

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

Матеріали
науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю

**МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД
ДО МЕНЕДЖМЕНТУ
ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

20-25 червня, 2019

м.Чернівці

Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань // Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2019. – 102 с.

У збірнику представлено матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (Чернівці, 20-21.06.2019р.) зі стилістикою та орфографією в авторській редакції. Публікації присвячені фундаментальним гормонально-метаболічним аспектам патогенезу та прогресування ендокринних захворювань, віковим та гендерним особливостям їх перебігу, сучасним можливостям діагностики та менеджменту ендокринопатій, питанням коморбідності ендокринної патології та захворювань внутрішніх органів.

Загальна редакція – доктор медичних наук, професор Пашковська Н.В.
Редактор – кандидат медичних наук, доцент Оленович О.А.

ЗМІСТ:

Каспрук Н.М.

Сучасний погляд на імунопатогенез та деякі можливості імуномодулюючої терапії у хворих на автоімунний тиреоїдит.....6

Пашковська Н.В.

Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасні принципи ведення пацієнтів.....14

Паньків І.В.

Вплив метилкобаламіну на вміст вітаміну В₁₂ і прояви нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метформін-асоційованим дефіцитом вітаміну В₁₂.....29

Pashkovska N.V., Grinko N.V., Pashkovska O.V.

Diabetes mellitus and neurodegenerative dementia: modern concept and prospects.....36

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Абрамова Н.О.

Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом та їх зв'язок із порушенням обміну тиреоїдних гормонів.....49

Андрійчук Д.Р., Марчук Ю.Ф.

Корекція кетоацидотичних станів у дітей при тяжких інфекційних захворюваннях різної етіології.....50

Владиченко К.А.

Діагностика розладів гормонального балансу при чоловічому безплідді.....52

Волошина Л.О., Фліківчук А.В.

Гіпотиреоз як особливий коморбідний стан у хворих на остеартроз: вікові і гендерні аспекти.....55

Гайдуков В.А.

Жовчовидільна функція печінки у білих щурів при експериментальному гіпер- і гіпотиреозі.....58

Кметь О.Г.

Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу60

Коваль Г.Д., Юзько О.М.

Значення протизапальних медіаторів у розвитку ендометріозу, асоційованого із безпліддям.....62

Ляшук Р.П., Сходницький І.В.

Поєднання тиреоїдної патології та цукрового діабету63

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ДЕЯКІ МОЖЛИВОСТІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Каспрук Н.М.

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Останнім часом в Україні відмічається збільшення числа хворих із різними ендокринопатіями, приріст яких, за офіційними статистичними даними, з 2005 по 2018 рр. склав більше 12% [3]. Одне з центральних місць в структурі захворювань ендокринної системи належить патології щитоподібної залози (ЩЗ). Превалюють у структурі захворювань ЩЗ вузловий колоїдний зоб, злоякісні новоутворення та автоімунний тиреоїдит (АІТ), який складає 20-30% тиреоїдної патології в Україні. Поширеність тиреоїдиту в Україні за останні 10 років зросла в середньому на 70%. АІТ у 4-8 разів частіше спостерігається у жінок працездатного віку (35-60 років), ніж у чоловіків, і останнім часом є тенденція до захворюваності у більш молодших вікових групах. За даними Weetman (2005) [10], частота клінічно виражених форм АІТ складає 1%. Субклінічний тиреоїдит та циркулюючі антитіла знаходять у 10-15% практично здорових осіб, що перебувають у стані еутиреозу. Варто зазначити й певний внесок у статистичні дані удосконалення методів діагностики патології ЩЗ та більш широке їх використання серед населення [8].

Серед загальних факторів, що призводять до збільшення захворюваності, слід зазначити постійно зростаючу алергізацію населення, масивну екологічну забрудненість навколишнього середовища, підвищений радіаційний фон. Крім того, цьому сприяє й підвищений вміст йоду і йодидів в харчових продуктах, незбалансована йодопротекція, а також прийом деяких лікарських препаратів. У зв'язку з науковими досягненнями останніх років стає можливим більш детальне і глибоке вивчення етіопатогенезу автоімунних захворювань ЩЗ.

Існує численна кількість класифікацій автоімунних тиреоїдитів, що зумовлено їх етіологічною, імунопатологічною та клінічною гетерогенністю.

Згідно з МКХ-10, відокремлюють наступні клініко-морфологічні варіанти хронічних тиреоїдитів: гіпертрофічний тиреоїдит (зоб Хашимото) (E06.3), атрофічний тиреоїдит або первинна мікседема, фіброзно-інвазивний тиреоїдит (зоб Ріделя) (E06.5), післяпологовий тиреоїдит (E06.9).

Морфологічно виділяють наступні варіанти: класичний АІТ (зоб Хашимото), хронічний лімфоматозний тиреоїдит (значна лімфоїдна інфільтрація), хронічний лімфоматозний струміт (лімфоїдна інфільтрація на тлі зобнозміненої тиреоїдної тканини). Також є розподіл на дифузну, вогнищеву, перитуморальну та ювенільну форму. За даними деяких авторів, зоб Хашимото зустрічається найбільш часто і складає майже 90% випадків [8].

Перш за все визначимо місце АІТ в сучасній класифікації автоімунних хвороб. Класифікація автоімунних захворювань досі є складною та дискусійною. Ряд авторів поділяє автоімунні хвороби залежно від автоантигена, механізмів автоімунізації та ступеню доведеної значущості її у виникненні захворювання.

Автоімунні захворювання також поділяють на первинні, тобто ті, у патогенезі яких автоімунізація є головним фактором, та захворювання із вторинними автоімунними порушеннями. Проте базовою класифікацією слід вважати поділ автоімунних захворювань на органоспецифічні та органонеспецифічні [8].

У розвитку АІТ, як і кожного автоімунного захворювання, провідну роль відіграє сполучення трьох основних груп факторів: базисних, ініціюючих та сприяючих [1].

Серед базисних, що створюють передумови для виникнення захворювання, – генетичні особливості, стать, гормональний фон, патологія тимусу, первинні імунодефіцити.

За результатами сучасних досліджень, на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) та 13 (13q32) виявлені локуси, асоційовані з АІТ, важливу роль у розвитку АІТ також відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації T-cells CTLA-4 та PTPN22. Також підтверджена роль генів головного комплексу гістосумісності (ГКГ) у реалізації механізмів АІТ. Визначено, що АІТ сполучається з HLA-B8, HLA-DR3 та HLA-DR5. Вважають, що антиген HLA-DR5 бере участь у механізмі утворення зобу, а HLA-DR3 індукує хелперну функцію T-cells. Атрофічна форма АІТ асоціюється з HLA-DR3. Існують твердження, що аберантна інтратиреоїдна експресія молекул ГКГ II класу є передумовою формування автоімунної реакції [4, 6, 9].

Ініціюючі – це антигени, що реагують перехресно, модифіковані та комплексні антигени, суперантигени та дисбаланс субпопуляцій T-cells тощо.

Фактори, що сприяють розвитку автоімунних процесів, – дисфункція імунної системи з гальмуванням супресорних механізмів, порушення автоідентифікації. То що ж зумовлює розвиток АІТ, які чинники є

провідними у його формуванні? Визначення і впорядкування уявлень про патогенетичні ланки патологічного процесу є важливим для побудови ефективних лікувальних схем.

У патогенезі АІТ виділяють 3 стадії: у аферентній стадії під дією ініціюючих факторів відбувається накопичення макрофагів та дендритних клітин, що презентують антигени. За наявності у крові HLADR3, HLADR5 або HLADQW7, власні антигени розщеплюються до пептидів у антигенпрезентуючих клітинах, які зв'язуються з зазначеними молекулами ГКГ, доставляються у лімфатичні вузли, де відбувається активація T-cells (посередництвом ліганду B7 та рецептору CD28-лімфоцитів), що запускає процес перетворення і проліферації T-cells, які набувають антиген реактивності. Це відбувається під контролем генів CTLA-4 та ряду інших (поліморфізм яких має значення щодо реалізації автоімунної реакції).

Центральна, друга стадія автоімунного процесу, характеризується некерованим збільшенням кількості антигенпрезентуючих клітин і автоантитіл у лімфатичних вузлах, в тканині ЩЗ. Морфологічно визначають T-cells зони, B-cells фолікули і плазматичні клітини, що продукують антитіла (АТ) до антигенів ЩЗ. У еферентній стадії ЩЗ інфільтрується B-cells з автоагресивними властивостями, що і є основою реалізації подальших морфологічних та патофізіологічних змін. Визначну роль у патогенезі АІТ відіграють цитокіни, продукція яких значно зростає в ході імунопатологічних реакцій. Під впливом цитокінів активується продукція хемокінів (CCL2, CXCL10), що активують T-cells, зумовлюють ступінь гіпотиреозу. Визначною рисою саме АІТ є інфільтрація щитоподібної залози переважно T-cells (Th1), які продукують фактор некрозу пухлини (TNF- α), інтерферон (ІФН), інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інші цитокіни, які підсилюють експресію молекул HLA та сприяють деструкції тиреоцитів шляхом апоптозу. При цьому при АІТ фолікулярні клітини ЩЗ, оточені лімфоцитами, виявляють всі ознаки апоптозу виражені набагато сильніше, ніж в тканині вузлового зоба або в залозі, що не піддалася впливу автоагресії. Встановлено, що при АІТ частка тиреоцитів у стані апоптозу перевищує 30%, в той час як при дифузному нетоксичному зобі не перевищує 1%. Апоптоз клітин відбувається за рахунок активації протеазного (каспазного) каскаду за посередництвом Fas і FasL взаємодії або шляхом зв'язування рецепторів DR-4 та -5 на мембрані тиреоцитів і ліганду клітинної загибелі TRAIL, експресія яких на тиреоциті при АІТ значно підвищена. У подальшому відбувається активація B-cells, які трансформуються у плазматичні клітини й розпочинають гіперпродукцію АТ переважно до тиреоглобуліну (ТГ) та

тиреоїдної пероксидази (ТПО). Відомі також й інші АТ, що визначаються при АІТ у суттєвих титрах: цитотоксичні АТ, що інгібують активність пероксидази, не ідентичні АТ до ТПО, АТ до рецепторів тиреотропіну; АТ до ІІ колоїдного антигену тощо. Дослідженнями ряду авторів була доведена присутність у сироватці крові хворих на АІТ ДНК-зв'язуючих АТ, що проявляють ДНК-азну активність. При цьому їх цитотоксична активність позитивно корелювала з вираженістю імунного запалення та рівнем апоптозу тиреоцитів. АТ до ТГ не можуть фіксувати комплемент, проте можуть брати участь у АТ-залежній клітинноопосередкованій цитотоксичності.

Наявність АТ до ТПО є більш специфічним критерієм АІТ. ТПО є антигенним компонентом тиреоїдного мікросомального антигену та є помірно глікозильованим білком, що містить гем. ТПО відіграє важливу роль в процесі йодування тиреоглобуліну та синтезі тиреоїдних гормонів. АТ до ТПО, ТГ, що циркулюють в крові, спричиняють виділення Т-cells-кілерами лімфокінів, які реалізують свою цитотоксичну дію, ініціюють запальний процес, ушкоджують тиреоцити. Як наслідок – збільшення продукції тиреотропіну, який індукує проліферацію епітелія ЩЗ. Слід зауважити, що рівень АТ до антигенів ЩЗ у крові має значення тільки під час діагностування АІТ та не використовується з метою оцінки розвитку і прогресування захворювання. Патофізіологічні процеси, що відбуваються за умов АІТ, паралельно призводять до метаболічних, морфологічних, функціональних змін в різних органах і системах.

1. У хворих на хронічний АІТ незалежно від функціонального стану ЩЗ збільшена кількість Т-NK-cells (CD3+, CD16+, CD56+) і знижено кількість Т-cells АСТІV (CD3+, HLA-DR+). У пацієнтів із хронічним АІТ з еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом підвищений вміст В-cells (CD3-, CD19+) і зменшена концентрація ІgА, ІgМ та ІgG в сироватці крові.

2. При дифузному токсичному зобі з маніфестним тиреотоксикозом зменшено число Т-cells (CD3+, CD19-), Т-cells АСТІV (CD3+, HLA-DR+), Т-NK-cells (CD3+, CD16+, CD56+), збільшений вміст В-cells (CD3-, CD19+) і знижена концентрація сироваткового ІgМ.

3. Рівень ІНФ-у, ІНФ-а, та ІЛ-6 збільшений при хронічному АІТ з різним функціональним станом ЩЗ і дифузному токсичному зобі з маніфестним тиреотоксикозом. Кількість АТ до ІЛ-8 при хронічному АІТ знижено, а при дифузному токсичному зобі не змінено.

4. При всіх клінічних формах у хворих на хронічний АІТ і дифузний токсичний зоб з маніфестним тиреотоксикозом збільшений вміст нейроспецифічної енолази, а при хронічному АІТ з еутиреоїдною функцією

ЩЗ із маніфестним гіпотиреозом також підвищений рівень АТ до нейроспецифічної енолази.

5. У хворих на хронічний АІТ з субклінічним гіпотиреозом збільшений рівень ендотеліну-1 та зменшена концентрація АТ до нього. У хворих на дифузний токсичний зоб з маніфестним тиреотоксикозом концентрація ендотеліну-1 не змінена, а рівень АТ до цього антигену знижений [3-7].

Основні напрями профілактики та деякі можливості імуномодуючої терапії АІТ. Реалізація генетичної схильності до аутоімунних захворювань залежить від екосистеми. В якості пускових чинників частіше розглядаються: бактеріальні, вірусні інфекції та паразитарні інфекції, різноманітні харчові чинники, дія хімічних речовин в побуті та професійній діяльності, лікарські препарати (насамперед, ІФН, ІЛ, препарати йоду), зміни гормональний балансу (вагітність, клімакс) тощо. Первинна профілактика з мінімалізацією провокуючих факторів є ідеальним варіантом попередження хвороби, але виявлення всіх патогенних чинників навколишнього середовища та визначення їх пріоритетності обмежене.

Клінічній фазі аутоімунних захворювань зазвичай передуює тривалий продромальний період, який теоретично може бути використаний в початковій терапії для запобігання або гальмування аутоімунних процесів. Успіхи в розумінні механізмів патогенезу аутоімунних захворювань, можливості імунодіагностики, розвиток нових технологій дозволяють робити спробу змінювати геном та корегувати імунопатологічні реакції.

Загальною тактикою лікування хворих із аутоімунною патологією ендокринних органів є: проведення її медикаментозної складової з того часу, коли з'являються клінічні симптоми гормональних порушень. Основними напрямками терапії є призначення замісної гормональної терапії при АІТ, цукровому діабеті та хворобі Аддісона, або супресії надмірної секреції гормонів (у випадку дифузного токсичного зобу). Але така тактика часто не забезпечує бажаної корекції гормональних порушень та не дозволяє зупинити прогресування аутоімунної патології.

Умови для успішної профілактики:

- ідентифікації осіб з підвищеним ризиком виникнення аутоімунних захворювань;
- співвідношення користь/ризик (засоби профілактики повинні мати менш важкі побічні ефекти, ніж ті, що пов'язані з самим захворюванням).

Виділяють такі рівні проведення означених заходів:

1. Зменшення ризику розвитку аутоімунних ендокринопатій.

2. Зниження частоти клінічної маніфестації автоімунного захворювання.
3. Збереження функції залишкових гормонпродукуючих клітин.
4. Попередження можливих ускладнень.

Підходи до терапії досить неоднозначні, враховуючи різні фази перебігу імунного процесу. В клініці традиційні підходи передбачають призначення тиреоїдних препаратів, зазвичай, на жаль, без попереднього визначення імунологічного статусу пацієнта.

Найбільш оптимальним з лікарських засобів ендокринологи вважають левотироксин, який не тільки компенсує зниження функції ЩЗ, але й попереджає прогресування автоімунного процесу за рахунок зниження атаки на автоантигени ЩЗ. Супресивна терапія в такому випадку направлена на блокаду надмірної секреції ТТГ. Існує думка, що призначення левотироксину у хворих в фазі субклінічного гіпотиреозу та у фазі еутиреозу не завжди виправдана, враховуючи часті побічні ефекти у вигляді симптомів передозування.

Спроби лікування глюкокортикостероїдами, враховуючи, що АІТ є органоспецифічним автоімунним захворюванням з гіперактивацією гуморальної ланки специфічного імунітету, також, як правило дають велику кількість побічних ефектів. Встановлено також, що після відміни глюкокортикостероїдів відмічається прогресування зобу на фоні АІТ.

Однак є спроби місцевого застосування глюкокортикостероїдів з урахуванням клініко-морфологічних особливостей різних форм тиреоїдитів та з використанням фізіотерапевтичних методів [2]. При гіпертрофічних формах і нерівномірному типі кровотоку пропонується внутрішньотиреоїдне введення стероїдних препаратів, зокрема кеналогу або метипреда, у дозі 40 мг по черзі в кожному частку з інтервалом у 6-10 днів. Єдине протипоказання, на яке вказують розробники методу, – вагітність. Особливе застереження для застосування для хворих на цукровий діабет. Дія кеналогу розрахована на зменшення автоімунної агресії, купування запальної реакції. Позитивною стороною методу є створення значної концентрації препарату в малому об'ємі тканини ЩЗ, мінімальний загальний вплив на організм. Очікується, що кеналог та метипред, що володіють значними імуносупресивними властивостями, зменшать загальну кількість імуноагресивних клітин та речовин у вогнищі запалення. Дослідники вказують на суттєве поліпшення структури залози (протягом 2-3 місяців стабілізувались розміри органа, зменшилися кількість й розміри анехогенних утворень, нормалізувався кровообіг) та значне поліпшення загального стану хворих: підвищення

працездатності, нормалізація сну, зменшення вегетосудинних розладів. Після терапії кеналогом пропонується продовження лікування L-тироксिन у дозі від 50 до 75мкг. З фізіопроцедур пропонується низкочастотна магнітотерапія, що потенціює дію кеналогу. Для закріплення ефекту відразу ж проводили курс лазеротерапії, тривалістю 8-10 сеансів, через 3-4 місяці – повторний курс (5-8 сеансів). Вказується, що на тлі лазерного впливу відбувається пряма стимуляція тиреоцитів, підвищуються регенераторні здібності тканин ЩЗ, стабілізуються гемодинамічні показники, відновлюється працездатність.

Лікування блокаторами коstimуляції Т-лімфоцитів і TNF α , гіполипидемическими лікарськими засобами з групи статинів, поліклональними антилімфоцитарними антитілами опосередковано сприяє зниженню CD4 + CD28- Т-клітин, але при АІТ ці комбiнації ще ніколи не застосовувалися [3].

Ще один приклад імуномодуючого впливу. При хронічних АІТ використовувалася ϵ -амінокапронова кислота в добовій дозі від 1,5 до 3 г (тривалість курсу до 100 днів). Надалі призначався L-тироксин в дозі до 75 мкг переривчастим курсом. Доведено, що ϵ -амінокапронова кислота володіє імуномодуючою, протизапальною дією і в експерименті перериває автоімунну агресію. Одночасно проводили курс ультразвукової терапії з гідрокортизоном (8-10 сеансів іонофорезу). В подальшому призначалася лазеротерапія за стандартною методикою. Відзначена виражена позитивна динаміка, що підтверджена об'єктивними методами. Одночасно здійснювався прийом тиреоїдних гормонів у терапевтичній дозі та імуномодуляторів (імунал, тималін). На тлі стимуляції тканини залози фізіотерапевтичними методами у половини хворих вдалося досягти збільшення загального об'єму органу, зниження проявів гіпотиреозу, зменшення дози замісних препаратів, поліпшення кровообігу. Таким чином, комплексний підхід до консервативного лікування різних форм тиреоїдитів, заснований на показниках ультразвукового дослідження, доплерографії, вивченні морфофункціональних особливостей тиреоїдного епітелію, демонструє можливості диференційованого підходу до лікування пацієнтів з різними формами тиреоїдитів [2].

У літературі є також відомості про успішне лікування АІТ з використанням системної ензимотерапії, метронідазолу, поліоксидонію, імунофану тощо. Як правило досягнення ремісії спостерігали тільки у біля 10% пацієнтів. Зокрема системна ензимотерапія забезпечує імуотропний ефект за рахунок, в тому числі, пригнічення утворення циркулюючих

імунних комплексів, стимуляції фагоцитарної активності, регуляції метаболізму цитокінів.

Серед останніх повідомлень – можливості позитивного впливу на гістоструктуру ЩЗ щурів із індукованим АІТ кріоконсервованих клітин фетального походження [5, 7]. Введення стовбурових клітин (СК) тваринам з АІТ призводило до зниження рівня АТ ТГ в сироватці крові та нормалізації концентрації імунорегуляторних клітин. СК сприяють відновленню фолікулярної структури ЩЗ щурів і нормалізують рівень тиреоїдних гормонів. Ці дані вказують на позитивний ефект такої корекції та перспективність даного напрямку в пошуках нових способів лікування АІТ.

Успіхи в пізнанні механізмів патогенезу аутоімунних захворювань, а також розвиток новітніх технологій, що дозволяють змінювати геном й модулювати імунологічні реакції, спонукають величезну кількість дослідників до пошуку нових ефективних методів лікування та профілактики аутоімунних ендокринопатій.

Список літератури:

1. Власенко М.В. Аутоиммунный тиреодит у подростков. 100 избранных лекций по эндокринологии. Харьков. 2009. С.372-378.
2. Ершова Г.И., С.А. Степанов С.А. Новые подходы к лечению аутоиммунного тиреодита. Pacific Medical Journal. 2005. 1:50-2.
3. Здор В.В., Маркелова Е.В., Б.И. Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Медицинская иммунология. 2016. 18(3):209-20.
4. Исаева М.А., Богатырева З.И., Цагурія К.Г., Анцифоро М.Б., Пальцев М.А., Сучков С.В. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональностей патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2007. 3(4):27-34.
5. Караченцев Ю.І., Малова Н.Г., Комарова І.В., Сиротенко Л.А., Сергієнко Л.Ю., Оченашко О.В. Морфологічні особливості щитоподібної залози щурів із експериментальним аутоімунним тиреоїдитом після введення алогенних кріоконсервованих фетальних клітин. Probl. Cryobiol Cryomed. 2017; 27(4):356–66.
6. Козлов В.А. Механизмы потери иммунологической толерантности к собственным антигенам щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреодите: роль регуляторных клеток Т-клеток. Иммунология. 2010. 31(5):255-61.
7. Малова Н. Г., Сиротенко Л. А., Кравчун Н. А. Свойства и перспективы применения стволовых клеток. Проблемы эндокринной патологии. 2018. 2:65-74.
8. Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Петров С.Є, Трибрат Т.А., Шуть С.В. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013. 12(4):229.
9. Endo T. Autoantibodies against thyroid hormone. Nippon Rinsho. 2006. 28 (1):513–15.
10. Weetman A.P. Non_thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. 19(1):17–32.