

Значение функций желез внутренней секреции в патогенезе периодической болезни

Э.Е.Назаретян, Л.А.Овсебян, А.М.Завгородняя, А.К.Захарян, А.Г.Захарян

Кафедра внутренних болезней N 1 ЕРГМУ им.М.Герацци

375025, Ереван, ул.Корюна, 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, гормональный статус, эндокринные железы, иммунитет, беременность, генетика

Периодическая болезнь (ПБ) – мультифакториальное заболевание, в развитии которого важную роль играют как генетические, так и факторы внешней среды.

При изучении проблемы ПБ возникли разные по существу концепции, которые, дополняя друг друга, приводят к заключению о том, что в основе ПБ лежит полипатогенный механизм развития. На данном этапе развития учения о ПБ всеми исследователями признается генетическая концепция [1, 2, 38, 39]. Однако и эта концепция не может дать полного объяснения ряду клинических проявлений эндокринопатии (гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие, инфантилизм, нарушение менструального цикла, импотенция, ранний климакс и др.) и феномену ремиссии пароксизмов на фоне беременности и возобновлению после разрешения или после лактации. С этой точки зрения особый интерес представляет эндокринная теория патогенеза ПБ и, в этой связи, функциональное состояние желез внутренней секреции при данной патологии.

Настоящая работа посвящена анализу изменений сложных взаимосвязей функциональной активности коры надпочечников, щитовидной и паращитовидной железы, аденогипофиза и установлению патогенетической значимости выявленных изменений.

Материал и методы

Материалом для данной работы послужило изучение клинко-эндокринологических проявлений ПБ у больных, лечившихся в специализированных отделениях 1-й и 8-й клинических больниц, где расположена наша научно-исследовательская группа при кафедре внутренних болезней N1.

Для изучения функционального состояния коры надпочечников (КН) были использованы следующие методы:

1. Флуорометрический метод определения содержания:

- глюкокортикостероидов (ГК) в плазме крови по унифицированному методу Ю.А.Панкова и И.Я.Усватовой [22],
 - катехоламинов (адреналина и норадреналина) в моче по методу Э.Ш.Матлиной [19].
2. Радиоиммунологический метод для определения:
- адренокортикотропного (АКТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофиза при помощи тест-наборов фирмы "Amersham",
 - альдостерона в крови,
 - уровня паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови с помощью стандартных тест-наборов "Byk-Mallmeradt" (ФРГ),
 - содержания тиреокальцитонина (КТ) в сыворотке крови с помощью тест-наборов реагентов фирмы "Cis" (Франция).

Концентрация общего кальция в сыворотке крови определялась фотометрическим методом. Показатели ионизированного кальция рассчитывали по формуле Meleis и Hastings, предварительно определяя для этого общий белок по Лоури. Содержание фосфора в крови устанавливали с помощью наборов реактивов для определения фосфора Био-Ла-тест (Чехословакия).

Функциональное состояние щитовидной железы оценивалось при помощи определения трийодотронина (Т₃) и тироксина (Т₄) радиоиммунологическим методом при использовании стандартных тест-наборов, уровень основного обмена вычисляли по объему поглощенного кислорода, определенному по спирограмме. Характер накопления радиоактивного йода (J^{131}) щитовидной железой изучался по следующей методике: больные в течение 2 месяцев не получали йодистые препараты. В день исследования утром натощак принимали таблетку, содержащую 2 мКи. Радиометрия проводилась через 2, 4, 24 часа, а у некоторых больных через 48 часов с помощью радиометра "Гамма".

Произведены совместно с кафедрой патанатомии ЕРГИУВ морфологические изучения надпочечников,

паращитовидной и щитовидной желез у больных ПБ, скончавшихся от амилоидоза почек.

При выявлении сложных взаимосвязей между железами внутренней секреции был использован материал и других авторов по изучению ПБ [4].

Результаты и обсуждение

Данные изучения содержания показателей, харак-

теризующих ГК активность КН при ПБ, приведены в табл. 1. Анализ результатов исследования ГК функции КН при ПБ выявил однонаправленность ее изменений, а именно угнетение, нарастающее по мере прогрессирования болезни и при наличии амилоидоза. Временная, относительная активация ГК функции КН во время приступа при наличии болевого синдрома и температурной реакции является ответной реакцией КН на чрезвычайные раздражители.

Таблица 1

Содержание 17ОКС (свободных и суммарных) в моче, АКТГ, альдостерона и 11ОКС в крови у больных ПБ

Группа обследованных	17ОКС, ммоль/сут			АКТГ, нг/л	р	11ОКС, нмоль/сут.	р	Альдостерон, пг/мл
	свобод.	суммарн.	р					
Здоровые, (n=30)	1,29±0,01	12,8±0,05	—	35,0±1,8	—	—	—	280±3,8
Больные ПБ: Вне приступа	0,57±0,02 (n=202)	4,8±0,03 (n=202)	<0,001	25,5±0,8	<0,01	280±8,6 (n=130)	<0,01	490±8,9
В период приступа	0,98±0,05 (n=85)	5,6±0,02 (n=85)	<0,01	55,6±4,8	<0,5	445±10,6 (n=82)	<0,5	682±12,5
Амилоидоз I стадия	0,30±0,01 (n=25)	2,0±0,02 (n=25)	<0,0001	7,5±1,2 (n=52)	<0,001	180,5±6,0 (n=17)	<0,001	351±5,6
II стадия	0,20±0,01 (n=10)	1,0±0,01 (n=10)	<0,0001	6,4±1,0 (n=20)	<0,0001	120,6±5,6 (n=10)	<0,0001	—
III стадия	с л е д ы	—	—	3,8±0,05 (n=16)	<0,0001	85,8±4,0 (n=10)	<0,0001	—

Примечание. ОКС — оксикортикостероиды, р — достоверность различия от контроля

Изучение АКТ функции гипофиза при ПБ выявило ее функциональную недостаточность: снижение концентрации АКТГ в крови во внеприступном периоде, двукратное ее увеличение во время пароксизмов и незначительное повышение при ПБ с амилоидозом (табл. 1). У больных ПБ отмечаются фазовые изменения секреции АКТГ гипофизом: за периодом повышенной секреции АКТГ клетками передней доли гипофиза во время приступа наступает фаза, характеризующаяся спадом его секреции. Такая фазность сохраняется у больных ПБ до присоединения амилоидоза, что, по-видимому, определенное время предотвращает надпочечниковую систему от истощения при длительном стрессорном воздействии, какими являются пароксизмы ПБ. При амилоидозе нарушается способность КН адекватно реагировать на возрастающее количество АКТГ, надпочечники приобретают автономность и перестают выполнять свои функции в системе "обратной связи".

Уровень альдостерона в крови повышается, особенно во время приступа (табл. 1), что свидетельствует об активации минералокортикоидной функции КН. Более подробно нарушения функциональной активно-

сти надпочечников описаны в наших предыдущих работах [14, 20, 21]. Итак, функциональная активность надпочечников выражается гипокортиколизмом, гиперкатехоламинемией, дисфункцией андрогенной активности, повышением минералокортикоидов.

Результаты исследования функционального состояния паращитовидных желез и тиреокальцитонина приводятся в работе В.М.Арутюняна и Г.А.Григоряна [4].

Как видно из табл. 2, при ПБ, независимо от клинической фазы заболевания, в сыворотке крови отмечается снижение содержания уровня ПТГ, а также умеренно выраженные гипокальциемия и гиперфосфатемия. Уровень КТ остается в пределах нормы. При наличии у больных ПБ амилоидоза почек гипокальциемия и гиперфосфатемия, а также гипопаратгормонемия выражены сильнее, особенно в терминальной (уремической) стадии амилоидного нефроза. Уровень кальцитонина, оставаясь в норме при I стадии, во II и III стадиях амилоидного нефроза уменьшается.

Содержание ПТГ, КТ, ионизированного кальция (Ca^{++}) и неорганического фосфора в сыворотке крови у больных ПБ и при амилоидозе

Обследованные	ПТГ, пмоль/л	КТ, пмоль/л	Ca^{++} , ммоль/л	Неорганический фосфор, ммоль/л
Здоровые (n=30)	39,61±2,86	48,31±1,93	1,12±0,05	1,20±0,11
Больные в период приступа (n=29)	16,84 ±1,82	49,58±3,76	0,92±0,03	1,64±0,08
В период между приступами (n=105)	16,88±3,51	49,53±4,75	0,93±0,02	1,61±0,09
Стадия амилоидного нефроза: I (протенирующая) (n=12)	16,82±1,62	51,60±1,41	0,90±0,11	1,60±0,04
II (нефротическая) (n=8)	16,01±2,97	29,72±3,81	0,85±0,06	1,78±0,11
III (уремическая) (n=6)	12,04±0,98	34,08±4,54	0,68±0,02	1,80±0,05

Анализ результатов паращитовидной железы говорит в пользу гипопаратиреоза при ПБ, приводящего к нарушению кальцийрегулирующей системы. Если гипокальциемия является характерной для хронической почечной недостаточности (ХПН) любого генеза [4], то гипопаратгормонемия и нормокальцитонемия, выявленные нами при ХПН у больных ПБ, не встречаются при уремиях других генезов, для которых характерны гиперпаратгормонемия и гиперкальцитонемия. У всех больных ПБ с ХПН отсутствовала характерная для нее костная патология (ренальная остеодистрофия), причиной которой является, по-видимому, низкое содержание ПТГ в крови и нормальный уровень кальцитонина. Уровень кальцитонина повышается при "кальциевом стрессе" во время беременности и в период лактации, защищая скелет матери от чрезмерной потери кальция – поддерживает кальциевый гомеостаз [27,28].

Следовательно, выявленный нами синдром гипопаратиреоза, усугубляющийся в процессе клинической эволюции заболевания, играет весьма неблагоприятную патогенетическую роль в поддержании эндокринного равновесия организма.

Результаты изучения щитовидной железы: радиометрия через 2 ч, поглощение J^{131} составляло $10,2 \pm 0,7$, через 24 ч – $27,9 \pm 1,3$ (при $N=8,2 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,4$).

Основной обмен у больных ПБ составлял +27% ($N=-10$ до $\pm 10\%$). Уровень тироксина (T_4) в крови вне приступа $2,8$ пг/е ($N=0,8-2$ пг/е), трийодотиронин (T_3) – 198 пг/е ($N=120$ пг/е), что особенно выражено во время приступа. Содержание ТТГ гипофиза в крови вне приступа $1,86 \pm 0,16$, во время приступа $2,24 \pm 0,14$ нмоль/л ($2,15 \pm 0,20$ нмоль/л), а при амилоидозе I стадии $17,8$ нмоль/л, усиливающееся при прогрессировании стадий амилоидоза и достигает $28,5$ нмоль/л в III стадии. У 23,5% больных ПБ отмечалось увеличение щито-

видной железы I–II степени.

Анализ результатов показывает, что изменение функции щитовидной железы при ПБ протекает преимущественно по типу легкого гипертиреоза, что особенно выражено во время приступа и клинически проявляется такими симптомами гипертиреоза, как похудение (96,5%), тахикардия (25,8%), дрожание рук (55,7%), потливость (70,6%), раздражительность (81,0%), экзофтальм (0,8%), симптом Грефе (50,4%), симптом Мебиуса (48,5%).

Одновременное повышение ТТГ и тиреоидных гормонов свидетельствует о блокаде "отрицательной обратной связи", приводящей к срыву эндокринного гомеостаза при ПБ. Наибольшая выраженность функциональных изменений желез внутренней секреции при ПБ с амилоидозом наводила на мысль о значительной роли амилоидных изменений структуры этих желез, о чем свидетельствуют морфологические исследования у 8 больных ПБ, скончавшихся от амилоидоза почек. Амилоидная дистрофия в КН была выявлена у 6 больных ПБ. Из этих 6 больных у 5, наряду с выявлением амилоидоза в надпочечниках, параллельно обнаруживали массивные отложения амилоида в паращитовидной железе, у 2 больных – в щитовидной железе и у 4 – в тимусе, непосредственно в тельцах Гассала.

Итак, поражение периферических желез внутренней секреции при ПБ носит полигландулярный характер, что частично подтверждает аутоиммунный генез поражения этих желез.

Литературные данные свидетельствуют, что в патологический процесс ПБ вовлекаются и другие железы внутренней секреции: половые железы с ослаблением их функции [2, 3] и поджелудочная железа с проявлением гиперинсулинизма [5, 21].

Функциональная деятельность эндокринных желез находится в сложных взаимоотношениях. Так, гипо-

функция паращитовидных желез способствует угнетению ГК активности КН [14, 33]. Гипертиреозидизм усиливает глюкокортикоидную недостаточность КН в фазе обострения заболевания, так как тиреоидные гормоны ускоряют катаболизм эндогенных ГК, превращая их в неактивные производные, повышают связывающую способность транскортина [25, 28]. Увеличение инсулина приводит к реорганизации синтеза гормонов КН [8, 28].

В свете иммунной концепции патогенеза ПБ надо отметить роль эндокринных желез в регуляции иммуногенеза. Взаимопроникающие и взаимозависимые в филогенезе и онтогенезе тимико-лимфоцитарная и эндокринная системы составляют основу гомеостатической регуляции [27, 34, 35].

Тимус и эндокринные железы совместно регулируют активность иммунной системы. Тиреоидные гормоны относятся к группе важных катализаторов и регуляторов иммунной системы [27, 28]. Паратиреоидные гормоны воздействуют на иммунный ответ благодаря своей способности изменять экстрацеллюлярный уровень кальция и угнетать пролиферацию тимических лимфоцитов [27, 28].

Глюкокортикоидные гормоны КН – самые мощные гормональные факторы, которые влияют на распределение клеточных и гормональных факторов тимуса в организме и имеют многогранный эффект на иммунные процессы: блокируют активность Т-лимфоцитов, синтез медиаторов, лимфокинов (интерлейкинов) на выделение лизосомальных ферментов и многие другие эффекты [23, 27, 34, 38]. Более того, установлено, что наследственно обусловленный уровень ГК в значительной степени определяет функциональную активность тимуса.

Лимфоидная ткань является общей мишенью для действия гормонов тимуса и КН [27, 34, 35]. Кроме общего действия на Т-лимфоциты, ГК оказывают избирательное действие на супрессорную функцию Т-клеток и не затрагивают хелперную [27, 34, 35]. Установление факта, что Т-лимфоциты-супрессоры (кортизолочувствительные клетки) являются тканью-мишенью для действия ГК, представляется очень важным, так как в патогенезе ПБ ведущую роль играет дефект Т-супрессоров [14, 20], функциональная активность которых может быть подчинена неспецифической гормональной (глюкокортикоидной) регуляции. Значит, выявленный нами синдром полигландулярной недостаточности не может поддерживать иммунные нарушения, а последние, в свою очередь, могут оказывать отрицательное действие на стероидогенез эндокринных желез вследствие поражения их аутоиммунными процессами (порочный круг) [25–28, 31, 35]. Свидетельством данного факта является состояние иммунной системы при болезни Аддисона, когда угнетение синтеза кортикоидных гормонов приводит к нарушению развития иммунокомпетентных клеток. В то же

время опубликовано много работ, показывающих, что причиной хронической недостаточности КН и даже Аддисоновой болезни являются аутоиммунные процессы [7, 15, 24, 26, 27]. При аутоиммунном генезе Аддисонова болезнь часто сочетается с симптомами других эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, таких как аутоиммунный гипопаратиреоз, тиреоидит, гипогонадизм.

Опубликовано много работ, показывающих, что поражение эндокринной системы аутоиммунными процессами носит полигландулярный характер [7, 15, 24, 25, 33]. Наиболее часто встречающиеся синдромы аутоиммунной полиэндокринопатии являются сочетанием гипокортицизма с гипопаратиреозом [6, 7, 25, 40]. В основе данного синдрома лежит нарушение толерантности иммунной системы к эндокринным железам больного, в частности, дефект клеточного иммунитета с дисфункцией Т-супрессоров [6, 7, 15, 24, 26].

Проявление аутоиммунной полиэндокринопатии встречается также при синдроме Шмидта [7, 24, 25], где наряду с болезнью Аддисона сочетается хронический тиреоидит с гипотиреозом. Недостаточность иммунной системы с гипокортицизмом встречается также при тиреоидите Хашимото [6, 7, 26], диффузном токсическом зобе и первичной хронической надпочечниковой недостаточности [24–26], в основе патогенеза которых лежит дефицит Т-супрессоров, допускающий выживание и пролиферацию так называемого запрещенного клона Т-хелперов с активацией аутореактивных В-лимфоцитов [6, 7, 27, 35].

Все вышеперечисленные явления иммунопатии и эндокринопатии при указанных заболеваниях встречаются также при ПБ, что допускает мысль о патогенетической общности этих заболеваний. Доказательством вовлечения эндокринной системы в патологический процесс при ПБ является также выявленная нами (с помощью цитотоксического действия лимфоцитов больных ПБ на эмбриональные ткани) надпочечниковая ткань – как мишень при ПБ [14, 20, 21].

Обобщая вышеизложенное, можно указать на наличие синдрома полиэндокринопатии при ПБ, который формируется в процессе клинической эволюции заболевания на фоне частых приступов и достигает своего максимума при ПБ с амилоидозом, когда резервные возможности перечисленных желез истощаются и происходит срыв адаптационных возможностей организма.

В связи с генетической концепцией ПБ надо учесть новые представления о механизме передачи генетической информации, согласно которой активность генов контролируется гормонами [8, 13, 29, 30, 36]. Стероидные гормоны способны влиять на транспортные функции клеточных мембран путем изменения плотности мембран, а также воздействуя на активность и синтез ферментов, встроенных в цитомембрану или на генетический аппарат клеток по известной формуле: гормон –

ген – фермент [8,13,29,36,37].

Работами ряда авторов [8,36,37] показано, что с помощью гормонов можно активизировать гены, которые обычно в организме не активны и таким образом индуцировать синтез несвойственных для данного животного белков.

Исходя из этих данных, Н.А.Юдаев [29,30] и Т.Т.Березов [8] предлагают заменить известную формулу, определившую синтез ферментов, ген – фермент на формулу: гормон – ген – фермент. Гормоны интенсивно влияют на контроль экспрессии генов [27, 35,37]. Свидетельством данного факта является прекращение пароксизмов ПБ на фоне беременности у 96,6% больных и улучшение общего состояния беременных женщин с другими аутоиммунными заболеваниями (коллагенозы, ревматоидный артрит и др.). В основе данного явления лежит функционирование фето-плацентарного комплекса и становление специфического супрессорного иммунитета [11,12,16,18, 28].

В организме беременной женщины биосинтез стероидных гормонов и иммунный контроль осуществляются в единой иммуноэндокринной системе: мать – плацента – плод. Фето-плацентарный комплекс проявляет мощную эндокринную потенцию [11, 12, 16, 18, 28]. В организме формируется особая интегральная гормональная система – эндогенная гормональная экспансия [11, 12], которая физиологическим регулированием, видимо, приводит к угнетению экспрессивности патологического гена и перестройке эндокринно-иммунного гомеостаза, приводящая к прекращению пароксизмов ПБ. Эта эндогенная гормональная экспансия, на наш взгляд, выступает в качестве регулятора генетической изменчивости, оказывая влияние на механизмы фенотипического проявления дефектного гена, а возможно, и непосредственным влиянием на цитогенетические процессы геном по той же

формуле: гормон – ген – фермент.

Что касается возобновления приступов ПБ после родов или после лактации, по-видимому, это связано с исчезновением из организма женщин мощной иммунно-гормональной потенции и восстановлением недостатка точности гормонального статуса, приводящими организм к гетеростазу.

Следовательно, выявленное нами при ПБ наличие синдрома полиэндокринопатии (гипокортицизм, гипопаратиреоидизм, латентный альдостеронизм, легкий гипертиреоз, дисфункция аденогипофиза и др.) играет весьма неблагоприятную патогенетическую роль, являясь фактором, усугубляющим экспрессивность дефектного гена и нестойкость иммунного равновесия, нарушение которых является ведущей причиной возникновения обострений ПБ.

Исходя из этого, можно заключить, что в фенотипических проявлениях ПБ немаловажную роль играет функциональная активность эндокринных желез и что пенетрация дефектного гена находится в тесной связи с активностью гормонального статуса, недостаточность которого, воздействуя на ключевые звенья патогенеза, может привести к манифестации ПБ.

Итак, анализ нашего собственного материала и литературы о доказательстве действия гормонов на гены, переплетая эндокринологию с генетикой, позволил нам высказать мнение о существовании тесной взаимосвязи между генетической и эндокринной концепциями патогенеза ПБ и предположить, что ПБ, считаясь генетически предрасположенной болезнью, можно назвать и гормональной, или же генетически предрасположенной гормональной болезнью.

Представленный материал, объясняя роль функциональной активности эндокринных желез при ПБ, позволяет расширить представление о ее патогенезе и аргументирует дальнейшие наши исследования.

Поступила 03.10.05

Ներքին սեկրեցիայի գեղձերի ֆունկցիոնալ վիճակի նշանակությունը պարբերական հիվանդության ախտաճանաչման մեջ

Է.Ե.Նազարյան, Լ.Ա.Նովոսելյան, Ա.Ս.Զավադորոդյան, Ա.Կ.Զախարյան, Ա.Ն.Զախարյան

Հայտնաբերված է պոլիէնդոկրինոպաթիայի համախտանիշ (հիպոպարատիրոիդիզմ, հիպերկալեմիա, հիպոպարատիրոիդիզմ, մակուղեղի առաջնային բլթի դիսֆունկցիա, քեթի հիպերֆիթեզ, քաքնված ալոպատերոնիզմ) պարբերական հիվանդությամբ (ՊՀ) տառապողների մոտ, որը կարող է հանդիսանալ ՊՀ դեֆեկտի գենի տարածման ֆենոտիպիկ գործոններից մեկը: Ամփոփողի զարգացման ժամանակ նկատվում է էնդոկրին համակարգի խիստ ընկճում, որը աստիճանաբար մակաճելով բերում է դրա

հյուծմանը, ինչը հաստատվում է ձևաբանական հետազոտություններով:

Հատուկ ուշադրություն է դարձվել ՊՀ ժամանակ հղիության ընթացքում մոսայիկի դարձման երևույթին և նրանց վերականգնմանը ծննդաբերությունից հետո կամ լակտացիոն շրջանում, ինչը բացատրվում է հղի կանանց օրգանիզմում իմունաէնդոկրին համակարգի վերականգնմամբ:

Եզրակացվում է, որ ՊՀ-ը բազմագործոնային հիվանդություն է, որի զարգացման համար բացի գեն-

սիկ գործոններից կարևոր դեր են խաղում ֆենոտիպիկ գործոնները:

Ներկայացված նյութը ընդարձակում է ՊՀ

սպառնալիքի հայացակետերը և հաստատում է հետագա գիտական ուսումնասիրությունների անհրաժեշտությունը:

Significance of endocrine glands function in pathogenesis of periodic disease

E.Ye.Nazaretyan, L.A.Hovsepyan, A.M.Zavgorodnyaya, A.K.Zakharyan, A.G.Zakharyan

In patients with periodic disease (PD) a syndrome of polyendocrinopathy (hypocorticism, hypoparathyroidism, hypercatecholaminemia, dysfunction of anterior lobe of hypophysis, hyperthyroidism, latent aldosteronism) has been revealed, which might be a phenotypic agent of PD defective gene manifestation. At amyloidosis development an acute inhibition of functional activity is observed, which in progression of the disease results in inanition of the endocrine system, demonstrated morphologically.

The authors discuss the phenomenon of paroxysms

remission pregnant and their appearance after labor and in lactation period, which can be explained by alterations in immunoendocrine system in pregnant women.

Thus, it is suggested that PD is a multifactor disease, in development of which parallel with genetic factors the environmental ones also play a significant role.

The materials presented explain the role of functional activity of endocrine glands at PD, widen the understanding of its pathogenesis and substantiate the necessity of our further research.

Литература

1. Айвазян А.А. Разработка эффективных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис. докт. мед. наук, Ереван, 2004, 36 с.
2. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. Акунц К.Б. Репродуктивная система при периодической болезни. Ереван, 1988, 127 с.
4. Арутюнян В.М., Григорян Г.А. О функции околощитовидных желез при амилоидозе. Современные проблемы патол. физиологии. Тезисы V Закавказ. конф. патофизиологов. Ереван, 1985, с.39.
5. Аствацатрян В.А., Барсегян Р.Г. и др. Активность системы трипсин-ингибитор трипсина при ПБ у детей. Ж. эксперим. и клин. мед. 1988, 5 с. 423-426.
6. Балаболкин М.И. Патогенез аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба. Советская мед. 1980, 8, с.82-84.
7. Балаболкин М.И., Горохова Т.Р. Аутоиммунные эндокринопатии. Тер. архив, 1983, 4, с.152.
8. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М., 1983, 255 с.
9. Быкова Е.А., Говалло В.И. Иммунорегуляторные механизмы при физиологической беременности. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1982, с. 229-234.
10. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. М., 1991, с.95-97.
11. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М., 1987, 245 с.
12. Головистиков И.Н. Иммунология беременности и лактации. В кн.: Итоги науки и техники. Т.8. Сер. Иммунология. М., 1979, с.199-232.
13. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М., 1988, 205 с.
14. Загородняя А.М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. дис. докт. мед. наук, М., 1990.
15. Зефирова Г.С., Гурьева и др. Аутоиммунный ювенильный полиэндокринный синдром у sibсов. Тер. архив, 1983, 4, с.149.
16. Иванченко Е.И. Состояние функции коры надпочечников у новорожденных детей в неонатальном периоде развития и его связь с течением беременности у матери. Автореф. дис. докт. мед. наук, М., 1982.
17. Корницкий М.А., Коган Ю.А., Зубарева Л.А., Коган И.Н. Влияние паратиреоидина на состояние почек и коры надпочечников. Здравоохранение Казахстана, 1979, 4, с.61-63.
18. Ламене Я., Сталишрайтте Е. Эндокринная железа новорожденного. Вильнюс, 1969, 404 с.
19. Матлина Э.Ш. Флуорометрический метод определения адреналина и норадреналина в моче. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов / Под ред. В.В. Меньшикова, 1973.
20. Назаретян Э.Е. Клинико-энзимологические параллели при периодической болезни. Автореф. дис. докт. мед. наук, Л., 1985.
21. Овсепян Л.А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. канд. дисс., 1990.
22. Панкова Ю.А., Усватова И.Я. Флуорометрический метод определения 11-оксикортикостероидов в плазме 5, с.13-20.

24. *Рожинская Л.Я., Марова Е.И. и др.* Хронический тиреодит с гипотиреозом у больных болезнью Аддисона. Пробл. эндокрин., 1984, 5, с.53–55.
25. *Старкова Н.Т.* Клиническая эндокринология. М., 1984, 287с.
26. *Сильницкий П.А., Шабанова Л.Ф., Георгадзе Е.Р., Сиротина В.В.* Некоторые иммунологические показатели при первичной хронической недостаточности коры надпочечников. Пробл. эндокрин. 1989, 3, с.3–6.
27. *Чеботарев В.Ф.* В кн.: Эндокринная регуляция иммуногенеза. Киев, 1979.
28. *Шрейбер В.* Патофизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987, 493с.
29. *Юдаев Н.А.* Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. В кн.: Новое о гормонах и механизмах их действия. Под ред. М.Ф. Гулый. Киев, 1977, с.51–64.
30. *Юдаев Н.А.* В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1975, вып. 5, с.3–8.
31. *Besedovsky H., Sorkin E.* Clin. Exp. Immunol., 1977, 27, p.1–12.
32. *Besedovsky H., Key A. et al.* Science, 1986, 12, p.657–661.
33. *Dunn J., Hess M.* Pituitary-adrenal function in thyroparathyroidectomized male and female rats, J. Endocr., 1976, 71, 1, p.47–50.
34. *Comsa J.* Influences hormonales sur les fonctions immunitaires, *Pediatric*, 1977, 32, 5, p. 439–446.
35. *Pierpaolis W., Kopp H.G.* Interdependence between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny, *Cell. Immunol.*, 1977, 4, p.16–27.
36. *Schimke R., Rhoads R., Palacios R., Sullivan D.* Protein synthesis in reproduction tissue, Stockholm, 1973, p.35.
37. *O'Malley B., McGuire L., Kohler P., Korenman S.* Studies on the mechanism of steroid hormone regulation of synthesis of specific proteins, *Recent Progr. Hormon. Res.*, 1969, 25, p.105–160.
38. *Ozen S., Bakkaloglu A. et al.* Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation, *J. Rheumatol.*, 2003; 30(9), p.2014–2018.
39. *Yalcinkaya F., Cakar N., Misiroglu M. et al.* Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation independent amyloidosis, *Rheumatology, Oxford*, 2000, 39, p.67–72.
40. *Weinber U., Kraemer F.* Coexistence of primary endocrine deficiencies: a unique case of male hypergonadism associated with hypoparathyroidism, *Am. J. Med. Sci.* 1976, 272, 2, p. 215–220.