

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ВЫСОКОНОРМАЛЬНЫХ И СУБКЛИНИЧЕСКИХ УРОВНЯХ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, С.К. Малютина, Ю.И. Рагино, Л.В. Щербакова, Ю.П. Никитин

Учреждение РАМН «Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН», Новосибирск (директор – член-корр. РАМН, профессор М.И. Воевода)

О.Д. Рымар – доктор мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии СО РАМН; С.В. Мустафина – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии СО РАМН; Г.И. Симонова – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора НИИ терапии СО РАМН, завкафедрой эпидемиологии и профилактики ХНИЗ НГМУ; С.К. Малютина – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии СО РАМН; Ю.И. Рагино – доктор мед. наук, профессор, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований НИИ терапии СО РАМН; Л.В. Щербакова – старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии СО РАМН; Ю.П. Никитин – академик РАМН, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии СО РАМН

В ходе исследования предстояло оценить характер изменения липидов крови в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет при субклинических и высоконоормальных уровнях ТТГ. Исследование было выполнено в рамках проекта НАРПЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе», поддержанного грантами фонда «Wellcom Trust». Проанализирована популяционная подвыборка, включающая 280 человек (125 мужчин (44,6%) и 155 женщин (55,4%)). Получены данные, что при высоконоормальных значениях ТТГ в диапазоне 1,71–4,05 мЕд/л липидный спектр крови характеризуется более высокими значениями ТГ, ОХС, ХС-ЛНП по сравнению с низконоормальным уровнем ТТГ – 0,17–0,47 мЕд/л ($p < 0,05$). У женщин с субклиническим гипотиреозом средние уровни ОХС и ХС-ЛНП достоверно выше, чем у женщин без нарушений функции ЩЖ.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, щитовидная железа, липиды крови, референсные значения, профилактика.

Diagnostic value of blood lipids testing in patients with high-normal and subclinical levels of TSH in prevention and treatment of dislipoproteinemia

O.D. Rymar, S.V. Mustafina, G.I. Simonova, S.K. Malutina, Yu.I. Ragino, L.V. Sherbakova, Yu.P. Nikitin

Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk

The purpose of the study is to evaluate character of lipid profile changes in Novosibirsk populational sample of men and women (45–69 years) with subclinical and high-normal TSH levels. Current study was performed within the NAPIEE project “Determinants of cardiovascular diseases in Eastern Europe” of the Wellcome Trust fund. Populational subsample of 280 subjects (125 men (44.6%) and 155 women (55.4%)) was analyzed. Received data showed that high-normal TSH levels within 1.71–4.05 mIU/l have been associated with higher levels of triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol, compared with low-normal TSH levels 0.17–0.47 mIU/l ($p < 0.05$). Women with subclinical hypothyroidism had significantly higher average levels of total cholesterol and LDL cholesterol compared with women without thyroid disorders.

Key words: TSH, thyroid, lipids, reference ranges, prevention.

Для корреспонденции: Рымар Оксана Дмитриевна – 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. Тел. (382) 267-97-55 (раб.); e-mail: rootnii@online.nsk.su

Введение

Многочисленные исследования показывают, что при явном гипотиреозе наблюдается нарушение липидного обмена, в частности общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [1, 4, 5, 9, 15]. В разных исследованиях были получены противоречивые данные по изменению уровня липидов крови при субклиническом гипотиреозе (СГ). По данным многих авторов [6, 9, 13, 15, 17], при СГ определяется более высокий уровень ОХС, ХС-ЛНП, триглицеридов (ТГ), увеличены индексы атерогенности. Тем не менее некоторые одномоментные исследования не выявили различий в содержании ОХС у здоровых людей и у лиц с СГ [10, 18, 19].

Возможно, противоречивые данные связаны с использованием в исследованиях разных значений верхней границы “нормы” уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Продолжает широко обсуждаться тема “референсных” и “нормальных” значений уровня ТТГ. Проведены крупные европейские исследования NHANES III, SHIP и HTDS по определению референсных значений. По данным двух исследований, проведенных в Дании [14, 16], верхний предел для уровня ТТГ составил 2,5–3,0 мЕд/л, в исследованиях SHIP [20] – 2,2 мЕд/л.

Работая с эпидемиологической выборкой мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет у нас была возможность определить референсные значения ТТГ у населения Новосибирска с оценкой показателей липидного обмена при субклинических и высоко-нормальных уровнях ТТГ.

Материал и методы

Исследование проводилось на материале новосибирской популяционной выборки в рамках международного проекта HAPIEE (“Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование, 2002–2006 г.”), поддержанного грантами фонда “Wellcom Trust” (064947/Z/01/Z и WT 081081 AIA) и Национального института возраста США (1 R01 AG23522-01). Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол № 1 от 06.02.2002 г.). На основе избирательных списков по таблицам случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки лиц обоего пола. Объем требуемой подвыборки для изучения структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (ЩЖ) в данной популяции рассчитан по формуле M. Bland [8]:

$$n = 15,4 \times p \times (1-p) / W^2,$$

где n – требуемая выборка, p – распространенность заболевания, w – требуемая ширина доверительного интервала.

Отклик удовлетворял требуемым 70% от числа приглашенных (280 человек, из них мужчин было 125 (44,6%), женщин – 155 (55,4%)).

Определение гормонов тиреоидной группы проведено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований НИИ терапии СО РАМН. Определение базального уровня ТТГ, общ. T_4 в сыворотке крови выполняли с использованием стандартных наборов Immunotech (Чехия) иммунохемилюминесцентным методом на аппарате люминометр-фотометр LM-01A (Immunotech, Becton Coulter Company). Уровень антител к ТПО определяли тем же методом с использованием набора «Анти-ТПО» (фирма Orgentec DS). Границы условно-нормальных лабораторных показателей были взяты из инструкций использованных наборов. Для базального уровня ТТГ – 0,167–4,050 мЕд/л, для общ. T_4 – 60–160 нмоль/л, для антител к ТПО менее 50 Ед/мл, пограничные значения – 50–75 Ед/мл, повышенный уровень свыше 75 Ед/мл. Диагностические критерии для оценки субклинического гипертиреоза: уровень ТТГ менее 0,100 мЕд/л и нормальный уровень св./общ. T_4 [20]; субклинического гипотиреоза: уровень ТТГ свыше 4,06 мЕд/л и нормальный уровень св./общ. T_4 [20, 21]. Диагностические критерии для оценки манифестной формы гипертиреоза: уровень ТТГ менее 0,100 мЕд/л и повышенный уровень св./общ. T_4 ; для манифестной формы гипотиреоза: уровень ТТГ свыше 10,0 мЕд/л и пониженный уровень св./общ. T_4 .

Определение значений ОХС, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) проводились энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов BIOKON на биохимическом анализаторе FP-901 Lab System. Уровень ХС-ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л:

$$\text{ХС-ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ХС-ЛВП} + (\text{ТГ}/5)) \text{ мг/дл} [12].$$

Уровень ОХС оценивался по критериям ВНОК (2007): ОХС менее 5,0 ммоль/л – желаемый (оптимальный); 5,0–5,9 ммоль/л и более – пограничный; 6,0 ммоль/л и более – высокий. Использованы коэффициенты атерогенности: 1) ОХС/ХС-ЛВП, 2) (ОХС-ХС-ЛВП)/ХС-ЛВП, 3) ХС-ЛНП/ХС-ЛВП.

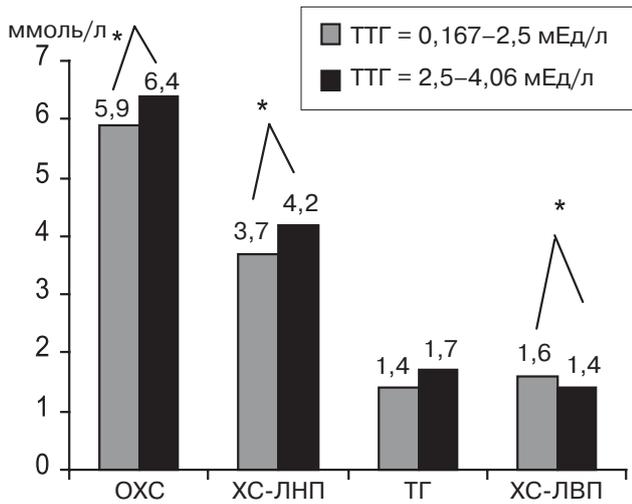
Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета SPSS (V. 13,0). Статистический анализ включал дескриптивную статистику, проверку характера распределения пока-

зателей. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t), Пирсона (χ^2) (для нормального распределения признаков). При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод – тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%), а также как $M \pm m$, (M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка средней). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Во взрослой городской популяции выявлена высокая распространенность гипотиреоза – 9%, в том числе впервые диагностированного субклинического гипотиреоза – 5%. Среди женщин гипотиреоз встречается почти в 5 раз чаще, чем среди мужчин (14 и 3% соответственно). Из 280 обследованных лиц обоего пола 12 женщин (8%) получали лечение препаратами L-тироксина по поводу ранее диагностированного гипотиреоза. Из них 3 человека (2%) получали заместительную терапию по поводу послеоперационного гипотиреоза. Из 125 обследованных нами мужчин ни один не получал терапию по поводу гипотиреоза. У 9 человек уровень ТТГ находился на уровне 4,04–9,9 мЕд/л и у 5 человек превышал 10 мЕд/л. Уровень общ. Т₄ у всех обследованных был в пределах нормальных значений.

Разные формы гиперфункции ЩЖ определены у 1,4%. Одна женщина (0,6%) на момент обследования получала лечение по поводу ДТЗ. Впервые выявленный субклинический гипертиреоз диагностирован у 1,1 % обследованных.



* $p < 0,05$ – достоверность различий средних уровней ОХС, ХС-ЛНП, ТГ у лиц с показателем ТТГ 0,167–2,5 и 2,5–4,06 мЕд/л

Рис 1. Средние показатели липидов крови в группах с ТТГ менее 2,5 и ТТГ 2,5 мЕд/л и более.

Для определения референсных значений показателей уровня ТТГ в нашем исследовании была сформирована подгруппа из 155 человек (55,35%), в которую вошли обследованные без диффузной, очаговой патологии ЩЖ, при этом не включались лица, имеющие в анамнезе оперативное вмешательство и находящиеся на заместительной гормональной терапии. По полученным данным в популяционной выборке взрослых жителей Новосибирска референсный уровень ТТГ составил 0,36–3,47 мЕд/л. При изменении верхнего порогового референсного значения ТТГ до 3,47 мЕд/л частота впервые выявленного субклинического гипотиреоза возросла до 7,5%, при ТТГ до 2,5 мЕд/л – до 13,9%, при значении 2,0 мЕд/л составила 19%.

В общей популяции в 70–80% случаев уровень ТТГ находится в диапазоне между 0,3 и 2,0 мЕд/л [7]. Рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить норматив для уровня ТТГ до 0,4–2,5 мЕд/л. Одним из аргументов стали результаты исследования NHANES-III, которое показало, что уровень ТТГ 2,5–5,0 мЕд/л определяется только у 5% исследуемых [14].

Экономические последствия изменения верхнего порогового значения референсного диапазона для уровня ТТГ с целью диагностики субклинического гипотиреоза исследовали V. Fatourech и соавт. и M.I. Surks и соавт. [11, 19]. Они показали, что снижение уровня ТТГ до 3,0 мЕд/л уже обусловило увеличение числа пациентов примерно в 4 раза. В ФГУ “ЭНЦ” проанализирована госпитальная выборка – результаты гормональных исследований в отделениях центра за несколько лет. Было сделано заключение, что изменение референсного диапазона для ТТГ с 0,4–4,0 до 0,4–2,5 мЕд/л привело к тому, что число лиц с гипотиреозом увеличилось в 2,5 раза. На основании полученных результатов был сделан вывод, что при отсутствии достоверных доказательных данных о патологическом значении субклинического гипотиреоза (ТТГ свыше 4,0 мЕд/л) использование еще более низкого верхнего значения для референсного диапазона этого гормона (2,5 мЕд/л) нецелесообразно ни с позиции клинической практики, ни с позиции рационального использования финансовых ресурсов [2, 3].

В нашем исследовании для изучения изменений липидов крови у лиц с эутиреозом мы разделили обследованных на две подгруппы: у лиц в 1-й подгруппе уровень ТТГ составил 0,167–2,5 мЕд/л, во 2-й – 2,5–4,06 мЕд/л. В липидном спектре получены статистически значимые различия в содержании ОХС, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП у лиц с уровнями ТТГ 2,5–4,06 мЕд/л по сравнению с пациентами с уровнями ТТГ < 2,5 мЕд/л ($p < 0,05$) (рис. 1).

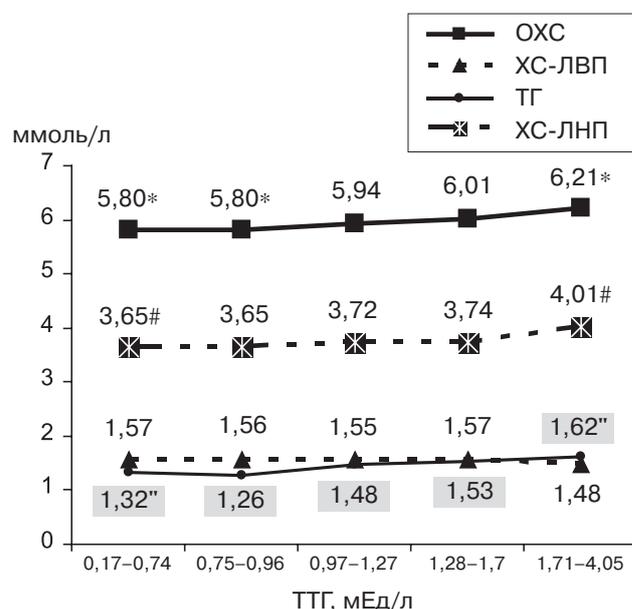
Также проанализированы показатели липидов крови, индексы атерогенности в квинтилях распределения уровней ТГ у лиц обоего пола. Средние значения ОХС, ХС-ЛНП, ТГ были достоверно ниже в первом квинтиле, чем в пятом (рис. 2). Индекс ОХС/ХС-ЛВП оказался достоверно выше в пятом квинтиле ($4,87 \pm 0,55$), чем в первом ($3,9 \pm 0,17$) и втором квинтилях ($3,78 \pm 0,09$) ($p < 0,05$); индекс ХС-ЛНП/ХС-ЛВП во втором нижнем квинтиле составил $2,39 \pm 0,08$, что достоверно меньше, чем в пятом $3,25 \pm 0,47$ ($p < 0,05$); индекс (ОХС-ХС-ЛВП)/ХС-ЛВП имел значимые различия во втором ($2,78 \pm 0,09$) и пятом ($3,9 \pm 0,55$) квинтилях ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, при выделении крайней пятой квинтильной группы со значениями ТГ в диапазоне от 1,71 до 4,05 мЕд/л нами выявлены повышенные уровни ТГ, ОХС и ХС-ЛНП по сравнению с меньшим уровнем ТГ в крови. Значительно повышены, приблизительно в 1,5 раза, и коэффициенты атерогенности у индивидуумов с уровнем ТГ верхнего квинтиля. Хотя эти отклонения количественно выражены очень скромно при высококонормальных значениях ТГ, они могут рассматриваться как начальные признаки проатерогенных нарушений.

Таким образом, результаты биохимических исследований липидного профиля крови свидетельствуют, что лицам с высококонормальным уровнем ТГ показано обязательное определение липидного профиля крови для раннего выявления проатерогенных нарушений, их профилактики и коррекции.

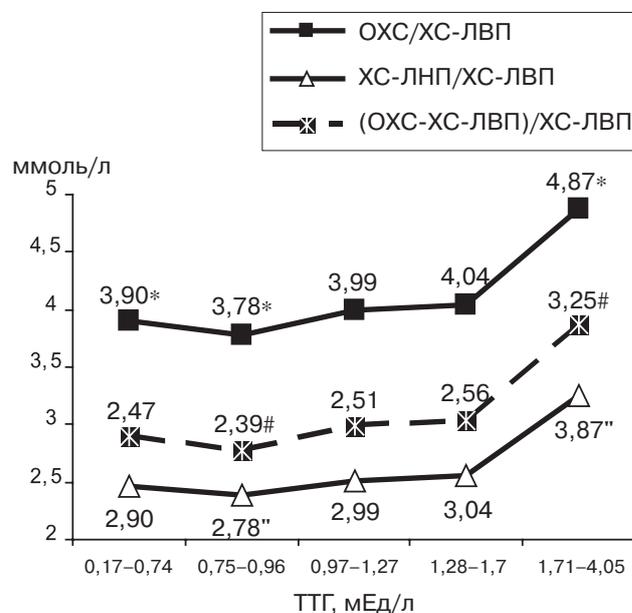
При проведении корреляционного анализа нами была выявлена достоверная слабая положительная связь между показателями ОХС и ТГ ($r = 0,13$; $p < 0,05$), ХС-ЛНП и ТГ ($r = 0,12$; $p < 0,05$). Выявлена достоверная слабая отрицательная связь между ХС-ЛВП и T_4 ($r = -0,151$; $p < 0,05$). Между значениями ТГ и уровнем ТГ, T_4 корреляционной связи не определено. При стандартизации ТГ по возрасту отмечена сохраняющаяся слабая положительная корреляционная связь между ОХС и ТГ ($r = 0,14$; $p < 0,05$), ХС-ЛНП и ТГ ($r = 0,136$; $p < 0,05$).

В результате скрининга у 16 женщин определен уровень ТГ 4,05 мЕд/л и более. Проведен анализ липидов крови у женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушений функции ЩЖ. Методом случайных чисел сформирована контрольная группа, в которую вошли 32 женщины с эутиреозом. Средний возраст пациенток в группах составил $57,9 \pm 1,7$ и $55,8 \pm 0,9$ года соответственно ($p > 0,05$). У женщин с повышенным уровнем ТГ отмечено увеличение более атерогенных фракций липидов крови – ОХС (6,6 ммоль/л) и ХС-ЛНП (4,2 ммоль/л)



* $p < 0,05$ – достоверность различий уровней ОХС 1-м и 5-м и 2-м и 5-м квинтилях ТГ
 # $p < 0,05$ – достоверность различия уровня ХС-ЛНП 1-м и 5-м квинтилях ТГ
 " $p < 0,05$ – достоверность различия уровня ОХС 1-м и 5-м квинтиле ТГ

Рис. 2. Средние значения липидов крови в квинтилях уровня ТГ.



* $p < 0,05$ – достоверность различий коэффициента ОХС/ХС-ЛВП в 1-м и 5-м, 2-м и 5-м квинтилях ТГ
 # $p < 0,05$ – достоверность различия коэффициента ХС-ЛНП/ХС-ЛВП в 2-м и 5-м квинтилях ТГ
 " $p < 0,05$ – достоверность различия коэффициента ОХС-ХС-ЛВП/ХС-ЛВП в 2-м и 5-м квинтилях ТГ

Рис. 3. Средние показатели коэффициентов атерогенности в квинтилях уровня ТГ.

Липиды крови у женщин без нарушений функции ЩЖ ($M \pm m$)

Показатели уровня ТТГ, мЕд/л	Липиды крови, ммоль/л			
	ОХС	ХС-ЛНП	ТГ	ХС-ЛВП
Менее 4,05	5,4 ± 0,1	3,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1
4,05 и более	6,6 ± 0,2	4,2 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1
p	0,001*	0,001**	0,12	0,34

Примечание. * – $p = 0,001$ – достоверность различий значений ОХС; ** $p = 0,001$ – достоверность различий значений ХС-ЛНП при уровнях ТТГ менее 4,05 мЕд/л и ТТГ 4,05 мЕд/л и более.

по сравнению с группой эутиреоза ОХС – $5,4 \pm 0,1$ и ХС-ЛНП $3,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). По показателям ТГ, ХС-ЛВП не получено достоверных различий у женщин без нарушений функции ЩЖ и при наличии СГ ($p > 0,05$) (табл.).

В целом на основании полученных результатов следует отметить, что в обследование пациентов с СГ для оценки индивидуального риска развития атеросклероза и ИБС необходимо включать, помимо исследования уровня ОХС, анализ содержания ХС-ЛНП и ХС-ЛВП. Отклонения от нормы данных показателей могут служить серьезным аргументом в пользу заместительной терапии L-тироксином, а при отсутствии эффекта от последней – необходимости гиполипидемической терапии. Таким образом, уже субклинические нарушения функции ЩЖ связаны с нарушениями липидного обмена, которые способствуют развитию атеросклероза и усугубляют течение сопутствующей патологии.

Выводы

1. При высоконормальных значениях ТТГ в диапазоне 1,71–4,05 мЕд/л липидный спектр крови характеризуется более высокими значениями ТГ, ОХС, ХС-ЛНП по сравнению с уровнем ТТГ 0,17–0,47 мЕд/л.
2. У женщин с субклиническим гипотиреозом средние уровни ОХС и ХС-ЛНП достоверно выше, чем у женщин без нарушений функции ЩЖ.
3. Лицам с высоконормальным и субклиническим уровнем ТТГ показано обязательное определение липидного профиля крови для раннего выявления проатерогенных нарушений, их профилактики и коррекции.

Список литературы

1. Дунтас Л. Щитовидная железа и липиды: современные представления // Thyroid Internat. 2004. №1. С. 3–12.
2. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клини. Экспер. тиреодол. 2009. Т. 5. №2. С. 4–7.
3. Свиридонова М.А., А.В. Ильин, Колесникова Г.С., Фадеев В.В. Возможные последствия сужения референсного интервала

- для уровня ТТГ // Клини. Экспер. тиреодол. 2009. Т. 5. №2. С. 30–33.
4. Сыч Ю. П., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. и др. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе // Пробл. эндокринол. 2004. Т. 50. №3. С. 48–52.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. М.: РКИ Северо-пресс, 2004.
6. Althaus B.U., Staub J.J., Ryff-De Leche A. et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary artery disease // Clin. Endocrinol. 1988. V. 28. P. 157–163.
7. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guide-lines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. P. 3–126.
8. Bland M. An introduction to medical statistics. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
9. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 1533–1538.
10. Caron P., Calazel N., Parra H.J. et al. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // J. Clin. Endocrinol. 1990. V. 33. P. 519–523.
11. Fatourechhi V., Klee G.G., Grebe S.K. et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values // J.A.M.A. 2003. 290. P. 3195–3196.
12. Friedwald D.S., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative centrifuge // Clin. Chem. 1972. V. 18. P. 499–502.
13. Hamilton O.A., Davis S., Onstad L. et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. N4. P. 1224–1230.
14. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002. V. 87. P. 489–499.
15. Igbal A., Fignenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study // J. Hum. Hypertens. 2006. V. 20. P. 932–936.

16. *Jensen E., Hyltoft-Petersen P., Blaabjerg O.* et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. V. 42. N7. P. 824–832.
17. *Miller M.J., Pan C., Barzel U.S.* The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels // *N.-Y. Stat. J. Med.* 1990. V. 90. N11. P. 541–544.
18. *Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K.* et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // *Anesth. Analg.* 2002. V. 85. P. 734–738.
19. *Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H.* The thyrotropin reference range should remain unchanged // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5489–5496.
20. *Volzke H., Alte D., Kohlmann T.* et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area // *Thyroid.* 2005. V. 15. N3. P. 279–285.