

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ALA(-9)VAL ГЕНА SOD2 И C(-262)T ГЕНА CAT С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ

А.М. Мкртумян¹, С. Зербалиева¹, В.В. Носиков², А.Г. Никитин², Е.В. Спицина³

¹ Московский государственный медицинский стоматологический университет

² Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов

³ ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров Ala(-9)Val гена SOD2 и C(-262)T гена CAT. В исследование были включены 86 больных аутоиммунным тиреоидитом. При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Ala(-9)Val гена SOD2 в группе больных аутоиммунным тиреоидитом и контрольной группе были выявлены достоверные различия. Достоверное увеличение частоты генотипа Val/Val (OR = 15,62; p = 0,04) в группе больных АИТ говорит о повышенном риске развития данной патологии у носителей генотипа Val/Val. Данное предположение подтверждают высокие значения МДА у носителей генотипа Val/Val. Таким образом, можно сделать вывод об ассоциации полиморфного маркера Ala(-9)Val гена SOD2 с риском развития АИТ.

Association of Polymorphous Markers Ala(-9)Val of SOD2 Gene and C(-262)T of CAT Gene in Patients with Hashimotos' Thyroiditis and Hypothyroidism

A. Mkrtumyan¹, S. Serbalieva¹, V. Nosikov², A. Nikitin², E. Spizina³

¹ Moscow State Medical and Stomatological University

² Scientific Research Institute of Genetic and Selection of Industrial Microorganisms

³ Educational and Scientific Medical Center of the President of Russian Federation Administration, Moscow

A comparative analysis of distribution of alleles and genotypes of polymorphous markers Ala(-9)Val of SOD2 gene and C(-262)T of CAT gene was performed. Eighty six patients with Hashimotos' thyroiditis (HT) were enrolled in the study. Significant differences were found by comparison of alleles and genotypes incidence of polymorphous marker Ala(-9)Val of SOD2 gene in HT-patients and in control group. Significant increase of incidence of Val/Val genotype (OR = 15,6; p = 0,04) in HT-patients may reflect a higher risk of HT in Val/Val individuals. This hypothesis may be confirmed by increase of malonic dialdehyde and antithyroid antibodies in Val/Val carriers.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают 1-е место среди болезней эндокринной системы. Гормоны ЩЖ регулируют все виды обмена веществ в организме, действуют на все клетки, стимулируют тканевое дыхание. Поэтому даже малейший дефицит тиреоидных гормонов в организме вызывает серьезные, порой необратимые нарушения [9]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — хроническое органоспецифическое заболевание щитовидной железы, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов [2, 8]. Это одно из классических аутоиммунных и

наиболее распространенных заболеваний ЩЖ [2], с момента описания которого японским хирургом Хашимото прошло более 80 лет. Им страдает примерно 3—4% населения, и женщин с АИТ значительно больше, чем мужчин (10—15 : 1) [2].

Согласно теории R. Volpe, заболевание развивается у наследственно предрасположенных лиц вследствие клеточных и гуморальных иммунологических нарушений. Существенную роль в развитии АИТ играют факторы внешней среды, генетическая предрасположенность, пол и возраст пациента. Генетическая обусловленность АИТ подтверждается ас-

социацией его с антигенами системы HLA, чаще DR3 и DR5. Повышенная частота АИТ у женщин, возможно, отражает связь между генами X-хромосомы и развитием аутоиммунного процесса, а также влияние эстрогенов на функцию В-лимфоцитов [7, 22].

Под воздействием неблагоприятных факторов генетически обусловленные дефекты иммунокомпетентных клеток ведут к срыву естественной толерантности и инфильтрации ЩЖ макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, а также к образованию антител к тиреоглобулину, микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия. В основе механизмов развития аутоиммунности могут лежать как нарушения процессов иммунологического контроля, так и изменения в клетках самой ЩЖ. И те и другие могут быть генетически детерминированы либо индуцироваться внешними агентами (вирусные инфекции, некоторые химические вещества, радиация и т. д.). Поиск генетических и других маркеров, имеющих диагностическое значение, очень важен. В отдельных, достаточно редких случаях при наличии различных клинических вариантов, как болезни Грейвса, так и АИТ [4], ни один из существующих клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования сам по себе не позволяет четко дифференцировать аутоиммунные заболевания ЩЖ [1, 7].

Клеточные мембраны занимают одно из центральных мест в организации живых систем в организме в целом. Новые подходы к изучению структуры и функции биологических мембран позволили установить многообразие их изменений при различной патологии. При этом речь идет не только о разрушении мембранных структур под влиянием цитотоксических воздействий, но и о более тонких изменениях их физико-химических свойств, влияющих на их функции, включая трансмембранный транспорт [6, 10].

В клеточных мембранах постоянно протекают реакции липопероксидации, меняя их липидный состав и тем самым активность липидзависимых мембраносвязанных ферментов [8]. Радикальному окислению подвержены любые органические молекулы, однако цепные процессы перекисного окисления липидов играют особую роль в живых организмах. Теория развития радикальных окислительных реакций была разработана в 50-х годах коллективом химиков во главе с лауреатом Нобелевской премии Н.Н. Семеновым. Процессы окисления липидов представляют собой цепные реакции и включают инициирование, продолжение, разветвление и обрыв цепей окисления с лавинообразным накоплением свободных радикалов и продуктов перекисного

окисления липидов (ПОЛ), что в конечном счете ведет к нарушению стабильности мембран, вплоть до их разрушения [6, 10]. Неограниченное накопление свободных радикалов и гидроперекисных липидов неминуемо приводит к быстрому разрушению клеточных структур. Однако в естественных условиях этого не происходит, а реакции ПОЛ протекают обычно на низком уровне и в стационарном режиме. В нормальных условиях жизнедеятельности, при функционировании живых систем в условиях физиологического оптимума, существует про- и антиоксидантное равновесие, которое является важнейшим фактором окислительного гомеостаза. Равновесие это носит подвижный характер, представляет собой равнодействующую противоположно направленных процессов и характеризуется колебательным режимом функционирования в пределах, совместимых с жизнью и сохранением гомеостаза [10, 15]. Поддержание оптимального уровня свободнорадикальных реакций достигается благодаря наличию сложной системы биоантиоксидантов и естественных антиоксидантов, способных тормозить реакции ПОЛ. В процессе эволюции в клетках для защиты от активных кислородных метаболитов выработались специализированные системы ферментативных антиоксидантов, к которым относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-зависимые пероксидазы и трансферазы [3, 5].

Показано, что функция ЩЖ в определенной мере зависит от интенсивности процессов ПОЛ в ее ткани. Так, под действием прооксиданта (свинец, кадмий) может снижаться концентрация в сыворотке крови трийодтиронина и тироксина, что связывают с активацией перекисных реакций, ведущих к деструкции мембранных компонентов [11]. Активирование в ткани ЩЖ липопероксидации на 39% с одновременным увеличением активности СОД на 47% и уменьшением активности каталазы на 8,5%, вызванное введением рицины, указывает на недостаточность антиоксидантной защиты, которое сопровождается разрушением фолликулов. В кровотоке в связи с этим на 50% падает уровень тиреоидных гормонов [20]. Концентрация каталазы, ксантиноксидазы и глутатионпероксидазы существенно изменяется в ткани ЩЖ при разного рода поражениях (в сравнении с тканью нормальной железы), сопровождаясь повышением содержания свободных радикалов и накоплением малонового диальдегида (МДА) [17]. Особенно заметно повреждение ферментативной антирадикальной защиты в злокачественных тканях ЩЖ, что сопровождается накоплением продуктов ПОЛ [13, 20].

Первые сообщения о роли тиреоидных гормонов в поддержании ПОЛ появились позднее. Так,

было установлено, что гормоны ЩЖ, взаимодействуя с эритроцитами, увеличивают их осмотическую резистентность, ассоциируя с гликофорином — главным мембранным гликопротеином. Это сопровождается усиленным переокислением мембранных липидов и ростом проницаемости мембран для катионов [23]. Установлено, что при избытке гормонов ЩЖ активируется эндогенная фосфолипаза митохондрий и ускоряется перекисное окисление мембранных фосфолипидов [18].

Определяя уровень МДА как индикатора интенсивности ПОЛ и церулоплазмينا — белка антиоксидантной защиты, было установлено, что у гипертиреозных и гипотиреозных больных интенсивность ПОЛ выше, чем у здоровых лиц. Так, после тиреоидэктомии (при гипотиреозе) ПОЛ ускоряется, не сопровождаясь ростом уровня церулоплазмينا, в то время как при гипертиреозе рост уровня МДА сопровождается компенсаторным (по мнению авторов) повышением уровня церулоплазмينا [12]. Далее было обнаружено, что ТЗ, добавленный в печеночную микросомальную фракцию, стимулирует дыхание и активирует ПОЛ [14]. При добавлении НАДФН — индуктора перекисидации липидов — в микросомальную фракцию печени гипертиреозных крыс наблюдается увеличение концентрации гидроперекисей в 3 раза, в то время как в микросомах гипотиреозных крыс наблюдается снижение их концентрации. Аналогичным образом изменялась и активность НАДФН-зависимого цитохрома Р450 с активацией на фоне гипертиреоза и угнетением на фоне гипотиреоза [16]. С другой стороны, гипербарический кислород, активирующий ПОЛ, благоприятно влияет на функциональное состояние ЩЖ [21].

Morini et al. [19] количественно оценили этот эффект и показали, что при стандартных условиях в печеночных микросомах гипертиреозных крыс НАДФН-зависимая липидперекисидация протекает на 56% интенсивнее, чем в микросомах эутиреоидных крыс, а также, что рост активности ПОЛ сопровождается активацией антиоксидантных ферментов. В развитии снижения естественной антиоксидантной защиты организма определенную роль играют генетические маркеры, такие как полиморфизмы генов супероксиддисмутазы SOD2 и каталазы CAT.

Цель исследования. Изучение распространенности носительства полиморфизма тех или иных аллелей вышеперечисленных генов. Для оценки прогностической значимости полиморфизма генов каталазы и СОД в отношении декомпенсации гипотиреоза пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня ТТГ. В качестве точки разделения был выбран верхний референсный уровень для ТТГ

— 3,5 мЕд/л. Группы были обозначены ТТГ+ и ТТГ- соответственно.

Материал и методы

Исследование базируется на результатах обследования 130 пациентов (120 женщин и 10 мужчин). Характеристика пациентов, полученная во время исходного обследования, приведена в табл. 1. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD. (В скобках здесь и далее указаны пределы колебаний показателя.)

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 27 до 73 лет, средний возраст — $55,3 \pm 12,1$ года. В среднем по группе отмечалась тенденция к избыточной массе тела (ИМТ $27,1 \pm 1,1$ кг/м²). Объем ЩЖ был в диапазоне от 4,9 до 47 см³. В среднем по группе отмечалось повышение уровня АТ-ТПО и уровня МДА. У всех исследуемых пациентов до начала заместительной терапии левотироксином оценивался уровень малонового диальдегида (МДА) как показателя ПОЛ и антиоксидантная активность организма.

В работе использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq производства фирмы “Ферментас” (г. Вильнюс, Литва). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО “Синтол” (г. Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции фенолом-хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К при наличии 0,1% додецилсульфата натрия. Амплификацию полиморфного участка гена проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере “Терцик” (ЗАО “ДНК-Технология”, г. Москва) в 50 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-НСl, pH 8,8; 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01%-ный Твин-20, 2 мМ хлорид магния, соответственно, 0,2 мМ каждого dNTP, по 33 нг праймеров (табл. 2), 1,5 Ед. полимеразы Taq, 50–100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагмента ДНК и размеры продуктов амплификации приведены в табл. 2. Амплифицированный фрагмент ДНК расщепляли соответствующими

Таблица 1. Исходная клиническая характеристики пациентов

Показатель	ТТГ+ (n = 130)
Пол, мужчины/женщины	10/120
Возраст, лет	$55,3 \pm 12,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$27,1 \pm 1,1$
Объем ЩЖ, см ³	$22,4 \pm 4,3$
АТ к ТПО, Ед	$284,9 \pm 183,9$
МДА, нмоль/мг	$5,5 \pm 2,3$

* Среднее $\pm$ SD (стандартное отклонение).

Таблица 2. Последовательность праймеров, особенности амплификации и рестрикции полиморфных участков гена *AGER*

Полиморфный маркер	Праймеры	T _{отж} *	Рестриктаза	Фрагменты
CAT T262C	5'-AGAGCCTCGCCCCGCCGGACCG-3' 5'-TAAGAGCTGAGAAAGCATAGCT-3'	60 °C	SmaI	199, 106, 93
SOD2 Ala(-9)Val	5'-CCAGCAGGCAGCTGGCACCG-3' 5'-TCCAGGGCGCCGTAGTCGTAGG-3'	62 °C	AsiAI	91, 74, 17

* T_{отж} – температура элонгации, условия амплификации фрагмента ДНК: 94 °C/2 мин – 1-й цикл; 94 °C/10 с, T_{отж}/40 с, 72 °C/20 с – 35 циклов; 72 °C/6 мин – последний цикл.

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Ala(-9)Val* гена *SOD2* в группах ТТГ+ и ТТГ-

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		p	OR	
	ТТГ+ (n = 44)	ТТГ- (n = 86)		значение	CI 95%
Аллель <i>Ala</i>	0,68	0,77	0,30	0,65	0,29–1,46
Аллель <i>Val</i>	0,32	0,23	0,30	1,54	0,69–3,45
Генотип <i>Ala/Ala</i>	0,50	0,54	0,80	0,87	0,31–2,43
Генотип <i>Ala/Val</i>	0,36	0,46	0,60	0,66	0,23–1,89
Генотип <i>Val/Val</i>	0,14	0,00	0,04	15,62	0,77–317,11

рестриктазами (см. табл. 2). Продукты расщепления анализировали с помощью электрофореза в 8%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра. В качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pUC19, расщепленной рестриктазой *MspI*.

Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Вычисления производили с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio [145]. OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 – как положительную ассоциацию (повышенный риск развития патологии), OR < 1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Доверительный интервал (CI) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра, в данном случае – значение OR. Сравнение между подгруппами проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (метод ANOVA).

Результаты и их обсуждение

В нашей работе в группе ТТГ- частота аллелей **Ala** и **Val** полиморфного маркера **Ala(-9)Val** гена **SOD2** составила 0,77 и 0,32, а в группе ТТГ+ – 0,68 и 0,23 соответственно, что близко к частотам, наблюдаемым в европейских популяциях (табл. 3). Сравнительный анализ выявил значимые различия частот генотипов данного полиморфного маркера в группе больных АИТ и контрольной группе. Достоверное увеличение частоты генотипа **Val/Val** (OR = 15,62; $p = 0,04$) в группе больных АИТ говорит о повышенном риске развития данной патологии у носителей генотипа **Val/Val** (табл. 3).

В группе ТТГ- частота аллелей **С** и **Т** полиморфного маркера **С(-262)Т** гена **CAT** составила 0,61 и 0,39, а в группе ТТГ+ – 0,73 и 0,27 соответственно; частота генотипов **СС**, **СТ** и **ТТ** в группах ТТГ- и ТТГ+ – 0,32, 0,59, 0,09 и 0,51, 0,44, 0,05 соответственно, что близко к частотам, наблюдаемым в европейских популяциях (табл. 4).

Сравнительный анализ не выявил различий в частотах аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в группе больных АИТ и контрольной группе. При сравнении уровня МДА в подгруппах с разными генотипами изучаемых полиморфных маркеров (табл. 5, 6) получено статистически значи-

Таблица 4. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера C(-262)T гена CAT в группах ТТГ+ и ТТГ-

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		p	OR	
	ТТГ+ (n = 44)	ТТГ- (n = 86)		значение	CI 95%
Аллель C	0,61	0,73	0,23	0,58	0,27–1,26
Аллель T	0,39	0,27	0,23	1,72	0,80–3,73
Генотип CC	0,32	0,51	0,19	0,45	0,15–1,31
Генотип CT	0,59	0,44	0,30	1,82	0,64–5,17
Генотип TT	0,09	0,05	0,60	2,05	0,27–15,63

Таблица 5. Уровень МДА в подгруппах с разными генотипами полиморфного маркера Ala(-9)Val гена SOD2

Генотип	Кол-во в группе	МДА	p
Ala/Ala	68	6,05 ± 3,68	0,01
Ala/Val	56	5,19 ± 2,55	
Val/Val	6	7,20 ± 3,56	

Таблица 7. Сравнение уровня АТ-ТПО в подгруппах с разными генотипами полиморфного маркера Ala(-9)Val гена SOD2

Генотип	Кол-во в группе	АТ-ТПО	p
Ala/Ala	68	676,8 ± 435,6	<0,001
Ala/Val	56	330,4 ± 289,5	
Val/Val	6	3309,1 ± 3100,9	

мое повышение МДА в группе пациентов с генотипом Val/Val гена SOD2 ($p = 0,01$) по сравнению с группами пациентов с иными генотипами. Для гена CAT статистически значимых изменений не наблюдалось.

При сравнении групповых средних значений АТ-ТПО в подгруппах с разными генотипами (табл. 7, 8) получено статистически значимое повышение АТ-ТПО в группе пациентов с генотипом Val/Val гена SOD2 ($p < 0,001$).

Для гена CAT статистически значимых изменений не наблюдалось. Таким образом, при анализе полиморфизма генов SOD2 и CAT получена положительная ассоциация генотипа Val/Val гена SOD2 с риском развития АИТ. Данное предположение наглядно подтвердили высокие значения МДА и АТ-ТПО. В отношении иных вариантов полиморфизма генов SOD2 и возможно предположить более легкое течение заболевания.

Список литературы

- Дедов И.И., Герасимов Г.А. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. М., 1994.

Таблица 6. Сравнение групповых средних значений МДА в подгруппах с разными генотипами полиморфного маркера C(-262)T гена CAT

Генотип	Кол-во в группе	МДА	p
CC	58	4,30 ± 1,23	0,6
TC	64	6,79 ± 3,58	
TT	8	2,30 ± 0,00	

Таблица 8. Сравнение уровня АТ-ТПО в подгруппах с разными генотипами полиморфного маркера C(-262)T гена CAT

Генотип	Кол-во в группе	АТ	p
CC	58	723,2 ± 690,4	0,6
TC	64	639,5 ± 413,5	
TT	8	189,1 ± 99,9	

- Мельниченко Г.А. Аутоиммунный тиреодит: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов // Матер. 2-го Всерос. тиреидолог. конгр. "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы". М., 2002. С. 5–18.
- Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002.
- Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилингари-ди К.Е., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы / Под ред. И.И. Дедова. М., 1996.
- Галкина Н.В., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение) // Проблемы эндокринологии. 2006. № 4. С. 49–56.
- Древаль А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Эффективность йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом // Проблемы эндокринологии. 2006. № 1. С. 19–22.
- Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреодит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Пробл. эндокринол. 1997. Т. 43, № 4. С. 30–35.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. М.: Северо-пресс. 2002. С. 147–171.
- Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и его маски у лиц пожилого и старческого возраста // Труды VI Рос. нац.

- конгр. "Человек и лекарство", 19–23 апреля 1999 г. М., 1999. С. 114–115.
10. *Bech K., Damsbo P., Eldrup E. et al.* Beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease // *Clin. Endocrin. (Oxf.)*. 1996. V. 44. N 1. P. 59–66.
11. *Chaurasia S.S., Gupta P., Kar A., Maiti P.K.* Free radical mediated membrane perturbation and inhibition of type-I iodothyronine 5'-mono-deiodinase activity by lead and cadmium in rat liver homogenate // *Biochem Mol. Biol. Int.* 1996. V. 39. N 4. P. 765–770.
12. *Dumitriu L., Bartoc R., Ursu H. et al.* Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism // *Endocrinologie*. 1988. V. 26. N 1. P. 35–38.
13. *Durak I., Bayram F., Kavutcu M. et al.* Impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in cancerous human thyroid tissues // *J. Endocrin. Invest.* 1996. V. 19. N 5. P. 312–315.
14. *Fernbindez V., Barrientos X., Kipreos K. et al.* Su-peroxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation // *Endocrinology*. 1985. V. 117. N 2. P. 496–501.
15. *Jiang Z., Akey J.M., Shi J. et al.* A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels // *Hum. Genet.* 2001. V. 109(1). P. 95–98.
16. *Landriscina C., Petragallo V., Morini P., Marcotrigiano G.O.* Lipid peroxidation in rat liver microsomes. I. Stimulation of the NADPH-cytochrome P-450 reductase-dependent process in hyperthyroid state // *Biochem Int.* 1988. V. 17. N 2. P. 385–393.
17. *Mano T., Shinohara R., Iwase K. et al.* Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders // *Horm. Met. Res.* 1997. 29. V. 7. P. 351–354.
18. *Marzoev A.I., Andriushchenko A.P., Vladimirov I.A.* Thyroid hormones and phospholipase activity in rat liver mitochondria // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1983. V. 96. N 12. P. 45–46.
19. *Morini P., Casalino E., Sblano C., Landriscina C.* The response of rat liver lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and glutathione concentration to the thyroid hormone // *Int. J. Biochem.* 1991. V. 23. N 10. P. 1025–1030.
20. *Sadani G.R., Nadkarni G.D.* Changes in lipid peroxide levels and the activity of reactive oxygen scavenging systems in thyroid tissue after exposure to radioactive iodine in rats // *Thyroid*. 1997. V. 7. N 6. P. 937–941.
21. *Shakarashvili N.V., Zhidkov I.L., Koloskov I.B. et al.* Use of hyperbaric oxygenation in the therapy of experimental hypothyroidism // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1989. V. 107. N 3. P. 285–288.
22. *Weetman A.P.* Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis // *Clin. Endocrinol.* 1992. V. 36. P. 307–323.
23. *Wong D.S., Hochstein P.* The potentiation of ozone toxicity by thyroxine // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1981. V. 31. N 3. P. 483–492.
24. *Hutchon D.J.R.* Calculator for confidence intervals for odds ratio unmatched case control study, <http://www.hatchon.net/ConfidOR.htm>.