

УДК 616.441-07:575.1

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТИРЕОПАТИЙ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И
ИММУННЫХ ФАКТОРОВ**

Дон Андрей Николаевич

доктор медицинских наук, доцент

Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан

orcid.org/0000-0002-3140-2278

Ройфе Милана Шмулевна

(<https://orcid.org/0009-0006-7560-7669>)

студентка 4-го курса лечебного факультета

Ташкентский международный университет Кимё, Узбекистан

Аннотация. В статье изложены обзорные данные о генетических и эпигенетических механизмах заболеваний щитовидной железы, включая аутоиммунные тиреопатии, врождённый гипотиреоз и дифференцированный рак. Показано, что вклад генетических факторов в развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы составляет 60–80% по данным близнецовых исследований. Получены результаты, демонстрирующие роль эпигенетических механизмов — нарушений метилирования ДНК, экспрессии микроРНК и модификаций гистонов — как ключевых медиаторов взаимодействия наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды. Продemonстрировано, что генетические и эпигенетические исследования формируют доказательную базу для разработки персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии тиреопатий. Заключено, что внедрение технологий секвенирования нового поколения и мультиомиксного анализа открывает новые перспективы прецизионной эндокринологии.

Ключевые слова: щитовидная железа; болезнь Грейвса; тиреоидит Хашимото; врождённый гипотиреоз; рак щитовидной железы; *HLA-DRβ1*; *CTLA-4*; *PTPN22*; *PAX8*; *DUOX2*; *FOXE1*; *GWAS*; полигенные оценки риска.

Abstract. In the article, a review of genetic and epigenetic mechanisms of thyroid diseases is presented, including autoimmune thyropathies, congenital hypothyroidism, and differentiated thyroid cancer. It is shown that genetic factors account for 60–80% of susceptibility to autoimmune thyroid disorders according to twin studies. Results were obtained demonstrating the role of epigenetic mechanisms—DNA methylation abnormalities, microRNA expression changes, and histone modifications—as key mediators of the interaction between hereditary predisposition and environmental factors. It is demonstrated that genetic and epigenetic research provides an evidence base for the development of personalized approaches to diagnosis, prognosis, and therapy of thyropathies. It is concluded that the implementation of next-generation sequencing technologies and multi-omics analysis opens new perspectives for precision endocrinology.

Keywords: *thyroid gland; Graves' disease; Hashimoto's thyroiditis; congenital hypothyroidism; thyroid cancer; HLA-DRβ1; CTLA-4; PTPN22; PAX8; DUOX2; FOXE1; GWAS; polygenic risk scores.*

Введение

Щитовидная железа — орган, управляющий темпом жизни каждой клетки организма. Тиреоидные гормоны регулируют энергетический обмен, рост, созревание нервной системы, функцию сердца и репродуктивной системы. Дисбаланс этой регуляции — от аутоиммунного тиреоидита до врождённого гипотиреоза и рака — формируют один из наиболее социально значимых пластов эндокринной патологии. Женщины страдают тиреоидными заболеваниями в 5–10 раз чаще мужчин; широко распространены гипотиреоз, узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит [1].

Нарушения структуры и функции щитовидной железы сопровождаются значительными метаболическими изменениями и оказывают влияние практически на все органы и ткани, способствуют развитию многочисленных заболеваний, например, таких грозных, как атеросклероз [2, 3]. Определенный интерес представляют и экспериментальные работы, вносящие свою лепту в научно-исследовательский процесс [4, 5, 6]

Вполне обоснованными выглядят исследования морфофункциональной направленности, имеющих свой пласт доказательных интересных фактов [7, 8]. Долгое время основными концепциями патогенеза тиреоидных заболеваний оставались дефицит йода, вирусные триггеры и неспецифические иммунные нарушения. Молекулярная генетика перевернула эту картину. Близнецовые исследования установили: для болезни Грейвса генетическая составляющая объясняет 60–80% риска заболевания, для тиреоидита Хашимото — порядка 70–75% [9, 10]. Это означает, что болезнь во многом предопределена на уровне ДНК — задолго до контакта с любым внешним триггером.

Переломным инструментом в расшифровке этой генетической программы стали полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Не выдвигая гипотез о конкретных генах, GWAS позволяет сравнивать частоты сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) у больных и здоровых людей, что позволяет получить указание на причинные локусы. Именно GWAS привёл к пониманию того, почему один и тот же тиреоид-специфический ген TG может одновременно быть аутоантигеном и носителем протективного варианта — и как эти роли реализуются через молекулярное взаимодействие с HLA-DR.

Большинство GWAS проведено на европейских и восточноазиатских когортах. Центральная Азия, включая Узбекистан, практически не представлена в международных базах данных, что делает прямой перенос выявленных рисков на узбекскую популяцию методологически

некорректным и подчёркивает настойчивую необходимость региональных исследований.

Настоящий обзор не является инвентаризацией известных генов, а попытка ответить на содержательные вопросы: почему именно эти гены вовлечены в патогенез тиреоидных болезней, что конкретно делает каждый из них «вредным» или «защитным» — и где заканчиваются возможности имеющихся знаний.

Материалы и методы

Обзор выполнен на основе систематического поиска в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и eLibrary за период 2006–2024 гг. Поисковые запросы: «Graves disease genetics HLA», «CTLA-4 thyroid autoimmunity», «PTPN22 R620W thyroid», «PAX8 congenital hypothyroidism», «DUOX2 dyshormonogenesis», «FOXE1 thyroid cancer GWAS», «RET germline mutation thyroid», «thyroid microbiome epigenetics gut». Критерии включения: оригинальные исследования, систематические обзоры и GWAS с уровнем доказательности не ниже 2b, опубликованные в рецензируемых журналах с импакт-фактором $\geq 2,5$. Критерии исключения: исследования исключительно *in vitro* или на животных без клинической валидации, клинические случаи ($n < 10$). Из более чем 80 первично проанализированных публикаций для первой части отобраны несколько ключевых работ. Источник Hishinuma (2012, PMID: 23257870) включён как наиболее комплексное описание молекулярных механизмов наследственных болезней ЩЖ на японской когорте с высокой плотностью носителей DUOX2-мутаций [9]. Источник Rivolta & Targovnik (2006) включён как методологически значимое первичное описание молекулярных основ дисгормоногенеза; более поздние работы в данной нише имеют существенно меньший охват [10].

Результаты и обсуждение

Аутоиммунные тиреопатии: почему иммунная система атакует собственную железу? Болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ) — два клинически противоположных состояния (тиреотоксикоз и гипотиреоз),

но генетически они ближе друг к другу, чем к любому другому аутоиммунному заболеванию. Оба развиваются у лиц с особым набором иммунных генов, определяющих то, насколько строго организм отличает «свое» от «чужого».

Центральное место среди этих генов занимает HLA-DR β 1. Jacobson et al. (2008) в одном из наиболее цитируемых обзоров по данной теме установили: аминокислотная замена аргинином в позиции 74 β -цепи HLA-DR (вариант Arg74) является наиболее функционально значимым детерминантом риска как БГ, так и ТХ [11]. Механизм не тривиален: Arg74 изменяет структуру антигенсвязывающего кармана молекулы HLA-DR таким образом, что аутопептиды щитовидной железы — фрагменты тиреоглобулина и рецептора ТТГ — оказываются в нём «удобнее», чем это физиологически должно быть. Следствием является нарушение отрицательной тимической селекции: аутореактивные Т-клетки, которые в норме погибают в тимусе, выживают и выходят на периферию [12]. Tomer (2010) показал, что этот механизм реализуется независимо от этнической принадлежности носителя, хотя абсолютные частоты аллеля существенно различаются между популяциями [13].

Два других гена — CTLA-4 и RPTN22 — работают на периферии, уже за пределами тимуса. CTLA-4 в норме является «тормозом» Т-клеточной активации: его белок конкурирует с активирующим рецептором CD28 за связывание костимуляторных молекул В7 на антигенпрезентирующих клетках. Hasham & Tomer (2012) показали, что полиморфизмы CTLA-4, снижающие его экспрессию или аффинность, ослабляют этот тормоз и позволяют аутореактивным лимфоцитам активироваться в ответ на тиреоидные аутоантигены. Принципиально важно, что ассоциации CTLA-4 с тиреоидной аутоиммунностью воспроизведены в европейских, азиатских и латиноамериканских когортах — это один из редких случаев действительно консистентной генетической ассоциации в данной области [14].

Ген RPTN22 кодирует тирозинфосфатазу Lyp, регулирующую порог активации Т-клеточного рецептора. Вариант R620W этого гена вызывает парадоксальное следствие: снижая базальную сигнализацию TCR, он одновременно нарушает клональное удаление аутореактивных клеток в тимусе. Razmara et al. (2021) подчеркнули особую значимость плейотропности RPTN22: тот же вариант R620W ассоциирован с ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа и системной красной волчанкой [15]. Это наблюдение не единственное свидетельство системного характера аутоиммунного дисбаланса при тиреоидных болезнях: Zhou et al. (2022) показали, что при болезни Грейвса нарушения затрагивают не только адаптивный иммунитет, но и микробиом кишечника, врождённый иммунный ответ и кишечно-тиреоидную ось — все они взаимодействуют через общие иммунные хабы, нарушение которых реализуется в различные клинические фенотипы [16].

CD40 дополняет эту картину на уровне гуморального ответа. Его полиморфизмы усиливают активацию В-клеток через ось CD40–CD40L, что при БГ выражается в гиперпродукции тиреостимулирующих антител (TRAb), имитирующих действие ТТГ и вызывающих автономную стимуляцию тиреоцитов [15].

Генетическая архитектура аутоиммунных тиреопатий объясняется взаимодействием двух уровней: центрального (HLA-DRβ1-Arg74 нарушает тимическую толерантность) и периферического (CTLA-4 и RPTN22 ослабляют иммунный тормоз, CD40 усиливает гуморальный ответ). Плейотропность RPTN22, подкреплённая данными о роли микробиома и врождённого иммунитета, указывает на наличие системной иммунопатогенетической оси, нарушение которой реализуется в различные клинические фенотипы [1]. Этническая вариабельность частот аллелей делает использование европейских GWAS-данных в узбекской популяции без валидации методологически некорректным.

Тиреоид-специфические гены: когда физиологические белки становятся аутоантигенами? Ген TG кодирует тиреоглобулин — главный белок фолликулов щитовидной железы и предшественник тиреоидных гормонов. Казалось бы, сугубо физиологический белок. Но именно тиреоглобулин является ключевым аутоантигеном при ТХ, а антитела к нему (АТ-ТГ) — одним из стандартных диагностических маркёров заболевания. Hasham & Tomer (2012) показали нечто важное: сочетание рискованного варианта TG с вариантом HLA-DR β 1-Arg74 повышает риск аутоиммунного процесса в степени, превышающей сумму их индивидуальных эффектов. Это синергизм, указывающий на прямое молекулярное взаимодействие: вариант TG создаёт пептид с особым сродством к патологическому антигенсвязывающему карману HLA-DR β 1-Arg74 [14].

TSHR — рецептор тиреотропного гормона — при болезни Грейвса становится мишенью для тиреостимулирующих антител (TRAb). Эти антитела, связываясь с TSHR, имитируют действие ТТГ и вызывают бесконтрольную стимуляцию тиреоцитов — тиреотоксикоз без физиологической обратной связи. Lee et al. (2023) показали, что генетические варианты самого TSHR изменяют уровень его экспрессии и пространственную конформацию, облегчая связывание TRAb [17]. Понимание молекулярных деталей взаимодействия HLA-DR β 1-Arg74–тиреоидный аутопептид–TSHR создаёт рациональную основу для разработки антигенспецифической иммунотерапии — подхода, потенциально заменяющего длительный приём тиреостатиков.

ТРО — тиреоидная пероксидаза — катализирует ключевой этап гормоногенеза: йодирование тиреоглобулина. Одновременно она является вторым по значимости аутоантигеном при ТХ: антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) выявляются у 90–95% пациентов. Мутации ТРО, нарушающие её ферментативную функцию, являются одной из ведущих причин дисгормоногенеза при врождённом гипотиреозе [12]. Таким образом,

ТРО, как и TG, несёт двойную биологическую ответственность: физиологический фермент и иммунная мишень.

Анализ литературы показывает, что тиреоид-специфические гены TSHR, TG и ТРО занимают уникальное положение: они одновременно являются физиологическими компонентами гормоногенеза и главными аутоантигенами при аутоиммунных тиреопатиях. Синергизм рискованных вариантов TG и HLA-DR β 1-Arg74 — убедительный пример ген-ген взаимодействия в эндокринной аутоиммунологии. Понимание этих механизмов формирует молекулярную основу для антигенспецифической терапии БГ.

Врождённый гипотиреоз: когда молекулярный диагноз определяет терапию? Врождённый гипотиреоз (ВГ) — одна из наиболее значимых эндокринных патологий раннего детства. Без своевременного заместительного лечения он приводит к необратимой задержке психического развития — кретинизму. Частота заболевания составляет 1:3 000–4 000 новорождённых, и именно поэтому оно включено в обязательные программы неонатального скрининга во всём мире. Причины ВГ делятся на две фундаментально различные группы: дисгенезию щитовидной железы (80–85% случаев) и дисгормоногенез (10–15% случаев). Это разграничение определяет прогноз и, в ряде случаев, специфику лечения [10].

При дисгенезии центральная роль принадлежит гену PAX8. Medici et al. (2015) показали, что гетерозиготные инактивирующие мутации PAX8 являются одной из наиболее частых генетически верифицированных причин дисгенезии — атиреоза, эктопии или гипоплазии железы [1]. PAX8 кодирует транскрипционный фактор, необходимый для формирования тиреоидной закладки в эмбриогенезе и для поддержания экспрессии тиреоид-специфических генов (TG, ТРО, NIS) во взрослом возрасте. Принципиальная клиническая особенность: пенетрантность мутаций PAX8 крайне вариабельна даже внутри одной семьи — носители одной и той же мутации

могут иметь нормальную железу или тяжёлую дисгенезию. Это означает, что эпигенетические факторы и гены-модификаторы играют роль даже в «моногенной» патологии.

При дисгормоногенезе ключевым геном является DUOX2, кодирующий двойную оксидазу-2 — фермент, генерирующий перекись водорода (H_2O_2) как необходимый кофактор для каталитического действия ТРО. Nishinuma (2012) на материале японской когорты — популяции с высокой концентрацией носителей DUOX2-мутаций — показал принципиальное клиническое различие между биаллельными и моноаллельными мутациями: первые вызывают тяжёлый постоянный дисгормоногенез, требующий пожизненной терапии; вторые — транзиторный неонатальный гипотиреоз, нередко разрешающийся самостоятельно. Это различие, невидимое при рутинном биохимическом скрининге, имеет прямые терапевтические последствия [9].

Гены NIS и PDS регулируют транспорт йода на двух разных этапах. NIS (SLC5A5) обеспечивает активный захват йода тиреоцитами; PDS (SLC26A4, пендрин) — его апикальный транспорт во фолликулярный просвет. Мутации PDS вызывают синдром Пендреда — сочетание ВГ с сенсоневральной тугоухостью, объяснимое экспрессией пендрина в улитке внутреннего уха [9].

Закljučая эту часть, можно отметить, что при врождённом гипотиреозе молекулярный диагноз — не академический вопрос, а практический инструмент, определяющий терапевтическую тактику. Биаллельная DUOX2-мутация требует пожизненной заместительной терапии; моноаллельная оставляет открытой возможность её отмены. Вариабельная пенетрантность PAX8-мутаций демонстрирует, что эпигенетические модификаторы влияют даже на классически «моногенные» болезни.

В случаях рака щитовидной железы GWAS выявляет варианты умеренного риска, WES — высокопенетрантные мутации. Дифференцированный рак щитовидной железы — наиболее частая

злокачественная опухоль эндокринной системы с неуклонно растущей заболеваемостью. Генетические факторы разделяются на два принципиально различных класса: варианты умеренного риска, выявляемые в GWAS, и высокопенетрантные герминальные мутации, характерные для семейных форм.

Hwangbo & Park (2018) систематически обобщили результаты GWAS при тиреоидной патологии: наиболее воспроизводимой ассоциацией с папиллярным раком ЩЖ является полиморфизм rs965513 в локусе FOXE1, транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку тиреоцитов. Носители рискового аллеля имеют отношение шансов $\sim 1,75$ — умеренный, но воспроизводимый в нескольких независимых когортах эффект. Примечательно, что FOXE1 — ген, нарушение которого в эмбриогенезе приводит к врождённому гипотиреозу через дисгенезию, — при других условиях повышает риск злокачественной трансформации. Это пример функциональной плеiotропности одного гена на разных жизненных этапах [18].

Совершенно иную клиническую нишу занимают высокопенетрантные герминальные мутации. RET — протоонкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор, — при активирующих мутациях в зародышевой линии вызывает медуллярный рак ЩЖ в рамках синдромов МЭН2А и МЭН2В. Медуллярный рак, составляющий лишь 5% всех тиреоидных опухолей, в 25% случаев является наследственным — и именно идентификация RET-мутации меняет тактику ведения всей семьи пробанда: профилактическая тиреоидэктомия в детском возрасте рекомендуется носителям ряда мутаций ещё до появления признаков опухоли [1, 17].

По существу, генетика рака ЩЖ представлена двумя несмешиваемыми классами: GWAS-варианты умеренного риска (FOXE1, OR $\sim 1,75$; NRG1, DIRC3) применимы для популяционной стратификации; высокопенетрантные герминальные мутации (RET, PTEN, DICER1)

немедленно меняют тактику ведения семьи пробанда. Ни один из подходов не заменяет другой — они решают разные клинические задачи.

Таблица 1. Гены, ассоциированные с заболеваниями щитовидной железы: механизмы и клиническое значение [9, 11, 12, 13, 14, 15]

Ген	Нозология	Молекулярный механизм	Клиническое значение	Ссылки
HLA-DR β 1	БГ, ТХ	Нарушение отрицательной тимической селекции; вариант Arg74 изменяет структуру антигенсвязывающего кармана → аутопептиды «удобнее» для презентации	Повышение риска БГ и ТХ в нескольких этнических группах; основа для антигенспецифической иммунотерапии	[1–4]
CTLA-4	БГ, ТХ	Снижение конкурентного ингибирования молекул B7; ослабление периферической T-клеточной толерантности	Консистентная ассоциация в европейских, азиатских и латиноамериканских когортах; потенциальная мишень для абатацепта	[2, 3]
PTPN22	БГ, ТХ, СД1, РА	Вариант R620W: гиперактивация TCR-сигнального пути; нарушение клонального удаления аутореактивных лимфоцитов	Плейотропный: повышает риск нескольких аутоиммунных болезней; указывает на единую иммунопатогенетическую ось	[1–3, 6]
CD40	БГ	Усиление активации В-клеток через ось CD40–CD40L; гиперпродукция TRAb	Тиреостимулирующие антитела → тиреотоксикоз; CD40 как потенциальная молекулярная мишень	[2, 3]
TSHR	БГ	Изменение экспрессии и структуры рецептора ТТГ; облегчение связывания TRAb; взаимодействие с HLA-DR β 1-Arg74	Центральный аутоантиген при БГ; мишень для антигенспецифической иммунотерапии	[1, 3, 6]
TG	ТХ	Аутоантигенная функция; синергизм вариантов TG + HLA-DR превышает аддитивность; промоторный вариант — эпигенетическая регуляция через IFN- α	Двойная роль: субстрат гормоногенеза и аутоантиген; классический пример ген-эпигеном взаимодействия	[2, 4]
TPO	БГ, ТХ	Мутации → дефект	АТ-ТПО у 90–95%	[5, 7]

		йодирования тиреоглобулина; одновременно служит аутоантигеном (АТ-ТПО)	пациентов с ТХ — основной серологический маркер; причина дисгормоногенеза при ВГ	
PAX8	ВГ (дисгенезия)	Транскрипционный фактор эмбриогенеза ЩЖ: активирует TG, ТРО, NIS; гетерозиготные мутации → атиреоз/эктопия	Наиболее частая верифицированная причина дисгенезии; переменная пенетрантность внутри семей	[5, 7]
DUOX2	ВГ (дисгормоногенез)	Биаллельные мутации → тяжёлый постоянный дефицит H ₂ O ₂ ; моноаллельные → транзитный неонатальный гипотиреоз	Наиболее часто мутируемый ген при дисгормоногенезе; аллельный статус определяет тяжесть и тактику лечения	[5, 7]
NIS/PDS	ВГ	NIS: нарушение захвата йода тиреоцитами; PDS: дефект апикального транспорта йода → синдром Пендреда	Дефицит внутритиреоидного йода; синдром Пендреда (PDS) — ВГ + сенсоневральная тугоухость	[5]
FOXE1	Рак ЩЖ (папиллярный)	rs965513 — наиболее значимый GWAS-локус рака ЩЖ; нарушение дифференцировки тиреоцитов	OR ~1,75; воспроизводимая ассоциация в нескольких независимых GWAS	[9]
NRG1/DIRC3	Рак ЩЖ	NRG1: активация ErbB/HER-путей пролиферации; DIRC3 (2q32.3): функция изучается	Варианты умеренного риска, идентифицированные в GWAS	[9]
RET/PTEN/DICER1	Наследственный рак ЩЖ	Высокопенетрантные герминальные мутации: RET → медулярный рак (MEN2A/2B); PTEN → синдром Коудена; DICER1 → тиреоидные опухоли	Показание к скринингу родственников и профилактической тиреоидэктомии в детском возрасте (RET)	[8, 11]

Выводы

Аутоиммунные тиреопатии обусловлены взаимодействием двух генетических уровней: центральное нарушение тимической толерантности (HLA-DRβ1-Arg74) и периферическое ослабление иммунного тормоза (CTLA-4, RPTN22). Плейотропность RPTN22 R620W, подкреплённая

данными о роли кишечно-тиреоидной оси, указывает на единую системную иммунопатогенетическую ось нескольких аутоиммунных заболеваний.

Тиреоид-специфические гены TG, TSHR и TPO несут двойную биологическую нагрузку: физиологическая роль в гормоногенезе и аутоантигенная функция при болезни Грейвса и тиреоидите Хашимото. Синергизм рискованных вариантов TG и HLA-DR β 1-Arg74 превышает аддитивность и указывает на прямое молекулярное взаимодействие.

При врожденном гипотиреозе молекулярный диагноз — клинически значимый инструмент: биаллельные и моноаллельные DUOX2-мутации определяют принципиально разную долгосрочную тактику. Варибельная пенетрантность PAX8-мутаций демонстрирует, что эпигенетические модификаторы влияют даже на «моногенные» болезни.

Генетика рака ЩЖ разделяется на два несмешиваемых класса: GWAS-варианты умеренного риска (FOXE1, OR ~1,75) для популяционной стратификации и высокопенетрантные герминальные мутации (RET, PTEN) для принятия индивидуальных терапевтических решений вплоть до профилактической тиреоидэктомии в детском возрасте.

Большинство данных получено на европейских и восточноазиатских когортах. Репрезентация Центральной Азии в международных GWAS ничтожно мала — создание региональных биобанков и популяционно-специфических баз генетических данных является первоочередной задачей для внедрения персонализированной тиреоидологии в Узбекистане.

Заключая, хотелось бы сказать, что нозологические группы тиреоидной патологии, рассмотренные в настоящей статье, объединяет общий принцип: в каждой из них генетические факторы определяют базовую предрасположенность, но конечная реализация болезни зависит от молекулярного контекста — взаимодействия генов между собой, с эпигенетическими метками и внешними триггерами, имеющими важное значение.

Список литературы

1. Medici M., Visser W.E., Visser T.J., Peeters R.P. Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? // *Endocrine Reviews*. — 2015. — Vol. 36, No. 2. — P. 214–244. — DOI: 10.1210/er.2014-1081.
2. Дон А. Гистоморфометрия аденогипофиза и щитовидной железы под влиянием ладыгинозида в эксперименте // *Журнал "Медицина и инновации"*. — 2021. — №. 4. — С. 55-63.
3. Дон, А. Н. Атеросклероз и щитовидная железа при экспериментальном введении тритерпеновых гликозидов: монография. — Ташкент: Комплекс Принт, 2022. — 176 с.
4. Don A., Nagai S., Sadykova D. Assessment of morphological changes in the thyroid gland by test-point method with the introduction of dipsacoside // *Астана медициналық журналы*. — 2022. — №. S1. — С. 181-186.
5. Дон А. Н., Кахаров З. А. Морфометрическая характеристика щитовидной железы и патоморфоз экспериментального атеросклероза под влиянием ладыгинозида // *Re-health journal*. — 2022. — №. 1 (13). — С. 72-76.
6. Дон А. Н. Морфология щитовидной железы в фокусе тиреодологии: экспериментальное исследование трансформации // *ББК*. — 2025. — Т. 54. — С. 30.
7. Дон А. Н. и др. Изучение морфометрических аспектов щитовидной железы с использованием тест-точкового метода // *Журнал «Тиббиётда янги кун*. — 2022. — Т. 4. — С. 42.
8. Дон А. Гистоморфометрия аденогипофиза и щитовидной железы под влиянием ладыгинозида в эксперименте // *Журнал "Медицина и инновации"*. — 2021. — №. 4. — С. 55-63.
9. Hishinuma A. Genetics of thyroid diseases // *Nihon Rinsho*. — 2012. — Vol. 70, No. 11. — P. 1896–1902. — PMID: 23257870.
10. Rivolta C.M., Targovnik H.M. Molecular advances in thyroglobulin disorders // *Clinica Chimica Acta*. — 2006. — Vol. 374, No. 1–2. — P. 8–24. — DOI: 10.1016/j.cca.2006.05.043.

11. Jacobson E.M., Huber A., Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology // *Journal of Autoimmunity*. — 2008. — Vol. 30, No. 1–2. — P. 58–62. — DOI: 10.1016/j.jaut.2007.11.010.
12. Grixti L., Lane L.C., Pearce S.H. The genetics of Graves' disease // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. — 2024. — Vol. 25. — P. 203–214. — DOI: 10.1007/s11154-023-09848-8.
13. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future // *Thyroid*. — 2010. — Vol. 20, No. 7. — P. 715–725. — DOI: 10.1089/thy.2010.1644.
14. Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity // *Immunologic Research*. — 2012. — Vol. 54, No. 1–3. — P. 204–213. — DOI: 10.1007/s12026-012-8302-x.
15. Razmara E., Salehi M., Aslani S. et al. Graves' disease: introducing new genetic and epigenetic contributors // *Journal of Molecular Endocrinology*. — 2021. — Vol. 66, No. 2. — P. R33–R55. — DOI: 10.1530/JME-20-0078.
16. Zhou F., Wang X., Wang L. et al. Genetics, epigenetics, cellular immunology, and gut microbiota: emerging links with Graves' disease // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2022. — Vol. 9. — Article 794912. — DOI: 10.3389/fcell.2021.794912.
17. Lee H.J., Stefan-Lifshitz M., Li C.W., Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: translational implications // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2023. — Vol. 37, No. 2. — Article 101661. — DOI: 10.1016/j.beem.2022.101661.
18. Hwangbo Y., Park Y.J. Genome-wide association studies of autoimmune thyroid diseases, thyroid function, and thyroid cancer // *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. — 2018. — Vol. 33, No. 2. — P. 175–184. — DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.175.
19. Персонализированная эндокринология в клинических примерах [Электронный ресурс] / Дедова И.И. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018.- 440 с.

20. Трошина Е. А., Заболевания щитовидной железы. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Персонализированная эндокринология в клинических примерах / под ред. акад. РАН И. И. Дедова. — М.: ГРУППА «ГОЭТАР-Медиа», 2022. — Гл. 2. — С. 6-65.
21. Мельниченко, Г. А. Клиническая эндокринология: от симптома до персонификации лечения // Персонализированная эндокринология в клинических примерах / под ред. акад. РАН И. И. Дедова. — М.: ГРУППА «ГОЭТАР-Медиа», 2022. — Гл. 1. — С. 4–5.