

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616–056:5–02: 616.441–008.611.64
DOI 10.11603/1681-276X.2015.3.5170

©В. М. Нечипорук¹, М. М. Корда²

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова¹
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”²

МЕТАБОЛІЗМ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРТИРЕОЗІ

МЕТАБОЛІЗМ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРТИРЕОЗІ – Гормони щитоподібної залози необхідні для нормальної життєдіяльності всіх органів і систем організму та впливають на клітини усіх тканин. Тиреоїдні гормони мають анаболічний ефект на білковий обмін, катаболічний – на жировий, опосередковано регулюють метаболізм вуглеводів, забезпечують енергетичні процеси, поглинання кисню клітинами, впливають на водно-сольовий баланс, скоротливу здатність міокарда, частоту серцевих скорочень, тонус судин. Дисфункція щитоподібної залози (гіпо- або гіперфункція) належить до числа найпоширеніших ендокринних захворювань у медичній практиці. В даному огляді літератури головну увагу приділено поясненню механізмів виникнення гіпо- та гіпертиреозу та їх впливу на процеси обміну вуглеводів, ліпідів та білків.

МЕТАБОЛІЗМ ПРИ ГІПО- И ГИПЕРТИРЕОЗЕ – Гормоны щитовидной железы необходимы для нормальной жизнедеятельности всех органов и систем организма и влияют на клетки всех тканей. Тиреоидные гормоны имеют анаболический эффект на белковый обмен, катаболический – на жировой, косвенно регулируют метаболизм углеводов, обеспечивают энергетические процессы, поглощение кислорода клетками, влияют на водно-солевой баланс, сократительную способность миокарда, частоту сердечных сокращений, тонус сосудов. Дисфункция щитовидной железы (гипо- или гиперфункция) относится к числу наиболее распространенных эндокринных заболеваний в медицинской практике. В данном обзоре литературы основное внимание уделено объяснению механизмов возникновения гипо- и гипертиреоза и их влияния на процессы обмена углеводов, липидов и белков.

METABOLISM IN HYPO- AND HYPERTHYROIDISM – Thyroid hormones are necessary for normal functioning of all organs and systems of the body and affect the cells of all tissues. Thyroid hormones have anabolic effect on protein metabolism, catabolic effect on lipid metabolism, indirectly regulate the metabolism of carbohydrates, provide energy processes and absorption of oxygen by cells, affect the water-salt balance, myocardium contractility, heart rate, vascular tone. Thyroid dysfunctions (hypo- or hyperfunction) are among the most common endocrine diseases in medical practice. This review of the literature focuses on the explaining of hypo- and hyperthyroidism development mechanisms and their implications on the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins.

Ключові слова: тироксин, трийодтиронін, гіпотиреоз, гіпертиреоз, вуглеводи, ліпіди, білки.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, гипотиреоз, гипертиреоз, углеводы, липиды, белки.

Key words: thyroxine, triiodothyronine, hypothyroidism, hyperthyroidism, carbohydrates, lipids, proteins.

Патологія щитоподібної залози є однією з найпоширеніших у людини. За даними ВООЗ, від даної патології страждає більше 200 млн осіб. За останні 5 років абсолютний приріст числа діагностованих захворювань щитоподібної залози в економічно розвинених країнах склав 51,8 % серед жінок і 16,7 % серед чоловіків [4]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість хворих із дисфункцією щитоподібної

залози зросла в 5 разів. На диспансерному обліку перебуває 3,5 млн осіб, близько 70 % населення страждає від дефіциту йоду [2].

Фізіологічний ефект тиреоїдних гормонів залежить від багатьох факторів, що особливо наочно проявляється у тканинах центральної нервової системи. Загальновідомо наскільки важливу роль відіграють ці гормони у розвитку мозку в період внутрішньоутробного розвитку в неонатальний період у ссавців. Неонатальний гіпотиреоз внаслідок генетичних дефектів і дефіциту йоду в організмі людини може призвести до розумової відсталості та появи неврологічних дефектів. Однак у мозку зрілих особин зміна рівня T_3 не позначається ні на споживанні кисню, ні на активності мітохондріальної α -малатдегідрогенази. Нещодавні дослідження показали, що тиреоїдні гормони змінюють не кількість мРНК основного білка мієліну, а лише швидкість, з якою досягається його максимальна концентрація [51].

Гіпотиреоз – це захворювання ендокринної системи, зумовлене тривалою, стійкою нестачею гормонів щитоподібної залози або дефіцитом їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Основними причинами гіпотиреозу є хронічний аутоімунний тиреоїдит (Хашимото), а також операції на щитоподібній залозі й терапія радіоактивним йодом. Встановлено, що легкий і помірний дефіцит йоду не призводить до розвитку гіпотиреозу в дорослих людей. Тяжкий, довготривалий йодний дефіцит може призвести до гіпотиреозу. Проблема гіпотиреозу сьогодні вкрай актуальна, оскільки існує тенденція до збільшення поширеності цієї патології з поліморфізмом її проявів [32]. За даними великих популяційних досліджень, у різних вибірках поширеність гіпотиреозу складає 4–21 % [6, 20]. Використання ТТГ, як єдиного критерію, дозволяє точно класифікувати стан щитоподібної залози людини в більш ніж 95 % випадків.

Гіпотиреоз центрального генезу виникає внаслідок гіпоталамічних розладів, що можуть призвести до зниження секреції ТТГ. Причинами гіпотиреозу є зниження виділення ТТГ, або його синтез із дефектними субодинамиціями, що знижує біологічну активність ТТГ. Молекули ТТГ із зниженою біологічною активністю можуть зберігати свою імунологічну реактивність [52]. Найбільш часто виявляється субклінічний гіпотиреоз. У цьому випадку в 74 % випадків рівень ТТГ був субнормальним і знаходився в межах 5,1–10,0 мОд/л, а у 24 % вищим за 10 мОд/л при нормальних величинах T_3 і T_4 в сироватці крові [44, 48, 49]. Гіпотиреоз центрального генезу є відносно рідкісним захворюванням і зустрічається приблизно однаково в обох статях. Уроджені випадки центрального гіпотиреозу зумовлені структурними uszkodженнями або функціональними дефектами ТТГ внаслідок мутацій в генах, що кодують рецептор ТТГ [9, 13, 17], ТТГ- β -субодинамицю [30], або конкретні гіпофізарні фактори транскрипції (POU1F1, Prop1, Lhx3, LHX4 або HESX1 і Lgr4 або IGSF1) [46]. Мутації гена β -субодинамиці перешкоджають димеризації з α -субодинамицею і тим самим правильній

секреції зрілого ТТГ. Мутації у гіпофізарних чинниках транскрипції POU1F1 і Prgor1 пов'язані з дефектами ТТГ, гормону росту і пролактину [32]. Менш поширений гіпотиреоз центрального генезу в дорослих. Головними причинами його появи є травма голови, ішемічний некроз внаслідок післяпологової кровотечі (синдром Шихана), апоплексичного удару гіпофіза, інфільтративних захворювань і лімфоцитарного гіпофізиту [25, 26].

Частота уродженого гіпотиреозу становить 1:4000–5000 новонароджених [34]. Причинами уродженого гіпотиреозу найчастіше є аплазія і дисплазія щитоподібної залози або генетичні дефекти ферментів, що супроводжуються порушеннями біосинтезу тиреоїдних гормонів [5]. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до уповільнення всіх обмінних процесів в організмі, зменшення окисно-відновних реакцій і показників основного обміну. Генетичні дефекти гормонів щитоподібної залози супроводжуються накопиченням у тканинах гідрофільних глікопротеїнів (глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти), що сприяє розвитку слизового набряку (мікседеми) [3].

При гіпотиреозі вражають практично всі органи і системи, що зумовлює різноманітну клінічну картину. Крім типових проявів, може домінувати різноманітна симптоматика, що ускладнює діагностику гіпотиреозу. Без лікування гіпотиреоз може сприяти гіпертонії, дисліпідемії, безпліддью, когнітивним порушенням і нервово-м'язовій дисфункції [53].

Існує багато робіт, присвячених впливу субклінічного гіпотиреозу на ліпідний обмін і стан серцево-судинної системи. При біохімічному дослідженні у хворих із субклінічним гіпотиреозом виявляється гіперліпопротеїнемія. В роботі [1] було показано, що підвищений рівень ТТГ зустрічається у 12,6 % пацієнтів, які страждають від гіперліпопротеїнемії. Встановлено, що у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом спостерігається низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищений рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), загального холестеролу, збільшений індекс атерогенності [23]. Т. Tzotzas та ін., 2000 [10] встановили на 22 % більш високий рівень холестерину в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом порівняно зі здоровими особами. Дослідження, проведені М. Рерра та ін., 2011 [22], виявили порушення ліпідного обміну в 50 % хворих на гіпотиреоз: підвищення рівнів аполіпопротеїну А-1 і аполіпопротеїну В, підвищене співвідношення рівня загального холестерину до рівня ЛПВЩ і співвідношення рівнів ЛПНЩ і ЛПВЩ. Рівень ТТГ позитивно корелював із співвідношенням рівнів загального холестеролу і ЛПВЩ. За даними Е. Ponte та ін. [33], із 87 осіб з гіперхолестеринемією в 25 % тест на антитиреоїдні антитіла був позитивним. Була встановлена позитивна кореляція між рівнями холестерину і ТТГ.

Встановлено, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у регуляції вуглеводного обміну. При гіпотиреозі глюкоза всмоктується в кишечнику більш повільними темпами, ніж у нормі. Дефіцит гормонів призводить до зниження синтезу і розпаду білка, ослаблення процесів глікогенолізу в печінці. Клініко-експериментальні дані свідчать як про нормальну, так і про підвищену або знижену толерантність до глюкози при нестачі гормонів щитоподібної залози в організмі людини. Встановлено зниження секреції інсуліну внаслідок пригнічення обміну глюкози у хворих з гіпотиреозом [29]. В експериментальних роботах на тваринах були зафіксовані дані, які свідчать про участь тиреоїдних гормонів у формуванні здатності максимальної відповіді клітин на інсулін [50]. Було встановлено, що тиреоїдектомія у щурів впливає на чутливість цілого організму і тканин до інсуліну. Деякі

автори спостерігали нормальний або високий рівень інсулінорезистентності у хворих на гіпотиреоз. Встановлено гетерогенний характер зміни толерантності до глюкози при гіпотиреозі, при цьому порушення толерантності до глюкози превалювало при післяопераційному гіпотиреозі після тривалого тиреотоксикозу [31]. Подібні результати отримали також L. B. Liang та ін., 2013 [7]. Автори дослідили взаємозв'язок між рівнями холестеролу, глюкози, тригліцеридів, сечової кислоти і ТТГ, T_3 , T_4 у сироватці крові людей із субклінічним гіпотиреозом. Автори встановили, що в 356 хворих рівень ТТГ позитивно корелював із рівнем загального холестеролу, ЛПНЩ, ТГ і глюкози. Зроблено висновки, що дисфункція щитоподібної залози може впливати на метаболізм ліпідів крові, глюкози, сечової кислоти.

A. Kozacz та ін., 2014 [47] показали роль гормонів щитоподібної залози, катехоламінів та інсуліну в модифікації термогенного ефекту глюкози в 34 здорових і 32 осіб із гіпотиреозом. Було встановлено, що середні значення глюкози та інсуліну були вищими у жінок з гіпотиреозом, ніж у контрольній групі. Максимальний рівень катехоламінів після прийому глюкози був вищим в пацієнтів із гіпотиреозом, ніж у контрольній групі. Автори прийшли до висновку, що гіпотиреоз спричиняє толерантність до глюкози за рахунок зниження чутливості до інсуліну.

Відомо, що дослідити білковий обмін при гіпо- чи гіпертиреозі досить складно, оскільки вплив тиреоїдних гормонів на синтез певного білка важко передбачити. Встановлено, що при гіпотиреозі синтез і деградація білків знижуються, але пацієнти перебувають в позитивному балансі азоту. Незважаючи на зниження швидкості синтезу та деградації альбуміну, концентрація загального альбуміну збільшується в пацієнтів із мікседемою [19]. Гіпотиреоз призводить до зниження синтезу чутливих до тиреоїдних гормонів білків [21, 43]. Порівняльний аналіз дослідження трансляції білка в печінці при замісній терапії T_3 у щурів з гіпотиреозом показав, що синтез певних мРНК білків збільшується, а інших, навпаки, зменшується. Більшість з цих білків були ідентифіковані. Лікування мікседеми супроводжується мобілізацією позаклітинного білка і вираженням, але тимчасовим негативним азотистим балансом, що пояснює мобілізацію позаклітинного білка [20]. У більш пізній фазі відбувається збільшення концентрації калію і фосфору в сечі разом з азотом [34].

Гіпертиреоз – синдром, спричинений посиленням функції щитоподібної залози, що супроводжується підвищенням вмістом тиреоїдних гормонів у крові. Зростання концентрації гормонів щитоподібної залози призводить до прискореного метаболічного стану. Найбільш поширеними причинами є дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса), токсичний багатовузловий зоб (хвороба Пламмера) і токсична аденома. Найчастіше стан гіпертиреозу розвивається при хворобі Грейвса. Ця хвороба є аутоімунним захворюванням, що виникає в результаті утворення антитіл до тиреоїдних антигенів. Один із них імуноглобулін, що імітує дію тиреотропіну. Він стимулює рецептори ТТГ на мембрані клітин щитоподібної залози і призводить до надмірного синтезу та секреції тиреоїдних гормонів [42]. Це призводить до дифузійного розростання щитоподібної залози і надлишкового неконтрольованого синтезу T_3 і T_4 , оскільки регуляція за принципом зворотного зв'язку не відбувається, рівень ТТГ є низьким при високій концентрації йодтиронінів [45].

Тиреоїдит – запалення щитоподібної залози, в результаті чого значно зростає вивільнення тиреоїдних гормонів, що є частою причиною тиреотоксикозу. Клінічна картина гіпертиреозу варіюється від безсимптомної (субклінічної) до тиреотоксикозу. Тиреотоксикоз може також з'являтися

після екзогенного введення гормонів щитоподібної залози у вигляді левотироксину [27]. Гіпертиреоз може призводити до серйозних ускладнень, зокрема галюцинацій, безсоння, втрати апетиту, остеопорозу, м'язової слабкості, миготливої аритмії, хронічної серцевої недостатності, тромбоемболії, зміни психічного стану, серцево-судинної недостатності та смерті [14, 38].

За результатами експериментальних робіт встановлено, що глікоген повністю відсутній у печінці тварин із гіпертиреозом [8]. У людей з гіперфункцією щитоподібної залози вміст цукру в крові при голодуванні підвищувався [16], а у людей з гіпофункцією щитоподібної залози – він був низьким [7]. При гіпертиреозі глюкоза утилізується тканинами з нормальною або підвищеною швидкістю, а при гіпотиреозі її здатність до утилізації є зниженою [40].

При тиреотоксикозі за рахунок посилення основного обміну підвищується утилізація АТФ, що збільшує потребу усіх м'язів у кисні, й посилюється термогенез. Також підвищується вироблення вазодилатуючих субстанцій, знижується периферичний судинний опір, підвищується серцевий викид, що сприяє гіпертрофії міокарда [12, 15]. При цьому рівень катехоламінів залишається в межах нормальних значень або навіть трохи зниженим [39].

Посилення гіпертермії під впливом тиреоїдних гормонів пов'язано, головним чином, з прискореним окисненням вільних жирних кислот [28]. Однак ці гормони стимулюють не лише ліполіз, але і ліпогенез [36]. Результатом одночасної стимуляції обох процесів є розсіювання енергії у вигляді тепла з одночасним прискоренням мітохондріального окиснення. Як наслідок, при гіпертиреозі зменшується і маса тіла.

При тиреотоксикозі часто спостерігають зниження рівнів загального холестеролу і ЛПНЩ, а також нормальний або знижений рівень ЛПВЩ. Тиреоїдні гормони можуть стимулювати активність ГАМК-КоА-редуктази – ключового ферменту біосинтезу холестерину – і таким чином, індукувати синтез холестерину [11]. Рівень мРНК ферменту ГАМК-КоА-редуктази, який оцінювали в мононуклеарних клітинах пацієнтів із тиреотоксикозом, був підвищеним [41]. У зв'язку з тим, що метаболізм ЛПНЩ посилюється в значно більшому ступені, в підсумку при тиреотоксикозі відбувається зниження рівня загального холестеролу і ЛПВЩ. Причиною зниження рівня ЛПВЩ при тиреотоксикозі, ймовірно, є підвищення активності печінкового ліпогенезу. Виражена стимуляція ліпогенезу може пояснюватися прямим стимулюючим впливом надлишку тиреоїдних гормонів на секрецію інсуліну, що в ряді випадків супроводжується невеликим підвищенням рівня тригліцеридів [18]. При тиреотоксикозі відбувається підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот і підвищення ступеня окиснення ліпідів. Нещодавні дослідження показали [37], що при тиреотоксикозі найбільшою мірою ліполізу піддаються феморальні жирові депо. Вплив лікування гіпертиреозу на обмін ліпідів залишається малодослідженим. Введення антитиреоїдних препаратів призводить до підвищення рівня загального холестеролу і ЛПНЩ [24]. Ліпідний обмін у хворих із субклінічним гіпертиреозом залишається практично недослідженим.

У цьому огляді ми коротко обговорили молекулярні механізми дії тиреоїдних гормонів, їх анаболічний та катаболічний ефекти. Висока поширеність захворювань щитоподібної залози серед населення, поряд з їх етіологічною гетерогенністю, диктують необхідність подальших досліджень впливу тиреоїдних гормонів на різні аспекти метаболізму, що дозволить покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до їх фармакотерапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронцов В. Л. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом / В. Л. Воронцов, О. И. Смирнова // *Клин. вестн.* – 1997. – № 2. – С. 64–67.
2. Гайдаев Ю. О. Состояние эндокринологической службы Украины в 2010 г. и подходы к развязке проблемных вопросов / Ю. О. Гайдаев, Р. О. Моисеенко // *Международный эндокринологический журнал.* – 2011. – № 2. – С. 13–17.
3. Петунина Н. А. Синдром гипотиреоза / Н. А. Петунина // *РМЖ.* – 2005. – Т. 13, № 6 (230). – С. 295–301.
4. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы. Проблемы эндокринологии / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – К.: Высшая наука, 2011. – С. 7–14.
5. Association of polymorphism of CYP2D6 and CYP2C9 genes encoding P-450 proteins of cytochrome with arterial hypertension / V. B. Borodulin, O. V. Shevchenko, E. N. Bychkov [et al.] // *Saratov. Journal of Medical Scientific Research.* – 2012. – Vol.8, № 4. – P. 933–937.
6. Association of thyroid functional disease with mortality in a national cohort of incident hemodialysis patients / C. M. Rhee, S. Kim, D. L. Gillen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol.100, № 4. – P. 1386–1395.
7. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism / L. B. Liang, M. Zhang, H. J. Huang [et al.] // *Sichuan. Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2013. – Vol.44, № 6. – P. 954–956.
8. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // *J. Thyroid Res.* – 2011. – P. 152850.
9. Central hypothyroidism / V. Gupta, M. Lee // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 15. – P. 99–106.
10. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment / T. Tzotzas, G. E. Krasas, T. Konstantinidis, M. Bougoulia // *Thyroid.* – 2000. – Vol.10, № 9. – P. 803–808.
11. Duntas L. H. Thyroid disease and lipids / L. H. Duntas // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12 (4). – P. 287–293.
12. Ertek S. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology / S. Ertek, A. F. Cicero // *Arch. Med Sci.* – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 944–952.
13. Hyperplastic thyroid gland, high serum glycoprotein α -subunit, and variable circulating thyrotropin (TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH β gene / M. Bonomi, M. C. Proverbio, G. Weber [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P.1600–1604.
14. Hyperthyroidism and Risk for Bipolar Disorders: A Nationwide Population-Based Study / L. Y. Hu, C. C. Shen, Y. W. Hu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №8. – P. 730–757.
15. Hyperthyroidism and the Heart / C. Panagoulis, A. Halapas, E. Chariatis [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 169–170.
16. Hyperthyroidism with low thyroid hormone / K. Obuobie, M. K. Jones // *J. R. Soc. Med.* – 2003. – Vol. 96, № 4. – P. 185–186.
17. IGSF1 deficiency syndrome: A newly uncovered endocrinopathy / S. D. Joustra, A. S. van Trotsenburg, Y. Sun, M. Losekoot [et al.] // *Rare Dis.* – 2013. – Vol.1. – P. 24883.
18. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study / M. S. Boekholdt, S. M. Titan, W.M. Wersinga [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 72 (3). – P. 404–410.
19. Kwaku M. P. Myxedema coma / M. P. Kwaku, K. D. Burman // *J. Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 224–231.
20. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch, P. Carayon, B. Conte-Devolx [et al.] // *Thyroid.* – 2003. – Vol.13, № 1. – P. 3–126.
21. Liles A. M. Common thyroid disorders. A review of therapies. / A. M. Liles, K. Harrell // *Adv. Nurse Pract.* – 2006. – Vol.14, №1. – P. 29–32.

22. Melpomeni P. Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease / P. Melpomeni, G. Betsi, G. Dimitriadis // *J. Lipids*. – 2011. – P. 575–840.
23. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis / T. Tagami, T. Tamanaha, S. Shimazu [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2010. – Vol. 57, № 3, P. 253–258.
24. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches / D. Nikolic, N. Katsiki, G. Montalto [et al.] // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 928–948.
25. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis mimicking a pituitary adenoma / L. Giammattei, H. Maslehaty, A. K. Petridis [et al.] // *Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 48.
26. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? / A. Bellastella, A. Bizzarro, C. Coronella [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 363–376.
27. Management of Subclinical Hyperthyroidism / S. Santos Palacios, E. Pascual-Corrales, J. C. Galofre // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 490–496.
28. Modulation of Adipogenic Conditions for Prospective Use of hADSCs in Adipose Tissue Engineering / B. Galateanu, S. Dinescu, A. Cimpean [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, № 12. – P. 15881–15900.
29. Molecular Functions of Thyroid Hormones and Their Clinical Significance in Liver-Related Diseases / H. C. Chi, C. Y. Chen, M. M. Tsai [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2013. – P. 601361.
30. New autosomal recessive mutation of the TSH β subunit gene causing central isolated hypothyroidism / J. M. Vuissoz, J. Deladoëy, A. Buyukgebiz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4468–4471.
31. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis / A. Chidakel, D. Mentuccia, F. S. Celi // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – P. 899.
32. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges / L. Persani // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, № 9. – P. 3068–3078.
33. Ponte E. Overt and subclinical hypothyroidism and atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs (clinical and subclinical) / E. Ponte, H. I. Ursu // *Rom. J. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 31, № 1–2. – P. 71–79.
34. Proctor G. Type 2 pseudohypoadosteronism: new insights into renal potassium, sodium, and chloride handling / G. Proctor, S. Linas // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 674–693.
35. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study / R. Gaudino, C. Garel, P. Czernichow [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2005. – Vol. 62, № 4. – P. 444–448.
36. Regulation of fatty acid composition and lipid storage by thyroid hormone in mouse liver / X. Yao, S. Hou, D. Zhang [et al.] // *Cell Biosci.* – 2014. – Vol. 4. – P. 38–48.
37. Riis A. L. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism / A. L. Riis, C. H. Gravholt, C. B. Djurhuus [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2010. – Vol. 74. – P. 769–775.
38. Serial positron emission tomographic findings in an atypical presentation of fatal familial insomnia / K. J. Bär, F. Häger, I. Nenadic [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59, № 11. – P. 1815–1818.
39. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / B. Ozmen, D. Ozmen, Z. Parildar [et al.] // *Endocr Res.* – 2007. – Vol. 32, № 1–2. – P. 1–8.
40. Serum resistin and insulin-like growth factor-1 levels in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism / C. Eke Koyuncu, S. Turkmen Yildirmak, M. Temizel [et al.] // *J. Thyroid Res.* – 2013. – P. 306–750.
41. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / S. Anders, N. I. Tern, E. Trine [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74. – P. 769–775.
42. Streetman D. D. Diagnosis and treatment of Graves' disease / D. D. Streetman, U. Khandera // *Ann Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1100–1109.
43. Krysiak R. Subclinical thyroid disorders / R. Krysiak, B. Okopień, Z. S. Herman // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2006. – Vol. 126. – P. 573–578.
44. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor, E. C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, № 4. – P. 526–534.
45. The Genetic Basis of Graves' Disease / R. Płoski, K. Szymański, T. Bednarczuk // *Curr Genomics.* – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 542–563.
46. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. / S. D. Joustra, N. Schoenmakers, L. Persani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013 Vol. 98, № 12. – P. 4942–4952.
47. Thermogenic effect of glucose in hypothyroid subjects / A. Kozacz, P. Grunt, M. Steczkowska [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – P. 308017.
48. Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D. W. Cope, A. D. Senseney [et al.] // *South Med. J.* – 2005. – Vol. 98. – P. 543–549.
49. Thyroid function and age-related macular degeneration: a prospective population-based cohort study – the Rotterdam Study / L. Chaker, G. H. Buitendijk, A. Dehghan [et al.] // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 94.
50. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism / R. A. Sinha, B. K. Singh, P. M. Yen // *Trends Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 10. – P. 538–545.
51. Westerholz S. Thyroid hormone-dependent development of early cortical networks: temporal specificity and the contribution of TrkB and mTOR pathways / S. Westerholz, A. D. de Lima, T. Voigt // *Front. Cell Neurosci.* – 2013. – Vol. 6, № 7. – P. 121.
52. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice / J. M. Estrada, D. Soldin, T. M. Buckley [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 411–423.
53. Zsuzsa A. Some neurological and psychiatric complications in the disorders of the thyroid gland / A. Zsuzsa // *Hung. Med. J.* – 2007. Vol. 1, № 4. – P. 429–441.

Отримано 18.09.15