

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.174.015.3:616.12-008.331.1:616.72-002.77

Ассоциативная роль полиморфизма гена *PTPN22* (C1868T) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

С. Ю. Никулина¹, А. А. Чернова^{1,2},
Ю. А. Толстокорова¹, Ю. О. Варавко³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Контактная информация:

Чернова Анна Александровна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им.
проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: rector.krasgmu.ru

Статья поступила в редакцию
09.02.22 и принята к печати 14.03.22.

Резюме

Цель исследования — изучить вклад полиморфизма гена *PTPN22* (C1868T) в развитие артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА). **Материалы и методы.** Обследовано 202 больных РА, среди которых была выделена группа пациентов с РА без АГ ($n = 53$; 26 %); группа пациентов с РА в ассоциации с АГ ($n = 95$; 47 %), а также группа пациентов с АГ без РА ($n = 54$; 27 %). Здоровых добровольцев ($n = 205$) также разделили на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и количеству с основными группами. В работе использован спектр клинических, лабораторных, инструментальных методов. Также проводили молекулярно-генетическое исследование. У всех участников исследования отбирали образцы крови. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *PTPN22* выполнялось методом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4-процентном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. **Результаты.** В ходе молекулярно-генетического исследования наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфизма C1858T гена *PTPN22* как в группе пациентов с РА без АГ, так и в группе лиц с РА ассоциации с АГ в сравнении с данными лиц контрольных групп. Оцененный по отношению шансов (ОШ) риск развития РА без ассоциации с АГ у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 1,7 раза, по сравнению с носителями генотипов *CC* и *CT*. Аллель *T* значительно чаще встречалась в группе пациентов с РА без АГ, чем в контрольной группе 1 [ОШ = 1,521 (95 % доверительный интервал 1,0–2,324); $p < 0,05$]. Подобное распределение генотипов и аллелей видим в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2. В группе пациентов с АГ без РА в сравнении с группой контроля 3 статистически значимых различий не было выявлено. **Заключение.** Таким образом, результаты исследования

свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип *TT* и аллель *T* полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* являются предикторами развития РА как отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярная патология, артериальная гипертензия, молекулярно-генетическое исследование, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация генов

Для цитирования: Никулина С. Ю., Чернова А. А., Толстокорова Ю. А., Варавко Ю. О. Ассоциативная роль полиморфизма гена *PTPN22* (*C1858T*) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):27–32. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-27-32

Associative role of polymorphism of the *PTPN22* (*C1858T*) gene in the development of hypertension in patients with the rheumatoid arthritis

S. Yu. Nikulina¹, A. A. Chernova^{1,2},
Yu. A. Tolstokorova¹, Yu. O. Varavko³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Scientific and Cardiological Center, Krasnoyarsk, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Anna A. Chernova,
Krasnoyarsk State Medical
University named after
Professor V. F. Voyno-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak street,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: rector.krasgmu.ru

Received 09 February 2022;
accepted 14 March 2022.

Abstract

Objective. To assess the role of polymorphism of *PTPN22* (*C1858T*) gene in the development of hypertension (TNH) in patients with the rheumatoid arthritis (RA). **Design and methods.** We examined 202 patients with RA, we identified the following groups: patients with RA without HTN was identified ($n = 53$; 26 %); patients with RA in association with HTN ($n = 95$; 47 %), as well as patients with HTN without RA ($n = 54$; 27 %). Healthy volunteers ($n = 205$) were also divided into 3 groups comparable by age, sex and size with the main groups. We applied clinical, laboratory, instrumental and molecular genetic methods. DNA isolation was performed by the standard phenol-chloroform method. Genotyping by the *PTPN22* gene was carried out by the PCR-PDRF analysis method (polymerase chain reaction — polymorphism of the length of restriction fragments). PCR was performed with a set of primers to the corresponding areas of the genome. PCR products were analyzed by electrophoresis in a 4 % polyacrylamide gel followed by staining with ethidium bromide. **Results.** The *TT* homozygous genotype and the *T* allele of the *C1858T* gene polymorphism *PTPN22* were predominant in the RA group and RA + HTN group compared to controls. The risk of RA without HTN is 1,7 fold higher in the *TT* carriers of the *PTPN22* gene genotype, compared to *CC* and *CT* genotype carriers. Allele *T* was significantly more common in the group of patients with RA without HTN than in control group 1 [$OR = 1,521$ (95 % confidence interval 1,0–2,324); $p < 0,05$]. A similar distribution of genotypes and alleles is seen in the group of RA patients in association with HTN compared to control group 2. No significant difference was found in the group of patients with HTN without RA compared to control group 3. **Conclusions.** Our study indicates that the homozygous *TT* genotype and the *C1858T* polymorphism *T* allele of the *PTPN22* gene are predictors of RA development alone and in association with HTN.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, hypertension, molecular and genetic research, one-nucleotide polymorphism, association of genes

For citation: Nikulina SYu, Chernova AA, Tolstokorova YuA, Varavko Yu O. Associative role of polymorphism of the PTPN 22 (C 1858T) gene in the development of hypertension in patients with the rheumatoid arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022; 28(1):27–32. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-27-32

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание до конца неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1]. Кардиоваскулярный риск у пациентов с РА значительно увеличен по сравнению с общей популяцией [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА [3].

К возможным причинам повышения артериального давления при РА относят наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболевания, метаболические нарушения, гиподинамию, использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [4, 5]. Несмотря на длительную историю изучения РА и АГ, этиология данных заболеваний во многом остается неясной. Существуют предположения, что АГ и РА имеют мультифакториальный генез, обусловленный результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды [6–8]. Таким образом, одним из приоритетных направлений дальнейшего поиска является исследование молекулярно-генетических основ данных заболеваний.

Выбор полиморфизма гена в данном исследовании строился на генно-кандидатном подходе, основанном на функции гена в патогенезе заболевания по результатам многочисленных исследований.

Однонуклеотидный полиморфизм *C 1858T* гена *PTPN22* расположен на коротком плече 1 хромосомы в позиции 13.2. Он кодирует синтез фермента тирозинфосфатазы, который подавляет активацию Т-клеточных рецепторов, что приводит к нарушению репрессии Т-клеток и усилению аутоиммунных реакций [9]. В 2012 году корейскими учеными G. Song, S. Bae, S. Kim и Y. Li проведено исследование о взаимосвязи гена *PTPN22*, полиморфизмов *C 1858T* с РА [10]. Метаанализ показал связь между аллелью *T* и РА [11]. У венгерских больных РА и здоровых людей также был генотипирован полиморфизм *C 1858T* гена *PTPN22*, результат показал увеличение распространенности аллели *T* у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой [12].

Многочисленными исследованиями ученых показано участие полиморфизма *C 1858T* гена *PTPN22* в развитии аутоиммунных заболеваний [13], сахарного диабета 1-го типа [14], туберкулеза [15], но данные о влиянии развития АГ у больных РА немногочисленны. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение вклада полиморфизма *C 1858T* гена *PTPN22* в развитие АГ у больных РА.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился в ревматологическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 20 имени И. С. Берзона» (Красноярск). Было обследовано 202 больных РА. Консультативная помощь в области ревматологии была получена от доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата медицинских наук Ю. О. Варавко. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Среди обследованных была выделена группа пациентов с РА без АГ ($n = 53$; 26 %), группа пациентов с РА в ассоциации с АГ ($n = 95$; 47 %), а также группа пациентов с АГ без РА ($n = 54$; 27 %). Здоровые добровольцы ($n = 202$) без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимые по возрасту и полу с основными группами, составили контрольную группу. Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), инструментальные исследования (рентгенологическое исследование пораженных суставов).

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики МАГИ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 5–10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *PTPN22* выполнялось ме-

тодом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4-процентном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *PTPN22* между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При распределении генотипов полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* наблюдается статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *TT* у больных РА в сравнении с лицами контрольной группы 1: 4,1 и 1,4 % соответственно (табл. 1), а также преобладание носителей аллеля *T* в группе больных с РА в 16 % в сравнении с лицами группы контроля 1: 12,6 %. Подобное распределение генотипов и аллелей видим в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контро-

ля 2. В группе пациентов с АГ без РА в сравнении с группой контроля 3 статистически значимых различий не было выявлено.

Оцененный по ОШ риск развития РА у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 1,7 раза [ОШ = 1,764 (95 % ДИ 1,124–2,813); $p < 0,05$] (табл. 2), чем у носителей генотипов *CC* и *CT*; у носителей аллеля *T* в 1,5 раза [ОШ = 1,521 (95 % ДИ 1,0–2,324); $p < 0,05$]. Оцененный по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 3,6 раза [ОШ = 3,654 (95 % ДИ 1,323–10,123); $p < 0,05$], у носителей аллеля *T* в 3,3 раза [ОШ = 1,521 (95 % ДИ 1,123–9,823); $p < 0,05$].

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* в развитие РА у пациентов восточносибирской популяции. Основной предполагаемый механизм действия полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* заключается в кодировании фермента тирозинфосфатазы, которая продуцируется в основном лимфоидной тканью и участвует в Т-клеточном сигнале, подавляя активацию Т-клеток, что приводит к нарушению репрессии Т-клеток и усилению аутоиммунных реакций. Несмотря на то, что проведенное исследование не подтвердило влияния полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* на развитие АГ, но в любом случае пациенты с длительным РА (более 2 лет) должны рассматриваться как пациенты высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, даже при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистой

Таблица 1

ЧАСТОТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА *C1858T* ГЕНА *PTPN22* В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНЫХ ГРУППАХ

Генотипы и аллели	Контроль n (%)	Больные РА, n (%)	Уровни значимости РА vs контроль	Больные РА в ассоциации с АГ	Уровни значимости РА с АГ vs контроль	Больные АГ	Уровни значимости АГ vs контроль
Генотипы: CC CT TT	n = 202 159 (78,3 %) 41 (20,3 %) 2 (1,4 %)	n = 53 37 (71,3 %) 12 (24,6 %) 4 (4,1 %)	p = 0,1 p = 0,09 p = 0,02	n = 95 64 (68,9 %) 23 (25,7 %) 8 (5,4 %)	p = 0,2 p = 0,3 p = 0,01	n = 54 39 (74,6 %) 14 (23,8 %) 1 (1,1 %)	p = 0,3 p = 0,09 p = 0,1
Аллели: C T	2n = 404 351 (87,4 %) 53 (12,6 %)	2n = 106 88 (83,6 %) 18 (16,4 %)	p = 0,4 p = 0,003	2n = 190 153 (81,8 %) 37 (18,2 %)	p = 0,2 p = 0,03	2n = 108 98 (91 %) 10 (9 %)	p = 0,2 p = 0,1

Примечание: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; n — число исследованных лиц; 2n — число хромосом у исследованных лиц.

Таблица 2

**ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ
И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА C1858T ГЕНА RPTN22 В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНЫХ ГРУППАХ**

Генотипы и аллели	Пациенты с РА без АГ против контрольной группы 1 ОШ (95 % ДИ)	Пациенты с РА в ассоциации с АГ против контрольной группы 2 ОШ (95 % ДИ)	Пациенты с АГ без РА против контрольной группы 3 ОШ (95 % ДИ)
Генотип <i>TT</i>	1,764 (95 % ДИ 1,124–2,813); $p = 0,02$	3,654 (95 % ДИ 1,323–10,123); $p = 0,04$	$p = 0,5$
Аллель <i>T</i>	1,521 (95 % ДИ 1,0–2,324); $p = 0,01$	3,347 (95 % ДИ 1,123–9,823); $p = 0,02$	$p = 0,6$

Примечание: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

патологии. Это требует обсуждения и уточнения как диагностических подходов, так и мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при РА.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип *TT* и аллель *T* полиморфизма *C1858T* гена *RPTN22* являются предикторами развития РА как отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ. В многочисленных исследованиях было доказано, что РА является мультифакториальным и генетически неоднородным заболеванием, поэтому дальнейшее изучение генов является очень актуальным, чтобы оценить их влияние на возможность развития РА, вариантов клинического течения, лечения и дальнейшего прогноза этого заболевания. Несмотря на то, что в данном исследовании не было обнаружено ассоциативной связи между полиморфизмом *C1858T* гена *RPTN22* и АГ, будет целесообразно продолжить изучение причин развития АГ, в связи с высокой частотой выявления АГ у больных РА. Поскольку наличие РА повышает риск АГ, выявление различных факторов, которые могут ассоциироваться с развитием АГ у этих больных, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований. Необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и преимущества различных классов антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Петрова М. М., Романова И. В. Комплексная терапия ревматоидного артрита. Вестник КБ № 51. 2009;3(5), 8–14. [Petrova MM, Romanova IV. Complex therapy of rheumatoid arthritis. Bulletin of the KB № 51. 2009;3(5):8–14. In Russian].
- Мясоедова Е. Е., Шостак Н. А. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом. Вестник ИвГМА. 2011;16(4):52–57. [Myasoedova EE, Shostak NA. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. IvGMA Bulletin. 2011;16(4):52–57. In Russian].
- Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(3):52–68. doi:10.14412/1995-4484-2011-574 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(3):52–68. In Russian].
- Полозова Э. И., Сеськина А. А., Пузанова Е. В., Домина Е. Н., Овсянникова И. С., Суркова И. А. Коморбидные состояния у больных с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2019;4:1–9. [Polozova EI, Seskina AA, Puzanova EV, Domina EN, Ovsyannikova IS, Surkova IA. Comorbid conditions in patients with arterial hypertension. Modern problems of science and education. 2019;4:1–9. In Russian].
- Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2008;47(9):1286–1298. doi: 10.1093/rheumatology/ken159
- Пахомья Н. С., Уряев О. М., Шаханов А. В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014;3–4(24):21–24. [Pakhomya NS, Uryayev OM, Shakhonov AV. The role of polymorphisms of some genes in the implementation of arterial hypertension. Zemskiy Vrach. 2014;3–4(24):21–24. In Russian].
- Занин С. А., Онищук В. В., Каде А. Х., Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного и деформирующего остеоартроза крупных суставов. Современные проблемы науки и образования. 2017;3:1–14. [Zanin SA, Onishchuk VV, Kade AH, Kadomtsev DV, Pasechnikova EA. “Cytokine storm” in the pathogenesis of rheumatoid and deforming osteoarthritis of large joints. Modern problems of science and education. 2017;3:1–14. In Russian].
- Акопян А. С., Корякин М. В. Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума. Качественная Клиническая Практика. 2008;3:116–126.

[Akopyan AS, Koryakin MV. Arterial hypertension and kidney diseases: the factor of the doctor and the factor of society. High-Quality Clinical Practice. 2008;(3):116–126. In Russian].

9. Чернова А. А., Фок Ю. В. Гены PTPN 22, C 1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9–1562 C/T и ревматоидный артрит. Эпоха науки. 2015;1:78–84. [Chernova AA, Fok YV. Genes PTPN 22, C 1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9–1562 C/T and rheumatoid arthritis. The age of science. 2015;1:78–84. In Russian].

10. Song GG, Bae SC, Kim JH, Lee YH. The PTPN 22 C 1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Rheumatol. Int. 2013;33(8):1991–1999. doi:10.1007/s00296-013-2679-2

11. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN 22 C 1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. Mol Biol Rep. 2012;39(4):3453–3460. doi:10.1007/s11033-011-1117-3

12. Chabchoub G, Teixeira EP, Maalej A, Ben Hamad M, Bahloul Z, Cornelis F, Ayadi H. The R 620W polymorphism of the protein tyrosine phosphatase 22 gene in autoimmune thyroid diseases and rheumatoid arthritis in the Tunisian population. Ann Hum Biol. 2009;36(3):342–349. doi: 10.1080/03014460902817968

13. Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M et al. PTPN22.6, a dominant negative isoform of PTPN 22 and potential biomarker of rheumatoid arthritis. PLoS One. 2012;7(3):e33067. doi:10.1371/journal.pone.0033067

14. Иванова О. Н., Прокофьев С. А., Смирнова Н. Б., Тишина Ю. В., Бардымова Т. П., Данилова Г. И. и соавт. Ассоциация полиморфизма гена PTPN 22 с сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ. Сахарный диабет. 2013;16(2):4–10. doi:10.14341/2072-0351-3750. [Ivanova ON, Prokof'ev SA, Smirnova NB, Tishina YuV, Bardymova TP, Danilova GI et al. PTPN 22 polymorphisms associated with type 1 diabetes mellitus in ethnic populations of Russian Federation. Diabetes mellitus. 2013;16(2):4–10. doi:10.14341/2072-0351-3750. In Russian].

15. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN 22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. Annu Rev Immunol. 2014;32:83–119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249

Информация об авторах

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6968–7627;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, заведующая отделом науки и инноваций ФГБУ «ФСНКЦ» ФМБА России, ORCID: 0000–0003–2977–1792;

Толстокорова Юлия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2261–0868;

Варавко Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8524–7584.

Author information

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, ORCID: 0000–0002–6968–7627;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Head, Department of Science and

Innovation, Federal Siberian Scientific and Cardiological Center, ORCID: 0000–0003–2977–1792;

Yuliya A. Tolstokorova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, ORCID: 0000–0002–2261–0868;

Julia O. Varavko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–8524–7584.