

М. В. Дзеранова¹, Е. В. Неудакхин²

ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», филиал № 2, консультативно-диагностический центр. Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 22

² ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

M. V. Dzeranova¹, E. V. Neudakhin²

POSSIBILITIES OF CHRONOPHARMACOLOGICAL CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN CHILDREN WITH THYROID DISEASES

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Branch No. 2, Consultative and Diagnostic Center. 22, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

² V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children. 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

Резюме

В обзоре представлена информация о перспективах применения хронофармакологической коррекции атерогенных нарушений у детей с заболеваниями щитовидной железы. Известно, что в основе сохранения гомеостаза в живых организмах лежат циклические процессы, обеспечивающие их жизнедеятельность. Ритмы секреции гормонов, в том числе и тиреоидных, оказывают регуляторное воздействие на определенные функции организма. Предиктивным признаком наиболее ранних субклинических проявлений дисфункции щитовидной железы являются нарушения циркадного ритма секреции ее гормонов. В связи с этим новая модель здравоохранения, представляющая собой профилактическую (персонализированную) медицину, должна учитывать биологические ритмы отдельных органов, в том числе и щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, гормональная регуляция, биоритмы, липидный обмен, левотироксин.

Abstract

The review provides information on the prospects for the use of chronopharmacological correction of atherogenic disorders in children with thyroid diseases. It is known that the preservation of homeostasis in living organisms is based on cyclic processes that ensure their vital activity. The rhythms of hormone secretion, including thyroid hormones, have a regulatory effect on certain body functions. A predictive sign of the earliest subclinical manifestations of thyroid dysfunction are disorders of the circadian rhythm of its hormone secretion. In this regard, the new model of healthcare, which is preventive (personalized) medicine, should take into account the biological rhythms of individual organs, including the thyroid gland.

Keywords: thyroid gland, hormonal regulation, biorhythms, lipid metabolism, levothyroxine.

Для цитирования: Дзеранова М. В., Неудахин Е. В. Возможности хронофармакологической коррекции нарушений липидного обмена у детей с заболеваниями щитовидной железы // *Quantum Satis*. 2022; 1–2 (5): 40–46.

For citation: Dzeranova M. V., Neudakhin E. V. Possibilities of chronopharmacological correction of lipid metabolism disorders in children with thyroid diseases // *Quantum Satis*. 2022; 1–2 (5): 40–46.

Щитовидная железа (ЩЖ) — самый большой эндокринный орган человека, в котором синтезируются тиреоидные гормоны: тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Исходным субстратом для их синтеза является белок тиреоглобулин. Регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов осуществляется тиреотропным гормоном (ТТГ), который вырабатывается в гипофизе. T_3 (метаболически активная форма гормона ЩЖ) контролирует свою собственную продукцию по механизму обратной связи как на гипофизарном, так и на гипоталамическом уровне (рис. 1). Основной эффект T_3 реализуется в ядре клетки путем транскрипции ДНК, что приводит к изменению синтеза белка, влияющего на гормональный эффект. Уровень ТТГ — наиболее чувствительный маркер функции ЩЖ. Повышение уровня ТТГ — предиктор развития гипотиреоза.

Тиреоидные гормоны — биологически активные вещества широкого спектра действия. Они оказывают влияние на процессы эмбриогенеза и роста плода, дифференцировку и созревание тканей, формирование органов и систем организма, принимают активное участие в регуляции обмена веществ. Особенно подчеркивается их роль в регуляции липидного обмена, изменения которого непосредственно связаны с энергетическим обеспечением организма. Энергетический обмен базируется в основном на переменном использовании двух источников энергии — углеводов и липидов. Источни-

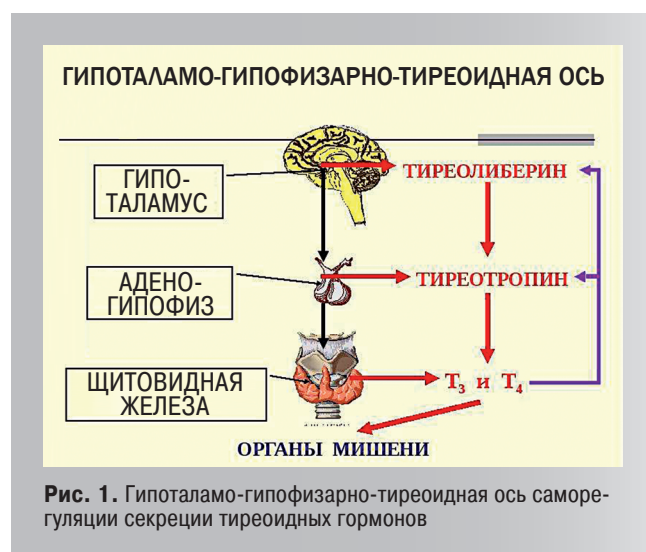
ние одного из них — источник пополнения другого, что указывает на их реципрокные взаимоотношения [1].

Общий энергетический гомеостаз организма представляет собой колебательную систему. Накоплению липидов способствует увеличение потребления углеводов, а уменьшению жировых запасов — белковая диета. Углеводы используются преимущественно в светлые часы суток, а липиды — в темные. Акрофаза максимального содержания глюкозы в крови отмечается в 5–6 часов, а общих липидов, холестерина, фосфолипидов — в 18–20 часов [2, 3].

Циркадианный ритм функционирования ЩЖ

Функция ЩЖ, как и всего организма (рис. 2), подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, которые играют значительную роль в процессах синхронизации и адаптации организма. Даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции, являясь причиной различных патологических состояний и предшествуя им.

ЩЖ наряду с другими органами эндокринной системы функционирует в определенном биологическом ритме. Существуют данные о ритмической деятельности ЩЖ, что имеет определенное значение для прогнозирования течения различных заболеваний и их осложнений, в том числе сердечно-сосудистых. Для секреции



ТТГ и кортизола характерен сходный суточный ритм: высокие значения утром и низкие — вечером. В отношении суточной секреции ТТГ существуют данные, согласно которым максимальная концентрация этого гормона приходится на ночные и ранние утренние часы (между 2:00 и 8:00; пиковый уровень — в 2–4 часа ночи), минимальная — между 16 и 20 часами вечера. Однако отмечаются индивидуальные особенности колебания ритмов уровня ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды, таких как прием пищи, режим сна и бодрствования и т. д. В некоторых исследованиях зафиксировано, что нарушение ночного сна изменяет суточные ритмы секреции ТТГ, T_3 и T_4 . Причем эти изменения зависят от продолжительности сна [4]. Концентрация тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) максимальна в утренние часы и минимальна в ночные.

В одном из исследований суточный мониторинг уровней тиреоидных гормонов в сыворотке крови у здоровых добровольцев показал, что колебания значений T_3 , связанные с колебаниями ТТГ, имеют значительно менее выраженную амплитуду. Пиковая концентрация T_3 отстает от пиковой концентрации ТТГ на 90 мин. Четкой взаимосвязи между колебаниями T_4 и ТТГ не обнаружено (рис. 3) [5, 6].

На среднесуточный уровень ТТГ в крови заметное влияние оказывают глюкокортикоиды, тиреоидные и половые гормоны. Динамика выделения T_4 с мочой подтверждает отмеченную выше закономерность (повышение утром и заметное снижение ночью). Циркадианный ритм секреции T_3 не установлен. Выделение T_3 с мочой в течение суток не меняется. Поскольку данные

литературы о суточной ритмичности секреции тиреоидных гормонов чрезвычайно противоречивы, а иногда и прямо противоположны, в некоторых исследованиях предложено изучать динамику суточных ритмов свободных T_3 и T_4 (T_3/T_4) или их молярные соотношения. Обнаружен отчетливый циркадианный ритм соотношения T_3/T_4 с акрофазой в ночные часы, который поддерживался на фоне подавления секреции ТТГ введением T_4 , но исчезал после 6-дневного голодания [6, 7].

Известно, что сон играет важную модулирующую роль в секреции ТТГ. Целью сотрудников отделения клинической эндокринологии, неврологии и биометрии Высшей медицинской школы Ганновера (Западная Германия) было определение физиологической изменчивости суточной секреции (СС) ТТГ у здоровых добровольцев путем оценки СС у мужчин и женщин, межиндивидуальных и внутрииндивидуальных вариаций СС ТТГ и влияния сна на характер секреции ТТГ [8].

21 здоровый мужчина в возрасте от 18 до 32 лет и 5 здоровых женщин в возрасте от 22 до 27 лет добровольно приняли участие в исследованиях. Циркадные и пульсирующие паттерны секреции ТТГ исследовались путем взятия проб крови каждые 10 минут в течение 24 часов через внутривенный катетер, начиная с 18:00. Катетер был установлен в 17:00. Во время исследования испытуемые отдыхали в постели. Периоды между светом и темнотой были стандартизированы. Сон разрешался между 23:00 и 7:00 средней продолжительностью 6 часов 40 минут $\pm$ 0 часов 40 минут. Приемы пищи были в 7:30, 12:00 и 17:30. Общий объем взятой пробы крови составил приблизительно 300 мл за 24 часа. В конце каждого эксперимента делали болюсную инъекцию 200 нг TRH (Антепан, «Хеннинг», Берлин, Западная Германия) и брали кровь с интервалом в 10 минут в течение 30 минут. Образцы крови немедленно центрифугировали, а образцы сыворотки хранили при -20°C .

Уровни ТТГ в сыворотке крови у мужчин и женщин в среднем составили $1,6 \pm 0,6$ МЕ ТТГ/л. Средний циркадный ритм всех испытуемых имел несинусоидальную форму с резким увеличением в ранние вечерние часы. Максимум ($3,1 \pm 1,3$ МЕ ТТГ/л) был достигнут в 2 часа 18 минут (среднее изменение $\pm$ 2 минуты 34 секунды), снижение — до полудня, довольно устойчивая фаза со средним уровнем секреции ($0,7 \pm 0,3$ МЕ ТТГ/л) установлена в 16 часов 20 минут (средняя величина $\pm$ 2 часа 40 минут). Циркулирующие уровни гормонов ЩЖ и средние уровни ТТГ в сыворотке крови не коррелировали между собой. Не было никаких зависящих от пола различий в циркадном характере секреции ТТГ и увеличении его концентрации в сыворотке крови после стимуляции (рис. 4) [8].

Многочисленные исследования пульсирующего высвобождения гормонов гипофиза демонстрируют важность пульсации для физиологической регуляции

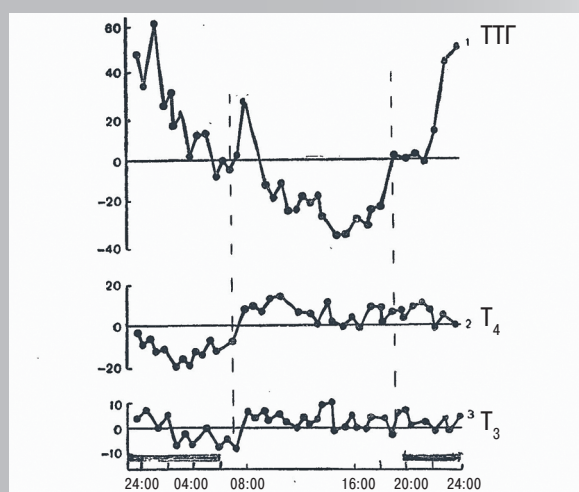


Рис. 3. Суточный ритм концентраций в крови ТТГ (1), T_4 (2) и T_3 (3). По оси ординат — процентное отношение к среднесуточной концентрации гормонов

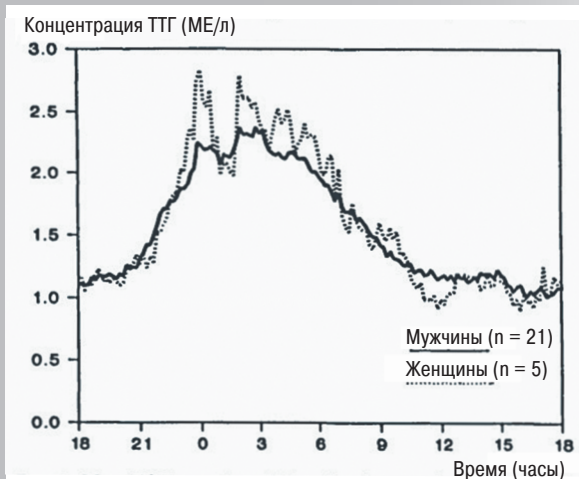


Рис. 4. Средняя секреция ТТГ у 5 женщин-добровольцев, обследованных во время менструации, и у 21 мужчины [8]

функции гипофиза. Циркадная и пульсирующая секреция ТТГ может быть изменена с помощью фармакологических манипуляций. Для оценки потенциального влияния секреции ТТГ в патофизиологических условиях необходимо тщательное описание динамики нормальной секреции.

Поскольку существует определенный ритм секреции ТТГ, можно предположить, что она закодирована генетически (как биохимические часы в различных структурах центральной нервной системы) и ассоциирована с трудно контролируруемыми факторами окружающей среды.

Картина секреции делится на три составные части:

- 1) повышение уровня ТТГ в сыворотке крови поздно вечером, достигающее ночного максимума;
- 2) снижение концентрации ТТГ в сыворотке крови до полудня;
- 3) фаза низкого уровня ТТГ в сыворотке крови.

Исследования на животных демонстрируют центральный механизм контроля циркадной секреции ТТГ, поскольку гипоталамическая деафферентация отменяет никтермальную вариацию. Это подтверждается исследованиями на людях после операции по поводу опухоли гипоталамуса, когда обнаруживаются низкие уровни ТТГ и отсутствуют циркадные изменения. Данные о том, что 24-часовая секреция ТТГ модулируется сном, еще больше подтверждают гипотезу гипоталамической регуляции циркадной секреции ТТГ [9].

Почти в каждой клетке организма часовые факторы опосредуют специфические для тканей метаболические функции. Нарушение ритмов обычно оказывает негативное воздействие на организм. Человек может испытывать усталость, дезориентацию и бессонницу [10].

В современном обществе наблюдается нерегулярный режим сна: учеба до позднего вечера, работа в ночную смену, длительные рабочие часы или хроническая смена часовых поясов у путешественников. Достаточный сон каждую ночь в течение примерно 7–8 часов необходим для поддержания циркадного ритма и здоровья [11]. Иммунный ответ нарушается из-за потери сна, что приводит к пагубным последствиям для здоровья.

Лишение сна нарушает циркадный ритм и может привести к существенным изменениям в оси ЩЖ [12]. Циркадные ритмы играют важную роль в определении характера сна человека. Циркадные часы состоят из двух частей — главных и периферийных [13]. Главные часы организма локализованы в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса, а периферические — в периферических тканях, таких как печень, скелетные мышцы и так далее, а также в областях мозга, отличных от SCN. SCN получает информацию об освещении через глаза. При слабом освещении ночью SCN посылает информацию в мозг, чтобы вырабатывать больше мелатонина, вызывающего сонливость. Использование смартфона в ночное время негативно сказывается на сне [14]. Считается, что снижение секреции мелатонина связано с воздействием синего света смартфона. Разрушение основных часов приводит к полному отсутствию регулярного ритма «сон — бодрствование», влияющего на иммунитет. Недавние исследования показали, что нерегулярный режим сна вызывает стресс, который усиливает начало аутоиммунного гипотиреоза [15]. Недостаток сна способствует развитию воспаления, которое может усугубить гипотиреоз Хашимото.

Активность гормонов ЩЖ резко возрастает, когда человек находится в состоянии недосыпания. При этом уровень ТТГ заметно повышается [16].

Необходимо отметить, что секреция гормонов осуществляется не постоянно, а в виде периодических выбросов, подчиненных определенной ритмической структуре [17]. Одним из самых ранних признаков субклинической дисфункции ЩЖ могут быть нарушения циркадного ритма секреции ее гормонов, которые практически никак не фиксируются и не изучаются, поскольку в традиционной клинической практике проводится лишь однократное определение уровня гормонов в крови. Вместе с тем нельзя исключить того, что даже небольшие изменения СС секреции гормонов ЩЖ способны оказывать существенное влияние на функционирование организма, энергетический гомеостаз и развитие различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Тем не менее, согласно современным представлениям, при проведении заместительной терапии гипотиреоза необходимо ориентироваться на показатели ТТГ, которые являются маркерами эффективности проводимого лечения. При гипотиреозе отмечается повышение среднесуточного уровня ТТГ

в крови и амплитуды его суточных колебаний, а также смещение акрофазы активности на более позднее время.

Особенности нарушений липидного обмена при заболеваниях ЩЖ

Гормоны ЩЖ влияют на все этапы липидного обмена. Они повышают активность печеночной липазы, стимулируют окисление триглицеридов жировой ткани, образование жирных кислот, захват и синтез липидов в печени, продукцию эндогенного холестерина, усиливают выведение холестерина из печени в составе желчных кислот. Кроме того, они способствуют повышению содержания глюкозы в крови за счет усиления глюконеогенеза и торможения синтеза гликогена в печени [18].

Эффекты тиреоидных гормонов ассоциированы со стимуляцией генов, ответственных за синтез и липолиз липидов и липопротеинов. При дефиците гормонов уменьшается содержание апо-В и апо-Е белков, рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени, нарушается экскреция холестерина (ХС), в крови повышается уровень ЛПНП, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижается, нарушается обратный транспорт ХС в печень. Известно, что высокий уровень ХС ЛПНП при сниженном содержании ХС ЛПВП сопровождается повышением активности атерогенеза [19]. Практически у всех лиц с гипотиреозом диагностируются те или иные нарушения жирового обмена. Около 95% всех пациентов с явным гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию. При гипотиреозе она является следствием повышения реабсорбции ХС в кишечнике и снижения липогенной активности печени, а также замедления катаболизма ЛПНП и повышения их содержания в крови. Триглицеридемия встречается при манифестном гипотиреозе примерно в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40–70% случаев. Дислипидемия, сопутствующая гипотиреозу, сопровождается увеличением атерогенных ЛП и снижением содержания антиатерогенных ЛП [20].

Признаки атерогенной дислипидемии нуждаются в корригирующей терапии. При обнаружении гипотиреоза чаще всего назначается левотироксин, который, по мнению авторов, нормализует липидный обмен. После заместительной терапии левотироксином отмечается уменьшение показателей общего ХС, ЛПНП, ТГ, апо-В, атерогенного индекса плазмы [11, 12, 14]. Интересные данные получены Т. Gojkovic et al. [22], которые использовали указанный препарат у 27 взрослых пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию и лечение радиоактивным йодом при дифференцированной карциноме щитовидной железы. На фоне терапии препаратом отмечалась нормализация показателей липидного обмена. Через 4 недели после его отмены уровни общего ХС, триглицеридов, ЛПНП, апо-А и апо-В значитель-

но увеличились, а затем снова нормализовались через 3 месяца после возобновления лечения.

Субклинический гипотиреоз у детей (распространенность 2–9%), как правило, считается доброкачественным состоянием со значительной вероятностью ремиссии. Однако обнаружение незначительных проатерогенных нарушений у таких детей подчеркивает отсутствие консенсуса в отношении критериев лечения [23]. В настоящее время некоторые эксперты рекомендуют лечение L-тироксином, которое обычно проводилось только у детей с зобом, симптомами гипотиреоза или уровнями ТТГ > 10 мЕд/л, также и для терапии умеренного субклинического гипотиреоза при ТТГ > 8 мЕд/л (в двух повторных измерениях), постепенно повышающемся уровне ТТГ, гиперлипидемии [24].

Согласно общепринятым рекомендациям, всю суточную дозу левотироксина рекомендуется принимать внутрь за 30–40 минут до завтрака, чтобы предотвратить нарушение его всасывания и усвоения. До настоящего времени нет ясных представлений о преимущественной эффективности препарата в зависимости от времени его приема. Для уточнения хронобиологического времени наибольшей эффективности применения левотироксина у пациентов с первичным гипотиреозом в больнице Маастада Роттердама (Нидерланды) было проведено двойное слепое перекрестное исследование. Установлено, что назначение препарата перед сном оказывает более выраженное лечебное действие. При этом уровень ТТГ достоверно снижался по сравнению с его цифрами при приеме левотироксина в утренние часы [25].

Основываясь на результатах данного исследования, врачи должны информировать пациентов с гипотиреозом о том, что прием левотироксина перед сном является хорошей альтернативой приему данного препарата утром при условии, что он принимается натощак. Пациентам, которые не достигают нормального уровня тиреотропина или T_4 при утреннем приеме левотироксина, рекомендуется перейти на его прием перед сном. Следует отметить, что прием препарата перед сном в приведенном исследовании значительно повысил уровень гормонов ЩЖ. Это может быть объяснено лучшей биодоступностью всасывания левотироксина из желудочно-кишечного тракта ночью.

Однако не все пациенты могут быть кандидатами на вечерний прием левотироксина. Те, кто придерживается постоянного режима сна и не принимает других лекарств перед сном, могут подумать о такой возможности. Важно учитывать, что между последним приемом пищи и приемом препарата должно пройти не менее трех часов [25].

Заключение

В настоящее время в литературных источниках имеются многочисленные данные о биологических рит-

мах функционирования ЩЖ. Продолжается активное их изучение у различных групп здоровых людей. Необходимо помнить о том, что ранними проявлениями доклинической фазы любого заболевания могут быть нарушения циркадианной активности эндокринной системы. В настоящее время исследований биоритмической активности ЩЖ у лиц с нарушением ее функций

и ассоциированными с ними расстройствами липидного обмена проводится недостаточно. Данные исследования, по нашему мнению, являются безусловно перспективными, т. к. наличие инверсии колебаний ТТГ — это начальный признак субклинической дисфункции ЩЖ, который может инициировать проведение ранних профилактических мероприятий.

Литература

1. Кондрашова М. Н., Маевский Е. И. Переменное использование углеводов и липидов как форма регуляции физиологических состояний. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М.: «Наука», 1978. С. 5–14.
2. Латенков В. П. Суточная динамика содержания углеводов, липидов и белков в крови человека // Лабораторное дело. 1985; 11: 665–667.
3. Царева Ю. О., Соколов И. М., Аристархин М. А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции // Современные проблемы науки и образования. 2015; 1–1: 1370–1380. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18254>.
4. Kessler L., Nedeltcheva A, Imperial J. et. al. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction // Sleep. 2010; 33 (8): 1115–1118. DOI: 10.1093/sleep/33.8.1115.
5. Russell W., Harrison R. F. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (6): 2300–2306. DOI: 10.1210/jc.2007-2674.
6. Дедов В. И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.
7. Kamiński G. W., Makowski K., Michalkiewicz D. et. al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia // Thyroid. 2012; 234 (1): 125–130. DOI: 10.1089/thy.2010.0333.
8. Brabant G., Prank K., Ranft U., et al. Von Zur Muhlen Physiological Regulation of Circadian and Pulsatile Thyrotropin Secretion in Normal Man and Woman // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70 (2): 403–409. DOI: 10.1210/jcem-70-2-403.
9. Brabant G., Brabant A., Ranft U., et al. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 65: 83–88. DOI: 10.1210/jcem-65-1-83.
10. Carthy J. J., Andrews J. L., McDearmon E. L., Campbell K. S., Barber B. K., Miller B. H., Walker J. R., Hogenesch J. B., Takahashi J. S., Esser K. A. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle // Physiol. Genom. 2007; 31: 86–95. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00066.2007.
11. Zelinski E. L. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2014; 40: 80–101. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.007.
12. Gary K. A., Winokur A., Douglas S. D., Kapoor S., Zaugg L., Dinges D. F. Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity // Aviat. Space Environ. Med. 1996; 67: 513–519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8827131/>.
13. Aoyama S., Shibata S. The Role of Circadian Rhythms in Muscular and Osseous Physiology and Their Regulation by Nutrition and Exercise // Front. Neurosci. 2017; 11: 63. DOI: 10.3389/fnins.2017.00063.
14. Yoshimura M., Kitazawa M., Maeda Y., Mimura M., Tsubota K., Kishimoto T. Smartphone viewing distance and sleep: an experimental study utilizing motion capture technology // Nat. Sci. Sleep. 2017; 9: 59. DOI: 10.2147/nss.s123319.
15. Magrini A., Pietroiusti A., Coppeta L. et al. Shift work and autoimmune thyroid disorders // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2006; 19: 31–36. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291404>).
16. Pereira J. C. Jr., Andersen M. L. The role of thyroid hormone in sleep deprivation // Med. Hypotheses. 2014; 82 (3): 350–355. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.01.003.
17. Хильдебрандт Г., Мозер, Леховер М. Хронобиология и хрономедицина / Пер. с нем. М.: Арнебия, 2006; 144 с.
18. Магомедова И. М., Камалов К. Г., Атаев М. Г., Арсланбекова А. Ч. Гипотиреоз и его роль в развитии нарушений углеводного и жирового обмена (обзор литературы) // Экологическая медицина. 2019; 1: 9–15.
19. Курмачёва Н. А., Свиначев М. Ю., Щеплягина Л. А., Андреева Л. П., Черненко Ю. В. Результаты скрининга на врождённый гипотиреоз в Саратовской области за 1996–2018 годы // Лечение и профилактика. 2019; 9 (3): 29–32.
20. Сыч Ю. П., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Сыркин А. Л., Ройтман А. П. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе // Проблемы эндокринологии. 2004; 50 (3): 48–52.
21. Galvani S., Sanson M., Blaho V. A., Swendeman S. L., Obinata H., Conger H. et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate

- acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation // *Sci. Signal.* 2015; 8: 79–85. DOI: 10.1126/scisignal.aaa2581.
22. *Gojkovic T., Vladimirov S., Spasojevic-Kalimanovska V., Zeljkovic A., Vekic J., Kalimanovska-Ostic D.* et al. Can non-cholesterol sterols and lipoprotein subclasses distribution predict different patterns of cholesterol metabolism and statin therapy response? // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55: 447–457. DOI: 10.1515/cclm-2016-0505.
 23. *Semova I., Levenson A. E., Krawczyk J., Bullock K., Williams K. A., Wadwa R. P.* et al. Type 1 diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population // *J. Clin. Lipidol.* 2019; 13: 940–946. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.09.008.
 24. *Aversa T., Corica D., Zirilli G., Pajno G. B., Salzano G., De Luca F.* et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders // *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 476. DOI: 10.3389/fendo.2019.00476.
 25. *Nienke Bolk, Theo J. Visser, Judy Nijman, Ineke J. Jongste, Jan G. P. Tijssen, Arie Berghout.* Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake (REPRINTED) // *Arch. Intern. Med.* 2010; 22 (170): 1996–2003. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.436.

Авторы

<i>ДЗЕРАНОВА Мария Витальевна</i>	Детский эндокринолог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», филиал № 2, консультативно-диагностический центр. ORCID: 0000-0001-9708-8798. E-mail: dzeranova@mail.ru
<i>НЕУДАХИН Евгений Васильевич</i>	Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ, почетный работник Российской детской клинической больницы, почетный профессор Тверской медицинской академии. ORCID: 0000-0002-9124-1306. E-mail: pediatr_ev@mail.ru