

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.И. Ким*, Д.А. Димитрова, Н.Н. Катамадзе, Т.С. Дзантиева, Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Лабораторная диагностика эндокринных заболеваний за последние десятилетия претерпела множество важных изменений, но, несмотря на прогресс технологий иммуноаналитических тестов, используемых для оценки функции щитовидной железы, нельзя полностью исключить факторы, способные изменять концентрацию исследуемого вещества, что может, в свою очередь, приводить к неправильной интерпретации и последующим ошибочным клиническим решениям. Вероятность таких ошибочных результатов составляет около 1%. Однако масштаб проблемы может быть больше вследствие неосведомленности врачей о данной проблеме и отсутствия лабораторного скрининга на наличие вмешивающихся факторов. Данные факторы могут быть как эндогенными, так и экзогенными, связываться как с антителами к исследуемому веществу, так и реагентом в тест-системе. Специфичность иммуноанализа зависит не только от связывающих свойств антитела, активности реагента, но также от состава тест-панели и формата методики (неконкурентный двухсайтовый или «сэндвич-формат» и конкурентный иммуноанализ).

В этом обзоре представлено описание основных аналитических ошибок, которые влияют на измерение гормонов щитовидной железы, в частности тиреотропного гормона, свободных тироксина и трийодтиронина, кальцитонина, приводятся клинические примеры, описанные в литературе за последние несколько лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноанализ; лабораторная ошибка; макро-ТТГ; биотин; антистрептавидиновые антитела; антитела против рутения; гетерофильные антитела.

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS INTERFERENCES IN THYROID FUNCTION IMMUNOASSAYS

© Ekaterina I. Kim*, Diana A. Dimitrova, Nino N. Katamadze, Tamara S. Dzantieva, Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Laboratory diagnosis of endocrine diseases has undergone many important changes over the past decades, despite the progress of thyroid function immunoassays technologies interferences cannot be completely excluded. These interferences can affect measurement of analyte which leads to misinterpretation and subsequent wrong clinical decisions, the probability of which is about 1%. However, the scale of the problem may be greater due to the lack of awareness to the problem among doctors and the lack of laboratory screening for interfering factors. These factors can be both endogenous and exogenous, bind both to antibodies to the analyte and to the reagent in the test system. The specificity of the immunoassay depends not only on the binding properties of antibodies, the activity of reagent, but also on the composition of the test system and the format of the methodology (non-competitive two-site or "sandwich" and competitive assays).

This review provides a description of the main interferences that can affect the measurement of thyroid hormones, in particular thyroid stimulating hormone, free thyroxine and triiodothyronine, calcitonin, and demonstrates clinical cases reported in the literature over the past few years.

KEYWORDS: immunoassay; laboratory error; macro-TSH; biotin; antistreptavidin antibodies; anti-ruthenium antibodies; heterophilic antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Патология щитовидной железы (ЩЖ) занимает второе место по распространенности среди эндокринных заболеваний. Клиническая симптоматика заболеваний ЩЖ зачастую неспецифична, поэтому диагностика основывается на данных лабораторных исследований. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является тестом первого уровня для оценки функционального состояния ЩЖ, второй этап — определение уровня свободного тироксина (св. T_4), свободного трийодтиронина (св. T_3). В список маркеров заболеваний ЩЖ также вхо-

дят: тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) для скрининга рецидива рака ЩЖ после тиреоидэктомии, антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), АТ-ТГ и к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ, кальцитонин как маркер медулярного рака ЩЖ.

В настоящее время исследование уровня гормонов ЩЖ с помощью иммуноанализа является наиболее распространенным методом лабораторной диагностики в связи с полной автоматизацией, коротким сроком готовности результата, высокой специфичностью и чувствительностью, однако, как и все аналитические

методы, имеет некий процент погрешности. Эта методика основана на способности антител распознавать и связываться с определенной молекулой в смеси других.

В данном обзоре представлены основные факторы, связанные с недостатком тест-систем, влияющие на измерение уровней гормонов ЩЖ: (1) макро-ТТГ, (2) биотин, (3) антистрептавидиновые антитела, (4) антитела против рутения (-Ru), (5) аутоантитела к гормонам ЩЖ и (6) гетерофильные антитела, а также методы устранения этих лабораторных ошибок: (а) повторное исследование с помощью другого анализатора, (б) нелинейное разведение образца, (в) осаждение с помощью электрофореза или преципитации с анти-IgG или полиэтиленгликолем (ПЭГ), (г) блокировка гетерофильных антител с помощью неиммунной сыворотки или антител.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

ТТГ является димерным гликопротеином, состоящим из альфа- и бета-субъединиц, причем альфа-субъединица — общая (идентичная) с человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ), фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормонами (ЛГ). Усовершенствование технологии определения ТТГ в значительной степени позволило устранить перекрестную реакцию альфа-субъединиц, а также стандартизировать уровень референсного интервала. Высокочувствительные иммунометрические анализы третьего поколения («сэндвич-тесты» или неконкурентные анализы) (рис. 1) способны определять ТТГ с чувствительностью <0,01 мМЕ/л [1].

Большинство применяемых тест-систем для определения уровня ТТГ основано на иммунометрическом двухсайтовом «сэндвич»-формате с захватом меченых антител (рис. 1), которые связываются с различными эпитопами ТТГ. Фиксация меченых антител в твердой фазе на панели обеспечивает хорошее разделение между связанными и свободными антителами, что повышает чувствительность теста. Вещества, представленные в данном обзоре, способны перекрестно реагировать с данными антителами, что приводит к завышению или занижению истинного уровня ТТГ сыворотки крови. Преодолеть эту проблему можно, используя метод преципитации с ПЭГ или G-белком, а также измерив ТТГ после нелинейного разведения образца [2].

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДИРОНИНА

T_4 и T_3 — основные гормоны ЩЖ, причем T_3 является биоактивным и в значительной степени образуется в результате периферического преобразования из T_4 под действием дейодиназ. Более 90% T_4 и T_3 прочно связаны с белками-носителями (тироксинсвязывающим глобулином, транстиретином и альбумином), и лишь очень небольшой процент циркулирует в виде свободных молекул, которые воздействуют на ткани-мишени. Раньше лаборатории оценивали уровни общего T_4 и T_3 , в дальнейшем стало применяться тестирование на свободные (биологически активные) фракции T_4 и T_3 , так как общие фракции связаны с белками-носителями. Различные физиологические и патологические состояния,

прием лекарственных препаратов могут изменять их уровень в крови при нормальном функционировании ЩЖ [3], к примеру, содержание общего T_4 увеличивается при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии (доминантно наследуемая мутация гена альбумина *ALB*, которая приводит к повышению его аффинности к тиреоидным гормонам и концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови) [4]. Определение св. T_4 и св. T_3 — сложная задача, так как необходимо определение очень низких концентраций свободных молекул среди связанных с белком. Для исследования уровня св. T_3 и св. T_4 применяется конкурентный иммуноанализ (рис. 1): исследуемое вещество конкурирует с мечеными антигенами за связывание антител, которые находятся в ограниченной концентрации. Основное преимущество конкурентного иммуноанализа заключается в том, что он подходит для измерения любых молекул независимо от их размеров [5].

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КАЛЬЦИТОНИНА

Кальцитонин является маркером медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ) и используется для первичной диагностики и последующего наблюдения после проведенного радикального лечения. Представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, секретирующийся парафолликулярными (С-клетками) ЩЖ, образуется в результате расщепления предшественника — прокальцитонина [6]. В ходе совершенствования иммуноаналитических методик удалось в значительной степени устранить перекрестную реакцию с прокальцитонином (наблюдалась в конкурентных иммуноанализах), однако бывают случаи, когда уровень кальцитонина ложно завышен.

Существует несколько причин, влияющих на результат анализа сыворотки на кальцитонин [7–8]:

1. физиологические причины:
 - мужской пол;
 - беременность;
 - лактация;
2. прием лекарственных препаратов:
 - глюкокортикоиды;
 - ингибиторы протонной помпы;
 - β -адреноблокаторы;
 - глюкагон;
 - аГПП-1;
3. некоторые заболевания/состояния:
 - гипергастринемия;
 - гиперкальциемия;
 - нейроэндокринные опухоли;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - злокачественные новообразования;
 - инфекционные заболевания;
 - С-клеточная гиперплазия;
 - курение;
 - тиреоидиты;
4. помехи при иммуноанализе:
 - перекрестная реакция с предшественниками кальцитонина;
 - гетерофильные антитела;
 - «hook»-эффект;
 - макрокальцитонин.

Макрокальцитонин представляет собой комплекс кальцитонина и IgG, однако данное соединение не обладает биологической активностью, что касается гетерофильных антител, то они вмешиваются в иммуноанализ по неконкурентному механизму, приводя к ложнозавышенному результату. «Hook-эффект» — ложно низкий уровень кальцитонина в иммуноанализе в результате преобладания содержания кальцитонина в сыворотке над связывающей способностью антитела. В настоящее время для определения уровня кальцитонина применяются неконкурентные методики (двухсайтовые, «сэндвич») (рис. 1), так как являются более специфичными и точными [9].

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

АТ-рТТГ играют важную роль в развитии болезни Грейвса и ее осложнений — эндокринной орбитопатии, измерение их уровня применяется для контроля лечения, а также диагностики и прогнозирования рецидива аутоиммунного тиреотоксикоза. Существует три типа АТ-рТТГ: стимулирующие, блокирующие или нейтральные, из которых наиболее распространены антитела, стимулирующие ЩЖ [10]. Для определения уровня АТ-рТТГ также применяются иммунологические методики. Первое поколение конкурентного иммуноанализа основано на применении меченого ТТГ, полученного от быков, для него характерна низкая чувствительность. Анализы второго поколения, измеряющие АТ против рекомбинантных рецепторов ТТГ человека, имели большую чувствительность и специфичность. Анализы третьего поколения, использующие человеческие моноклональные тиреотропные антитела М22 в качестве конкурента, были первыми внедрены в автоматические иммунохимические анализаторы, на сегодняшний день они широко применяются в клинической практике; недостатком является неспособность различать функциональные типы АТ-рТТГ [11]. Недавно стал доступен новый полностью автоматизированный иммуноанализ для измерения АТ-рТТГ — Immulite 2000 Thyroid-Stimulating Immunoglobulins (Siemens Healthcare Diagnostics), в нем используется пара рекомбинантных человеческих р-ТТГ в мостиковом формате, а также химерные рецепторы захвата и передачи сигналов [12].

Макро-ТТГ

Макро-ТТГ — это одна из циркулирующих форм ТТГ, состоящая из комплекса мономерного ТТГ и IgG к ТТГ, как и макропролактин, данное соединение обладает низкой биологической активностью. По данным гель-фильтрационной хроматографии молекулярная масса макро-ТТГ более 150 кДа, в то время как мономерного — 28 кДа, вследствие чего клиренс данной молекулы почками затруднен, это приводит к накоплению в системе кровообращения и ложнозавышенному уровню ТТГ [13]. В настоящее время ни один из доступных иммунометрических анализов, используемых для тестирования ТТГ в рутинной практике, не может полностью идентифицировать макро-ТТГ от биоактивного. В литературе описано несколько случаев повышенного уровня ТТГ из-за наличия макро-ТТГ, вследствие чего назначалась неадекватная терапия левотироксином.

Hattori N. совместно с коллегами в своем исследовании провели скрининг на наличие макро-ТТГ у 1901 пациента с субклиническим гипотиреозом с помощью метода преципитации ПЭГ, для повышения специфичности анализа использовалась гель-фильтрационная хроматография. Данное исследование показало, что макро-ТТГ присутствовал у 0,79% пациентов, всего представлено восемь типов IgG к ТТГ [14].

Биктагирова Э.М. и соавт. в своем исследовании выявили, что феномен макротиротропинемии встречается в 53,33% случаев (22 из 40) среди пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом, 25% случаев (4 случая из 10) в группе контроля. Наибольшая распространенность макро-ТТГ наблюдалась у пациентов с ТТГ более 10,0 мЕд/л. Для определения макро-ТТГ применялся метод осаждения иммунных комплексов ПЭГ с последующим анализом гель-фильтрационной хроматографией. Было показано, что ПЭГ осаждает от 50 до 100% сывороточного ТТГ, из которого от 56 до 98% — истинный макро-ТТГ [15].

Метод преципитации с ПЭГ удобен и может быть использован для скрининга на наличие макро-ТТГ, однако имеет свои недостатки — при повышении уровня глобулина сыворотки крови большее количество ТТГ подвергается преципитации [13]. Более информативным является гель-фильтрационная хроматография, однако данный метод дорогостоящий, доступен не в каждой лаборатории. Также макро-ТТГ может связываться с высокоаффинными человеческими антителами против эпителиальных животных (в большинстве случаев антимышиных антител), имеющими такую же молекулярную массу, что и γ -глобулин (>150 кДа), поэтому всегда следует проводить гель-фильтрационную хроматографию в комплексе с проверкой на наличие антимышиных антител (табл. 1) [14].

Биотин и антистрептавидиновые антитела

Биотин (витамин Н, В₇ или В₈) — кофактор для ряда реакций декарбоксилирования, вовлеченных в клеточный метаболизм жирных кислот, аминокислот и глюконеогенез [16]. Биотин может присутствовать как в свободной, так и в связанной с белком форме [17]. Рекомендуемое суточное потребление биотина составляет 30–35 мкг в сутки у взрослых, оно легко восполняется с пищей (орехи, бобовые, цельнозерновые, нешлифованный рис, яичный желток, печень, шпинат, грибы, молочные продукты, в младенчестве поступает с грудным молоком) [18–19], поэтому дефицит биотина встречается крайне редко: у детей с тяжелым дефицитом питательных веществ или у лиц с нарушенным обменом веществ (при дефиците биотинидазы и пропионовой ацидемии) [20].

Комплекс биотин-стрептавидин применяется в большинстве конкурентных тестов («сэндвич») в качестве иммобилизирующей системы (рис. 1). Преимуществами данного соединения являются: небольшой размер молекул, высокая аффинность, нековалентное взаимодействие между белком и лигандом, устойчивое к экстремальным температурам, pH и денатурирующим агентам [21].

Первоначально считалось, что влияние биотина на результаты иммунологических анализов — явление

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на результаты иммунологических анализов оценки функции щитовидной железы

Факторы	Влияние на результат гормонального исследования	Анализаторы, которые могут давать ложные результаты	Предпочтительные анализаторы	Методы преодоления погрешности
Макро-ТТГ	↑ТТГ	Architect analyzer, Abbott	Roche Cobas Rotkreuz, Швейцария	Преципитация с этиленгликолем, гель-фильтрационная хроматография, добавление химерных антител
Биотин	Сэндвич-тест: ↓ТТГ. Конкурентные тест-системы: ↑св. Т ₃ , св. Т ₄	Roche Cobas	Abbott и DiaSorin, cTnT-hs от Roche	Повторный анализ после устранения избыточного поступления биотина, метод серийных разведений, удаление биотина
Антистрептавидиновые антитела	↓ТТГ, ↑св. Т ₃ , ↑св. Т ₄ , ↑АТ-рТТГ	Roche Cobas	Abbott и DiaSorin	Метод серийных разведений, осаждение ПЭГ, использование стрептавидинсвязывающей агарозы (нейтрализация)
Антитела против рутения	↓ТТГ, ↑св. Т ₃ , ↑св. Т ₄	Roche Cobas	Ortho Vitros 5600	Отправка аликвоты в лабораторию Roche, преципитация с ПЭГ, серийные разведения, нейтрализация (использование микрочастиц, покрытых стрептавидином)
Аутоантитела	↑св. Т ₃ , ↑св. Т ₄	Immulite 2000 (Siemens), Delfia (Wallace)	Двухэтапные иммуноанализы (Abbott или Architect, Beckman DXI 800 или Access, Immunotech, RIA-gnost, Cobas Roche)	Преципитация с ПЭГ, нейтрализация (аналоги Т ₃ и Т ₄)
Гетерофильные антитела	Зависит от тест-системы	Roche Cobas e611	Siemens Centaur, Abbott Architect и Beckman Dxl	Химерные АТ для связывания, масс-спектрометрия

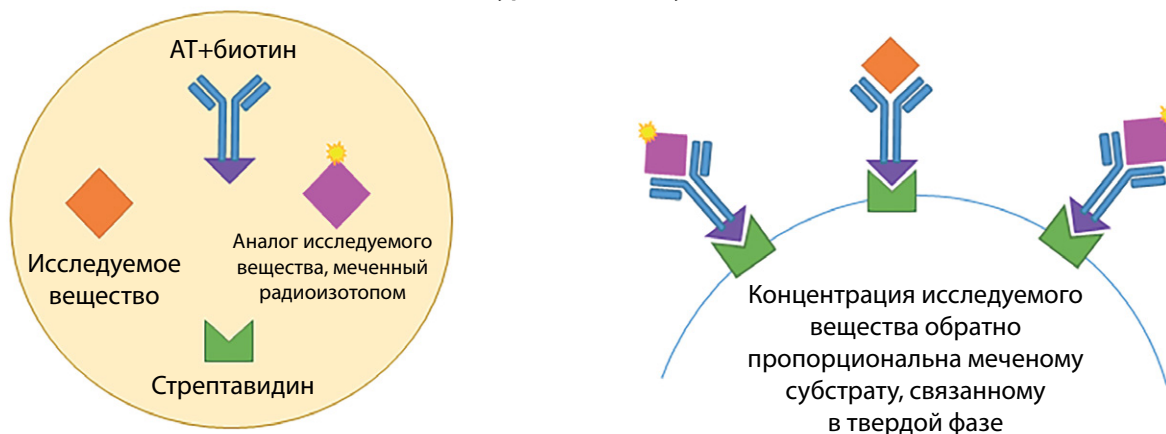
редкое, поскольку порог вмешательства значительно выше, чем концентрации биотина в крови в результате потребления с пищей. Однако порог вмешательства биотина может существенно различаться у разных производителей [22].

Иммуноанализы на основе биотина и стрептавидина чувствительны к воздействию высоких концентраций биотина в сыворотке крови, что может привести к ошибочному диагнозу и неадекватному лечению со стороны врача. В «сэндвич»-платформах (рис. 1), применяемых для определения ТТГ, избыток биотина насыщает сайты связывания стрептавидина, предотвращая связывание «сэндвич»-комплексом аналит–антитело (вытесняет биотинилированные антитела в комплексе с антигеном из покрытых стрептавидином микрочастиц), что приводит к ложно низким уровням ТТГ (табл. 1). Напротив, в анализах, основанных на конкурентном связывании, избыток биотина вызывает завышение уровня св. Т₃

и св. Т₄ (табл. 1) [21, 23]. Избыток биотина реагирует с твердой фазой тест-системы и не дает исследуемому антителу связаться с меченым антигеном, вследствие чего несвязанные антитела удаляются на стадии промывки, что приводит к ложно заниженному сигналу и, таким образом, к ложнозавышенным результатам анализа [24].

Высокие концентрации биотина применяются для лечения биотин-тиамин-чувствительной болезни базальных ганглиев, рассеянного склероза. Однако в последнее время все чаще данный витамин входит в состав пищевых добавок и косметических средств для стимуляции роста волос, улучшения ногтей и кожи, причем пациент не всегда знает о составе этих продуктов [20]. Поэтому при получении дискордантных результатов клиницисту стоит тщательно опросить пациента о возможном поступлении биотина в составе добавок, а также уточнить, с помощью какого иммуноанализа выполнено исследование.

Конкурентный иммуноанализ



Неконкурентный «сэндвич»-иммуноанализ

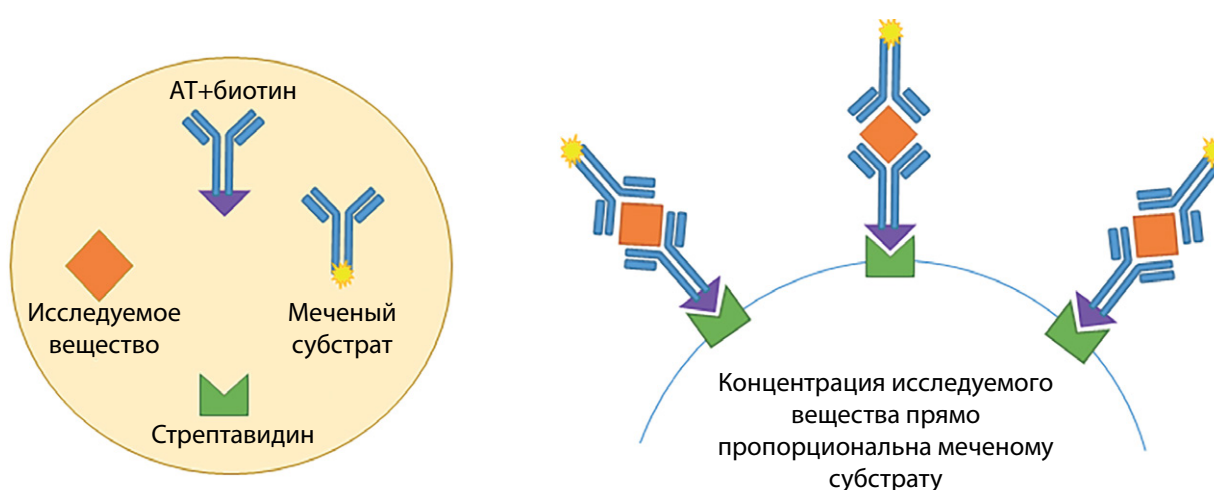


Рисунок 1. Методы иммуноанализов.

При подозрении на влияние высоких концентраций биотина рекомендуется прекратить прием вещества и повторить анализ. Также возможно применение иммуноанализа, не чувствительного к воздействию биотина: Abbott и DiaSorin, поскольку в их системе иммобилизации биотин-стрептавидин не используется для измерений ТТГ, св. T_4 , св. T_3 (табл. 1). Другой способ — это метод серийных разведений, что позволяет снизить концентрацию биотина, однако следует быть осторожным при разбавлении свободных гормонов или при чрезмерном разбавлении, что может привести к неточным результатам [25]. Методики нейтрализации биотина основаны на добавлении в среду молекул для связывания и удаления любого биотина в образце до тестирования; например, гранул стрептавидин-агарозы с последующей инкубацией в течение 1 ч с прерывистым перемешиванием. Затем образец центрифугируют и проводят тестирование супернатанта. При значительной разнице результатов до добавления, блокирующего биотин вещества и после, можно сделать вывод о биотиновой интерференции [26].

Производители анализаторов находятся в поиске способов для оптимизации технологии и улучшения пороговых уровней биотиновых погрешностей. Например, компания Roche разработала новую тест-

систему сTnT, которая показала хорошую устойчивость к воздействию биотина ($\geq 99\%$ при концентрации биотина ≤ 500 нг/л и $\geq 96\%$ — при ≤ 1250 нг/л). Следовательно, сTnT-hs можно использовать для пациентов с рассеянным склерозом, принимающих биотин до 300 мг в день [27].

Стрептавидин представляет собой белок, продуцируемый *Streptomyces avidinii*, содержание которого в сыворотке крови может приводить к ложным результатам иммуноанализа. Механизм погрешности при наличии в биоматериале антител к стрептавидину схож с интерференцией биотина. Тем не менее «сэндвич»-иммуноанализы (измерение ТТГ) менее подвержены влиянию, чем конкурентные анализы (измерение св. T_4 и св. T_3). Анти-стрептавидиновые антитела также могут ложно завышать результат анализа АТ-рТТГ и приводить к ошибочному диагнозу болезни Грейвса (табл. 1) [28].

Избежать данной лабораторной ошибки можно, как и в ситуации с биотином, использовав другую платформу, не на основе комплекса биотин-стрептавидин (например, DiaSorin или Abbott), а также с помощью процедуры осаждения ПЭГ, метода разведения, использования стрептавидин-связывающей агарозы [29–30].

Leo L. и соавт. описали два клинических случая ошибочных диагнозов из-за погрешности иммуноанализа [31]. Ни один из пациентов не принимал препараты биотина. В первом случае пациентка 77 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» принимала карбимазол в дозе 10 мг в сутки, однако в дальнейшем описывала симптомы гипотиреоза, при этом самый низкий уровень ТТГ за период лечения составил 0,21 мМЕ/л (0,27–4,2). При гормональном исследовании методом Roche Cobas: ТТГ — 0,75 мМЕ/л (0,27–4,2), св. T_4 — 12 пмоль/л (12–22), св. T_3 — 8,1 пмоль/л (3,9–6,8). Учитывая несоответствие клинической симптоматики и полученных анализов, проведено повторное исследование на анализаторе Siemens Centaur, по результатам которого выявлен гипотиреоз: ТТГ — 37 мМЕ (0,3–4,0), св. T_4 — 7 пмоль/л (10–20) и св. T_3 — 3,0 пмоль/л (3,0–6,5). Другой же случай — пациентка 25 лет, принимала 20 мг карбимазола в сутки по поводу тиреотоксикоза, однако в дальнейшем прекратила прием препарата в связи с беременностью. При осмотре отмечался мелкий тремор. По данным гормонального исследования на анализаторе Roche Cobas: св. T_4 — 31,9 пмоль/л (12–22), св. T_3 — 9,4 пмоль/л (3,9–6,8) при уровне ТТГ — 0,33 мМЕ/л (0,27–4,2). При повторном анализе с использованием альтернативного метода (Abbott Architect) — биохимический эутиреоз. Иммуноанализ Roche Cobas основан на комплексе биотин–стрептавидин, причем «сэндвич-платформы» ложно занижают показатель ТТГ, а конкурентные — завышают св. T_4 и св. T_3 . Вмешательство именно стрептавидиновых антител, а не молекул биотина было подтверждено с помощью добавления лимонной кислоты и масс-спектрометрии, в сыворотке были обнаружены тяжелые цепи IgM с молекулярной массой ~100 кДа и высоким сродством к стрептавидину.

Антитела против рутения

Распространенность влияния антител против рутения на результаты анализов встречается от <0,1% до 0,24% случаев. Ru (44 Ru-) — химический элемент, редкий переходный металл, химический катализатор. Кроме того, данное соединение широко используется в качестве метки в иммуноанализах, основанных на технологии электрохемилюминесценции. При взаимодействии с Ru- количество излучаемого света обратно пропорционально концентрации св. T_4 и св. T_3 в конкурентном анализе и прямо пропорционально уровню ТТГ в одностадийном «сэндвич»-анализе [32]. Тест-системы с Ru- широко использовались компанией Roche Diagnostics. В нескольких наблюдениях описаны случаи высоких уровней св. T_3 при отсутствии подавлений ТТГ. При исследовании образцов сыворотки крови обнаружено, что в большинстве случаев присутствовали антитела против Ru-. В дальнейшем Roche Diagnostics добавили в тест-систему новый компонент (свободные сшиватели Ru-), блокирующий данный фактор, что привело к уменьшению ложноположительных результатов в большинстве случаев [33–34].

Аутоантитела к тироксину и трийодтиронину

Аутоантитела к гормонам ЩЖ могут влиять на результаты тестов по определению св. T_4 и св. T_3 , распространенность аутоантител составляет от 0 до 25% [35] (сред-

няя частота в общей популяции составляет примерно 1,8% [36]), однако уровень увеличивается при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ).

В отсутствие данных антител в тест-системе меченая молекула и свободные гормоны в образце конкурируют за места связывания с антителом. Аутоантитела к гормонам ЩЖ имеют способность связываться как с измеряемым аналитом, так и с меченым индикатором, тем самым искажая истинную концентрацию св. T_3 и св. T_4 [35]. Поэтому в одноэтапных конкурентных иммуноанализах свободные гормоны ЩЖ и антитела конкурируют за твердофазное антитело, далее несвязанные молекулы смываются и измеряются только связанные, что приводит к ложнозавышенному значению, так как существует обратная зависимость между сигналом и концентрацией аналита [37–38]. Двухэтапные иммуноанализы нечувствительны к воздействию аутоантител, к примеру, Abbott Architect, Beckman DXI 800, Access, а также радиоиммуноанализы Immunoset, RIA-gnost (Cisbio Bioassays, Codolet) [39–41].

Panudda S. совместно с коллегами описали историю 21-летней девушки, у которой по данным лабораторных методов исследования при нормальном уровне ТТГ были отмечены повышенные значения св. T_3 и св. T_4 (Immolute 2000 Siemens) при отсутствии симптомов тиреотоксикоза, в связи с чем заподозрена резистентность к тиреоидным гормонам (мутация гена рецептора тиреоидного гормона бета — *THRB*). При секвенировании данного гена мутации выявлено не было. Из анамнеза, в 13 лет диагностирован зоб, отмечены высокие титры АТ-ТПО, АТ-ТГ, а также ТТГ, по данным УЗИ — признаки тиреоидита. Дискордантные результаты натолкнули на мысль о косвенных факторах, которые повлияли на результаты. При выполнении анализа на альтернативных платформах Elecsys, Cobas 6000 и Architect Roche, уровни ТТГ и св. T_3 и св. T_4 находились в пределах референсных интервалов. В ходе исследования обнаружены причины ложного завышения св. T_4 и св. T_3 — присутствие аутоантител к гормонам ЩЖ. Для подтверждения данного факта в исследуемую среду добавляли меченные радиоактивным йодом T_4 и T_3 , затем фракцию IgG осаждали с добавлением 15% ПЭГ, 8% и 20% соответствующих меченых йодтиронинов выпало в осадок по сравнению с <3% в контрольной сыворотке. Что интересно, АТ-ТПО и АТ-ТГ выявлены у всех близких родственников пациентки [39].

Дифференциальная диагностика при сочетании повышенного уровня тиреоидных гормонов в сыворотке и нормального ТТГ при клиническом эутиреозе включает:

- повышение уровня белков, связывающих тиреоидные гормоны, — T_4 связывающий глобулин, транстиретин, альбумин при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии;
- синдром резистентности к тиреоидным гормонам бета;
- ТТГ-секретирующая аденома гипофиза;
- влияние аутоантител к гормонам ЩЖ или человеческих антимышечных антител;
- лекарственные препараты (в частности, амиодарон);
- острое психическое расстройство (активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и, как следствие, повышение секреции T_3 и T_4) [2].

Таким образом, при подозрении на ложнозавышенные уровни T_3 и T_4 следует проводить скрининг на аутоантитела к гормонам ЩЖ, в первую очередь у пациентов с аутоиммунными расстройствами.

Гетерофильные антитела

Гетерофильные антитела состоят из природных антител и аутоантител, которые полиреактивны против антигенов различного химического состава [42]. Они могут влиять на связывание антигена с антителом в иммуноанализах по неконкурентному механизму, связываясь с антигеном и влияя на концентрацию исследуемого вещества или имитируя связывание антигена из-за его зеркальной структуры [43]. Одно и то же гетерофильное антитело может по-разному реагировать на разные комбинации антител, что приводит к ложнозавышенному результату в одном анализе и более низкому результату в другом. Избыток данных антител снижает возможность связывания измеряемых веществ с улавливающим и детектирующим агентом.

Частота влияния гетерофильных антител составляет от 0,05% до 6% или более [42]. Что касается гетерофильных антител против ТТГ, их частота составила 0,4% по данным одного из крупнейших проспективных исследований с участием более 5000 пациентов [44].

Serei V. совместно с коллегами продемонстрировали клинический случай влияния гетерофильных антител на интерпретацию результатов при болезнях щитовидной железы. При плановом обследовании у пациента 14 лет двукратно выявляли повышенный св. T_4 до 4,35 нг/дл (0,93–1,60) и низконормальный ТТГ 1,080 МЕ/мл (0,450–4,500) (Cobas e602, Roche), АТ-ТПО 115 МЕ/мл (0–26), АТ-ТГ <1,0 МЕ / мл (0,0–0,9). При опросе жалобы отсутствовали, при осмотре признаков тиреотоксикоза не выявлено. Первично диагностировали аутоиммунный тиреодит (стадия тиреотоксикоза), однако при повышении св. T_4 по механизму обратной отрицательной связи снижается ТТГ, что не соответствовало данной ситуации. Болезнь Грейвса была исключена (АТ-рТТГ были отрицательными). С помощью использования нелинейных серийных разведений в лаборатории выявлено несоответствие результатов анализа на различных платформах тестирования. При оценке св. T_4 с помощью Siemens Centaur его уровень был в пределах референсных значений. При дальнейшем обследовании в сыворотке обнаружены гетерофильные IgG неизвестной природы, которые повлияли на результаты анализов [45].

Еще один случай влияния гетерофильных антител на результат анализа на кальцитонин сыворотки описан S. Levinson и соавт. Пациент 15 лет направлен в клинику в связи с выявленным повышенным уровнем кальцитонина до 50,5 нг/л и, при повторном определении, до 68,8 нг/л. По данным гормонального исследования: субклинический гипотиреоз, по данным УЗИ ЩЖ: признаки коллоидного зоба. При повторном обследовании в клинике также выявлено повышение кальцитонина до 73,9 нг/л. Вторичные причины повышения кальцитонина исключены. Стимуляционный тест с кальция глюконатом не мог быть проведен из-за тяжелой синусовой брадикардии, как и тест с пентагастроном, так как данный препарат недоста-

пен в большинстве европейских стран. Семейный анамнез по компонентам множественных эндокринных неоплазий 2 типа не отягощен, мутация гена *RET* не выявлена. Несовпадение клинической картины и лабораторных результатов натолкнуло на мысль о лабораторной ошибке вследствие наличия гетерофильных антител. С помощью добавления в образец специального блокирующего реагента, состоящего из специфических связывающих веществ, инактивирующих гетерофильные антитела (Scantibodies), исследователи устранили эту интерференцию, после чего концентрация кальцитонина снизилась до <1 нг/л [42].

Присутствие гетерофильных антител должно быть четко указано в истории болезни пациента, поскольку они могут сохраняться в течение длительного времени. Также нужно иметь в виду, что гетерофильные антитела могут проходить через плаценту [46–47].

Устранить данное вмешательство можно с помощью добавления в систему неспецифических иммуноглобулинов животных, неспецифических мышинных моноклональных антител и следовых количеств сыворотки животных тех же видов, которые использовались в реагентах для анализа. Несмотря на то что производители обычно добавляют блокирующий агент в состав тест-систем, не все гетерофильные антитела могут быть устранены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные тесты являются неотъемлемой частью диагностики заболеваний щитовидной железы. От правильной интерпретации результатов зависят постановка диагноза и решение вопроса о дальнейшей тактике ведения. Несмотря на прогрессирование современных технологий в медицине, не существует единой системы, которая могла бы исключить все вмешательства извне. Поэтому важно понимать недостатки и подводные камни при интерпретации анализов, а также знать способы исключения влияния этих факторов. К тому же не всегда результаты теста сопоставимы с клинической симптоматикой, в этом случае клиницисты должны учитывать возможность аналитической или системной погрешности. Распознавание таких отклоняющихся от нормы результатов теста требует постоянного контроля как со стороны лаборатории, так и со стороны врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Ким Е.И. — анализ литературных данных, написание основного текста статьи; Димитрова Д.А. — редактирование текста статьи, внесение правок, создание иллюстраций; Катамадзе Н.Н. — редактирование текста статьи; Дзантиева Т.С. — редактирование текста статьи; Пигарова Е.А. — финальное редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nerenz R. *Thyroid function testing. Clinical Chemical Trainee Council.* 2017.
2. Koulouri O, Moran C, Halsall D? et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-762. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>
3. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):579-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.003>.
4. Cho YY, Song JS, Park HD, et al. First Report of Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia With an ALB Variant. *Annals of Laboratory Medicine.* 2017;37(1):63-65. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.1.63>
5. Berson SA, Yalow RS. General principles of radioimmunoassay. *Clin Chim Acta.* 2006;369(2):125-143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.002>
6. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512-1525. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>
7. Niccoli P, Conte-Devolb B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde [Hypercalcitoninemia in conditions other than medullary cancers of the thyroid]. *Ann Endocrinol.* 1996;57(1):15-21.
8. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: An appraisal. Eisele DW, ed. *Head Neck.* 2014;36(8):1216-1223. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23449>
9. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
10. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid.* 2013;23(1):14-24. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0374>
11. Bluszcz GA, Bednarczuk T, Bartoszewicz Z, et al. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: a comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. *Central-european Journal of Immunology.* 2018;43(4):405-412. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.80224>
12. Frank CU, Braeth S, Dietrich JW, et al. Bridge Technology with TSH Receptor Chimera for Sensitive Direct Detection of TSH Receptor Antibodies Causing Graves' Disease: Analytical and Clinical Evaluation. *Horm Metab Res.* 2015;47(12):880-888. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554662>
13. Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(5):416-420. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563213476271>
14. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9-15 doi: <https://doi.org/10.1530/eje-15-0883>
15. Биктагирова Э.М., Вагапова Г.Р., Семakov Г.П., и др. Определение феномена макропролактиемии у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21. — №6. — С. 1063-1072. [Biktagirova EM, Vagapova GR, Semakov GP, et al. Detection of macro-thyrotropinaemia in patients with hashimotos thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Meditinskaya immunologiya.* 2019;21(6):1063-1072. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1063-1072>
16. Zemleni J, Kuroishi T. Biotin. *Advances in Nutrition.* 2012;3(2):213-214. doi: <https://doi.org/10.3945/an.111.001305>
17. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO₂ metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci.* 2012;21(11):1597-1619. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.2156>
18. Trüeb R. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. *Int J Trichology.* 2016;8(2):73-77. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7753.188040>
19. National Academy of Sciences. Dietary reference intakes: vitamins [Internet]. Available from: www.nationalacademies.org/hmd/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRI/DRI_Vitamins.pdf. Accessed 4 June 2017
20. León-Del-Río, A. Biotin in metabolism, gene expression and human disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2019;42(4):647-654 doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12073>
21. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, et al. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):780-788 doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0606>
22. Bowen R, Benavides R, Colon-Franco, et al. Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clinical Biochemistry.* 2019;74:1-11 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.08.012>
23. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830-850. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>
24. Colon PJ, Greene DN. Biotin interference in clinical immunoassays. *J App Lab Med.* 2018;2(6):941-951 doi: <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.024257>
25. Geiseler D, Ritter M. Effect of sample dilution on measurements of free (unbound) hormones. *Clin Chem.* 1984;30(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/30.1.28>
26. Trambas C, Lu Z, Yen T, et al. Depletion of biotin using streptavidin-coated microparticles: a validated solution to the problem of biotin interference in streptavidin-biotin immunoassays. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(2):216-226. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563217707783>
27. Zerback R, Imdahl R, Albert G, et al. Performance evaluation of a new troponin T-high sensitive assay with increased tolerance to biotin. *Clin. Chim. Acta.* 2019;493(1):197 doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.409>
28. Peltier L, Massart C, Moineau MP, et al. Anti-streptavidin interferences in Roche thyroid immunoassays: a case report. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):e11-e14 doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0350>
29. Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, et al. Interference From Anti-Streptavidin Antibody. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1141-1146. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0270-CR>
30. Favresse J, Lardinois B, Nassogne MC, et al. Anti-streptavidin antibodies mimicking heterophilic antibodies in thyroid function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):e160-e163. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1027>
31. Lam L, Bagg W, Smith G, et al. Apparent Hyperthyroidism Caused by Biotin-Like Interference from IgM Anti-Streptavidin Antibodies. *Thyroid.* 2018;28(8):1063-1067. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0673>
32. Ando T, Yasui J, Inokuchi N, et al. Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay. *Intern Med.* 2007;46(15):1225-1229. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0188>
33. Sapin R, Agin A, Gasser F. Efficacy of a new blocker against anti-ruthenium antibody interference in the Elecsys free triiodothyronine assay. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(3):416-418. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.064>
34. Favresse J, Paridaens H, Pirson N, et al. Massive interference in free T4 and free T3 assays misleading clinical judgment. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(4):e84-e86. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0255>
35. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* 1998;44(3):440-454. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.3.440>
36. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(3):365-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02558.x>
37. Benvenga S, Trimarchi F. Increasing frequency and clinical significance of thyroid hormone autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11(4):209-213 doi: <https://doi.org/10.1097/01.med.0000137759.57791.f8>
38. John R, Henley R, Shankland D. Concentrations of free thyroxine and free triiodothyronine in serum of patients with thyroxine- and triiodothyronine-binding autoantibodies. *Clin Chem.* 1990;36(3):470-473. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.470>

39. Srichomkwan P, Scherberg NH, Jakšić J, et al. Diagnostic dilemma in discordant thyroid function tests due to thyroid hormone autoantibodies. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(1):e22–e25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151142.CR>
40. Sapin R, Gasser F, Chambron J. Different sensitivity to anti-triiodothyronine autoantibodies of two direct radioimmunoassays of free triiodothyronine. *Clin Chem.* 1990;36(12):2141–2142. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.12.2141>
41. Zouwail SA, O'Toole AM, Clark PM, et al. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays. *Clin Chem.* 2008;54(5):927–928. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099770>
42. Levinson SS, Miller JJ. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2002;325(1–2):1–15. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00275-9)
43. Ismail AA, Walker PL, Cawood ML, et al. Interference in immunoassay is an underestimated problem. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(4):366–373. doi: <https://doi.org/10.1258/000456302760042128>
44. Ismail AAA, Walker PL, Barth JH, et al. Wrong Biochemistry Results: Two Case Reports and Observational Study in 5310 Patients on Potentially Misleading Thyroid-stimulating Hormone and Gonadotropin Immunoassay Results. *Clin Chem.* 2002;48(11):2023–2029. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.11.2023>
45. Serei VD, Marshall I, Carayannopoulos MO. Heterophile antibody interference affecting multiple Roche immunoassays: A case study. *Clinica Chimica Acta; International* 2019;497:125–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.010>
46. Schaison G, Thomopoulos P, Moulins R, Feinstein MC. False hyperthyrotropinemia induced by heterophilic antibodies against rabbit serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(1):200–202. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-200>
47. Czernichow P, Vandalem JL, Hennen G. Transient neonatal hyperthyrotropinemia: a factitious syndrome due to the presence of heterophilic antibodies in the plasma of infants and their mothers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-2-387>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, Clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (985) 721-87-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Димитрова Диана Аршалуйсовна [Diana A. Dimitrova, M.D.]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; eLibrary SPIN: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.com

Катамадзе Нино Николаевна, клинический ординатор [Nino N. Katamadze, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320; e-mail: nincho.1994@mail.ru

Дзантиева Тамара Сергеевна, клинический ординатор [Tamara S. Dzantieva, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0807-9230>; eLibrary SPIN: 3429-6849; e-mail: dzantievat@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н., Дзантиева Т.С., Пигарова Е.А. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2020. — Т.16. — №3. — С. 16–24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
Рукопись получена: 16.12.2020. Одобрена к публикации: 29.01.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Kim EI, Dimitrova DA, Katamadze NN, Dzantieva TS, Pigarova EA. Endogenous and exogenous interferences in thyroid function immunoassays. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):16–24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
Received: 16.12.2020. Accepted: 29.01.2021