

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Т.К. Сунхалырова, В.В. Додохов, Н.А. Соловьева,
Н.И. Павлова, Н.П. Филиппова, Л.М. Неустроева,
М.А. Варламова, А.Т. Дьяконова, Х.А. Куртанов

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПО- ЛОЖЕННОСТИ К АУТОИММУННЫМ ТИРЕОПАТИЯМ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.32

УДК 575.162 (616.441-002)

В статье представлен обзор литературы о генетических факторах предрасположенности к аутоиммунным тиреопатиям, основными из которых являются диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит. Исследования последних лет позволили установить, что в развитии аутоиммунного процесса при аутоиммунной тиреопатии генетические факторы вносят весомый вклад.

Ключевые слова: заболевания эндокринной системы, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, генетические факторы, предрасположенность.

The article presents a review of the literature about the genetic factors of predisposition to autoimmune thyroid disorders, the main of which are diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. Studies of recent years have made it possible to establish that genetic factors make a significant contribution to the development of the autoimmune process at autoimmune thyroid disorders.

Keywords: endocrine system diseases, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, genetic factors, predisposition.

В условиях Севера, в первую очередь, при воздействии холода в организме человека происходят существенные изменения функции эндокринной системы. Так, усиливается продукция тиреотропинстимулирующих гормонов и глюкокортикоидов, высокий уровень которых способствует повышению неспецифической резистентности организма к холоду.

Гормоны щитовидной железы повышают обмен веществ, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, а также активизируют биогенез митохондрий. Известно, что уровень тиреоидных гормонов в крови в физиологических условиях регулируется преимущественно внутренними (тепловыми) и наружными (холодовыми) терморепонторами [18].

Среди разнообразных эффектов гормонов щитовидной железы наибольшее внимание исследователей привлекает влияние этих соединений на энергетические процессы и основной обмен, так называемый «калоригенный эффект».

Введение тиреоидных гормонов

ЯНЦ КМП: **СУНХАЛЫРОВА Татьяна Константиновна** – м.н.с., **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – с.н.с., к.б.н., ст. преподаватель ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», dodovx@mail.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **ФИЛИПОВА Наталья Павловна** – к.б.н., доцент, н.с., inniah1970@list.ru, **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., Nlm31@mail.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., varlamova.m@yandex.ru, **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отд., hariton_kurtanov@mail.ru.

животным существенно повышает термогенез и потребление кислорода организмом. Показано стимулирующее действие тироксина на образование бурого жира у крыс, что является одним из проявлений адаптации мелких животных к холоду.

Таким образом, щитовидная железа играет существенную роль в регуляции обмена тепла, а следовательно, и степени адаптации организма к воздействию низких температур на организм человека. От того, насколько правильно работает щитовидная железа, зависит работоспособность человека, его активность и жизнедеятельность.

Республика Саха (Якутия) относится к территориям с экстремальным температурным и световым режимом, резко выраженной сезонностью климата, что способствует высокой распространенности тиреоидной патологии как среди детского, так и взрослого населения [15].

В структуре заболеваний щитовидной железы ведущее место занимают аутоиммунные тиреопатии [3, 9, 43], основными из которых являются такие заболевания, как гипертиреоз (диффузный токсический зоб) и гипотиреоз – аутоиммунный тиреоидит (АИТ, тиреоидит Хашимото), сопровождающиеся патологическими состояниями.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой активизацию иммунной системы в щитовидной железе с явлениями лимфоцитарной инфильтрации (проникновение лимфоцитов в ткань), при которой в крови выявляются специфические тиреоидные антитела, что оценивается как признак воспаления. По данным разных авторов, распространенность тиреоидита в мире составляет от 1 до 12%, чаще

данная патология встречается у лиц старшего возраста [14].

Для АИТ характерно появление антител к тиреопероксидазе (АТ – ТПО), тиреоглобулину (ТГ). При соединении антител (АТ) с Т-киллерами последние приобретают цитотоксичность и разрушают фолликулы ЩЖ. На их месте разрастается соединительная ткань.

Варианты течения АИТ:

1. В зависимости от размеров:
 - гипертрофическая, может сочетаться с узлами;
 - атрофическая.
2. В зависимости от функции ЩЖ:
 - нормальная – эутиреоз;
 - повышенная – гипертиреоз (фаза тиреотоксикоза, или Хашимото-токсикоза);
 - пониженная – гипотиреоз (является закономерным исходом заболевания).

АИТ развивается медленно. При этом нет характерной клинической картины, как и при йоддефицитном зобе. Различают клинические проявления, связанные с увеличением ЩЖ и нарушением ее функции:

1. Синдром поражения ЩЖ. Жалобы у пациентов связаны с увеличением органа и не являются специфичными для данного заболевания. При пальпации чаще, чем при эндемическом зобе, можно обнаружить уплотнение ЩЖ; консистенция железы неравномерная, она подвижная, может быть ощущение узла (узлов). Данные признаки нацеливают врача на исключение у больного АИТ и должны обязательно быть дополнены совокупностью изменений по результатам УЗИ органа и наличием АТ к ТПО согласно принятому в 2002 г. Консенсусу.

2. Синдром функциональных нарушений: различают эутиреоз, гипертиреоз и гипотиреоз. На ранних стадиях

может быть диагностирован гипертиреоз, чаще имеет место эутиреоидное состояние, в дальнейшем переходящее в гипотиреоз.

В недавнем прошлом при получении клинически значимого титра тиреоидных антител диагноз АИТ считался верифицированным. В настоящее время принят Консенсус (2002 г., II Российский тиреодологический конгресс) по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита, согласно которому наличие антител к ткани щитовидной железы (антитела к тиреоидной пероксидазе или микросомальной фракции) и первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический) являются одними из «больших» диагностических признаков, при наличии только одного из них диагноз АИТ не может быть установлен [7].

Термин АИТ по классификации Davies и Amino, опубликованной в 1993 г. в журнале «Thyroid», подразумевает и тиреоидит Хашимото, и болезнь Грейвса, с подразделением на типы 1 и 2, которые, в свою очередь, подразделяются на подтипы А, В и С [23].

Известный иммунолог R. Volp (1999) указывает лишь, что лечение АИТ сводится к терапии гипотиреоза, если он уже развился, а специфические методы лечения пока отсутствуют. В работах J.E. Arbelle и A. Porath [20] произведен анализ и сравнение рекомендаций Американской ассоциации по клинической эндокринологии (AAE), Американского колледжа врачей (ACP), Королевского колледжа врачей Великобритании (RCP) и Американской тиреодологической ассоциации (ATA), диагностика и лечение АИТ в фазе эутиреоза не обсуждается. В зарубежной научной литературе АИТ как самостоятельная клиническая проблема практически не рассматривается. В деталях обсуждается только наиболее важный исход АИТ – гипотиреоз. Вместе с тем, в отечественной литературе АИТ традиционно рассматривается как самостоятельная клиническая проблема [11].

По данным исследователей, в роли триггера при аутоиммунном тиреоидите основную роль играют факторы окружающей среды и инфекции, при этом данных об инфекциях в качестве триггеров аутоиммунного процесса недостаточно [19]. В 2012 г. Е.А. Земскова с соавт., используя метод масс-спектрометрии микробных маркеров для оценки пристеночной кишечной микробиоты [12], предположили, что фактором развития АИТ у детей может быть избыточный рост в пристеноч-

ной кишечной микрофлоре эубактерии (*Eubacterium lentum*) [5].

Впервые в 60-е гг. XX века возник термин тиреоидно-желудочный синдром, который обозначает одновременное присутствие аутоантител к щитовидной железе у больных с пернициозной анемией и атрофическим гастритом [4]. Доказано, что среди пациентов с атрофическим гастритом в 40% случаев диагностируется аутоиммунный тиреоидит [33].

Особенно актуален диагноз АИТ для людей, проживающих в экологически неблагоприятных зонах. Известно, что женщины болеют чаще (в 3-20 раз), чем мужчины.

В качестве этиологических факторов в настоящее время можно рассматривать:

1. Экологические факторы (радиация, химические факторы, гиперинсоляция);
2. Для детей – хронический тонзиллит, учитывая общее лимфоидное кольцо с ЩЖ;
3. Тяжелые инфекционные и соматические заболевания;
4. Избыток йода при терапии препаратами, его содержащими;
5. Сочетание с аутоиммунными заболеваниями эндокринного и не эндокринного генеза;
6. Вторая болезнь на фоне йододефицита;
7. Лекарственные препараты;
8. Стрессы.

Большую долю в развитии аутоиммунного процесса при аутоиммунной тиреопатии несет наследственность. По результатам исследования В.И. Кандрор в 2001 г. выявлены гены, которые участвуют в развитии этих заболеваний и локализованы в хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8(8q24), 12 (12q22) и 13 (13q32) [8].

Установлено, что аутоиммунный тиреоидит развивается у наследственно предрасположенных лиц и выявлена его связь с HLA-системой. Полагают, что антиген HLA-DRW5 участвует в механизме образования зоба, а HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов. В ряде работ показано, что атрофический тиреоидит ассоциирован с HLA-DR3, а гипертрофический – с HLA-DR5-антигенами [13].

Генетические факторы вносят свой весомый вклад. Под воздействием неблагоприятных факторов генетически обусловленные дефекты иммунных клеток (дефекты Т-супрессоров) ведут к срыву естественной толерантности и Т-хелперы получают возможность стимулировать В-лимфоциты и одновре-

менно продуцируют цитокины. Все это приводит к изменению функции клеток-мишеней, которые экспрессируют антигены класса II, белки теплового шока и молекулы межклеточной адгезии и тем самым усиливают иммунную реакцию.

В работах О.В. Кочетовой с соавт. (2014) была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *D102* (274A>G) с повышенным уровнем антител к ТПО и гена *TPO* (2173A>C) с повышенным уровнем свободного Т4. Также в работах предложены в качестве маркеров предрасположенности к развитию узлового зоба генотип GG и аллель G гена *D102*(274A>G), генотипы CT и CC гена *CYP1A1*(-3798T>C), и генотипы TD и DD гена *CYP1A2* (-2467delT), ассоциированные с развитием аутоиммунного тиреоидита [10]. При исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* с развитием тиреоидной патологии у женщин, работающих на нефтехимических производствах, также были выявлены маркеры предрасположенности к узловому зобу (аллель CC гена *CYP1A1*) и гомозиготный вариант TT гена *CYP1A2*, который ассоциируется с тиреоидитом Хашимото у женщин [1].

Диффузно-токсический зоб (впервые было описано в 1825 г. К. Парри, в 1835 г. – Р.Грейвсом, а в 1840 г. – К. Базедовым), или так называемая болезнь Грейвса–Базедова, часто диагностируемое аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Распространенность диффузного токсического зоба достигает 0,5%, частота обнаружения во время беременности составляет 0,05–3%. Встречается преимущественно в возрасте 20–50 лет, у женщин в 7 раз чаще, чем у мужчин. Токсический зоб у 90% больных диффузный.

Распространенность узлового зоба в некоторых йододефицитных регионах достигает 30% и является наиболее распространенным изменением со стороны желез внутренней секреции [40, 35].

Заболевание сказывается на функциональной работе различных органов человека. Особенно сильно оно нарушает работу центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Его характеризует диффузное увеличение щитовидной железы и стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов – тиреотоксикоз [16].

Причины развития узлов щитовидной железы до конца не известны. К факторам, способствующим развитию,

относятся как эндогенные, так и экзогенные факторы [29, 28].

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью. Нарушения передаются по наследству от родителей к детям. Стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов происходит из-за тиреоидстимулирующих антител, которые более активны, чем тиреоидные гормоны, и действуют дольше. По сути, антитела имитируют действие естественного тиреоидного гормона, они способны усиливать синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Антитела образуются в результате выработки организмом «неправильных» Т-лимфоцитов (супрессоров), которые вместо контроля адекватности иммунного ответа начинают разрушать щитовидную железу.

Данные антитела способствуют увеличению щитовидной железы, усиливают пролиферацию тиреоцитов и ингибируют апоптоз. Увеличение объемов щитовидной железы, усиление кровотока в железе и её лимфатической инфильтрации приводят к гипертрофии тиреоцитов и гиперплазии.

По мнению одних авторов, ДТЗ наследуется аутосомно-рецессивным, по мнению других, аутосомно-доминантным путем. Вероятнее всего, имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования. У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, аутоиммунный тиреоидит), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичника и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Однако генетический аппарат не является определяющей и единственной причиной развития диффузного токсического зоба. Считается, что болезнь Грейвса является заболеванием, при котором генетические особенности иммунитета реализуются на фоне факторов окружающей среды, таких как:

- стресс;
- вирусные инфекции;
- применение противовирусных препаратов;

- избыток в организме йода.

Синдром тиреотоксикоза является главным клиническим проявлением диффузно-токсического зоба. Тиреотоксикоз – синдром, который встречается при различных патологических состояниях организма человека. Частота тиреотоксикоза в странах Европы и России составляет 1,2% [17].

Синдром тиреотоксикоза подтверждается по содержанию в крови ТТГ (тиреотропного гормона) и свободных гормонов Т3 и Т4 (тиреоидных). Уровень ТТГ снижается, а Т3 и Т4 повышается при диффузно-токсическом зобе. При диагностировании диффузно-токсического зоба установлено, что уровень гормона Т4 в крови ниже, чем Т3, и гормон Т4 нормализуется намного быстрее, чем Т3.

Было сделано предположение, что возникновению токсических аденом щитовидной железы предшествуют мутации гена рТТГ [34] и Gs белков [27].

Другие исследования также выявили активирующие мутации гена рецептора ТТГ в автономно функционирующих узлах ЩЖ [2, 22, 24, 30, 32, 36, 38, 39, 42]. В йоддефицитных регионах мутации гена рецептора ТТГ встречаются чаще и выявляются примерно у 57–82% случаев, что делает их наиболее частыми генетическими аномалиями, обнаруживаемыми в автономных узлах щитовидной железы [21, 25, 26, 31, 37].

Изучение генетических нарушений в локусе GNAS-1, который кодирует Gs-белок (замена Asp 619 Gly), выявил точечную мутацию, а-субъединицы белка Gs (Asp 619 Gly), что приводит к стойкой активации рецептора. Однако мутации этого гена были обнаружены лишь в небольшом числе (2-10%) автономно функционирующих узлов [34, 37]. Активирующие мутации рецептора ТТГ обнаружены как в лагополучных, так и в йоддефицитных регионах [41].

Установлено также тесное сцепление ряда антигенов большого комплекса гистосовместимости (DW3, CW4, B8, BO3, B27, A3, At A28) с болезнью Грейвса–Базедова. В большинстве случаев описывается наличие у больных диффузным токсическим зобом аллели HLA-B8 BW-35. Присутствие этого антигена повышает генетический риск в 2,02 раза, а гаплотипа A1-B8 – в 4,23 раза. У лиц с тиреотоксической офтальмопатией обнаружено сцепление с гаплотипом HLA B8-CW3. Доказана также связь заболевания с антигенами HLA DR. При этом сообщается о росте частоты встречаемости антигена HLA DW3 у лиц с рецидивами тиреотоксикоза. Антиген HLA B40 может

служить прогностическим признаком тяжелого течения болезни.

На основании вышеперечисленных данных отечественных и зарубежных исследователей можно сделать **вывод** о том, что развитие АИТ и ДТЗ является результатом совместного действия генетических и средовых факторов. Якутия относится к территориям с экстремальным температурным и световым режимом, резко выраженной сезонностью климата, к самым неблагоприятным регионам РФ по дефициту йода, с высокой распространенностью тиреоидной патологии как среди детского, так и взрослого населения. В Якутии наиболее распространены такие эндокринологические заболевания, как СД 2 типа [6] и аутоиммунный тиреоидит. В связи с этим изучение генетических факторов риска развития аутоиммунной тиреопатии у жителей РС(Я) является актуальным.

Литература

1. Ассоциация полиморфных вариантов генов CYP1A1 и CYP1A2 с развитием репродуктивной и тиреоидной патологии у женщин-работниц нефтехимических производств / А.Р. Ирмякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №5. – С. 41-48.
Association of polymorphic variants of CYP1A1 and CYP1A2 genes with development of reproductive and thyroid pathology in women workers in petrochemical industry / A.R. Irmayakova [et al.] // Occupational medicine and industrial ecology. – 2012 – Vol. 5. – P. 41-48.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология: Учебник / М.И. Балаболкин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
Balabolkin M.I. Endocrinology: manual / M.I. Balabolkin. – 2 ed. – M.: Universum publishing, 1998. – P. 416.
3. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
Dedov I.I. Endocrinology / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko, V.F. Fadeev. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – P. 432.
4. Земскова Е.А. К вопросу о взаимосвязи заболеваний желудка и щитовидной железы / Е.А. Земскова // Научный диалог: Вопросы медицины: матер. VIII междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 12-17
Zemskova E.A. To the question of the relationship of diseases of the stomach and thyroid gland / E.A. Zemskova // Nauchnyj dialog: Voprosy meditsiny: materialy VIII mezhdunarodnoj nauch.-prakt. konf., 2017. – P. 12-17.
5. Избыточный рост Eubacteriumlentum в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей / Е.А. Земскова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – №4 (4). – С. 73-77.
Excess growth of Eubacteriumlentum in the parietal intestinal microflora as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis in children / E.A. [Zemskova et al.] // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. – 2012 – Vol.4(4). – P. 73-77.

6. Исследование гена адипонутрина PNPLA3 у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2 типа / Х.А. Куртанов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 1 (61). – С. 11-14.
- Study of the adiponuclear gene PNPLA3 in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia), suffering from type 2 diabetes mellitus / Kh.A. Kurtanov [et al.] // Yakutskij meditsinskij zhurnal. – 2018. – Vol. 1 (61). – P. 11-14.
7. К вопросу о диагностике АИТ / Е.М. Шимотюк, Е.А. Осипова, Г.С. Суржикова. Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященной 60-летию Кемеровской области. – Кемерово, 2003. – С. 61. – (Приложение к журналу «Медицина в Кузбассе» №1. – 2003).
- On the diagnosis of autoimmune thyroiditis / E.M. Shimotyuk, E.A. Osipova, G.S. Surzhikova // Problemy meditsiny i biologii: materialy mezhrayonal'noy nauch.-prakt. Konf. molodykh uchenykh, posvyaschennoj 60-letiyu Kemerovskoy oblasti. – 2003. – P. 61.
8. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В.И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3-10.
- Kandror V.I. Molecular-genetic aspects of thyroid pathology / V.I. Kandror // Problemy endokrinologii. – 2001. – Vol. 5. – P. 3-10.
9. Килейников Д.В. Распространенность болезней щитовидной железы в Тверской области / Д.В. Килейников, А.Г. Иванов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 3. – С. 12-14.
- Kilejnikov D.V. Prevalence of thyroid gland diseases in the Tver region / D.V. Kilejnikov, A.G. Ivanov // Problemy sotsial'noy gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny. – 2012. – Vol. 3. – P. 12-14.
10. Кочетова О.В. Полиморфизм генов DIO2, TPO, CYP1A1 и CYP1A2 у женщин с заболеваниями щитовидной железы / О.В. Кочетова, М.К. Гайнулли, Т.В. Викторова // Гигиена и санитария. – 2014. – №3. – С. 52-56.
- Kochetova O.V. Polymorphism of the genes DIO2, TPO, CYP1A1 and CYP1A2 in women with thyroid diseases / O.V. Kochetova, M.K. Gajnullina, T.V. Viktorova // Gigiena i sanitariya. – 2014. – Vol. 3. – P. 52-56.
11. Мельниченко Г.А. Комментарии к клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита / Г.А. Мельниченко // Журнал Тиронет. – 2002. – №5-6.
- Mel'nichenko G.A. Comments on the clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis / G.A. Mel'nichenko G.A. // Zhurnal Tironet. – 2002. – Vol. 5-6.
12. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микрофлоры при заболеваниях органов пищеварения: учеб.-метод. пособие / под ред. Г.А. Осипова, В.П. Новиковой. – СПб., 2013. – 96 с.
- The technique of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system : ucheb.-metod. / pod red. Osipov G.A., Novikova V.P. – SPb., 2013 – P.96 s.
13. Молоствов Г.С. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита / Г.С. Молоствов, Л.И. Данилова // Мед. новости. – 1997. – №4. – С. 3-10.
- Molostvov G.S. Immunological aspects of the pathogenesis of autoimmune thyroiditis / G.S. Molostvov G.S., L.I. Danilova // Med. novosti. – 1997. – Vol. 4. – P. 3-10.
14. Психосоциальное состояние пациентов с заболеваниями щитовидной железы в ближайшем и отдаленном периодах / С.Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 128.
- Psychoemotional state of patients with thyroid diseases in the near and distant periods / Styazhkina S.N. [et al.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – Vol. 2. – P. 128.
15. Сивцева Т.П. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ щитовидной железы плодов и новорожденных в условиях зобной эндемии в Республике Саха (Якутия): дисс. ... канд. мед. наук / Т.П. Сивцева. – Новосибирск, 2010. – 126 с.
- Sivtseva T.P. Pathomorphological and immunohistochemical analysis of the thyroid gland of fetuses and newborns in conditions of goitre endemia in the Republic of Sakha (Yakutia): diss. ... kand. med. nauk : spets. 140302. – Novosibirsk, 2010. – P. 126.
16. Смирнов В.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение / В.В. Смирнов, Н.В. Маказан // Лечащий врач. – 2010. – №5. – С. 71-79.
- Smirnov V.V. Syndrome of thyrotoxicosis: causes, diagnosis, treatment / V.V. Smirnov, N.V. Makazan // Lechaschij vrach. – 2010. – Vol.5. – P.71-79.
17. Фадеев В. В. Диагностика и лечение токсического зоба / В.В. Фадеев // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №11 (155). – С. 513-516.
- Fadeev V.V. Diagnosis and treatment of toxic goiter / V. V. Fadeev // Russkij meditsinskij zhurnal. – 2002. – Vol. 11 (155). – P. 513-516.
18. Шигеев В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова – М.: Новости, 2004. – 183 с.
- Shigeev V.B. Cold death / V.B. Shigeev, S.V. Shigeev, E.M. Koludarova // M.: Novosti, 2004. – P. 83.
19. Ajan R.A. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding / R.A. Ajan, A.P. Weetman // HormMetab Res. – Vol. 47. – P. 702-710.
20. Arbelle J.E. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations / J.E. Arbelle, A. Porath // Clinical Endocrinology. – 1999. – Vol. 51. – P. 11-18.
21. Automatically functioning thyroid nodules in a former iodine-deficient area commonly harbor gain-of-function mutations in the thyrotropin signaling pathway / N.A. Georgopoulos [et al.] // Eur Journal Endocrinol. – 2003. – Vol. 149. – P.287-292.
22. Constitutive activation of the TSH receptor by spontaneous mutations affecting the N-terminal extracellular domain / L. Duprez [et al.] // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 409. – P. 469-474.
23. Davies T.F. A new classification for human autoimmune thyroid disease / T.F. Davies, N. Amino // Thyroid. – 1993. – Vol. 3(4). – P.331-333.
24. Detection of thyroidstimulating hormone receptor and Gs alpha mutation in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis / B. Trulzsch [et al.] // Moled 2001; 78:684-691.
25. DGGE is more sensitive for the detection of somatic point mutations than direct sequencing / B. Trulzsch [et al.] // Biotechniques 1999. – Vol. 27. – P. 266-268.
26. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas / J. Parma [et al.] // ClinEndocrinolMetab 1997. – Vol. 82. – P. 2695-2701.
27. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours / C.A Landis. [et al.] // Nature. – 1989. – Vol. 340. – P. 692-696.
28. Hegedus L. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives / L. Hegedus, S. J. Bonnema, F. N. Bennedbaek // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 102-132.
29. Hot microscopic areas of iodine-deficient euthyroidgoitres contain constitutively activating TSH receptor mutations / K. Krohn [et al.] // Pathol. – 2000. – Vol. 192. – P. 37-42.
30. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma / M. Tonacchera [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1998. – Vol. 83. – P. 492-498.
31. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid / R. Paschke [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1994. – Vol.79. – P.1785-1789.
32. Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine needle aspiration biopsy / A. Porcellini [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1994. – Vol. 79. – P. 657-661.
33. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis / E. Lahner [et al.] // Am J Med. – 2008. – vol. 121. – P. 136-141.
34. Parma J. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas / J. Parma [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1997. – Vol.82. – P.2695-2701.
35. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees / C. Reiners [et al.] // Thyroid. – 2004. – Vol.14. – P.926-932.
36. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca2+ cascades / J. Parma [et al.] // Mol Endocrinol. – 1995. – Vol.9. – P.725-733.
37. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules / D. Fuhrer [et al.] // Clin Endocrinol Metab 1997. – Vol.82. – P.3885-3891.
38. Somatic mutations in the VI transmembrane segment of the thyrotropin receptor constitutively activate cAMP signaling in thyroid hyperfunctioning adenomas / A. Porcellini [et al.] // Oncogene. – 1995. – Vol. 1. – P. 1089-1093.
39. Sporadic congenital hyperthyroidism due to a spontaneous germline mutation in the thyrotropin receptor gene / H.P. Holzapfel [et al.] // Clin.Endocr Metab. – 1997. – Vol.82. – P.3879-3884.
40. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area / H. Volzke [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol.13. – P.803-810.
41. The thyrotropin receptor mutation database. Upd. 2003 / D. Fuhrer [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol. 13. – P. 1123-1126.
42. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas / D. Russo [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1996. – Vol.81. – P.1548-1551.
43. Volp R. Autoimmune diseases of the endocrine system. – CRC/ Boca Raton, 19 c.99. – P. 51-100.