

ЦИРКАДИАНАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЛИЦ БЕЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Свиридонова, В.В. Фадеев, А.В. Ильин

ФГУ "Эндокринологический научный центр", Москва

М.А. Свиридонова – аспирант ФГУ "Эндокринологический научный центр"; В.В. Фадеев – доктор мед. наук, профессор, заместителем директора по научной работе ФГУ "Эндокринологический научный центр"; А.В. Ильин – заведующий гормональной лабораторией ФГУ "Эндокринологический научный центр"

В исследование были включены 27 лиц без диагностированных нарушений функции ЩЖ в возрасте 18–60 лет. Изучение циркадианной и индивидуальной вариабельности уровней ТТГ, св.Т₄, св.Т₃ у лиц с эутиреозом проводилось в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 в течение одного дня, а также в 8.00–9.00 через 4–6 нед. Медиана уровня ТТГ в утренние часы составила 2,28 мЕд/л, в дневные – 1,6 мЕд/л. Диапазон суточных колебаний в процентном отношении достигал 58% (Ме = 21,45%). В соответствии с действующим референсным интервалом 0,4–4,0 мЕд/л у всех лиц, включенных в исследование, и в утренние, и в дневные часы определялся эутиреоз (ТТГ ≤ 4 мЕд/л), в соответствии с предлагаемым референсным интервалом 0,4–2,5 мЕд/л у 12 лиц (44,4%) в утренние и у 4 лиц (14,8%) в дневные часы определялся гипотиреоз. Уровни ТТГ через 4–6 нед отличались от исходных на –42,8–7,71%. Статистически и клинически значимой вариабельности уровня св.Т₄ выявлено не было. Вариабельность уровня св.Т₃ оказалась статистически значимой и коррелировала с колебаниями уровня ТТГ.

Ключевые слова: ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, референсный интервал, эутиреоз, вариабельность.

Circadian and individual variability of TSH and thyroid hormones in subjects with euthyroidism

М.А. Sviridonova, V.V. Fadeyev, A.V. Ilyin

To investigate circadian and individual variability of TSH, fT₄, fT₃ in subjects without evident thyroid dysfunction. 27 persons at the age of 18–60 years have been included. Measurements of serum TSH, fT₄, fT₃ were performed at 8.00–9.00 and 14.00–16.00 during the day and at 8.00–9.00 in 4–6 weeks. The median of TSH concentrations in the morning was 2.28 mU/l, at the daytime – 1.6 mU/l (p < 0.05). The amplitude of TSH circadian variability reached 58% (Me = 21.45%). According to the current TSH reference ranges (0.4–4.0 mU/l) all participants had an euthyroidism in the morning and at the daytime. According to the proposed TSH reference ranges (0.4–2.5 mU/l) 12 participants (44.4%) in the morning and 4 participants (14.8%) at the daytime have been classified as having a hypothyroidism. TSH levels in 4–6 weeks differed from initial on –42.8–7.71%. Statistically and clinically significant variability of fT₄ has not been found. Variability of fT₃ has appeared statistically significant and correlation with TSH changes.

Key words: TSH, fT₄, fT₃, reference interval, hypothyroidism.

Введение

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является одним из самых распространенных диагностических тестов в клинической эндокринологии и позволяет выявлять субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). Референсный диапазон для уровня ТТГ определяет лечебно-диагностическую тактику при заболеваниях ЩЖ. Общепринятым нижним нормативом для сывороточной концентрации ТТГ считается 0,3–0,4 мЕд/л, верхним – 4,0–5,0 мЕд/л. В то же время в литературе появились данные о том, что в общей популяции при

исключении из выборки носителей антител к ЩЖ и лиц, имеющих зоб или ближайших родственников с тиреоидной патологией, лишь в 8% случаев уровень ТТГ превышает 2,5–3,0 мЕд/л [5]. Было высказано предположение о том, что подобный уровень ТТГ свидетельствует о ранней стадии развития гипотиреоза. Национальной академией клинической биохимии США в таких случаях была рекомендована повторная оценка уровня ТТГ через 3 нед и/или определение уровня АТ-ТПО [2]. Появились публикации с рассуждениями о целесообразности сужения референсного диапазона для уровня ТТГ [3, 9].

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Эндокринологический научный центр

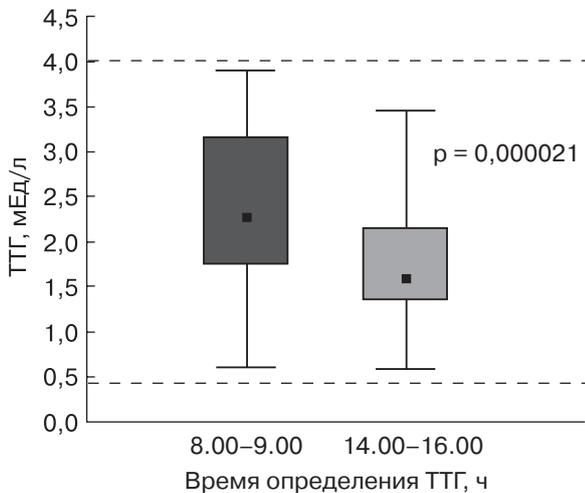


Рис. 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы (Ме [25;75] min–max).

При определении референсных границ того или иного показателя учитываются возможные влияния времени проведения исследования, ряда средовых и физиологических факторов. В отношении референсного диапазона для уровня ТТГ особого внимания заслуживают циркадианные колебания его секреции. В норме секреция ТТГ происходит в пульсирующем режиме. Частота и амплитуда пульсации увеличиваются в ночное время. Пиковый уровень приходится на 2.00–4.00, минимальный – на послеполуночное время [7].

Помимо циркадианных ритмов секреции обращает на себя внимание индивидуальная вариабельность уровня ТТГ. По литературным данным, при ежемесячном обследовании лиц без нарушений функции ЩЖ вариабельность уровня ТТГ достигает 29% [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение циркадианной и индивидуальной вариабельности ТТГ, св.Т₄ и св.Т₃ у лиц с эутиреозом.

Материал и методы

В исследование были включены 27 лиц без нарушений функции ЩЖ (в соответствии с принятым в настоящее время референсным диапазоном для уровня ТТГ 0,4–4 мЕд/л). Возраст исследуемых составил 18–60 лет. Критериями исключения явились диффузный/узловой зоб ЩЖ, прием препаратов тироксина и/или трийодтиронина, гипоталамо-гипофизарные заболевания и радиационное облучение

Таблица 1. Уровни ТТГ, мЕд/л, в утренние и дневные часы

Время, ч	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
8.00–9.00	27	2,27	0,60	3,90	1,74	3,16
14.00–16.00	27	1,60	0,59	3,46	1,35	2,15

гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе, гиперкортицизм, сахарный диабет (СД) и другие тяжелые соматические заболевания, психические заболевания, “ночной” график работы, прием агонистов дофамина, препаратов глюкокортикоидов, анаболических стероидов, соматостатина, гонадотропинов, агонистов/антагонистов гонадолиберина, психотропных препаратов.

Для изучения циркадианной вариабельности ТТГ, св.Т₄, св.Т₃ исследование сыворотки крови проводилось в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 одного дня; для изучения индивидуальной вариабельности тех же показателей их определение дополнительно проводилось в 8.00–9.00 через 4–6 нед.

Исследование уровней ТТГ, св.Т₄ и св.Т₃ в сыворотке крови выполнялось в методом усиленной хемилюминисценции с использованием автоматического анализатора Abbott Architect.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc.США, версия 6.0). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [25, 75] и диапазон Min–Max. Для сравнения зависимых выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона (W). Для оценки значимости различий частот использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (в независимых группах) и МакНемара (в зависимых группах). Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Для коэффициента корреляции рассчитывался 95% доверительный интервал. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследования циркадианной вариабельности.

У 24 лиц (88,9%) уровни ТТГ при определении в дневные часы оказались ниже утренних, у 3 лиц (11,1%) – выше. Медиана концентраций ТТГ в утренние часы составила 2,28 мЕд/л, крайним квартилям соответствовали 1,74 и 3,16 мЕд/л. Медиана уровней ТТГ в дневные часы оказалась ниже – 1,6 мЕд/л, крайние квартили составили 1,35 и 2,15 мЕд/л (табл. 1, рис. 1). Различия между группами по критерию Вилкоксона явились статистически значимыми ($p = 0,000021$).

Диапазон колебаний составил -2,184–0,095 мЕд/л (Ме = -0,49) мЕд/л (рис. 2). В процентном отношении от уровней ТТГ в утренние часы его концентрации в дневное время снизились на 21,45% [-58; 3].

Кроме того, была выявлена умеренная положительная корреляция между утренними уровнями ТТГ

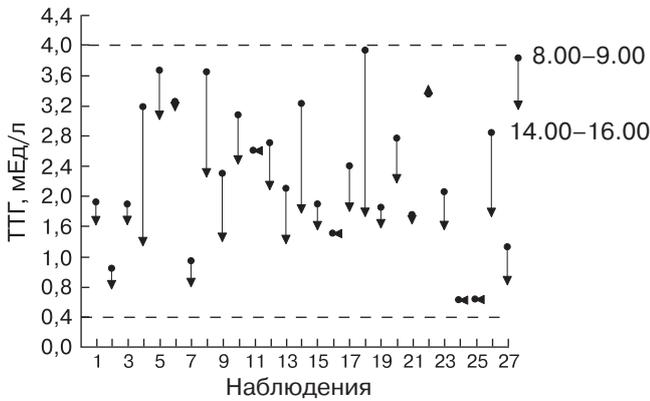


Рис. 2. Диапазон колебаний уровня ТТГ в течение дня.

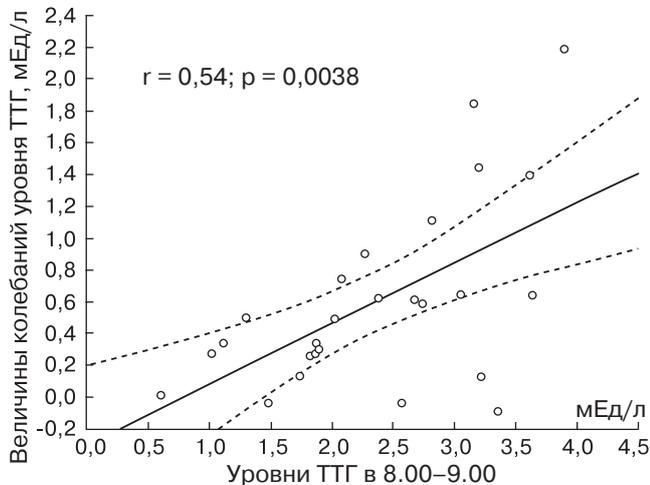


Рис. 3. Зависимость величин колебаний уровня ТТГ в течение дня от его утреннего уровня.

и величинами их колебаний в течение дня (коэффициент корреляции Спирмена – $r = 0,54$, $p = 0,0038$; 95% ДИ 0,18–0,77) (рис. 3). Корреляций между величинами колебаний уровня ТТГ и его концентрациями в дневные часы выявлено не было ($p = 0,7$).

В связи с актуальностью вопроса о снижении верхнего норматива уровня ТТГ нами был дополнительно рассмотрен диапазон его концентраций 0,4–2,5 мЕд/л.

Если в соответствии с действующим референсным интервалом 0,4–4,0 мЕд/л у всех лиц, включенных в исследование, и в утренние, и в дневные часы определялся эутиреоз (ТТГ ≤ 4 мЕд/л), то в соответствии с предлагаемым референсным интервалом 0,4–2,5 мЕд/л у 12 лиц (44,4%) в утренние и 4 лиц (14,8%) в дневные часы определялся гипотиреоз (ТТГ $\leq 2,5$ мЕд/л) (рис. 4–6).

По распространенности гипотиреоза в утренние часы при использовании разных референсных интервалов были выявлены статистически значимые различия (χ^2 с поправкой Йетса - 12,96, $p = 0,0003$).

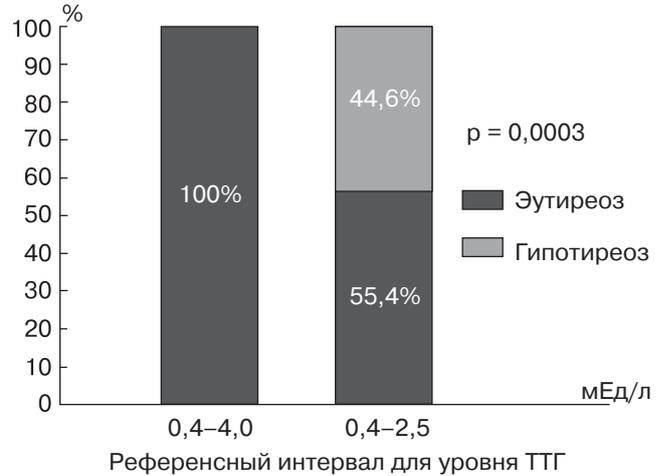


Рис. 4. Распространенность эутиреоза и гипотиреоза в утренние часы при использовании разных референсных интервалов для уровня ТТГ.

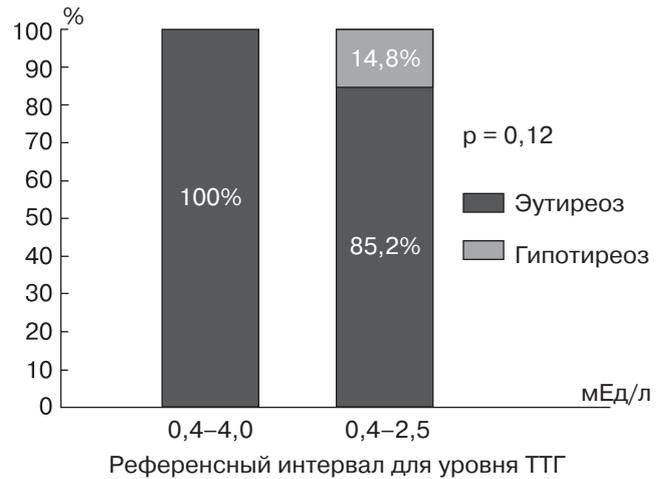


Рис. 5. Распространенность эутиреоза и гипотиреоза в дневные часы при использовании разных референсных интервалов для уровня ТТГ.

В дневные часы различия оказались не значимы (χ^2 с поправкой Йетса - 2,43, $p = 0,12$). В то же время различия по распространенности гипотиреоза при использовании референсного диапазона 0,4–2,5 мЕд/л в утренние и дневные часы явились статистически значимыми (МакНемара $\chi^2 = 5,26$, $p = 0,021$; $\chi^2 = 6,13$, $p = 0,013$).

Уровни св. T_4 при утреннем и дневном определении статистически значимо не отличались (критерий Вилкоксона $p = 0,078$). Характеристики выборок указаны в табл. 2.

Диапазон колебаний св. T_4 составил -5,7–4,5 пмоль/л (Me = 0,55 пмоль/л) (рис. 7). Уровни св. T_4 в дневные часы оказались ниже утренних у 16 лиц (61,5%), выше – у 10 лиц (38,5%). В процентном отношении концентрации св. T_4 в дневные часы отличались от утренних уровней на -25–35% (Me = 3,76).

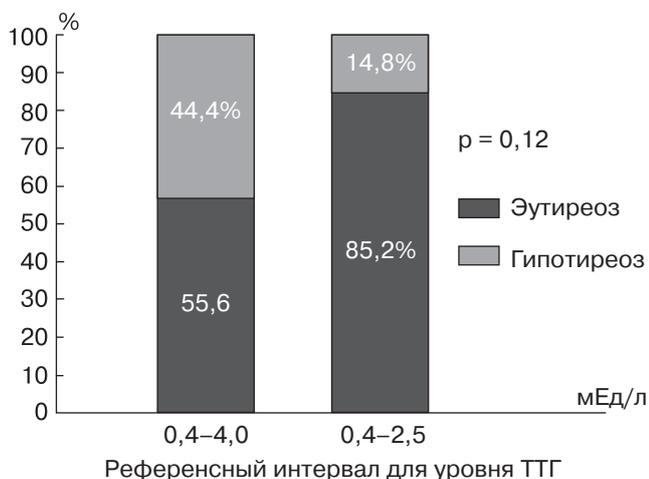


Рис. 6. Распространенность эутиреоза и гипотиреоза в разные часы при использовании референсного интервала для уровня ТТГ 0,5–2,5 мЕд/л.

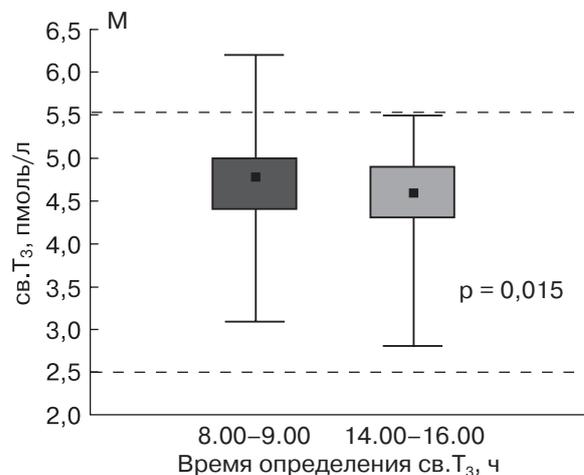


Рис. 8. Уровни св.Т₃ в утренние и дневные часы (Ме [25;75] min–max).

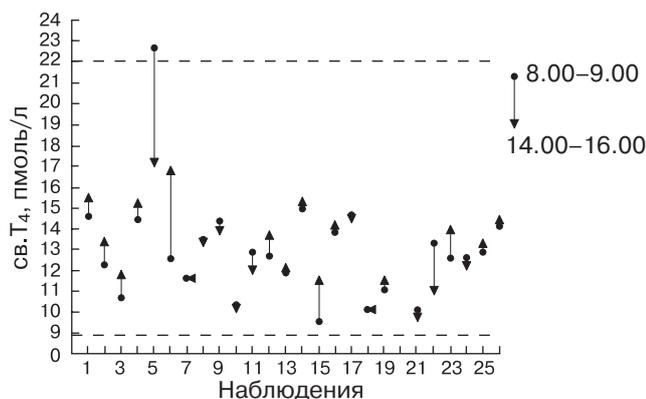


Рис. 7. Диапазон колебаний уровня св.Т₄ в течение дня.

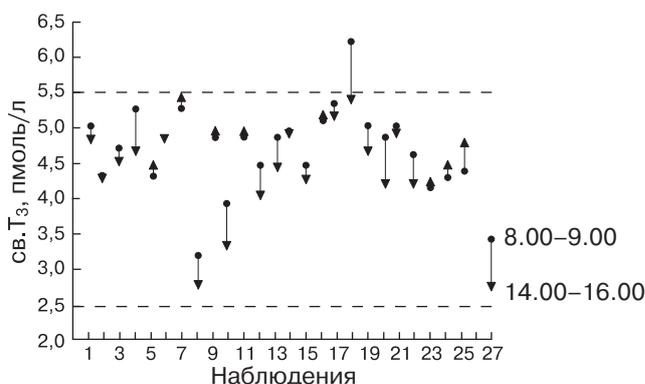


Рис. 9. Диапазон колебаний уровня св.Т₃ в течение дня.

Уровни св.Т₄, а также величины их колебаний не коррелировали ни с концентрациями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

В то же время уровни св.Т₃ при определении в разное время суток отличались статистически значимо (критерий Вилкоксона; $p = 0,015$). Характеристики выборок указаны в табл. 3 и изображены на рис. 8.

При определении в дневные часы уровни св.Т₃ оказались ниже утренних у 16 лиц (64%), выше – у 6

лиц (24%), неизменными – у 3 лиц (12%). Диапазон колебаний составил $-0,8-0,4$ пмоль/л (Ме = $-0,1$) пмоль/л (рис. 9). В процентном отношении от уровней св.Т₃ в утренние часы его концентрации в дневное время отличались на $-15,38-9,09\%$ (Ме = $-2,17$).

Уровни св.Т₃ с уровнями ТТГ не коррелировали, однако между величинами колебаний св.Т₃ и ТТГ была выявлена умеренная положительная корреляция ($r = 0,45$; $p=0,023$; 95% ДИ 0,05–0,73) (рис. 10).

Таблица 2. Уровни св.Т₄ в утренние и дневные часы (пмоль/л)

Время	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
8.00–9.00	26	12,8	9,6	22,7	11,7	14,4
14.00–16.00	26	13,7	9,6	17,4	11,8	14,7

Таблица 3. Уровни св.Т₃ в утренние и дневные часы (пмоль/л)

Время, ч	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
8.00–9.00	25	4,8	3,1	6,2	4,4	5,0
14.00–16.00	25	4,6	2,8	5,5	4,3	4,9

Результаты исследования индивидуальной вариабельности

Характеристики выборок, полученных при сравнении уровней ТТГ, определенных в утренние часы с интервалами 4–6 нед, указаны в табл. 4.

При проведении парных сравнений по критерию Вилкоксона различия между группами явились статистически значимыми ($p = 0,013$). Уровни ТТГ через 4–6 нед оказались ниже исходных у 9 лиц, выше – у 2 лиц. Диапазон колебаний составил $-0,92$ – $0,18$ мЕд/л ($Me = -0,37$ мЕд/л) (рис.11). В процентном отношении от исходных уровней ТТГ его концентрации через 4–6 нед отличались на $-42,8$ – $7,71\%$ ($Me = -15,03$).

Корреляций между величинами колебаний ТТГ, исходными уровнями и уровнями ТТГ через 4–6 нед выявлено не было ($p > 0,05$).

В соответствии с референсным диапазоном $0,4$ – 4 мЕд/л у всех лиц, оставшихся в исследовании, исходно и через 4–6 нед определялся эутиреоз (ТТГ ≤ 4 мЕд/л), в соответствии с предлагаемым референсным интервалом $0,4$ – $2,5$ мЕд/л у 6 лиц (54,5%) исходно и у 5 лиц (45,5%) через 4–6 нед определялся гипотиреоз (ТТГ $\leq 2,5$ мЕд/л).

При использовании разных референсных интервалов через 4–6 нед по распространенности гипотиреоза были получены статистически значимые различия (χ^2 с поправкой Йетса - 4,14; $p = 0,042$).

При сравнении групп исходно и через 4–6 нед при использовании референсного диапазона для уровня ТТГ $0,4$ – $2,5$ мЕд/л по критерию МакНемара статистически значимых различий между группами получено не было ($\chi^2 = 0,125$; $p = 0,724$; $\chi^2 = 0,00$, $p = 1,00$) (рис. 12).

Уровни св.Т₄ при определении с интервалами 4–6 нед статистически значимо не отличались (критерий Вилкоксона; $p = 0,8$). Характеристики выборок указаны в табл. 5.

Уровни св.Т₄ через 4–6 нед оказались ниже исходных у 4 лиц, выше – у 3 лиц. Диапазон колебаний уровня св.Т₄ составил $-9,6$ – $3,6$ пмоль/л ($Me = -0,1$ пмоль/л) (рис. 13). Концентрации св.Т₄ через 4–6 нед отличались от исходных на $-42,3$ – $37,5\%$ ($Me = -0,83$).

Уровни св.Т₄, а также величины их колебаний не коррелировали ни с уровнями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

Таблица 4. Уровни ТТГ исходно и через 4–6 нед (мЕд/л)

Время	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Исходно	27	2,28	0,60	3,90	1,74	3,16
Ч/з 4–6 нед	11	2,33	0,38	3,15	1,51	2,9

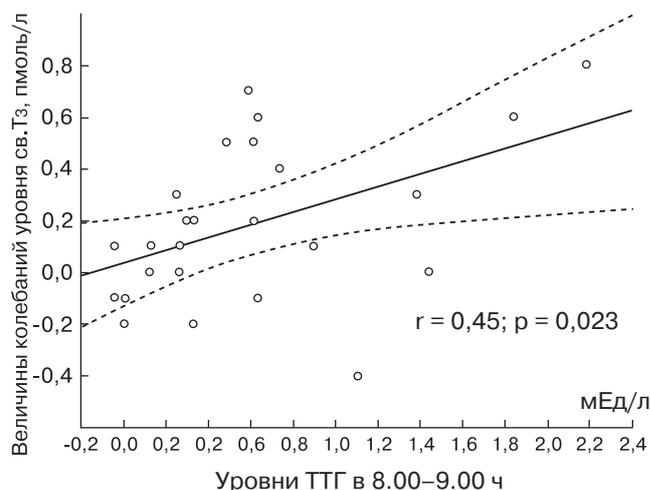


Рис. 10. Зависимость величин колебаний уровня св.Т₃ от колебаний уровня ТТГ.

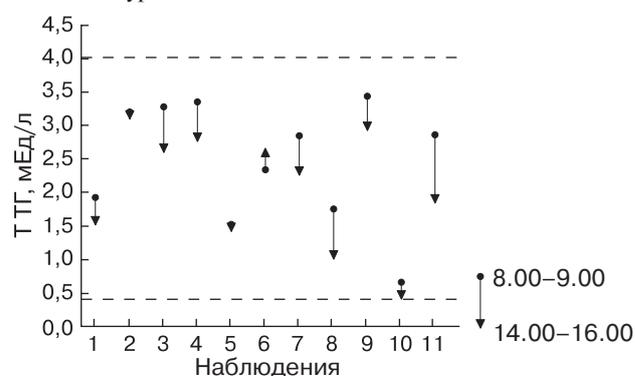


Рис. 11. Диапазон колебаний уровня ТТГ в течение 4–6 нед.

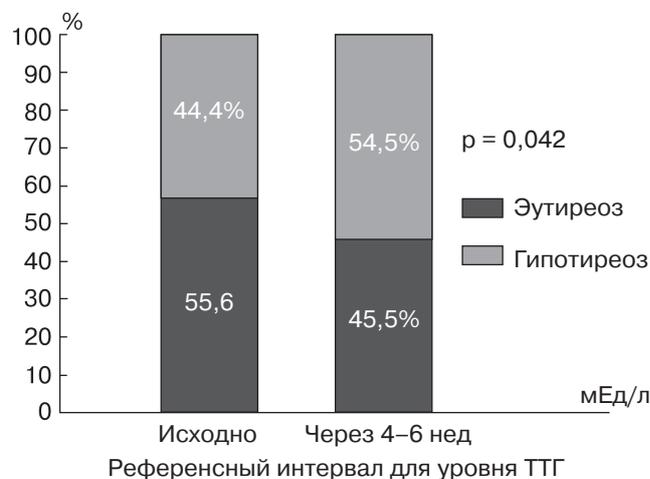


Рис. 12. Диапазон колебаний уровня св.Т₄ в течение 4–6 нед.

Таблица 5. Уровни св.Т₄ исходно и через 4–6 нед (пмоль/л)

Время	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Исходно	26	12,8	9,6	22,7	11,7	14,4
Ч/з 4–6 нед	7	12,9	11,9	13,2	12,1	13,1

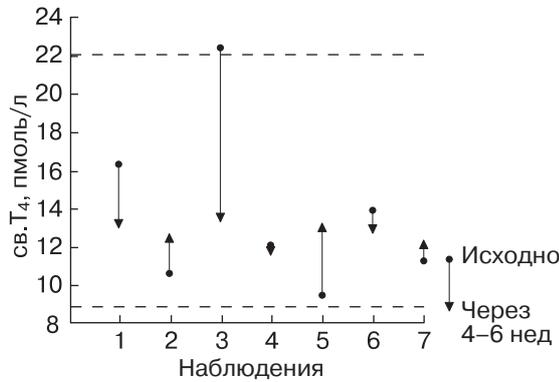


Рис. 13. Диапазон колебаний уровня св.Т₄ в течение 4–6 нед.

Уровни св.Т₃ при определении с интервалами 4–6 нед отличались статистически значимо (критерий Вилкоксона; $p = 0,038$). Характеристики выборки указаны в табл. 6.

Концентрации св.Т₃ через 4–6 нед оказались ниже исходных у 8 лиц, выше – у 1 пациента. Диапазон колебаний уровня св.Т₃ составил $-1,2-0,3$ пмоль/л ($Me = -0,3$ пмоль/л) (рис. 14). Концентрации св.Т₃ через 4–6 нед отличались от исходных на $-25-5,89\%$ ($Me = -6,25$).

Уровни св.Т₃, а также величины их колебаний не коррелировали ни с уровнями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов

По данным недавно проведенного ретроспективного анализа лабораторных данных ФГУ ЭНЦ за 2008–2009 гг. уровни ТТГ во второй половине дня составляют 70% уровней, определенных в утренние часы [1]. Полученная амплитуда колебаний – усредненная величина, т. к. в выборку включались показатели, соответствующие гипер- и гипотиреозу, при которых суточные ритмы секреции ТТГ нарушаются [7]. В настоящем исследовании лиц с эутиреозом диапазон суточных колебаний ТТГ составил 58%. Тем не менее уровни ТТГ всех обследуемых лиц и в утренние, и в дневные часы находились в пределах референсного диапазона – 0,4–4,0 мЕд/л (см. рис. 2). В пределах же предлагаемого референсного интервала 0,4–2,5 мЕд/л уровни ТТГ в утренние часы находились лишь в 55,6% случаев, в дневные – в 85,2%. Таким образом, при снижении верхнего норматива

Таблица 6. Уровни св.Т₃ исходно и через 4–6 нед (пмоль/л)

Время	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
исходно	25	4,80	3,1	6,2	4,4	5,0
ч/з 4–6 нед	10	4,45	3,6	5,4	4,1	4,8

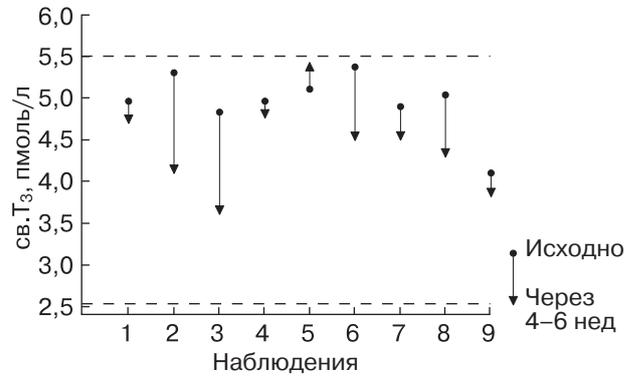


Рис. 14. Распространенность эутиреоза и гипотиреоза исходно и через 4–6 нед при использовании референсного интервала для уровня ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л.

уровня ТТГ у 44,4% лиц в утренние часы и у 14,8% лиц в дневное время определялся гипотиреоз (см. рис. 6). Полученные данные свидетельствуют о том, что в случае сужения референсного диапазона следует ожидать колоссального прироста лиц с гипотиреозом и закономерного роста финансовых затрат на мониторинг ТТГ (особенно при его определении в утренние часы). Обращает на себя внимание, что при использовании референсного интервала 0,4–2,5 мЕд/л распространенность гипотиреоза в утренние и дневные часы достоверно различалась. При этом статистически значимых различий по выявлению гипотиреоза в дневные часы с помощью разных референсных интервалов получено не было, что может свидетельствовать в пользу снижения верхнего норматива уровня ТТГ при его определении в дневное время. Кроме того, если выявленная положительная корреляция между диапазоном циркадианных колебаний и утренним уровнем ТТГ (см. рис. 3) будет определена у лиц с гипотиреозом, использование различных референсных интервалов в разные часы или ограничение времени определения уровня ТТГ может оказаться оправданным.

При определении уровня ТТГ через 4–6 нед было выявлено, что его индивидуальная вариабельность по сравнению с циркадианной в группе лиц с эутиреозом менее выражена. Диапазон колебаний не превышал 43% от исходного уровня, а медиана составляла 15%. Однако если во всех случаях уровень ТТГ через 4–6 нед оставался в диапазоне 0,4–4 мЕд/л, то интервал 0,4–2,5 мЕд/л в одном случае (из 11) уровень ТТГ покинул, а в 2 случаях (из 11) исходно превышающие 2,5 мЕд/л концентрации ТТГ снизились до 0,4–2,5 мЕд/л (см. рис. 11). Отсутствие статистически значимых различий между исходной распространенностью гипотиреоза и таковой через 4–6 нед при использовании референсного интервала 0,4–2,5 мЕд/л, вероятно, было связано с малым количеством оставшихся в исследовании лиц

(n = 11). Распространенность гипотиреоза через 4–6 нед при использовании в качестве референсного интервала 0,4–2,5 мЕд/л составила 54,5% (см. рис. 14), что, как и следовало ожидать, достоверно отличалось от таковой в соответствии с интервалом 0,4–4 мЕд/л.

Было выявлено, что суточные колебания уровня св.Т₄ достигают 35%, однако медиана их относительных величин – значительно ниже – 3,76%. При этом ни статистически, ни клинически значимых различий между утренними и дневными уровнями св.Т₄ получено не было.

Несмотря на меньший диапазон колебаний (до 15%), уровни св.Т₃ при определении в разное время суток отличались статистически значимо (p = 0,015), а величины их колебаний коррелировали с изменениями уровня ТТГ (см. рис. 10). Аналогичные данные по совпадению циркадианных колебаний ТТГ и св.Т₃ были получены британскими исследователями [8].

При определении уровней св.Т₄ через 4–6 нед статистически и клинически значимых различий с исходными концентрациями обнаружено не было, а уровни св.Т₃ отличались от исходных достоверно. Однако ни в отношении св.Т₄, ни в отношении св.Т₃ корреляции с изменениями уровней ТТГ получено не было.

Заключение

Таким образом, хотелось бы вернуться к клиническому значению вариабельности уровня ТТГ. Как было показано, действующий референсный диапазон для уровня ТТГ полностью перекрывает как циркадианные, так и индивидуальные его колебания. В то время как сужение референсного интервала до 0,4–2,5 мЕд/л неизбежно приведет к повышению клинической значимости колебаний ТТГ. Единственно возможным вариантом использования суженного референсного интервала для уровня ТТГ в настоящее время является применение его в днев-

ные часы, целесообразность которого требует дополнительной доказательной базы.

Список литературы

1. Свиридонова М.А., Фадеев В.В., Ильин А.В. Клинические аспекты циркадианной вариабельности уровня ТТГ // Клинический эксперимент. тиреолог. №4. 2009. С. 38–41.
2. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines 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;
3. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 633–637.
4. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J., Fish L.H. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // Endocr. Pract. 2004. V. 10(6). P. 497–501.
5. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 489–499.
6. Maes M., Mommen K., Hendrickx D. et al. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT₃, FT₄, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997. V. 46(5). P. 587–598.
7. Persani L., Terzolo M., Asteria C. et al. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. V. 80. P. 2722–2728.
8. Russell W., Harrison R.F., Smith N. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels // J. Clin. Endocrin. Metab. 2008. V. 93(6). P. 2300–2306.
9. Wartofsky L., Dickey R.A. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling // J. Clin. Endocrin. Metab. 2005. V. 90. P. 5483–5488.