Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

„ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. КОМІСАРЕНКА

 АМН УКРАЇНИ”

На правах рукопису

 УДК: 616. 441-08: 612.433,441: 615.357: 612.441,018

**Ковальчук Алла Володимирівна**

**Корекція ускладнень супресивної фармакотерапії**

**захворювань щитоподібної залози.**

14.01.14 – ендокринологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

доктор медичних наук

Корпачев Вадим Валерійович

Київ - 2008

 ЗМІСТ

стр.

ЗМІСТ ---------------------------------------------------------------------------------------------2

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ------------------------------------------------------4

ВСТУП --------------------------------------------------------------------------------------------5

РОЗДІЛ 1 Аспекти застосування супресивної терапії

 в лікуванні захворювань щитоподібної залози

 (огляд літератури) ---------------------------------------------------------------13

* 1. Супресивна терапія тиреоїдними гормонами:

ефективність та побічні дії-------------------------------------------------14

* 1. Фармакокінетичні й фармакодинамічні дослідження

тиротриколу-------------------------------------------------------------------27

* 1. Клінічні дослідження супресивної дії тиротриколу------------------29

РОЗДІЛ 2 Матеріали і методи дослідження------------------------------------------------37

 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих -------------------------37

 2.2 Функціональні та лабораторні методи дослідження -----------------41

 2.3 Методика експериментального дослідження --------------------------43

РОЗДІЛ 3 Комбінована супресивна терапія L-тироксином та тиротриколом

 у хворих після тиреоїдектомії з приводу диференційованої

 карциноми щитоподібної залози-------------------------------------------------46

РОЗДІЛ 4 Можливості застосування L-тироксину та супресора

 секреції тиреотропного гормону тиротриколу в лікуванні дифузного

 нетоксичного зобу-------------------------------------------------------------------60

РОЗДІЛ 5 Вплив на серцево-судинну систему L-тироксину та тиротриколу при

 лікуванні захворювань щитоподібної залози --------------------------------70

5.1 Вплив L-тироксину та тиротриколу на серцево-судинну систему в

умовах екзогенного тиреотоксикозу, медикаментозної компенсації та

гіпотиреозу у пацієнтів після тиреоїдектомії з приводу карциноми

щитоподібної залози та у хворих дифузним нетоксичним зобом --------70

5.2 Вплив вегетативної нервової системи на електричну активність

міокарду в умовах екзогенного тиреотоксикозу, медикаментозної

компенсації та гіпотиреозу у хворих після тиреоїдектомії з приводу

диференційованої карциноми щитоподібної залози та у пацієнтів

з дифузним нетоксичним зобом на тлі лікування L-тироксином

та тиротриколом -------------------------------------------------------------------78

РОЗДІЛ 6 Порушення вегетативної регуляції ритму серця за умов супресивної

 терапії L-тироксином у пацієнтів з видаленою щитоподібною залозою

 з приводу диференційованої карциноми. Корекція побічного впливу

 екзогенного субклінічного тиреотоксикозу-----------------------------------84

РОЗДІЛ 7 Специфічна активність синтезованої сполуки

 3,5,3’- трийодтирооцтової кислоти при експериментальному

гіпотиреозі --------------------------------------------------------------------------102

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ------------------------106

ВИСНОВКИ ---------------------------------------------------------------------------------------130

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ---------------------------------------------------------------132

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ -----------------------------------------------------133

 **ВСТУП**

 **Актуальність проблеми**

Патологія щитоподібної залози становить одну з найбільш вагомих часток серед ендокринних захворювань населення України [1]. Найчастіше зустрічається наступна патологія: дифузний та вузловий зоб, автоімунний тиреоїдит, рак щитоподібної залози.

Одним з основних чинників патогенезу росту об’єму щитоподібної залози, розмірів вузлів, збільшення частоти випадків рецидиву та метастазів у хворих, що зазнали тиреоїдектомії з приводу диференційованої карциноми, є стимулюючий вплив тиреотропного гормону (ТТГ) [2].

 Навіть при нормальних значеннях секреція ТТГ за певних умов впливає на ріст тироцитів, виявляє синергічний ефект, модулюючи вплив різних мітогенних факторів [3], особливо за наявності популяцій тироцитів з підвищеною чутливістю до нормального рівня ТТГ [4].

Відомим способом лікування в таких випадках є призначення синтетичних тиреоїдних гормонів, зокрема L-тироксину в супресивних дозах. Супресивна терапія полягає у застосуванні надлишкової дози левотироксину, що дозволяє знизити рівень секреції тиреотропного гормону нижче межі норми. На тлі пригнічення секреції тиреотропного гормону зменшується ріст і функціональна активність анормальної тканини щитоподібної залози. Адже визначено, що ТТГ-стимуляція посилює експресію тиреоїдспецифічних протеїнів (тиреоглобулін, Na-I симпортер) і цим самим підвищує темп росту ракових клітин [3 – 6].

Застосування супресивної терапії для пригнічення секреції ТТГ, як складової частини комплексного лікування раку щитоподібної залози, сприяє уповільненню прогресування пухлинного процесу на тривалий час, зменшенню частоти випадків рецидиву та метастазів, збільшенню тривалості періоду виживання хворих, які прооперовані з приводу диференційованої карциноми залози [7–13]. Не пригнічений рівень секреції ТТГ є незалежним предиктором рецидиву диференційованої карциноми щитоподібної залози [2].

Серед сучасних медичних проблем частота різних форм дифузного зобу навіть поза зонами зобної ендемії становить не менш ніж 20 % загальної захворюваності. На сьогодні дослідження щодо вартості профілактики та лікування дифузного нетоксичного зоба в Україні відсутні [14]. Вчасне лікування дифузного зобу дає можливість запобігти пізнім ускладненням: вузловій трансформації, автономії, компресії органів шиї [15]. Проведені раніше клінічні рандомізовані дослідження підтверджують ефективність стримуючої секрецію ТТГ терапії спорадичного нетоксичного зобу у близько двох третин пацієнтів з вказаною патологією [16].

Проте в багатьох дослідженнях увага акцентується на виникненні побічних дій при лікуванні супресивними дозами тироксину, що змушує припиняти прийом або зменшувати дози гормону та, відповідно, послаблює ефективність терапії. Під час супресивної терапії лівотироксином часто виникають симптоми підвищеної адренергічної активності як прояв екзогенного тиреотоксикозу. Клінічними проявами таких впливів є серцево-судинні ускладнення. Найчастіше це значне збільшення частоти серцевих скорочень та різні види аритмій, потовщення задньої стінки лівого шлуночка і, як наслідок, – розвиток гіпертрофії серця та неповноцінної діастоли [10, 17 – 19].

Слід враховувати взаємодію тироксину з іншими фармакологічними препаратами, що нерідко має місце в клінічній практиці. Тироксин посилює дію антикоагулянтів, що змушує зменшувати їх дозу при вираженій гіпотромбінемії чи у випадках загрози кровотечі. А призначення холестирамину сприяє конкурентному зменшенню всмоктування тироксину в шлунково-кишковому тракті. Особливої обережності вимагає застосування тироксину у пацієнтів, що приймають терапію серцевими глікозидами, так як їх токсичність, зокрема дигіталісу, значно зростає при їх одночасному вживанні. Це в багатьох випадках змушує зменшувати дозу серцевих глікозидів. До того ж, тироксин збільшує чутливість рецепторів до катехоламінів й посилює ефекти, що викликаються симпатоміметиками. Являючись антагоністом інсуліну, тироксин сприяє підвищенню рівня глюкози крові, що призводить до збільшення дози гіпоглікемізуючих препаратів у хворих на цукровий діабет [20 – 22].

 Таким чином, виникнення побічних дій при застосуванні супрафізіологічних доз L-тироксину зумовлює необхідність пошуку інших засобів для супресивної терапії та удосконалення і впровадження нових схем їх застосування.

 Однією з найбільш перспективних сполук для пригнічення секреції ТТГ є 3,5,3’–трийодтирооцтова кислота (міжнародна назва – тиротрикол). Експериментальними дослідженнями доведено, що, будучи метаболітом тиреоїдних гормонів, тиротрикол є більш потужним, ніж трийодтиронін чи тироксин у пригніченні секреції ТТГ [23]. Разом з тим, тиротрикол менше сприяє посиленню периферійних метаболічних реакцій, ніж тиреоїдні гормони, що доведено незмінністю витрати енергії під час сну та базальної швидкості метаболізму при його застосуванні [24].

 Заслуговує на увагу можливість використання тиротриколу як препарата, що викликає супресію ТТГ в комбінації з тироксином, застосування якого обов’язкове після тиреоїдектомії з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози та в якості монотерапії у пацієнтів з дифузним нетоксичним зобом. Відомі поодинокі роботи з застосування тиротриколу у хворих з вогнищевими утвореннями щитоподібної залози та диференційованою карциномою, часто суперечливими результатами лікування і розбіжними висновками [9, 25 – 29].

Не були визначені групи хворих, які потребують такої терапії, чіткі показання для її застосування і можливі схеми комбінації з L-тироксином. Недостатньо вивчені серцево-судинні прояви вказаної терапії для обґрунтування доцільності прийому тиротриколу. З огляду неоднозначності використання супресивної терапії у хворих з дифузним нетоксичним зобом остаточно невідомі можливості лікування тиротриколом зазначеної нозології і практично відсутні публікації з цього приводу, за винятком двох, особливо в порівнянні з „класичною” терапією L-тироксином [30, 31].

Враховуючи побічні дії супресивної терапії левотироксином, зокрема серцево-судинні ускладнення, важливо визначити механізми їх виникнення з метою запобігти поглибленню патологічного процесу і досягнення цілі лікування, оскільки зменшення дози гормону приводить до підвищення рівня ТТГ, що в свою чергу збільшує ризик виникнення рецидивів та метастазів раку щитоподібної залози.

Поряд із безпосередньою дією підвищеного вмісту тиреоїдних гормонів на міокард має місце підвищення чутливості кардіоміоцитів до адренергічного впливу. Проте при екзогенному тиреотоксикозі практично не приділялась увага серцево-судинним ускладненням, зокрема, вегетативній регуляції ритму серця. Апріорі ризик зазначених ускладнень вважався несуттєвим і не аналізувались причини незадовільного проведення супресивної терапії у пацієнтів з видаленою щитоподібною залозою з приводу диференційованої карциноми. В наукових публікаціях описували дослідження клінічного чи субклінічного ендогенного тиреотоксикозу і тільки незначна їх кількість стосувалась екзогенного тиреотоксикозу [18, 32, 33, 34, 35]. Тому надалі необхідно обґрунтувати можливі шляхи подолання побічних дій для продовження ефективної супресивної терапії з необхідним рівнем пригнічення ТТГ.

 Зважаючи на світову практику застосування генеричних препаратів та важкодоступність імпортного аналогу тиреоїдних гормонів, у відділі клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України було здійснено синтез сполуки 3,5,3’-трийодтирооцтової кислоти (ТТОК). Це дасть можливість на основі удосконаленої технології отримання субстанції ТТОК створити власне виробництво аналогу тиреоїдних гормонів в Україні з метою випуску вітчизняного препарату.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом планової теми науково-дослідної роботи відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України „Створення лікарських засобів на основі аналогів L-тироксину для застосування при порушенні функції щитоподібної залози” (номер державної реєстрації 0199U000483, 1999-2001 рр.).

**Мета і завдання дослідження**

Розробити диференційовані фармакотерапевтичні підходи до пригнічення рівня секреції ТТГ у хворих з диференційованою карциномою щитоподібної залози, дифузним нетоксичним зобом та визначити можливість корекції ускладнень супресивної терапії. З’ясувати специфічну ефективність синтезованої сполуки 3,5,3’-трийодтирооцтової кислоти в експерименті для подальшої розробки вітчизняної лікарської форми.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

1. Розробити оптимальні схеми супресії секреції ТТГ з використанням тиротриколу в комбінації з L-тироксином та в монотерапії. Опрацювати покази до їх застосування.
2. Порівняти ефективність запропонованих схем з „традиційною” супресивною терапією.
3. Визначити ступінь впливу різних підходів супресивної терапії на функціональний стан серцево-судинної системи, вегетативної регуляції серцевого ритму і обґрунтувати спосіб корекції наявних ускладнень.
4. Дослідити специфічний вплив синтезованої сполуки ТТОК на рівень секреції ТТГ у тиреоїдектомованих щурів.

**Об’єкт дослідження –** захворюваннящитоподібної залози: папілярна / фолікулярна карцинома, дифузний нетоксичний зоб.

**Предмет дослідження:** супресивна терапія та її ускладнення у хворих **з** папілярною / фолікулярною карциномою щитоподібної залози, дифузним нетоксичним зобом.

 **Методи дослідження.** Згідно мети та основних завдань проведені клінічні, імунохемілюмінесцентні, радіологічні, інструментальні, статистичні дослідження.

 **Наукова новизна одержаних результатів**

В клінічних умовах обґрунтована можливість проведення супресивної терапії за допомогою блокатору рецепторів тиреоїдних гормонів в гіпофізі – тиротриколу і розроблений диференційований підхід до його використання в лікуванні захворювань щитоподібної залози: папілярної та фолікулярної карциноми після тиреоїдектомії та дифузного нетоксичного зобу.

Вперше встановлено подовження корегованого інтервалу QTc як ознаки електричної нестабільності міокарду, предиктора шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті внаслідок розвитку екзогенного тиреотоксикозу на тлі супресивної терапії L-тироксином.

Вперше з’ясовано характер змін вегетативної регуляції серцевого ритму в залежності від віку пацієнтів та тривалості застосування супресивної терапії L-тироксином.

Обґрунтована необхідність кардіопротекторної терапії шляхом адренергічної блокади в умовах проведення супресивної терапії L-тироксином у хворих після тиреоїдектомії з приводу папілярної або фолікулярної карциноми.

В умовах експериментального гіпотиреозу доведена специфічна ефективність синтезованої сполуки ТТОК, яка реалізується шляхом пригніченням секреції ТТГ.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Визначена необхідність проведення комбінованої супресивної терапії L-тироксином з тиротриколом у осіб з недостатнім пригніченням секреції ТТГ та супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Встановлена можливість зниження супрафізіологічної дози L-тироксину на 20% при комбінованому застосуванні з тиротриколом у пацієнтів після тиреоїдектомії з приводу папілярної або фолікулярної карциноми.

Показана доцільність проведення супресивної терапії тиротриколом дифузного нетоксичного зобу як одного із способів його лікування. Продемонстровано зменшення об’єму щитоподібної залози під впливом зазначеної терапії.

Встановлені аритмічні ускладнення та зміни вегетативної регуляції серцевого ритму доводять необхідність кардіопротекторної терапії у хворих середнього віку, які тривалий час приймають супрафізіологічні дози L-тироксину після тиреоїдектомії. Цим пацієнтам може бути призначено лікування бісопрололом (Конкор) в дозі 2,5 – 5 мг/добу.

На підставі результатів експериментальних досліджень отримано Патент України №45100А UA A61K31/075, A61K31/03, C07C41/06 „Спосіб одержання 3,5-дийод-4-(4’-метоксифенокси)бензилцианіду – реагенту для синтезу 3,5-дийод-4-(3’-йод-4’-гідроксифенокси)фенілоцтової кислоти”.

Результати окремих фрагментів досліджень узагальнені в циклі наукових статей, опублікованих в наукових журналах, рекомендованих ВАК України.

**Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно визначені мета, задачі, методичні підходи дослідження. Проведення інформаційно-патентного пошуку, одержання результатів наукових досліджень, викладених у дисертаційній роботі, написання огляду літератури здобувачем проведені самостійно.

Здобувач самостійно здійснювала підбір та лікування пацієнтів, контроль та аналіз результатів дослідження, проведення їх систематизації, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих даних, обґрунтування наукових положень та висновків, написання дисертації.

Інструментальні та радіоімунологічні дослідження виконані спільно із співробітниками відділу функціональної діагностики (завідувач – чл.-кор. АМН України, проф. Епштейн О.В.) ДУ „ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України”.

Імунохемілюмінесцентні дослідження виконані на базі медичної лабораторії „Діла” (директор – Назарук О.К.).

В дослідженнях на моделі експериментального гіпотиреозу визначалась специфічна активність сполуки ТТОК, синтезованої під керівництвом завідувача відділу органічного синтезу Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМНУ д.х.н. Бальона Я.Г. Створення моделі експериментального гіпотиреозу – спільно з к.м.н. Мусатовою З.І. (відділ клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань).

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях обласних товариств ендокринологів Донецької області (2000 р.), Дніпропетровської області (2000 р.), науково-практичній конференції Інституту проблем ендокринології ім. В.П.Данилевського АМН України (2001 р.), науково-практичній конференції Київської міської ендокринологічної лікарні спільно з кафедрою ендокринології Національного медичного Університету ім. О.О. Богомольця (2001 р.), науково-практичній конференції Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка „Клінічна фармакологія ендокринних захворювань” (2004 р.), 8 Європейському Конгресі з Ендокринології (ECE) в Глазго, Великобританія (2006 р.), 11 конференції Європейської Ради з серцево-судинних захворювань (ECCR) в Ніцці, Франція (2006 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю „Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах, Харків (2006 р.).

**Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць (5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України; 1 тези у матеріалах доповідей з’їзду ендокринологів України, 1 тези у матеріалах 8 Європейського конгресу з Ендокринології (ECE), 1 тези в матеріалах 11 конференції Європейської Ради з серцево-судинних захворювань (ECCR), 1 тези в матеріалах науково-практичної конференції „Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах”, 1 тези в матеріалах 31 конгресу Європейської тиреоїдної асоціації (ETA), Патент України.

**Обсяг та структура дисертації**

Дисертаційна робота виконана на 154 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення їх результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури, що містить 202 джерела. Дисертація проілюстрована 25 таблицями та 7 рисунками.

 **ВИСНОВКИ**

1. В результаті клініко-лабораторних досліджень ускладнень супресивної фармакотерапії хворих з папілярною / фолікулярною карциномою щитоподібної залози та дифузним нетоксичним зобом обґрунтована доцільність включення до лікування тиротриколу, що запобігає розвитку екзогенного тиреотоксикозу.
2. Проведення комбінованої супресивної терапії з використанням тиротриколу дає можливість збільшити на 70% число хворих з необхідним рівнем секреції ТТГ і дозволяє зменшити дозу L-тироксину на 20%, що попереджує розвиток екзогенного тиреотоксикозу.
3. У 53% хворих з некомпенсованим післяопераційним гіпотиреозом додаткове застосування тиротриколу на тлі прийому L-тироксину після тиреоїдектомії з приводу папілярної / фолікулярної карциноми сприяє пригніченню секреції ТТГ до необхідного рівня (≤0,1 мОд/л).
4. Лікування тиротриколом хворих на дифузний нетоксичний зоб протягом 10 тижнів зумовлює зменшення об’єму щитоподібної залози на 30,5% і не змінює її функціональну активність.
5. Застосування супресивних доз L-тироксину супроводжується подовженням тривалості інтервалу QTc, який свідчить про електричну нестабільність міокарду і є предиктором високого ризику аритмічних ускладнень, тому призначення комбінованої супресивної терапії тиротриколом із зменшеною дозою L-тироксину запобігає розвитку останніх.
6. У хворих після тиреоїдектомії з приводу папілярної або фолікулярної карциноми супресивна терапія L-тироксином викликає різні зміни вегетативної регуляції серцевого ритму, в залежності від віку і тривалості лікування. Для пацієнтів молодшого віку (20-39 років) характерною є активація вегетативної нервової системи із підвищенням варіабельності серцевого ритму. У пацієнтів середнього віку (30-49 років) адаптація до прийому високих доз L-тироксину проявляється напруженням вегетативної регуляції при короткочасному застосуванні супресивної терапії, що змінюється станом дезадаптації із зниженням вегетативних впливів на серце при тривалому лікуванні.
7. Зниження ВСР у хворих з папілярною або фолікулярною карциномою після тиреоїдектомії на тлі супресивної терапії L-тироксином, супроводжується виникненням аритмічних ускладнень, які корегуються прийомом бісопрололу поряд з покращенням вегетативної регуляції серцевого ритму.
8. Синтезована сполука 3,5,3’-трийодтирооцтової кислоти, як генеричний аналог тиротриколу, достовірно знижує секрецію ТТГ у щурів з експериментальним гіпотиреозом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гайдаєв Ю.Є., Мойсеєнко Р.О., Жданова М.П. та співав. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв’язання проблемних питань // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – Т.8, № 2. – С. 11 – 17.
2. Bohm J, Kosma VM, Eskelinen M et al. Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma // Thyroid. – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 109 – 42.
3. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Герасимов Г.А., Юшков П.В., Шаталова Л.Д., Александрова Г.Ф. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Пробл. эндокринол. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 22–30.
4. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998.– 582 с.

## Тронько Н.Д., Олейник В.А., Корпачев В.В., Коваленко А.Е., Терехова Г.Н., Омельчук А.В. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // Эндокринология. – 2001. – Т.6, № 2. – С. 235 – 244.

1. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task force // Thyroid. – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 4 – 38.
2. Francia G., Davi MV., Patroziello A., Sussi PL. Hormonal therapy in differentiated carcinoma of the thyroid gland // Chirurgia Italiana. – 1994. – Vol. 46, № 4. – P. 56 –58.
3. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринол. – 1996. – Т.42, № 1. – С. 30 – 33.
4. Jaffiol C., Daures J.P., Nsakala N. Controle a long terme du traitment medical du cancer thyroidien differencie // Ann. d’Endocrinol. – 1995. – Vol.56, № 2. – P. 119 – 126.
5. Biondi D, Palmieri EA, Klain M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options //Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 152, N1. –P.1–9.
6. Lacka K. Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma //Wiad Lek. – 2001. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 367–372.
7. Cooper D.S., Specker B, Ho M et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry // Thyroid. – 1998. – Vol. 8. – P. 737 – 744.
8. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer // Ann. Med. – 2002. – Vol. 34. – P. 554 – 564.
9. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань /За ред. член.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька // Довідник „ VADEMECUM info Доктор Ендокринолог”. – К.: ТОВ „ГІРА „Здоров’я України”, 2005. – 312 с.
10. Samuels MH. Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter – some answers and more questions // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 994 – 997.
11. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter (Review) // Thyroid. – 1992. – Vol.2 , №3. – P. 263–269.
12. Biondi B., Fazio S., Palmieri E.A. et al. Effects of chronic Subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function // Cardiologia. – 1999. – Vol. 44, N 5. – P. 443 – 449.
13. Khanna C.M., Dubey Y.S., Shankar R., Kaur G. Effects of long-term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac functions // Indian Heart J. – 1997. – Vol. 49, N 3. – P. 289 –292.
14. Mercuro G., Panzuto MG., Bina A. et al. Cardiac functional capacity and quality of life on long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: result of individual change doses // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, N 1. – P. 159 – 164.
15. Klein L. Thyroid hormone and the cardiovascular system. // Am. J. Med. –1990. – Vol. 88. – P. 631 – 637.
16. Корпачев В.В., Ковальчук А.В. Застосування препарату „Тріакана” (3,5,3’-трийодтирооцтової кислоти) для пониження секреції тиреотропного гормону // Ліки. – 2000. – № 1– 2. – С. 62 – 68.
17. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокриной системы и нарушений обмена веществ: Рук. Для практикующих врачей /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, С.Д.Арапова и др.; Под общ. Ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – 1080с.
18. Everts M.E., Visser T.J., Moerings E.P. et al. Uptake of triiodothyroacetic acid and its effect on thyrotropin secretion in cultured anterior pituitary cells // Endocrinology. – 1994. – Vol. 135, N 6. – P. 2700 – 2707.
19. Bracco D., Morin O., Schutz Y. et al. Comparison of the metabolia and endocrine effects of 3,5,3’-triiodothyroacetic acid and thyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77, N 1. – P. 221 – 228.
20. Mechelany C., Schlumberger C., Challeton C. et. al. TRIAC (3,5,3’ – triiodothyroacetic acid) has parallel effects at the pituitary and peripheral tissue levels in thyroid cancer patients treated with L –thyroxine // Clin. Endocrinol. – 1991. – Vol. 35. – P. 123 – 128.
21. Mueller-Gaertner HW., Scuneider C. 3,5,3-triiodothyroacetic acid minimises the pituitary thyrotropin secretion in patients on levo-thyroxine therapy after ablative therapy for differentiated thyroid carcinoma //Clin. Endocrinol. – 1988. – Vol. 28. – P. 345 – 351.
22. Черенько С.М., Горобейко М.Б., Ларин А.С. и соавт. Предварительные результаты клинического испытания препарата „Триакана” для проведения супрессивной терапии в послеоперационном периоде у больных прооперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы // Ліки. – 2000. – № 3. – С. 43 – 48.

## Ларін О.С. Патогенетичне обґрунтування діагностики та хірургічного лікування багатовузлового зоба: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 / УНПЦ ЕХТЕОТ МОЗ України. – К., 2002. – 21с.

## Горобейко М.В. Удосконалення діагностики, хірургічного лікування та післяопераційного моніторингу хворих на високо диференційовані форми раку щитоподібної залози: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 /УНПЦ ЕХТЕОТ МОЗ України. – К., 2003. – 20с.

1. Brenta G., Schnitman M., Fretes O. et al. Comparative efficacy and side effects of the treatment of euthyroid goiter with levo-thyroxine or triiodothyroacetic acid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol.88, N 1. – P.5287–5292.
2. Jaffiol C., Boisvilliers F., Baldet L. Actualite des traitements frenateure de la TSH. Rev. // Franc. Tndocrinol. Clin. – 1992. – Vol. 33. – P. 423 – 431.
3. Biondi B, Palmieri EA, Fasio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, N 3. – P. 4701 – 4705.
4. Шупер В.А., Шупер С.В. Суточное холтеровское мониторирование и оценка вариабельности сердечного ритма у больных тиреотоксическим сердцем // Материалы I Междунар. научн. конференции. – Киев.: ИПЦ «Алкон». – 2002. – 216с.
5. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. –V. 88, N 4. – P. 1672 – 1677.
6. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях: Монография. – К.: ДСГ Лтд, 2006. – 200 с.

## Lissitzky S., Fayet G., Verrier B. Thyroid stimulating hormone binding to cultured cells // FEBS Lett. – 1973. – Vol. 29. – P.20.

1. Тепперман Д.Т., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и ендо­кринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
2. Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 1, N 1. – P. 32 – 40.
3. Макар Р.Д., Чеповський В.С., Чувурін С.М. Функціональний стан системи гіпофіз-щитовидна залоза при злоякісному переродженні зоба// Ендокринологія. – К.: Здоров’я, 1992. – С. 69 – 72.
4. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. и др. Современные подходы и перспективы лечения рака щитовидной железы // Лікарська справа/ Врачебное дело. – 1995. – № 9-12. – C. 23 – 26.
5. Яйцев С.В. Послеоперационный гипотиреоз и дисфункция иммунной системы – факторы риска рецидива рака щитовидной железы // ІІ Всеросс. съезд эндокринологов: Тезисы докл. – Москва, 1991. – С. 368.
6. Pujol P, Daures JP, Nsakak N et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 4318 – 4323.
7. Воронецкий И.Б. Лечение рака щитовидной железы // Мед. Радіологія. – 1990. – Т. 35, № 1. – С. 53 – 57.
8. Danese D., Gardiani A., Farsetti A. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents. // Eur. J. Pediatrics. – 1997. – Vol. 156, N3. – P. 190 – 194.
9. Saller B., Broda N., Heydarion R. et al. Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing // Source Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. Vol. 106, N 4. – P. 529 – 533.
10. Томашевский И.О., Герасимов Г.А., Космачева В.П. и др. Интратиреоидное содержание йода и функциональное состояние щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе // Пробл. эндокринол. – 1996. – Т. 42, № 1. – С. 4 – 6.
11. Алешин Б.В. Физиологические основы зобной трансформации и патогенез эутиреоидного зоба. // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 6. – С. 115 – 120.
12. Майкл Т. МакДермотт Секреты эндокринологии / Пер. с англ. – М:. ЗАО “Издательство БИНОМ”, 1998. – с. 416.
13. Celani M.F., Marioni M., Marioni G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules // Acta endocrinol. (Copenh.). – 1990. – Vol. 123. – P. 603 – 608.
14. Cherib H., Jomes E.M., Charboneen J.W. et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 70 – 75.
15. Papi G., Pearce EN., Braverman LE. et al. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppressive only //Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118, N 4. – P. 349–361.
16. Gartner R. Thyroxine treatment of benign goiter (Review) // Acta Med. Austr – 1994. – Vol. 21, N2. – P. 44 –47.
17. Azizi F., Daftarin N. Side-effects of iodized oil administration in patients with simple goiter // J. Endocrinol. Invest. – 2001. – Vol. 24, N 2. – P. 72–77.
18. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Тронько Н.Д. Возможные поражения щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Пробл. эндокрин. – 1992. – Vol. 38, N 4. – С. 21 – 29.
19. Олейник В.А., Безверхая Т.П., Эпштейн Е.В., Божок Ю.М. Диагностика рака щитовидной железы // Пробл. эндокринол. – 1995. – Т. 41, № 5. – С. 37 – 41.
20. Banavac K., Papic M., Bilsker MS et al. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine. // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 809 – 812.
21. Obuobie K., Smith J., Ahmed K. et al. Vascular compliance in hyperthyroidism // J. Endocrinology. – Suppl. – 2000. – Vol.164. – P. 320.
22. Koutras DA. Subclinical hyperthyroidism // Thyroid. – 1999. – Vol. 9, N. 3. – P. 311 – 315.
23. Clements G M., Dayus L J., Hayton R M., West T E T. Deaths in treated hyperthyroid patients //J. Endocrinology. – Suppl. – 2000. – Vol. 164. – P. 322.
24. Parle JV., Maisonneuve P., Sheppard MC. et al. Measurement of serum TSH predicts mortality from all causes and from circulatory diseases over the next 10 years in subjects over 60 // J. Endocrinology. – Suppl. – 2000. – Vol. 164. – P. 319.
25. Parle JV., Maisonneuve P., Sheppard MC. et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // Lancet. – 2001. – Vol. 358, N 9. – P. 861 – 865.
26. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P.1249 – 1252.
27. Biondi B. The assessment of cardiovascular risk factors in thyroid disease // Endocrine abstracts of 8th European Congress of Endocrinology. – Glasgow. – 2006. – V. 11. – S.12.
28. Gulln S., Altuntas F., Dincer J et al. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of addition of beta-blocade on diastolic dysfunction //Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150, N5. – P.655–661.
29. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous Subclinical hyperthyroidism a randomized, placebo-controlled study // J. Clin. Metab. – 2005. – Vol. 90, N11. – P.6041 – 6047.
30. Botello- Carretero JI, Gomez-Bueno M, Barrios V. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma //Endocr. Relat. Cancer. – 2004. – Vol. 11, N 2. – P. 345 – 356.
31. Ching GW., Franklyn JA., Stallard TJ. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis //Heart. – 1996. – Vol. 75 – P. 363-368.
32. Shapiro L.E., Sievert R., Ong L. et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine //J.Clin. Endocrinology & Metabolism. – 1997. – Vol.82, N 8. – P. 2592 – 2595.
33. Franklyn JA. Cardiac repercussion of thyroid hormones // Endocrine abstracts of 8th European Congress of Endocrinology. – Glasgow. – 2006. – V. 11. – S.11.
34. Mints G., Pizzarello, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function i hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment //J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 1991. – Vol.73. – P. 146 – 150.
35. Shargorodsky M., Serov S., Gavish D et al. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma // Thyroid. – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 381 – 386.
36. Chrisoulidon A., Pazaiton-Panayioton K., Kaprara A. et al. Effect of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer // Minerva Endocrinol. – 2006. – Vol.31, N 2. – P. 173 – 178.
37. Натаров В.В., Гринченко Т.С., Песоцкая П.М. Тиреоидный статус у больных диффузным токсическим зобом с наличием мерцательной аритмии и сердечной недостаточностью // Эндокринология. Республ. межведомств. сборник – К.: „Здоровье”. – 1990, вып. 20. – с. 81-86.
38. Osman F., Daykin J., Sheppard MC. et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis – the explanation for excess vascular mortality? // J. Endocrinology, Suppl. – 2000.-V. 164. – P. 321.
39. Nyström E, Lundberg P-A, Petersen K, Bengtsson C, Lindstedt G. Evidence for a slow tissue adaptation to circulating thyroxine in patients with chronic L-thyroxine treatment //Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1989. – Vol. 31. – P.143 – 150.
40. Algra A., Tijssen J.G.P., Roal R.T.C et al. Heart Rate Variability from 24-Hour Electrocardiography and 2-4ear Risk of Sudden Death //Circulation – 1993.– Vol.88. – P.1489 – 1494.
41. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfartane P.W et al. Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Middle-Aged British Men // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1749 –1756.
42. Lawrence C. Wood, David S. Cooper, E. Chester Ridgway Your thyroid a home reference // Ballantine Books. – New York. – 1997. – 45 p.
43. Тардиф Ж.-К. Прогностическое значение частоты сердечных сокращений при кардиоваскулярных заболеваниях // Укр. Мед. Часопис. – 2001. – Т. 59, № 3. – С. 3 – 8.
44. Malik M., Camm J. Components of Heart Rate Variability –What They Really Mean and What We Really Measure // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol.72. – P.821 – 822.
45. Потапова И.П., Иванов Г.Г., Буланова Р.Ф. Современные неинвазивные методы оценки и прогнозирования развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий: состояние проблемы и перспективы развития //Кардиология. – 1997. – Т.37, №2. – С. 70 – 75.
46. Легконогов А.В. Поздние потенциалы желудочков и вариабельность ритма сердца при некоронарогенных заболеваниях сердца и поражением миокарда // Укр. кардіологічний журнал. – 1999. – № 6. – С. 11 –18.
47. Дзизинский А.А., Смирнов Ю.Ю., Белялов Ф.И. Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования вариабельности сердечного ритма //Кардіологія. – 1999. –Т. 39, № 1. – С. 34 – 36.
48. Зубкова С.Т. Суточный мониторинг вариабельности сердечного ритма у больных гипотиреозом // Материалы I Междунар. научн. конференции. – Киев.: ИПЦ «Алкон». – 2002. – 216с.
49. Casu M., Cappi C., Patrone V. et al. Sympatho-vagal control of heart rate variability in patient treated with suppressive doses of L-thyroxine for thyroid cancer //Eur. J. Endocrinol. – 2005. –Vol.152, N6. – P. 819 – 824.
50. Averianov A.P., Bolotova N.V., Rybak O. K. Extracardiac control of heart rhythm in children with diffuse toxic goiter and euthyroid goiter // J. Endocrinology. – Suppl. – 2000. – Vоl.164. – P. 323.
51. Белоусов Ю.Б., Арабидзе Г.Г., Грацианский Н.А., Юренев А.П. β-Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии // Кардіологія. – 1998. – №2. –C. 84 – 96.
52. Зуйков Ю.А., Явелов И.С., Аверков О.В., Ваулин И.А. и др. Нестабильная стенокардия: влияние β-блокаторов атенолола и метопролола на вариабельность сердечного ритма сердца //Кардиология. – 1998. – Т.38, № 2. – С. 9 – 15.
53. Тащук В.К. Застосування β-адреноблокаторів при серцево-судинній патології за даними Європейського консенсусу 2004 року // Здоров’я України. – 2005. – № 6 (115). – С.3 – 5.
54. Biondi B., Fasio S., Carella C. et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinology & Metabolism. – 1994. – Vol. 78. – P. 1028 – 1033.
55. Gavin L.A., Livermore M.B., Cavalieri R.R. et al. Serum concentration, metabolic clearance and production rates of 3,5,3’-triiodothyroautic acid in normal and athyretic man // Clin. Endocrin. Metab. – 1980. – Vol. 51, N 3. – P. 529 – 534.
56. Nakemura Y., Chopra I.J., Solomon D.H. An assessment of the concentration of acetic acid and propionic acid derivetes of 3,5,3’-triiodothyronine in human serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – Vol. 46. – P.91– 94.
57. Hodin R.H., Lazer M.A., Wintman B.J. et al. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary – specific // Science reports. – 1989. – Vol. 244. – P. 76 – 79.
58. Wagner RL, Huber BR, Shiau AK. Hormone selectivity in thyroid hormone receptors // Mol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15, N 3. – P. 398 – 410.
59. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. L-thyroxine directly affects expression of thyroid hormone-sensitive genes: regulatory effects of RXRbeta // Mol.Cell. Endocrinol. – 1997. – Vol. 134, N 1. – P. 23 – 31.
60. Takeda T., Suzuki S., Liu R.T., DeGroot L.J. Triiodothyroacetic acid has unigue potential for therapy of resistance to thyroid hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80, N 7. – P. 2033 – 2040.
61. Messier N, Langlois MF. Triac regulation of transcription is T(3) receptor isoform and response element-specific // Mol. Cell Endocrinol. – 2000. – Vol. 165, N 1-2. – P. 57 – 66.
62. Useda S., Takamutsu J., Fukata S. et al. Differences in response of thyrotropin to 3,5,3’ – triidothyronine and to 3,5,3’ – triidothyroacetic acid in patients with resistance of thyroid hormone // Thyroid. – 1996. – Vol. 6, N 6. – P. 563 – 570.
63. Blanco A., Mallot J., Rodriguez M., Montero A. Characterization of the nuclear receptors of triiodothyronine (T3) by immunocytochemistry under electron microscopy // Biol.Struct. Morphogenesis. – 1992. – Vol. 4, N1. – P. 38 – 42.
64. Baxter JD, Dillmann WH, West BL et al. Selective modulation of thyroid hormone receptor action // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2001. – Vol. 76, N 1-5. – P. 31 – 42.
65. Juge-Aubry C.E., Morin O., Pernin A.T. et al. Long-lasting effects of Triac and thyroxine on the control of thyrotropin and hepatic deiodinase type I // Eur. J. Endocrinol. –1995. –Vol.132, N 6. – P. 751 –758.
66. Liang H., Juge-Aubry C.E., O’Connell M., Burger A.G. Organ-specific effect of 3,5,3’-triiodothyroacetic acid in rats // Eur. J. Endocrinol. – 1997. – Vol.137, N5. – P.537 – 544.
67. Engler D., Burger A.G. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man // Endocrine Reveiews. – 1984. – Vol.5, N 2. – P. 151 – 184.
68. Menegay C., Juge C., Burger A.G. Pharmacokinetics of 3,5,3’-triiodothyroacetic acid and its effects on serum TSH levels // Acta Endocrinol. – 1989. – Vol. 121. – P.651 – 658.
69. Sherman S.I., Ladenson P.W. Organ-specific effects of titratricol: a thyroid hormone analog with hepatic, not pituitary, superagonist effects // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol.75, N 3. – P. 901 – 905.
70. Jaffiol C., Baldet L., Boisvilliers F. et al. Triiodothyroacetic acid (TRIAC).A TSH suppressive drug. New data about its peripheral tolerance. // 73d Endocrin. Society Meeting: Abstract book. – Nice. – 1991. – N 1791.
71. Radetti G., Persani L., Malinaro G. et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance // Thyroid. – 1997. – Vol. 7, N 5. – P. 775 – 778.
72. Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Catteneo M.G., Fagilia G. Succesful treatment of hyperthyroidism due to noneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3’-triidothyroacetic acid (TRIAC). // J. Endocrinol. Invest. – 1983. – Vol.6. – P. 217 – 223.
73. Huber BR, Sandler B, West BL et al. Two resistance to thyroid hormone mutants with impaired hormone binding // Mol. Endocrinol. – 2003. – Vol. 17, N 4. – P. 643 – 652.
74. Fagilia G., Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Medri G. Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary //Hormone Research. – 1987. – Vol. 26, N 1. – P. 79 – 99.
75. Zass R., Steindor U., Wendel U. Hyperthyreose aufgrund inadaguater TSH-sekretion. // Monatsschrift Kinderheilkunde. – 1993. – Vol.141, N 2. – P. 100 – 102.
76. Torre P., Bertoli M., Di Giovanni S et al. Endocrine and neuropsychological assessment in a child with a novel mutation of thyroid hormone receptor: response to 12-monnth triiodothyroacetic acid (TRIAC) therapy // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28, N 7. – P.657 – 662.
77. Crino A., Borrelli P., Salvatori R. et al. Anti-iodothyronine autoantibodies in a girl with hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormones // J. Endocrinol. Investig. – 1992. Vol.15, N2. – P. 113 – 120.
78. McDermott MT., Ridgway E.C. Central hyperthyroidism (Review). // Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.. – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 187 – 203.
79. Asteria C., Rajanayagam O., Collingwoid T.N. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, N 2. – P. 405 – 410.
80. Pujiol P., Osman A., Grabar S. et al. TSH suppression combined with carbimazole for Graves’ disease: effect on remission and relapse rate // Clin. Endocrinol. – 1998. – Vol.48, N5. – P.635 – 640.
81. Sherman S.I., Ringel M.D., Smith M.J. et al. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comprasion with levothyroxine //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, N7. – P.2153 – 2158.
82. Писарук А.В. Вариабельность ритма сердца при старении: механизмы изменения //Материалы І Междунар. научн. конференции. – К.: ИПЦ „Алкон”. – 2002. – 216с.
83. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Методичні рекомендації /Укр. НДІ кардіології ім. акад. Стражеска М.Д., Київська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. – К., 1999. – 24с.
84. Pfannenstial P., Rummeny E., Baew-Christow T et al. Pharmacokinetics of bisoprolol and influence on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1986. – N. 8 (Suppl. 11). – S. 100 – 105.
85. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Vol. 1. World Health Organisation, Geneva, 1992. ICD-10.
86. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань /За ред. член.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д.Тронька // Довідник „VADEMECUM Доктор Ендокринолог”. – 2-е вид., переробл. і доповн. – К.: ТОВ „Доктор-Медіа”, 2007. – 352 с.
87. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 7 – 13.
88. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы /Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нитайко Г.Ф. и др. – М.: Медицина, 1997. – 332 с.
89. Эпштейн Е.В., Матящук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: Атлас – руководство. – К.: КВЦ, 2004. – 382 с.
90. Heart rate variability. Standarts of Measurement, Physiological interpretation and Clinical Use Task Force of the Europien Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology //Europien Heart Yournal. – 1996. – Vol. 17. – P.354 – 381.
91. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 224 с.
92. Algra A., Tijssen I.G., Roelandt J.R., Pool I., Lubsen I. QTc prolongation measured by standart 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest // Circulation. – 1991. – Vol.83, N6. – P. 1888 – 1894.
93. Kato H, Yanagawa Y. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in long QT syndrome. // Acta. Paediatr. Jpn. –1994. – Vol. 36, N 2. – P. 176 – 182.
94. Соціальна медицина та організація охорони здоров’я /Під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Т.: Укрмедкнига, 2000. – 486с.
95. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
96. Губенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций // Український медичний часопис. – 2003. – № 4 (36). – С. 139 – 143.
97. Бабич П.Н., Губенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия ХИ-квадрат // Український медичний часопис. – 2004. – № 2 (40). – С. 138 – 144.
98. Robbins R, Drucker W, Hann L, Tuttle RM. Advances in the detection of residual thyroid carcinoma // Adv. Intern. Med. – 2001. – Vol. 46. – P. 277 – 94.
99. Heldin N.E., Westermark B. Epidermal growth factor but no thyrotropin, stimulates the expressor of C-fos and C-mys messenger ribonuclic acid in porcine thyroid follicle cells on primary culture // Endocrinology. – 1988. – Vol.122, N 3. – P.1042-1046.
100. Westermark K., Karlson F.A., Westermark B. Epidermal growth factor modulates thyroid growth and fuction in culture // Endocrinology. – 1983. – Vol.112. – P. 1680 – 1686.
101. Hofbayer LC., Rafferzeder M., Janssen OE., Gartner R. Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine // Eur. J. Endocrinol. – 1995. – Vol.132, N3. – P.605 – 610.
102. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 1996. – 544 с.
103. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – СПб. – М.: «Невский диалект» – «Издательство БИНОМ», 2001. – 336 с.
104. Alvarez L., Burguano A., Zeni S. et al. Comparison of the effects of 3,5,3‘ – triiodothyroacetic acid and triiodothyronine on goiter prevention and involution and on hepatic and skeletal parameters in rats // Horm. Metab. Res. – 2004. – Vol.36, N5. – P. 291 – 297.
105. Medeiros-Neto G., Kallas W.G., Knobel M. et al. Triac (3’,5’,3’-triiodothyroacetic acid) partially inhibits the thyrotropin response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in normal and thyroidectomised hypothyroid patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980. – Vol. 50, N 2. – P.223 – 225.
106. Mackowiak P., Ginaiska E., Novaj-Strojec E., Szkudelski T. The influence of hypo- and hyperthyreosic on insulin receptors and metabolism // Arch. Physiol. Biochem. – 1990. – Vol.107, N4. – P. 273 –279.
107. Leslei P.J., Taft A.D. The replacement therapy problem in Hypothyroidism // Bailleires Clin. Endocr. Metabol. – 1988. – Vol. 2, N3. – P. 653 –669.
108. Білецька О.М. Патогенез синдрому низького 3-йодтиронину та раціональні способи корекції гіпотиреоїдної недостатності: Дис. ...докт. мед. наук: - К., 1994. – 420 с.
109. Sawin CT., Geller A., Wolf PA., Belanger AJ., Baker E., Bacharach P., Wilson PW F., Benjamin EJ., D’Agostino RB. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older persons//N. Eng. H. Med. – 1994. – Vol. 331, N10. – P. 1249 – 1252.
110. Klein I., Ojamaa K. Cardiovascular manifestations of endocrine disease //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol.75, N2. – P. 339 – 342.
111. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, N 1. – P. 501 – 509.
112. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. – М.: Медицина, 1978. – 344с.
113. Policar R., Feld GK., Dittrich HC., Smith J., Nicod P. Effects of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol.14, N4. – P.999 – 1002.
114. Ellyin F., Fuh C-Y., Singh SP., Kumar Y. Hypothyroidism with angina pectoris. A clinical dilemma. // Postgraduate medicine. – 1986. – Vol. 79, N7. – P. 93 – 98.
115. Курбанов В.А., Николаева Л.Ф., Дедов И.И. Функциональное состояние нейроэндокринной системы у мужчин, перенесших инфаркт миокарда, в период реабилитации // Тер. арх. – 1988. – № 9 – С. 57 – 61.
116. Пименов Л.Т., Быданов С.А. Суточные колебания уровня ряда гормонов в крови у больных ишемической болезнью сердца // Тер. арх. – 1986. – № 12. – С. 50 – 51.
117. Телкова И. Л., Тепляков А.Т. Динамика содержания тиреоидных гормонов при прогрессировании коронарного атеросклероза // Клин. мед. – 2004. – № 4. – С. 29 – 34.
118. Wu SJ, Green WL, Huang WS et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism // Thyroid. – 2005. – Vol. 15, N 8. – P. 943 – 58.
119. Walker JD., Crawford FA., Mukherjee R., Spinale FG. The direct effects of 3,5,3’-triiodothyronine on myocyte contractile processes. Insights into mechanisms of action. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol.110, N 8. – P. 1369 -1380.
120. Vassy R., Nicolas P., Yin Y-L., Perret G-Y. Nongenomic effects of triiodothyronine on cell surface beta-adrenoreceptors on cultured embryonic cardiac myocytes // Proc. Soc. Exper. Biol. Med. – 1997, in press.
121. Williams Lt., Lefkowitz RH., Watanabe AM., Hathway DR., Besch HR. Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. // J. Biol. Chem. – 1977. – Vol. 252, N9. – P. 2787 – 2789.
122. Davey PP., Barlow C., Hart G. Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates // Clinical Science. – 2000. – Vol. 98. – P. 603 – 610.
123. Yotsukura M, Ishikawa K. Arrhythmias in patients with metabolic disease // Nippon Rinsho. – 1996. – Vol. 54, N 8. – P. 2202 – 2206.
124. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
125. Ridgway EC., Cooper DS., Wolker H., Roadbard D., Maloof F. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1981. – Vol. 53, N 7. – P.1238 – 1242.
126. Сичов О.С., Гетьман Т.В. Раптова серцева смерть: фактори ризику та профілактика //Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування. – 2004. – № 9. – C. 36-40.
127. Сычев О.С., Епанчинцева О.А., Семененко О.И. и соавт. Прогнозирование кардиальных событий у больных со стенокардией напряжения и желудочковыми аритмиями с различными показателями интервала QT и его дисперсии // Укр. кардіологічний журнал. – 2004. – № 5. – C. 63 – 69.
128. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В., Ли Ин. Вариабельность ритма сердца и эффективность карведиола и гидрохлотиазида в лечении артериальной гипертензии //Укр. кардіологічний журнал. – 2003. – №1. – C. 115 – 119.
129. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1435 – 1441.
130. Klein I., Hong C Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 77, N3 – P.1694 – 1698.
131. Biondi B., Fasio S., Cuocolo A. et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patient receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81, N 6 – P.4224 – 4228.
132. Bartalena L., Pinchera A. Effects of thyroxine excess on peripheral organs [Review] // Acta Med. Austriaca. – 1994. – Vol. 21, N.2. – P. 60 – 65.
133. Петунина И.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике // Клин. тиреоидология. – 2003. – Т.1. –№2. – С.5 –16.
134. Woeber K. A. Cost- effective evaluation of the patient with a thyroid nodule // Surg. Clin. N. Amer. – 1995. – Vol. 75, N3. – P.357 – 363.
135. Богданова Т. І., Тронько М. Д., Соболєв Б. Г., Ліхтарьов І. А., Кайро І. А., Чепурний М. І. Аналіз зв’язку між опроміненням щитовидної залози внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і частотою розвитку солідно-фолікулярного варіанту капілярної карциноми у дітей України // Ендокринологія. – 1997. – Т. 2. – № 1. – С.10 – 16.
136. Комісаренко І.В., Рибаков С.Й., Коваленко А.Є., Лисенко О.Г., Мельник М.Д., Болгов М.Ю., Кваченюк А.М., Січинава Р.М., Гуда Б.Б., Шляхтич С.Л. Хірургічне лікування раку щитовидної залози //Ендокринологія. – 1997. – Т. 2. – № 2. – С. 64 – 73.
137. Mazzaferi E. L., Jhiang S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer //Am. J. Med. – 1994. – Vol. 97, N 4. – P.418 – 428.
138. Bohn J., Kosma V.M., Eskelinen M. et al. Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma //Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 141, N 5. – P. 460 –467.
139. Squire C.R., Fraser W.D. The value of ultra sensitive TSH measurement //J. Endocrinol. – 1997. –Vol. 155, N.2. – P. 78 – 79.
140. Messier N., Laflamme L., Hamann G., Langlois MF. In vitro effect of Triac on resistance to thyroid hormone recept potential basic for therapy // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – Vol. 174, N 1 – 2. P. 59 – 69.
141. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение. // Клин. тиреоидология. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С.3 –13.
142. Wesche M.F., Tiel-V Buul MM, Lips P. et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 998 – 1005.
143. Bruno R., Giannasio P., Bellitt P. ey al. LaPapini E., Bacci V., Panunzi C. et al. A prok of TSH inhibition by exogenous L-T4 in a patient with follicular thyroid carcinoma //J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28, N 7. – P.663 – 666.
144. Escobar-Morreale H.F., del Rey F.E., Obregon M. J., de Escobar G.M. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rats // Endocrinology. – 1996. – Vol. 137, N 6. – P. 2490 –2502.
145. Escobar–Morreale H.F., Obregon M.J., Escobar GM, del Rey F. et al. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissue, as studies in thyroidectomised rats // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96, N6. – P.2828 – 2838.
146. Dudley SC., Baumgarten CM. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3’-triiodo-L-thyronine // Circ. Res. – 1993. – Vol .73, N2. – P. 301 – 313.
147. Davis FB., Davis PJ., Nlas SD. Role of calmodulin in thyroid hormone stimulation in vitro of human erythrocyte Ca2+-ATPase actinity // J. Clin. Invest. – 1983. – Vol. 71, N4. – P.579 – 586.
148. Baskurt Ok., Levi E., Temiser A., Ozer S., Caglayan S., Dikmenoglu N., Andac SO In vitro effects of thyroxine on the mechanical properties of erythrocytes // Life Sci. – 1990 – Vol. 46, N 10. – P.1471 – 1477.
149. Dube M P., Davis F B., Danis P J., Schoel M., Blas SD. Effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on human red blood cell Ca2+- ATPase activity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – Vol. 62, N2. – P. 253 – 257.
150. Han J., Leem C., So I., Kim E., Hong S., Ho W., Syung H., Earm Y E. // Effects of thyroid hormone on the calcium current and isoprenaline-induced background current yn rabbit ventricular myocytes // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 26, N6. – P. 925 – 935.
151. Remigis P De., Vianale L., Remigis A De et al. Relationship between cardiac arrhythmias and subclinical hyperthyroidism // Abstract book 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK.– 2006. – P. 866.
152. Chilukuri LR., Merza Z., Jones TH. Hyperthyroidism presenting as ventricular fibrillation // Abstract book 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK.– 2006. – P. 936.
153. Chen J-L., Tseng Y-J., Chu W-C. Heart rate dynamics in hyperthyroidism // Abstract book 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK.– 2006. – P. 937.
154. Lomama E., Helft G., Persoz A., Vacheron A. Relation between successful late coronary angioplasty of an occluded, infarction – related artery and lower prevalence of ventricular late potentials //Coron. Artery Dis. – 1998. – Vol. 9, N2 – 3. – P. 125 – 129.
155. Szydlo K., Trusz-Gluza M., Drzewiecki J. et. al. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval sn patients after PTCA of infarctrepted coronary artery as on indicator of improved autonomic regulation //Pacing. Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, N 11. – P. 2407 – 2410.
156. Richard A., Rami S., Deschamps D. Changes in the high-amplification electrocardiogram after myocardial revascularization. Comparison between coronary artery bypass and angioplasty //Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2000. – Vol. 88, N. 11. – P. 1609 – 1614.
157. Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias //Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside /Eds. D.P. Zipes, J. Jalige. – Philadelphia: W.B. Saunders. – 1990. – P. 330 – 343.
158. Фролов А. В. Вариабельность и устойчивость – важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы // Клиническая информатика и телемедицина. – 2005. – №. 1. – С. 32 – 36.
159. Баевский А. С. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – №. 1. – С. 54 – 64.
160. Heidland VE, Straner BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plague disruption // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 13. – P. 1477 – 1482.
161. Wemean J-L. Cardiovascular effects of TSH Suppression //Congress highlights: Merck European Thyroid Symposium, Berlin. –2004. – P. 13 –14.
162. Geffner DL., Hershman JM. β-adrenergic blocade for the treatment of hyperthyroidism //Am. H. Med. – 1992. – Vol. 93, N1. – P. 61 – 68.
163. Sgarbi JA., Villaca FG., Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. –Vol. 88, N. 4. – P. 1672 – 1677.
164. Bystrova TV., Troshina EA., Abdulchabirova FM., Pachencova LA Thyroid function in patients with atrial fibrillation // Abstract book 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK.– 2006. – P. 779.
165. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А. Варианты заместительной терапии первичного гипотиреоза: монотерапия L-тироксином и комбинированная терапия L-тироксином и трийодтиронином //Международный эндокринологический журнал. – 2005. – №. 1 – С. 49 – 54.
166. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике / Под ред. Б.В. Вейнтрауба. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>