46. – P. 263–334.
129. Tomer Y., Greenberg D.A., Concepcion E., Ban Y., Davies T.F. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 87. – P. 404–407.
130. Ban Y., Greenberg D.A., Concepcion E., Skrabanek L., Villanueva R., Tomer Y. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – № 100. – P. 15119–15124.
131. Ban Y., Tozaki T., Taniyama M., Tomita M., Ban Y. Association of a thyroglobulin gene polymorphism with Hashimoto's thyroiditis in the Japanese population // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* – 2004. – № 61. – P. 263–268.

Репина Екатерина Александровна

к.м.н., с.н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: repina@mail.ru