

## Оригинальные работы

**ПОЛИМОРФИЗМ C(-1)T ГЕНА CD40,  
СВЯЗЬ С СЕМЕЙНЫМИ СЛУЧАЯМИ АУТОИММУННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Рымар О.Д., Мустафина С.В.***ФГБУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины” Сибирского отделения РАМН (директор — член-корр. РАМН, проф. Воевода М.И.), г. Новосибирск*

Пьянкова А.К. — заочный аспирант ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН; Максимов В.Н. — доктор мед. наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН; Рымар О.Д. — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН; Мустафина С.В. — кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН.

Высокая распространенность семейных случаев аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) диктует необходимость исследования этой группы пациентов. Цель настоящего исследования — оценить частоты генотипов и аллелей полиморфизма C(-1)T (rs1883832) гена CD40 в семьях с болезнью Грейвса (БГ) или аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с исходом в гипотиреоз не менее чем у двух кровных родственников. В исследование вошли 70 пациентов (35 семей) с АИТ или БГ и 76 здоровых лиц. В результате было установлено, что носительство генотипов СТ и ТТ полиморфизма C(-1)T гена CD40 ассоциировано с уменьшением риска развития семейных форм БГ вне зависимости от степени родства. Носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском семейных случаев БГ: ОШ = 2,669; 95% ДИ 1,612–4,39, но не АИТ. При АИТ ассоциаций полиморфизма C(-1)T гена CD40 выявлено не было.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, семейные случаи, ген CD40.

**Association between CD40 C/T-1 polymorphism  
and familial autoimmune thyroid disease****Pyankova A.K., Maksimov V.N., Rymar O.D., Mustafina S.V.***Federal State Budgetary Institution of Internal and Preventive Medicine in Siberian Branch  
under the Russian Academy of Medical Sciences*

High prevalence of family cases of autoimmune thyroid diseases (AITD) causes requirement of researching this group of patients. The objective of this study is to estimate genotypes and alleles frequencies of CD40 C(-1)T polymorphism (rs1883832) in Graves' disease and Hashimoto's disease families at least two first-degree affected relatives. 70 patients with AITD took part in the study (35 families) and 76 control subjects. Results suggested that carrying of CT and TT genotypes of CD40 C(-1)T polymorphism is associated with the low risk of developing of Graves' disease family cases without any regards to degree relationship. No association between CD40 C(-1)T polymorphism and Hashimoto's disease was identified. Carrying of allele C is associated with the high risk of developing of Graves' disease family cases odds ratio OR = 2,669, 95% CI, 1,612-4,39, but not Hashimoto's disease family cases.

**Key words:** Hashimoto's disease, Graves' disease, family cases, CD40 gene.

**Введение**

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ), включающие болезнь Грейвса (БГ) и хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с исходом в гипотиреоз, широко распространены и встречаются у 2–5% населения в общей популя-

ции. По данным М. Vanderpump и соавт., распространенность различных форм гипотиреоза увеличивается с возрастом и составляет от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин [1]. Основная причина развития данного состояния — это АИТ. Гиперфункция ЩЖ определяется у 2% женщин, среди мужчин

**Для корреспонденции:** Рымар Оксана Дмитриевна — 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН. Тел.: 8-913-735-43-48. E-mail: Orymar23@gmail.com

она встречается приблизительно в 10 раз реже. По данным G.A. Brent и соавт., до 80% всех случаев гипертиреоза обусловлено БГ. Распространенность носительства антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в популяции составляет 12% [2]. В рамках эпидемиологического исследования во взрослой городской сибирской популяции 45–69 лет выявлена высокая распространенность гипотиреоза. Среди женщин гипотиреоз встречается почти в 5 раз чаще, чем среди мужчин (14 и 3%). В возрастной группе 45–54 лет гипотиреоз определен у 6%, из них у 2% впервые выявлен субклинический гипотиреоз. У лиц 55–69 лет распространенность гипотиреоза составила 12%, в том числе впервые выявленного — 7%. Гипертиреоз в возрастной группе 45–69 лет определен у 1,4% без возрастных различий [3]. В возрасте 45–69 лет в 16% случаев обнаружены повышенные значения АТ-ТПО, среди женщин в 3 раза чаще (22%), чем среди мужчин (7%) [4]. Клинико-демографические характеристики больных АИЗ ЩЖ в Новосибирске принципиально не отличаются от аналогичных показателей, полученных в других крупных городах.

В основе патогенеза данных состояний лежит взаимодействие генетических факторов и триггеров окружающей среды, что приводит к ускользанию от механизма собственной иммунологической толерантности. В настоящий момент известно, что средовые факторы запускают эпигенетическую модификацию, которая приводит к нарушению экспрессии генов в специфических иммунных клетках. Таким образом, одной из причин потери толерантности являются эпигенетические эффекты, которые не кодируются последовательностью ДНК, влияют на экспрессию генов. Данный термин в последнее время стал применяться к любым эффектам независимо от того, передаются они по наследству или нет. Классификация эпигенетических факторов включает в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов (ацетилирование, деацетилирование, метилирование) и эффекты, связанные с микро-РНК [5, 6]. Однако данных по эпигенетическим скринингам ни при БГ, ни при АИТ нет, но доказана связь X-хромосомной инактивации и АИЗ ЩЖ, что может считаться свидетельством влияния эпигенетических эффектов при данной патологии. Перекрестная X-хромосомная инактивация проявляется в тканевом мозаицизме за счет различной клеточной экспрессии генов отцовской и материнской X-хромосомы. T. Вrix и соавт. установили наличие ассоциации данного феномена с АИЗ ЩЖ на моделях близнецов. Эти авторы оценили долю генетического компонента как равную 75% [7]. Косвенным подтверждением существования генетического компонента является высокая рас-

пространенность семейных случаев АИЗ ЩЖ, которая может быть выявлена в каждом третьем случае [8]. Работы, связанные с полногеномным скринингом, позволили установить гены-кандидаты, предрасполагающие к развитию АИЗ ЩЖ, которые можно разделить на три группы: тиреодисспецифические гены, гены системы HLA, не-HLA иммунорегуляторные гены [9]. К последней относятся гены CTLA4, PTPN22, TNF-а и CD40. По данным проведенных исследований, в Новосибирске у мужчин носительство аллеля G и генотипа GG полиморфизма A49G гена CTLA4 ассоциировано с повышенным риском развития БГ, у женщин такой связи не обнаружено. У больных БГ, как у мужчин, так и у женщин, не выявлено разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма C1858T гена PTPN22 и полиморфизма G(-308)A гена TNF-а по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с АИТ гомозиготный генотип TT и аллель T полиморфизма C1858T гена PTPN22 встречаются чаще, чем в группе здоровых. Носительство аллеля T у женщин ассоциировано с повышенным риском развития АИТ с исходом в гипотиреоз. У больных аутоиммунным гипотиреозом не обнаружено половых различий в распространенности генотипов и аллелей полиморфизма A49G гена CTLA4 и полиморфизма G(-308)A гена TNF-а по сравнению с контрольной группой [10, 11, 12]. В работах, связанных с изучением формирования предрасположенности к АИЗ ЩЖ в российской популяции, ранее не изучался вклад однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) C(-1)T гена CD40 при данной патологии.

Цель исследования — оценить частоту и связь генотипов и аллелей полиморфизма C(-1)T (rs1883832) гена CD40 с БГ или АИТ с исходом в гипотиреоз среди членов семьи первой степени родства с АИЗ ЩЖ.

### Объект и методы исследования

В исследование вошли 70 пациентов (35 семей) с АИТ или БГ, соответствующих следующим критериям.

*Критерии включения в группу семейных случаев АИЗ ЩЖ:* 1) подписание информированного согласия; 2) диагностированный АИТ с исходом в гипотиреоз или БГ; 3) наличие члена семьи первой степени родства с диагностированным АИТ с исходом в гипотиреоз или БГ. Диагноз БГ устанавливался на основании характерных жалоб, данных анамнеза, клинических симптомов тиреотоксикоза, диффузного увеличения ЩЖ, повышенного уровня тиреоидных гормонов (св.  $T_4$  и  $T_3$ ) наряду со снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже 0,1 мЕд/л. По данным УЗИ учитывались увеличение объема ЩЖ,

низкая экзогенность, неоднородность экоструктуры ткани ЩЖ. Кроме того, фиксировались сочетания БГ с эндокринной офтальмопатией, повышение уровня антител к компонентам ткани ЩЖ. При необходимости выполнялась радиоизотопная скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Диагноз АИТ с исходом в гипотиреоз устанавливался на основании характерных жалоб, данных анамнеза, повышения уровня ТТГ и снижения уровня св./общ.  $\text{T}_4$ , в случае сочетания классической ультразвуковой картины АИТ (снижение экзогенности или изменение структуры за счет гипоехогенных очагов различной формы и размеров на фоне нормальной экзогенности) с повышенным уровнем АТ-ТПО.

**Критерии исключения из группы семейных случаев АИЗ ЩЖ:** 1) диагностированный узловой, диффузный эутиреоидный зоб, послеоперационный гипотиреоз, развившийся вследствие оперативного лечения узлового зоба, рака ЩЖ; 2) диагностированный подострый, послеродовой тиреоидит, с субклиническим гипотиреозом и субклиническим тиреотоксикозом неустановленной этиологии; 3) прием лекарственных препаратов, которые могут нарушать функцию ЩЖ, — содержащие йод в фармакологических дозах (амиодарон, рентгеноконтрастные соединения), интерфероны, препараты лития.

Семьдесят шесть человек составили группу контроля проекта. Эта выборка была сформирована на основании данных, полученных в рамках международного исследования НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование, 2002–2006 гг.), поддержанного грантами фонда “WellcomeTrust” (064947/Z/01/Z и WT 081081 AIA) и Национального института возраста США (1 R01 AG23522-01). Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №1 от 06.02.2002). Определяющим критерием для включения в группу здоровых лиц являлось исключение АИЗ ЩЖ на основании клинического осмотра, гормонального и ультразвукового обследования ЩЖ. В группу сравнения вошли лица более старшего возраста, чем в группу пациентов с семейными случаями АИЗ ЩЖ. Включение в группу сравнения лиц старшего возраста не является препятствием в генетических исследованиях, поскольку у них более вероятны фенотипические проявления заболеваний ЩЖ. От всех больных, включенных в исследование, было получено информированное согласие на выполнение функциональных, инструментальных обследований и молекулярно-генетического исследования. ДНК выделялась с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов крови. Полиморфизм rs1883832 тестировали с помощью метода по-

лимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Методика описана Y.Y. Hsieh и соавт. (2009).

Исследования соответствовали стандартам Локального этического комитета ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.2003 № 266.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного продукта SPSS v.11.5. Значимость различий по частотам аллелей и генотипов исследованного полиморфного маркера между группами оценивали по критерию  $\chi^2$ . Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Для оценки связи генетического маркера (аллеля или генотипа) с развитием БГ и АИТ рассчитывали отношение шансов (ОШ). ОШ  $> 1$  рассматривали как фактор риска. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%), а также как  $(M \pm m)$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка средней.

## Результаты

В группе пациентов средний возраст составил  $42,07 \pm 2,0$  лет, в группе контроля —  $55,24 \pm 0,7$  лет ( $p = 0,005$ ). Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов с АИЗ ЩЖ составило 1:9 и не отличалось от группы здоровых лиц. Количество пациентов с БГ и АИТ, вошедших в исследование, составило 24 и 46 человек соответственно. В 10 семьях АИЗ ЩЖ прослеживались на протяжении одного поколения (среди sibсов), средний возраст которых составил  $33,6 \pm 3,5$  лет, в 25 семьях — среди двух поколений (родитель—потомок). Пациенты последней группы были разделены на две подгруппы: старшего и младшего поколения, куда вошли родители (возраст —  $58,6 \pm 1,7$  лет) и потомки (возраст —  $32,4 \pm 1,6$  лет). Распределение частот генотипов CD40 TT/CT/CC и аллелей T/C у лиц с БГ составило 8/25/67% и 21/79%, в группе контроля — 15/51/34%\* и 40/60%\*\* (табл. 1). У пациентов с БГ генотип CC определялся значимо чаще, чем в группе контроля:  $\chi^2 = 7,05$ ,  $p = 0,006$ . Носительство генотипов CT + TT являлось протективным в отношении развития семейных случаев БГ: ОШ = 0,26; 95% ДИ 0,086–0,723. В группе пациентов с БГ по сравнению с группой здоровых лиц достоверно преобладало носительство

**Таблица 1.** Частоты аллелей и генотипов полиморфизма C(-1)T гена CD40 в группах больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз

CD40 (C/T rs1883832)		Группа с БГ, $n_I$ (%)	Группа с АИТ, $n_{II}$ (%)	Контроль, $n_{III}$ (%)	$P_{I-III}$	$P_{II-III}$
Группа обследованных	Генотип/аллель					
оба пола	ТТ	2 (8)	7 (15)	11 (15)	0,437	0,91
	СТ	6 (25)	19 (41)	39 (51)	0,026	0,285
	СС	16 (67)	20 (44)	26 (34)	0,006	0,308
	Т	10 (21)	33 (36)	63 (40)	0,012	0,433
	С	38 (79)	59 (64)	91 (60)	0,012	0,433
мужчины	ТТ	0	1 (20)	0	—	—
	СТ	1 (50)	2 (40)	4 (50)	—	—
	СС	1 (50)	2 (40)	4 (50)	—	—
	Т	1 (25)	4 (40)	4 (33)	—	—
	С	3 (75)	6 (60)	12 (67)	—	0,428
женщины	ТТ	2 (9)	6 (15)	11 (16)	0,001	0,830
	СТ	5 (23)	17 (42)	35 (52)	0,006	0,313
	СС	15 (68)	18 (44)	22 (32)	0,001	0,228
	Т	9 (25)	29 (35)	57 (33)	0,011	0,339
	С	35 (75)	53 (65)	79 (67)	0,011	0,339

Примечание:  $n_I = 24$  (М/Ж = 2/22);  $n_{II} = 46$  (М/Ж = 5/41);  $n_{III} = 76$  (М/Ж = 8/68).

**Таблица 2.** Частоты аллелей и генотипов полиморфизма C(-1)T гена CD40 в группах sibсов, потомков, родителей, больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз

CD40 (C/T rs1883832)		Сибсы, $n_I$ (%)	Потомки, $n_{II}$ (%)	Родители, $n_{III}$ (%)	Контроль, $n_{IV}$ (%)	$P_{I-IV}$	$P_{II-IV}$	$P_{III-IV}$
Группа обследованных	Генотип/аллель							
оба пола	ТТ	1 (5)	3 (12)	5 (20)	11 (15)	0,257	0,708	0,566
	СТ	7 (35)	9 (36)	9 (36)	39 (51)	0,197	0,144	0,144
	СС	12 (60)	13 (52)	11 (44)	26 (34)	0,038	0,155	0,460
	Т	9 (23)	15 (30)	19 (38)	63 (40)	0,033	0,169	0,716
	С	31 (77)	35 (70)	31 (62)	91 (60)	0,033	0,169	0,716
мужчины	ТТ	0	1 (25)	0	0	—	—	—
	СТ	1 (100)	1 (25)	1 (50)	4 (50)	—	—	—
	СС	0	2 (50)	1 (50)	4 (50)	—	—	—
	Т	1 (50)	3 (38)	1 (25)	4 (33)	—	0,532	—
	С	1 (50)	5 (72)	3 (75)	12 (67)	—	0,532	1
женщины	ТТ	1 (5)	2 (10)	5 (21,7)	11 (16)	—	0,288	0,178
	СТ	6 (32)	8 (38)	8 (34,8)	35 (52)	0,032	0,058	0,040
	СС	12 (63)	11 (52)	10 (43,5)	22 (32)	0,058	0,331	0,066
	Т	8 (22)	12 (29)	18 (39)	57 (33)	0,031	0,123	0,041
	С	28 (78)	30 (71)	28 (61)	79 (67)	0,031	0,123	0,041

Примечание:  $n_I = 20$  (М/Ж = 1/19);  $n_{II} = 25$  (М/Ж = 4/21);  $n_{III} = 25$  (М/Ж = 2/23);  $n_{IV} = 76$  (М/Ж = 8/68).

аллеля С:  $\chi^2 = 69,63$ ,  $p = 0,012$ . Носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском БГ: ОШ = 2,669; 95% ДИ 1,612–4,39.

У лиц с АИТ распределение генотипов ОНП гена CD40 составило 15/41/44%. При сравнении частот генотипа СС в данной группе пациентов по сравнению с группой контроля значимых отличий получено не было:  $p = 0,308$ . Соотношение аллелей Т/С в группе пациентов с АИТ составило 36/64%, что

статистически не отличалось от группы лиц, не имеющих заболеваний ЩЖ.

Анализ частот генотипов в зависимости от группы родства выявил отличия только в группе sibсов с частотой генотипов CD40 ТТ/СТ/СС и аллелей Т/С 5/35/60% и 21/79% соответственно (табл. 2). У пациентов данной группы генотип СС определялся значимо чаще, чем в группе контроля (\*):  $\chi^2 = 4,21$ ,  $p = 0,038$ . Носительство генотипов СТ + ТТ носит



протективный характер в отношении развития семейных случаев АИЗ ЩЖ в группе сибсов: ОШ = 0,422; 95% ДИ 0,136–0,864. Носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском развития АИЗ ЩЖ в группе сибсов: ОШ = 2,68; 95% ДИ 1,134–4,92. Также было установлено достоверное отличие носительства гетерозиготного аллеля СТ в группе матерей по сравнению с группой контроля женского пола – 35 и 72% соответственно ( $p = 0,040$ ). Носительство генотипа СТ + ТТ носит протективный характер в отношении развития семейных случаев АИЗ ЩЖ у матерей: ОШ = 0,382; 95% ДИ 0,156–0,987. Носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском развития АИЗ ЩЖ в группе матерей: ОШ = 2,44; 95% ДИ 1,156–4,98.

### Обсуждение

Большинство работ, включающих пациентов с семейными случаями АИЗ ЩЖ, являются наблюдательными и направлены на анализ средовых факторов риска [13]. Особенностью данного исследования является изучение генетических факторов у кровных родственников с АИТ и/или БГ. Молекула белка CD40 является ключевым звеном в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Она находится на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК), в том числе и В-клеток, регулируя активацию и терминальную дифференцировку последних и, таким образом, секрецию антител. Взаимодействие Т-клеток и АПК приводит к активации CD40, как ко-стимуляторной молекулы [14]. На европейской, японской, китайской и корейской популяциях была показана ассоциация генотипа СС данного ОНП с БГ [15, 17]. Данное явление имеет патофизиологическое обоснование: аллель С увеличивает трансляцию мРНК CD40 на 20–30% по сравнению с протективным аллелем Т. Увеличение трансляции CD40 приводит к запуску вышеуказанных иммунологических реакций [16]. В нашей работе данные результаты нашли свое подтверждение в отношении связи с семейными случаями БГ. Установленное отсутствие ассоциаций носительства аллеля С полиморфизма С(-1)Т гена CD40 с развитием семейных форм АИТ с исходом в гипотиреоз согласуется с данными исследований, выполненных на азиатских популяциях [15, 17].

Выявленные различия в частоте носительства аллеля С между группами сибсов и контролем, а также между группой матерей и контролем позволяют сделать вывод о возможности применения исследования полиморфизма С(-1)Т гена CD40 в качестве диагностического маркера. Так, при наличии брата или сестры с АИЗ ЩЖ или при наличии потомка с АИЗ ЩЖ носительство у сибса или у матери алле-

ля С ассоциировано с возникновением семейных случаев данного заболевания. Данный вывод особенно важен с учетом характерного для АИЗ ЩЖ генетического ожидания, т.е. данный диагноз среди родителей устанавливается в достоверно более позднем возрасте, чем у их потомков [18]. Однако стоит отметить, что данный вывод нуждается в дальнейшем анализе на большей популяции.

На основании установления ассоциаций носительства аллеля С с возникновением семейных форм БГ можно сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения ОНП С(-1)Т гена CD40 при sporadических случаях данного заболевания. Кроме того, выявленные ассоциации полиморфизма С(-1)Т гена CD40 среди сибсов и матерей с семейными формами АИЗ ЩЖ свидетельствуют о перспективности дальнейшего анализа генетических факторов среди пациентов и их кровных родственников с данными заболеваниями.

### Выводы

1. Носительство генотипа СТ + ТТ полиморфизма С(-1)Т гена CD40 ассоциировано с уменьшением риска развития семейных форм БГ.

2. Носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском развития семейных случаев БГ, но не АИТ.

3. При наличии потомка с АИЗ ЩЖ носительство аллеля С у матери ассоциировано с возникновением семейных случаев АИЗ ЩЖ.

4. У сибса, имеющего брата или сестру с АИЗ ЩЖ, носительство аллеля С ассоциировано с повышенным риском развития АИЗ ЩЖ.

### Список литературы

1. *Vanderpump MPJ*. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51.
2. *Brent GA*. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2544–2554.
3. *Рымар ОД, Мустафина СВ, Симонова ГИ и др.* Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири 1995–2010 гг. (на примере г. Новосибирска). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(2):50–54.
4. *Рымар ОД, Мустафина СВ, Рагино ЮИ, Щербакова ЛВ.* Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подвыборке мужчин и женщин 25–69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009;69–73.
5. *Рымар ОД, Микитинская АК, Максимов ВН.* Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(4):34–41.

6. *Eschler DC, Hasham A, Tomer Y.* Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):190.
7. *Brix T, Hegedus L.* Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 2012;76(4):458.
8. *Hou X, Li Y, Li J et al.* Development of thyroid dysfunction and autoantibodies in Graves' multiplex families: an eight-year follow-up study in Chinese Han pedigrees. *Thyroid.* 2011;21(12):1353.
9. *Ban Y.* Genetic factors of autoimmune thyroid diseases in Japanese. *Autoimmune Dis.* 2012;236981:9.
10. *Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др.* Полиморфизм А49G гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2008;4(4):41-45.
11. *Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др.* Полиморфизм G(-308) А гена TNF-альфа, связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2009:69-73.
12. *Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др.* Связь полиморфизма С1858Т гена PTPN22 с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2009;5(1):47-52.
13. *Hsieh YY, Wan L, Chang CC et al.* STAT2\*С related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *Int J Biol Sci.* 2009;5(1):7.
14. *Tomer Y.* Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid.* 2010;20(7):715.
15. *Yang J, Qin Q, Yan N et al.* CD40 C/T(-1) and CTLA-4 A/G(49) SNPs are associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese population. *Endocrine.* 2012;41(1):111.
16. *Inoue N, Watanabe M, Yamada H et al.* Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, Previously Revealed in Genome-wide Association Studies. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1243.
17. *Li M, Sun H, Liu S et al.* CD40 C/T-1 polymorphism plays different roles in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Endocr J.* 2012;59(12):1041.
18. *Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K et al.* Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4873-4880.