АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1-ГО ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИИ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНЩИН

Петров Ю.А., Купина А.Д.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) представляет собой генетически детерминированное аутоиммунное заболевание. Выделяют 4 типа данного синдрома, в статье подробно описаны этиология и патогенез АПС 1-го типа. Причиной аутоиммунной деструкции эндокринных желез при АПС 1-го типа является мутация гена AIRE, который кодирует белок аутоиммунной регуляции. В результате этого нарушаются процессы отрицательной селекции Т-клеток. Основным компонентом данного заболевания является триада Whitaker (кандидоз кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз, болезнь Аддисона). Реже у пациентов могут наблюдаться другие аутоиммунные заболевания: первичный гипогонадизм, пернициозная анемия, аутоиммунный гепатит, болезнь Хашимото, сахарный диабет I типа. Нарушения эндокринной и репродуктивной систем связаны с аутоиммунным адреналитом, оофоритом, тиреоидитом и деструкцией бета-клеток поджелудочной железы и сопровождаются изменением работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Это приводит к развитию акушерских осложнений, таких как: самопроизвольное прерывание беременности, бесплодие, дисморфогенез плода, фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, смерть плода и матери, диабетическая эмбриофетопатия, аддисоновый криз, тяжелые формы гестозов. У пациенток с АПС 1-го типа могут регистрироваться олигоменорея, опсоменорея, аномальные маточные кровотечения, альгодисменорея, ановуляторные циклы, первичная и вторичная аменорея.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный оофорит, нарушение менструального цикла, бесплодие, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1: CURRENT VIEWS ON ETIOPATHOGENESIS AND IMPACT ON FEMALE FERTILITY

Petrov Yu.A., Kupina A.D.

FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) is a genetically determined autoimmune disease. There are 4 types of this disease, the etiology and pathogenesis of APS type 1 are described in detail. The cause of autoimmune destruction of the endocrine glands in APS 1 is the AIRE gene mutation, which encodes an autoimmune regulation protein. As a result, the processes of negative selection of T cells are disrupted. The main components of this disease is the Whitaker's triad (candidiasis of the skin and mucous membranes, hypoparathyroidism, Addison's disease). Disorders of the endocrine and reproductive systems are associated with autoimmune adrenalitis, oophoritis, thyroiditis, and destruction of pancreatic beta cells and are accompanied by changes in the functioning of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. This leads to the development of obstetric complications: spontaneous abortion, infertility, fetal dysmorphogenesis, placental insufficiency, premature detachment of the placenta, fetal and maternal death, diabetic embryofetopathy, addison crisis, severe gestosis. In patients with APS type 1, oligomenorrhea, opsenomenorrhea, abnormal uterine bleeding, algomenorrhea, anovulatory cycles, primary and secondary amenorrhea can be recorded.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, autoimmune thyroiditis, autoimmune oophoritis, menstrual irregularities, infertility, adrenal insufficiency, diabetes mellitus.

Полиэндокринопатии являются одними из самых сложных заболеваний в эндокринологии, что связано с достаточно редкой частотой встречаемости, полиморфизмом клинических проявлений и трудностью при лечении пациентов. Особое внимание уделяется аутоиммунным заболеваниям эндокринных желез, которые сопряжены с изменением

структуры и развитием гипо-, реже гиперфункции. В ходе наблюдений было выявлено, что аутоиммунное воспаление часто сочетается друг с другом и проявляется поражением нескольких эндокринных желез. С открытием гена AIRE (AutoImmune Regulator) в конце XX в. началось активное изучение аутоиммунных эндокринопатий, которое позволило понять причины и механизмы развития аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), а также разработать новые методы диагностики и лечения [1].

Цель работы: анализ источников литературы, посвященных современным представлениям о влиянии аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа на течение беременности и родов, а также на репродуктивное здоровье женщин. Раскрытие роли эндокринных нарушений в возникновении осложнений беременности и бесплодия у пациенток.

АПС представляет собой генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструкцией 2 и более эндокринных желез [2]. В соответствии с современной классификацией выделяют четыре типа аутоиммунной полиэндокринной недостаточности. АПС 1-го типа (кандидоз-эктодермальная дистрофия, Whitaker синдром) в большинстве случаев проявляется триадой симптомов, впервые описанной G. Whitaker, которая включает в себя кандидоз, дистрофию кожи, зубной эмали и ногтей (встречается в 20–100% случаев в рамках АПС 1-го типа), недостаточность околощитовидных желез (75–96%), развивающуюся в детском возрасте, и болезнь Аддисона (70–100%), которая проявляется в подростковом периоде [3, 4]. Также при наличии у пациентов АПС 1-го типа могут иметь место и другие аутоиммунные поражения органов и тканей: первичный гипогонадизм (до 50% больных), алоpecia (30%), пернициозная анемия (15%), аутоиммунный гепатит (12%), болезнь Хашимото или диффузный токсический зоб (до 10%), сахарный диабет I типа (СД I) (1–5%) [1, 5]. Клинические наблюдения позволили выявить, что возможна комбинация любых проявлений АПС 1-го типа, что обуславливает полиморфизм симптомов у пациентов. Компоненты АПС 1-го и 2-го типов схожи, за исключением кандидоза кожи, эктодермальной дистрофии и гипопаратиреоза, нехарактерных для второго варианта. АПС 3-го типа характеризуется наличием аутоиммунного тиреоидита и других аутоиммунных заболеваний (таких как аутоиммунный адреналит, гипопаратиреоз, хронический кандидоз). АПС 4-го типа включает в себя две или более органоспецифичные аутоиммунные патологии, которые не соответствуют 1-му, 2-му или 3-му типам [6].

Аутоиммунная полиэндокринная недостаточность представляет собой орфанное заболевание, которое зарегистрировано примерно у 500–700 пациентов на всей планете [2]. Наибольшая частота встречаемости фиксируется у народов, долгое время проживавших в

условиях генетической изоляции. Так, у иранских евреев АПС встречается с частотой 1 случай на 9 тыс. человек, среди сардинцев – 1 на 14,5 тыс., финнов – 1 на 25 тыс., словенцев – 1 на 43 тыс. [4, 6, 7]. Необходимо отметить, что пик манифестации при АПС 1-го типа соответствует возрасту 12 лет, при этом первые клинические симптомы (кандидоз кожи и слизистых оболочек) проявляются в раннем детском возрасте – до 5 лет, гипопаратиреоз – до 10 лет, а болезнь Аддисона – до 15 лет [8]. При этом только у 50% пациентов наблюдается полная триада G. Whitaker. В исследованиях было выявлено, что, чем раньше происходила манифестация, тем большее количество эндокринных желез вовлекалось в патологический процесс [9]. Для АПС 2-го типа характерны возраст пика манифестации 30 лет, а также частое развитие сахарного диабета I типа (у 50–55% пациентов). Половое соотношение аутоиммунной полиэндокринной недостаточности различно: АПС 1-го типа немного чаще встречается у мужчин (0,9–2,4:1), АПС 2-го, 3-го, 4-го типов в 4–10 раз чаще регистрируется у женщин [6, 10].

В основе аутоиммунной полиэндокринной недостаточности 1-го типа лежит мутация гена AIRE, который кодирует белок аутоиммунной регуляции, органом-мишенью которого в первую очередь являются вилочковая железа, а также лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта [7, 11]. В тимусе данный белок участвует в формировании толерантности иммунной системы. При повреждении гена AIRE наблюдается нарушение процессов отрицательной селекции Т-клеток, что приводит к аутоиммунной мультиэндокринной деструкции с развитием гипофункции эндокринных желез [12].

В настоящее время изучается роль антител к интерферонам 1-го типа (ω -интерферону и $\alpha 2$ -интерферону) в патогенезе АПС 1-го типа, обладающих высокой специфичностью и являющихся перспективным методом диагностики [10, 13]. Интересен тот факт, что у пациентов с АПС 1-го типа не регистрируется высокая частота вирусных заболеваний, что в настоящее время связывают с большим разнообразием подтипов интерферонов, в то время как антитела при аутоиммунной полиэндокринной недостаточности вырабатываются только к ω - и $\alpha 2$ -интерферону [6]. На современном этапе выявлена роль аутоантител к интерлейкину 17. Доказано, что данные цитокины вырабатываются Т-клетками CD4+, а именно Th17, и играют ключевую роль в развитии противогрибкового иммунитета [11]. Таким образом, аутоантитела блокируют действие интерлейкина 17, а также других веществ, вырабатываемых под его воздействием (ФНО- α , колониестимулирующего фактора, хемокинов), что приводит к возникновению хронического кандидоза кожи и слизистых, вызванного размножением условно-патогенной микрофлоры – *Candida albicans* [13]. Также в патологическом процессе принимают участие органоспецифичные аутоантитела,

вырабатываемые к ферментам стероидогенеза (P450_{scs}, P450_{c17}, P450_{c21}), бета-клеткам поджелудочной железы, антигенам коры надпочечников, парашитовидным железам [6, 10].

Полиэндокринные нарушения, развивающиеся у пациенток с АПС 1-го типа, оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье и фертильность женщин. Основным компонентом данного синдрома является аутоиммунный адреналит, проявляющийся хронической недостаточностью коры надпочечников (ХНН) вследствие лимфоцитарной инфильтрации, а затем и деструкции клеток, вначале наблюдаемой в клубочковой, а затем и в остальных зонах [10]. Болезнь Аддисона связана с повышенным риском развития осложнений в период гестации. Во время беременности заместительная терапия глюкокортикоидами (ГКК) может привести к дисморфогенезу у плода, аномалиям развития соединительной ткани, а также к задержке внутриутробного развития [14]. Описаны случаи мертворождения и атрофии коры надпочечников у плода на фоне длительного приема ГКК беременной [15]. Также при первичной ХНН возможно развитие аддисонового криза, чаще всего возникающего в третьем триместре и провоцирующегося началом родовой деятельности, хирургическим вмешательством, кровопотерей, стрессом и изменением гормонального баланса у беременной. Клинически он проявляется резким падением АД, сосудистым коллапсом, аритмией, рвотой, судорогами, бредом, ступором, острой почечной недостаточностью и может привести к смерти матери и плода [4, 8]. Другим критическим периодом развития острой надпочечниковой недостаточности являются первые сутки после родов. Патогенез основан на снижении выработки ГКК, отторжении плаценты, которая представляла собой источник секреции кортикостероидов, а также кровопотере в процессе родовой деятельности [16].

Другим осложнением в период гестации у пациенток с болезнью Аддисона является развитие гестоза, характеризующегося рвотой до 10–20 раз в сутки, интоксикацией, метаболическим ацидозом, обезвоживанием; наблюдаются нарушение сна, адинамия, снижение массы тела до 3 кг в сутки, гипотензия, тахикардия. Нарушение водно-электролитного баланса обусловлено потерей ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} вследствие рвоты, а также дефицитом минералокортикоидов [17]. У пациенток с АПС 1-го типа повышен риск развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, которая может стать причиной геморрагического шока беременной, острой гипоксии и смерти плода, перенашивания беременности [14].

Опасность в период гестации у женщин с АПС 1-го типа и хронической надпочечниковой недостаточностью представляет артериальная гипотония, которая рассматривается некоторыми учеными как проявление токсикоза беременных [18]. С одной стороны, патогенез снижения АД у пациенток связан с недостатком минерало- и

глюкокортикоидов в организме беременной, а с другой – гипотония обусловлена формированием новой системы кровообращения «мать – плацента – плод», выступающей в роли дополнительного кровяного депо, влиянием плаценты на гипоталамо-гипофизарную систему с подавлением выработки вазопрессоров, а также преобладанием влияний парасимпатического отдела нервной системы в период гестации [14]. В результате данных изменений наблюдаются уменьшение минутного и ударного объема, венозного возврата к сердцу, общего периферического сопротивления кровеносных сосудов и снижение ОЦК, что приводит к системному снижению АД. Это в свою очередь нарушает кровоснабжение плаценты и плода и способствует развитию фетоплацентарной недостаточности. До формирования плаценты недостаточность маточно-плацентарного кровотока приводит к неполноценной инвазии трофобласта в *aa.spirales*, происходит спазм данных артерий, снижается кровоток в межворсинчатом пространстве, что в итоге проявляется нарушением газообмена, ишемией и инфарктом плаценты, острой гипоксией плода. Во второй половине беременности фетоплацентарная недостаточность сопровождается хронической гипоксией плода, что приводит к перераспределению кровотока для сохранения и поддержания развития ЦНС. Нарушение всех функций плаценты: защитной, выделительной, синтетической, эндокринной – оказывает негативное влияние на плод и может привести к его антенатальной гибели.

Таким образом, пациенткам с АПС 1-го типа и болезнью Аддисона необходимо своевременно решить вопрос о возможности пролонгирования беременности. При неконтролируемом течении первичной ХНН и развитии осложнений показано прерывание беременности, однако необходимо учитывать, что медикаментозный аборт противопоказан данной группе пациенток, а хирургическое вмешательство может спровоцировать аддисоновый криз [6].

По данным различных наблюдений у 10–50% женщин с аутоиммунной полиэндокринной недостаточностью 1-го типа развивается первичный гипогонадизм, который обусловлен аутоиммунной деструкцией яичников [19]. Клинически аутоиммунный оофорит проявляется нарушением менструального цикла. У пациенток могут регистрироваться олигоменорея, опсоменорея, аномальные маточные кровотечения, альгодисменорея, ановуляторные циклы, первичная и вторичная аменорея. Пациентки могут предъявлять жалобы на тупые ноющие боли в лобковой области с иррадиацией в прямую кишку и промежность, диспареунию, которые в большинстве случаев манифестируют на фоне развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Главным осложнением преждевременного истощения яичников аутоиммунного генеза является бесплодие [1]. Основным неинвазивным методом диагностики аутоиммунной деструкции

яичников служит определение уровня антиовариальных антител, однако они не обладают высокой специфичностью и выявляются только на поздних стадиях развития патологического процесса, когда сохранение репродуктивного здоровья и фертильности пациенток невозможно [20]. Таким образом, для сохранения репродуктивного потенциала и эндокринной функции яичников необходима разработка новых методов диагностики, позволяющих выявить ранние маркеры заболевания.

У 10% пациенток с аутоиммунной полиэндокринной недостаточностью 1-го типа развивается первичный гипотиреоз, вызванный аутоиммунной деструкцией ткани щитовидной железы. Манифестация аутоиммунного тиреоидита происходит под воздействием неблагоприятных факторов. Острые респираторные вирусные заболевания, хронические очаги инфекций в ЛОР-органах, травмы, неконтролируемое применение гормональных средств, беременность, инсоляция могут спровоцировать проявление тиреоидита Хашимото у пациенток [21]. В результате разрушения щитовидной железы, ее фиброза, а также выработки антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе происходит нарушение синтеза тиреоидных гормонов [22]. У женщин наблюдается замедление всех обменных процессов, что способствует появлению ожирения, которое сопровождается повышенным риском развития атеросклероза, тромбоэмболий, сердечно-сосудистых заболеваний, гормональной недостаточности яичников (вследствие гиперэстрогемии и нарушения пульсовой секреции лютеинизирующего гормона), холецистита, рака молочной железы, рака эндометрия, миомы матки [23, 24]. Также изменяется работа гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что проявляется снижением секреции ФСГ и ЛГ, нарушением фолликулогенеза и приводит к формированию ановуляторных циклов. Пациентки предъявляют жалобы на нарушение менструального цикла – олиго- или полименорею, обильные маточные кровотечения, альгоменорею. Подавление образования лютеинового тела обуславливает дефицит прогестерона, необходимого для физиологических изменений эндометрия [23]. В результате слизистая оболочка матки истончается, наблюдаются гипофункция эндометриальных желез, снижение васкуляризации, что препятствует нормальной имплантации оплодотворенной яйцеклетки и приводит к развитию у пациенток с АПС 1-го типа бесплодия и болезни Хашимото [1, 21].

Одним из компонентов аутоиммунной полиэндокринной недостаточности 1-го типа может быть сахарный диабет I типа, который наблюдается у 1–5% женщин с данной патологией. Сахарный диабет занимает 3-е место в структуре смертности и ведет к развитию тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой и других систем [25]. Особую опасность данное заболевание представляет в период гестации ввиду изменения всех видов обмена веществ и сложности контроля гипергликемии у беременной.

Так как инсулин матери не проходит через плацентарный барьер, то и у плода наблюдается гипергликемия [26]. Если повышение уровня глюкозы происходит до 10–12-й недели внутриутробного развития, когда островковый аппарат не сформирован, то активируется перекисное окисление липидов, что нарушает нормальное течение эмбриогенеза и приводит к развитию диабетической эмбриофетопатии, которая повышает интра- и постнатальную смертность в 3–5 раз [27]. Со стороны беременной повышается риск развития таких осложнений, как преэклампсия и эклампсия, тяжелые формы гестозов, слабость родовой деятельности, преждевременные роды, обильные кровотечения во время родов и в раннем послеродовом периоде, воспалительные заболевания мочеполовой системы, а также возможен летальный исход [28].

По данным отечественных наблюдений у пациенток с аутоиммунной полиэндокринной недостаточностью 1-го типа возможно наступление спонтанной беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий [6]. При компенсации основных эндокринологических компонентов заболевания беременность может протекать без осложнений и заканчиваться рождением здоровых детей – гетерозиготных носителей мутации гена AIRE [6]. Необходимо учитывать, что при отсутствии терапии и наблюдения специалистами возможны декомпенсация компонентов АПС 1-го типа в период гестации, а также манифестация новых компонентов в послеродовом периоде.

Заключение. Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что аутоиммунная полиэндокринная недостаточность 1-го типа оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин и может приводить к снижению их фертильности. Основной причиной бесплодия и невынашивания беременности является развитие аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета I типа, аутоиммунного оофорита и хронической надпочечниковой недостаточности. Своевременная диагностика и лечение, а также прегравидарная подготовка позволяют снизить риск развития акушерских осложнений и предотвратить возникновение неблагоприятного исхода для матери и плода.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. М.: «Литтера», 2015. 416 с.
2. Rischmueller M., Tieu J., Lester S. Primary Sjögren's syndrome. Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. 2016. Vol.30. N.1. P.189-220.

3. Mannstadt M., Bilezikian J.P., Thakker R.V., Hannan F.M., Clarke B.L., Reijnmark L., Mitchell D.M., Vokes T.J., Winer K.K., Shoback D.M. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. Vol.3. P.17055.
4. Гурина Н.И., Прудиус П.Г., Власенко М.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром (наблюдение из практики) // *Международный эндокринологический журнал*. 2016. №7. С.64.
5. Gwertzman R., Corey H., Roberti I. Autoimmune polyglandular syndrome type I can have significant kidney disease in children including recurrence in renal allograft - a report of two cases. *Clinical Nephrology*. 2016. Vol.85.no.6.P.358-362.
6. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2017. 332 с.
7. Proust-Lemoine E., Saugier-Verber P., Wémeau J-L. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. *La Presse medicale*. 2012. Vol. 41. P.651–662.
8. Зелинская Н.Б., Погадаева Н.Л., Нифонтова Л.В., Глоба Е.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа у ребенка // *Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия*. 2012. №3. С. 79-82.
9. Posovszky C., Lahr G., von Schnurbein J., Buderus S., Findeisen A., Schröder C., Schütz C., Schulz A., Debatin K.M., Wabitsch M., Barth T.F. Loss of enteroendocrine cells in autoimmune-polyendocrine-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) syndrome with gastrointestinal dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Vol.97. No.2. P.292-300.
10. Ларина А.А., Шаповальянц О.С., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых // *Клиническая медицина*. 2012. №8. С.64-66.
11. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция) // *Consilium Medicum*. 2019. №4. С.91-96.
12. Abramson J., Goldfarb Y. AIRE: From promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression. *European Journal of Immunology*. 2016. Vol.46.no.1.P.22-33.
13. Larosa M.D.P., Mackenzie R., Burne P., Garelli S., Barollo S., Masiero S., Rubin B., Chen S., Furmaniak J., Betterle C., Smith B.R. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: using a new immunoprecipitation assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017. Vol.55. No.7. P.1003-1012.

14. Wilson T.A. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2018. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/919218> (date of application: 26.03.2020).
15. Мельниченко Г.А., Семичева Т.В., Фадеев В.В., Чеботникова Т.В. Применение глюкокортикоидов во время беременности // Вестник репродуктивного здоровья. 2008. №1-2. С.7-17.
16. Бабарина М.Б., Фадеева М.И. Редкий случай первичной надпочечниковой недостаточности у близнецов женского пола // Трудный пациент. 2016. №10. С.16-19.
17. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Влияние синрингомиелии на репродуктивный потенциал женщины // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28957> (дата обращения: 26.03.2020).
18. Панькив В. И. Первичная недостаточность коры надпочечников // Международный эндокринологический журнал. 2013. №3. С. 110-118.
19. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Невоструев С.А., Логвинов С.В., Тупицына Т.В. Аутоиммунный оофорит у женщин репродуктивного возраста при воспалительных заболеваниях органов малого таза // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №4. С.70.
20. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Клеточно-тканевые и молекулярные аспекты формирования преждевременного истощения яичников при аутоиммунном оофорите // Акушерство и гинекология. 2018. №5. С. 30-35.
21. Никонова Л.В., Давыдчик Э.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №1. С.82-87.
22. Sofie Bliddal, Claus Henrik Nielsen, Ulla Feldt-Rasmussen Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. F1000Research. 2017. N.6. P.1776
23. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Пер. с англ. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. . Том 3. М.: Логосфера, 2016. С. 1254-1257.
24. Юзвенко Т.Ю. Взаимосвязь между гипотиреозом и ожирением // Международный эндокринологический журнал. 2016. №8. С. 11-14.
25. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. IDF; Brussels, Belgium: 2017. URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (date of application 26.03.2020).

26. Thomas E.R., Brackenridge A., Kidd J., Kariyawasam D., Carroll P., Colclough K., Ellard S. Diagnosis of monogenic diabetes: 10-Year experience in a large multi-ethnic diabetes center. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016. Vol.7. P.332–337.
27. Gaschlera M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 482. No.3. P.419–425.
28. Berger H., Gagnon R., Sermer M. Diabetes in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016. Vol. 38. No.7. P. 667–679.