

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЭФФЕКТАХ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗА

Чаулин А.М.^{1,2}, Григорьева Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара

Щитовидная железа является важнейшим эндокринным органом, регулирующим оптимальное функционирование практически всех органов и тканей путем выработки тиреоидных гормонов (ТГ), основными из которых являются трийодтиронин и тироксин. Наиболее выраженное влияние данные гормоны оказывают на органы сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем, опорно-двигательного аппарата и кожи с ее производными. Нарушения продукции ТГ могут приводить к гипотиреозу (дефициту ТГ) или гипертиреозу (избытку ТГ) и проявляться многочисленными клиническими нарушениями. В настоящей статье систематизированы основные сердечно-сосудистые эффекты гипо- и гипертиреоза. Рассматриваются возможные механизмы формирования данных нарушений и их значение для клинической практики. При написании обзора использованы данные современных российских и зарубежных исследований, опубликованных в течение последних 10 лет. По результатам проведенного обзора отмечено значительное влияние эффектов гипо- и гипертиреоза на сократительную активность миокарда, сосудистое сопротивление, артериальное давление и метаболизм липидов. Отмечено, что гипотиреоз нередко ассоциируется с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией, перикардитом, выпотом в полости перикарда, в то время как для гипертиреоза характерна ассоциация с фибрилляцией предсердий, легочной гипертензией, регургитацией трехстворчатого клапана.

Ключевые слова. тиреоидные гормоны, гипотиреоз, гипертиреоз, сердечно-сосудистая система, сердечно-сосудистые заболевания.

MODERN IDEAS ABOUT THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF HYPO- AND HYPERTHYROIDISM

Chaulin A.M.^{1,2}, Grigorieva Yu.V.¹

¹FGBOU HE «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ "Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary", Samara

The thyroid gland is the most important endocrine organ that regulates the optimal functioning of almost all organs and tissues by producing thyroid hormones (TH), the main of which are triiodothyronine and thyroxine. These hormones have the most pronounced effect on the organs of the cardiovascular and neuroendocrine system, the musculoskeletal system and the skin with its derivatives. Violations of TH production can lead to hypothyroidism (TH deficiency) or hyperthyroidism (excess TH) and manifest numerous clinical disorders. This article systematizes the main cardiovascular effects of hypo- and hyperthyroidism. Possible mechanisms of formation of these disorders and their significance for clinical practice are considered. When writing the review, we used data from modern Russian and foreign studies published over the past 10 years. According to the results of the review, a significant effect of the effects of hypo- and hyperthyroidism on the contractile activity of the myocardium, vascular resistance, blood pressure and lipid metabolism was noted. It is noted that hypothyroidism is often associated with atherosclerosis, coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, pericarditis, effusion in the pericardial cavity, while hyperthyroidism is characterized by association with atrial fibrillation, pulmonary hypertension, tricuspid valve regurgitation.

Keywords: thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiovascular system, cardiovascular diseases.

Гипо- и гипертиреоз являются одними из самых распространенных эндокринных патологий с широким спектром морфологических и клинических нарушений, обусловленных дефицитом и избытком тиреоидных гормонов (ТГ) (трийодтиронина и тироксина)

соответственно и компенсаторными изменениями уровня тиреотропного гормона гипофиза [1-3].

Тиреоидные гормоны (ТГ) играют фундаментальную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространенных заболеваний во всем мире, вызывая значительную смертность, заболеваемость и госпитализацию [4], понимание роли ТГ в сердечно-сосудистой системе является обязательным и клинически значимым [5]. Основная цель исследования - рассмотреть ключевые патофизиологические эффекты нарушенной функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоза) на сердечно-сосудистую систему и обсудить их клиническое значение при ССЗ, включая роль дисфункции щитовидной железы при сердечной недостаточности, кардиомиопатии, перикардите, фибрилляции предсердий, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда. Для достижения поставленной цели проведен обзор преимущественно зарубежной литературы, опубликованной за последние 10 лет, по базе данных PubMed/Medline. В процессе написания обзорной статьи было проанализировано 134 источника литературы.

Гормоны щитовидной железы

Почти все органы организма человека имеют рецепторы к гормонам щитовидной железы, в связи с чем подвергаются определенному регуляторному воздействию со стороны щитовидной железы [6]. ТГ вырабатываются фолликулярными клетками щитовидной железы, активность которых в основном регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ). ТТГ секретируется гипофизом и регулируется тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ), секретлируемым гипоталамусом [6]. Между тремя данными гормонами существует тесная регуляторная связь (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система), позволяющая поддерживать на оптимальном уровне их концентрацию и функции. Так, например, при снижении концентрации ТГ по механизмам отрицательной обратной связи активируются гипофиз и гипоталамус, а при повышении уровня ТГ активность данных органов, напротив, будет ингибироваться. Примерно 90% секретлируемых ТГ составляет тироксин (Т4), а оставшиеся 10% – трийодтиронин (Т3) [7]. При этом Т3 в 20 раз активнее, чем Т4, что делает Т3 биологически активным гормоном щитовидной железы [7]. Большая часть Т3 образуется периферически в результате преобразования Т4 ферментами дейодиназами. Эти ферменты также отвечают за превращение ТГ в неактивные изомеры, такие как обратный (реверсивный) Т3 (рТ3) и 3,3-дийодтиронин (Т2), которые рассматриваются в качестве конечных продуктов метаболизма тиреоидных гормонов. Существуют три типа дейодиназ с различными функциями: 1-й тип (D1) - локализуется в плазматической мембране и экспрессируется в печени, щитовидной железе и почках; этот фермент в основном отвечает за периферическое

превращение Т4 в Т3; 2-й тип (Д2) - считается более эффективным, чем Д1, его основная роль заключается в регулировании внутриклеточной концентрации Т3 путем превращения Т4 в Т3, особенно в головном мозге, гипофизе и скелетных мышцах; 3-й тип (Д3) - необратимо инактивирует тиреоидные гормоны и генерирует продукты их метаболизма - Т2 или рТ3, таким способом снижая уровень этих гормонов. Тем самым Д3 считается важным регулятором активности действия щитовидной железы [8]. Кроме того, ТГ проявляют наибольшую активность, когда не связаны с транспортными белками плазмы крови. А при связывании с транспортными белковыми молекулами ТГ значительно утрачивают свою функциональную активность. Следовательно, вариации уровней белка, связывающего ТГ (тироксинсвязывающего глобулина), могут изменять периферическую активность ТГ [9]. Чтобы выполнять свои функции, ТГ должны связываться с рецепторами гормонов щитовидной железы (тиреоидными рецепторами (ТР)), расположенными практически на всех периферических органах организма человека. Эти рецепторы представляют собой внутриклеточные ДНК-связывающие белки, которые связываются в виде комплексов «гормон - рецептор» с элементами реагирования гормон щитовидной железы (TRE) в регуляторных областях генов-мишеней [10]. Следовательно, ТГ модулируют важные функции роста, развития и метаболизма различных тканей. Существуют разные подтипы рецепторов гормонов щитовидной железы – ТР α 1, ТР α 2, ТР β 1 и ТР β 2, которые выполняют разные функции. ТР α 1 – это подтип тиреоидных рецепторов, наиболее экспрессируемый в миокарде, регулирующий важные гены, связанные с ростом клеток, сократительной функцией и электрической активностью сердечной мышцы [10, 11]. По результатам экспериментального исследования показано, что ингибирование ТР α 1 заметно подавляет постишемическую сердечную функцию у мышей [12]. ТР β 1 также экспрессируются в миокарде, но плотность данных рецепторов значительно меньше [11]. Хотя ТР α 2 не связывается с Т3, он способен реагировать с TRE, тем самым оказывая существенное отрицательное воздействие на экспрессию генов [11].

ТГ оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему как через геномные, так и через негеномные механизмы. Основные эффекты ТГ на миокард опосредуются Т3, который стимулирует почти все известные транспортеры и ионные каналы, участвующие в потоках кальция в миокарде, повышая регуляцию кальций-активируемой АТФазы 2 (SERCA2) и Na⁺/K⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума и подавляя фосфоламбан [13]. Эти изменения увеличивают поглощение и высвобождение кальция саркоплазматическим ретикулумом, стимулируя как диастолическое расслабление миокарда, так и систолическое сокращение миокарда [13].

Сердечно-сосудистые эффекты гипертиреоза

Биохимически гипертиреоз характеризуется низким уровнем ТТГ и повышенным уровнем свободного Т4, свободного Т3 или того и другого. Распространенность явного гипертиреоза среди населения в целом составляет 0,5% [14]. При оптимальном функционировании щитовидной железы эффекты ТГ являются полезными для сердечно-сосудистой системы, однако при избыточном функционировании железы (гипертиреозе) они оказывают пагубное воздействие по отношению к органам и тканям сердечно-сосудистой системы. ТГ увеличивают частоту сердечных сокращений, объем крови, сократимость миокарда и фракцию выброса. Наиболее частым сердечно-сосудистым симптомом у пациентов с гипертиреозом является сердцебиение, при этом у 20% наблюдается фибрилляция предсердий [15]. Роттердамское исследование с участием 1149 обследованных женщин показало, что пожилые женщины с повышенной функцией щитовидной железы (низким диапазоном уровней ТТГ) имеют повышенный риск развития фибрилляции предсердий [16]. Систолическая функция миокарда постоянно увеличивается даже в состоянии покоя наряду со скоростью расслабления и наполнения желудочков [17]. В то же время пульсовое давление увеличивается из-за повышения систолического артериального давления и снижения диастолического артериального давления, что обусловлено расширением сосудов [18]. У пациентов с гипертиреозом сердечный выброс заметно повышен.

Явный гипертиреоз обуславливает повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 16% [19]. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом может быть вызвана гипертиреозом даже у пациентов без сердечных заболеваний [19]. Гипертиреоз также связан с легочной гипертензией, а также, хоть и несколько реже, - с регургитацией атриовентрикулярных клапанов, преимущественно трехстворчатого клапана [20]. Было установлено, что сердечная недостаточность является основной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как при явном гипертиреозе, так и при субклиническом гипертиреозе [21].

Субклинический гипертиреоз определяется нормальным уровнем свободного Т4 и свободного Т3, но пониженным уровнем ТТГ. Распространенность экзогенного субклинического гипертиреоза у пациентов, которым назначают левотироксин, составляет 15-20% [22]. Субклинический гипертиреоз был связан с повышенной смертностью от всех причин, смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС), а также смертностью и фибрилляцией предсердий [23, 24]. Было отмечено, что смертность от ИБС и фибрилляция предсердий коррелируют с уровнями ТТГ; смертность от данных сердечно-сосудистых патологий выше при уровнях ТТГ ниже 0,10 мМЕ/л по сравнению с уровнями ТТГ от 0,10 до 0,44 мМЕ/л [25].

Сердечно-сосудистые эффекты гипотиреоза

Гипотиреоз определяется высоким уровнем ТТГ при низком уровне ТГ. Распространенность явного гипотиреоза у взрослых составляет в среднем 0,2-2,0% [14]. Нарушение функции сердца, наблюдаемое при гипотиреозе, объясняется не только снижением инотропизма (силы сердечных сокращений), но и повышением периферического сосудистого сопротивления. Состояние гипотиреоза приводит к снижению частоты сердечных сокращений и нарушению расслабления миокарда с удлинением систолических и ранних диастолических интервалов времени, что способствует развитию сердечной недостаточности [26]. Гипотиреоз также связан с диастолической артериальной гипертензией и синусовой брадикардией из-за дисфункции синусового узла [27, 28]. Диастолическая дисфункция – одна из основных сердечных аномалий, обнаруживаемых у пациентов с гипотиреозом как в покое, так и при физической нагрузке. Асинхрония левого желудочка также присутствует при гипотиреозе и влияет на диастолическую и систолическую функции, работоспособность и качество жизни, и ухудшает дальнейший прогноз данных пациентов [29]. ИБС, которая иногда сочетается с гипотиреозом, может быть предшествующей стадией инфаркта миокарда и усугубляться дисфункцией щитовидной железы. Хотя перикардит, выпот в перикард и тампонада сердца встречаются реже, они также являются потенциальными проявлениями гипотиреоза [27, 28]. Наличие гипотиреоза у пациентов является доказанным фактором риска смертности. Так, в недавно проведенном крупном метаанализе, включившем 55 когортных исследований с участием 1 898 314 пациентов, субклинический и явный гипертиреоз были связаны с более высоким риском смертности от всех причин и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Субклинический гипотиреоз характеризуется, как правило, нормальными уровнями тиреоидных гормонов, но повышенной концентрацией ТТГ в сыворотке крови. Субклинический гипотиреоз может быть классифицирован как степень 1 (уровень ТТГ >4,0 или 4,5, но <10 мМЕ / л) или степень 2 (уровень ТТГ >10 мМЕ/л) [31]. Распространенность субклинического гипотиреоза среди населения выше, чем распространенность явного гипотиреоза, и колеблется от 4% до 20%, чаще встречается у взрослых старше 65 лет [32]. Субклинический гипотиреоз также связан с более высоким риском развития ССЗ, в частности сердечной недостаточности, и смертности [21, 33]. Показано, что пациенты, страдающие субклиническим гипотиреозом, также подвержены повышенному риску атеросклероза и неблагоприятных коронарных событий [34]. Предполагается, что этот повышенный риск неблагоприятных коронарных событий может быть вызван повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

гомоцистеина и снижением уровня рецепторов ЛПНП, что также наблюдается у пациентов с явным гипотиреозом [21, 34].

У пациентов с субклиническим гипотиреозом отмечается снижение сосудистой релаксации, опосредованной оксидом азота (NO), что способствует увеличению сосудистого сопротивления и, как следствие, увеличению постнагрузки на левый желудочек [35]. Несколько исследований показали, что у пациентов с гипотиреозом (как явным, так и субклиническим) наблюдается нарушение функции эндотелия; это состояние улучшается при заместительной терапии тиреоидными гормонами [34, 36]. По данным Роттердамского исследования, среди пациентов с субклиническим гипотиреозом отмечалась более высокая распространенность кальцификации аорты и инфаркта миокарда, особенно среди тех пациентов, которые имели аутоантитела к щитовидной железе [37]. Пациенты с субклиническим гипотиреозом также имеют сниженную глобальную продольную деформацию левого желудочка, особенно в боковой стенке и межжелудочковой перегородке [38]. Наряду с этими нарушениями левого желудочка после ишемического события при субклиническом гипотиреозе может подавляться неоваскуляризация сердечной ткани. А данное патоморфологическое нарушение способно ускорить патологическое ремоделирование сердца, способствующее развитию сердечной недостаточности [39]. Помимо гиперхолестеринемии, повышенного гомоцистеина, системного сосудистого сопротивления и окислительного стресса, описанных выше, субклинический гипотиреоз может также повышать периферическую резистентность к инсулину и активировать протромботические пути, способствуя гиперкоагуляции [40, 41]. Субклинический гипотиреоз может представлять собой потенциально обратимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, вклад которого следует учитывать, поскольку он присутствует почти у 12% пациентов с острым инфарктом миокарда [31, 40]. Риск развития инфаркта зависит от тяжести гормональной дисфункции щитовидной железы и, как правило, выше, когда ТТГ $\geq 7,0$ мМЕ/л, и даже более очевиден, когда значение ТТГ составляет ≥ 10 мМЕ/л [42].

Другой подтип дисфункции щитовидной железы, называемый синдромом нетиреоидного заболевания (СНТЗ), также известный как синдром эутиреоидной патологии (СЭП) или синдром низкого Т3, характеризуется быстрым снижением уровней свободных тиреоидных гормонов в плазме (свободного Т3 и свободного Т4) с заметным повышением уровня rТ3 у тяжелобольных пациентов [43]. Уровень ТТГ обычно находится в пределах нормы, за исключением крайне тяжелых случаев этого синдрома. Локальная и системная биодоступность тиреоидных гормонов регулируется aberrантной экспрессией дейодиназ и регуляторов экспрессии генов дейодиназ [44]. Было отмечено, что изменения активности дейодиназ более выражены в условиях низкой перфузии тканей [45]. Основным механизмом,

лежащим в основе СНТЗ, по-видимому, являются снижение активности дейодиназ, которые превращают Т4 в Т3, и увеличение активности дейодиназы Д3, которая превращает Т4 в rТ3 [46]. Увеличение rТ3 частично объясняется снижением активности Д3. Данные исследователей Peeters et al. свидетельствуют о том, что активность Д1 в печени снижается у пациентов в критическом состоянии и индуцируется активность Д3 в печени и скелетных мышцах. Скелетные мышцы составляют значительную по объему часть организма человека, и вполне вероятно, что индукция Д3 в этой ткани также вносит вклад в патофизиологию СНТЗ [45, 47]. Некоторые исследования показывают, что экспрессия Д3 увеличивается при некоторых патологических состояниях, таких как рак, гипертрофия сердца, инфаркт миокарда, хроническое воспаление, сепсис, системная гипоксия при критических заболеваниях [48]. При СНТЗ снижение экспрессии Т3-зависимого гена не зависит от концентрации циркулирующего Т3, это свидетельствует о том, что после ишемического события происходит мощная и стабильная индукция активности Д3 в кардиомиоцитах, что приводит к последующему тканевому гипотиреозу [31]. Это может быть опосредовано тканевыми катехоламинами и воспалительными реакциями через воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Фактически, сверхэкспрессия Д3 считается обычным признаком воспалительной реакции и является одним из ведущих событий СНТЗ, часто наблюдаемым при хроническом воспалении [44]. Экспериментальные данные показали, что инфузия воспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у людей приводит к снижению уровней Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке и повышению rТ3 [47, 48]. Согласно данным клинического исследования, у пациентов с острым инфарктом миокарда повышение уровня ИЛ-6 тесно связано со снижением Т3 [49]. Фактически это может свидетельствовать о том, что ИЛ-6 ингибирует активность Д1, тем самым снижая превращение Т4 в Т3, что характерно для СНТЗ [47].

Гипоксия также способствует снижению уровня Т3, поскольку активирует экспрессию индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF-1 α), который может активировать Д3 в миокарде [49]. В большинстве случаев СНТЗ представляет собой адаптивную, компенсирующую и полезную реакцию, снижающую потребление энергии в ответ на воспаление во время различных критических заболеваний [49, 50]. Хотя Т3 играет важную роль в сердечной функции, конкретное влияние СНТЗ на пациентов с ССЗ неизвестно, в литературе описаны данные, свидетельствующие о негативном влиянии СНТЗ на сердечно-сосудистую систему. Так, повышение rТ3 можно рассматривать в качестве предиктора как краткосрочной, так и долгосрочной смертности при ишемической болезни сердца [31]. СНТЗ также ассоциируется со снижением сократительной функции миокарда и является надежным предиктором смертности у пациентов с ССЗ как при острых, так и при хронических стадиях

[43]. Низкий уровень Т3 также связан с дилатационной кардиомиопатией. Так, согласно клиническому исследованию, у 20-30% пациентов с дилатационной кардиомиопатией отмечается СНТЗ [50].

В целом, описанные выше сердечно-сосудистые эффекты гипо- и гипертиреоза и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми патологиями суммированы и представлены в таблице.

Сердечно-сосудистые эффекты гипо- и гипертиреоза и связь с сердечно-сосудистыми патологиями

<i>Гипотиреоз: явный или субклинический</i>	<i>Гипертиреоз: явный или субклинический</i>
↓ Частота сердечных сокращений	↑ Частота сердечных сокращений ↑ Сократимость миокарда
↓ Инотропизм, синусовая брадикардия	↑ Сердечный выброс
↑ Периферическое сосудистое сопротивление	↑ Пульсовое давление
Диастолическая гипертензия	↑ Объема крови, расширение сосудов
↑ Риск развития атеросклероза и дислипидемии	↓ Среднее артериальное давление
Гипотиреоз ассоциирован с ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией, перикардитом, выпотом в полости перикарда, и тампонадой сердца	Гипертиреоз ассоциирован с фибрилляцией предсердий, легочной гипертензией, регургитацией предсердно-желудочкового (трехстворчатого) клапана

Заключение. Таким образом, гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Дисфункция щитовидной железы, которая может проявляться в виде недостаточной выработки тиреоидных гормонов (гипотиреоз) или избыточной продукции тиреоидных гормонов (гипертиреоз), оказывает ряд неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему, включая нарушение сократительной функции миокарда, нарушение регуляции сосудистого тонуса, изменение артериального давления и дислипидемию. Дисфункция щитовидной железы ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых патологий, на патогенез которых она может оказывать дополнительное негативное влияние при наличии у пациента коморбидных патологий (сочетания гипотиреоза и сердечно-сосудистого заболевания). При этом гипотиреоз нередко ассоциируется с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией, перикардитом и выпотом в полости перикарда, тогда как гипертиреоз

ассоциирован с фибрилляцией предсердий, легочной гипертензией и регургитацией трехстворчатого клапана.

Список литературы

1. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017. vol. 390 (10101). P. 1550-1562.
2. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Экспериментальные модели гипотиреоза // *Морфологические ведомости*. 2021. Т. 29. № 1. С. 69-76. DOI: 10.20340/mv-mn.2021.29(1).69-76.
3. Чаулин А.М. Минеева В.А., Суворова Г.Н., Григорьева Ю.В. Методы моделирования гипотиреоза // *Синтез наук как основа развития медицинских знаний*. 2020. С. 460-465.
4. Чаулин А.М., Карсян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 66-75.
5. Pantos C.I., Malliopolou V.A., Mourouzis I.S., Karamanoli E.P., Paizis I.A., Steimberg N., Varonos D.D., Cokkinos D.V. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid*. 2002. vol. 12 (4). P. 325-329.
6. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016. vol. 41 (2). P. 65-92.
7. Fliers E., Alkemade A., Wiersinga W.M., Swaab D.F. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res*. 2006. vol. 153. P. 189-207.
8. Dentice M., Marsili A., Zavacki A., Larsen P.R., Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 2013. vol. 1830 (7). P. 3937-3945.
9. Berger H.R., Creech M.K., Hannoush Z., Watanabe Y., Kargi A., Weiss R.E. A novel mutation causing complete thyroid binding globulin deficiency (tbg-cd mia) in a male with coexisting graves disease. *AACE Clin Case Rep*. 2017. vol. 3 (2). P. e134-e139.
10. Lin J.Z., Sieglaff D.H., Yuan C., Su J., Arumanayagam A.S., Firouzbakht S., Cantu Pompa J.J., Reynolds F.D., Zhou X., Cvorova A., Webb P. Gene specific actions of thyroid hormone receptor subtypes. *PLoS One*. 2013. vol. 8 (1). P. e52407.
11. Wiersinga W.M. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches. *Heart Fail Rev*. 2010. vol. 15 (2). P. 121-124.

12. Mourouzis I., Kostakou E., Galanopoulos G., Mantzouratou P., Pantos C. Inhibition of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ impairs post-ischemic cardiac performance after myocardial infarction in mice. *Mol Cell Biochem.* 2013. vol. 379 (1-2). P. 97-105.
13. Vargas-Uricoechea H., Sierra-Torres C.H. Thyroid hormones and the heart. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014. vol. 18 (1). P. 15-26.
14. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000. vol. 160 (4). P. 526-534.
15. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2002. vol. 87 (3). P. 968-974.
16. Heeringa J., Hoogendoorn E.H., van der Deure W.M., Hofman A., Peeters R.P., Hop W.C., den Heijer M., Visser T.J., Witteman J.C. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2008. vol. 168 (20). P. 2219-2224.
17. Sahay R.K. Thyrotoxicosis. *J. Assoc Physicians India.* 2011. vol. 59 (Suppl). P. 26-31.
18. Ertek S., Cicero A.F. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci.* 2013. vol. 9 (5). P. 944-952.
19. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L., von Kappelgaard L.M., Madsen J.C., Hansen P.R., Pedersen O.D., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2014. vol. 99 (7). P. 2372-2382.
20. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014. vol. 43 (2). P. 517-528.
21. Vargas-Uricoechea H., Bonelo-Perdomo A., Sierra-Torres C.H. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014. vol. 26 (6). P. 296-309.
22. Yeoh H.L., Cheng A.C., Cherry C.L., Weir J.M., Meikle P.J., Hoy J.F., Crowe S.M., Palmer C.S. Immunometabolic and Lipidomic Markers Associated With the Frailty Index and Quality of Life in Aging HIV+ Men on Antiretroviral Therapy. *EBioMedicine.* 2017. vol. 22. P. 112-121.
23. Tohidi M., Derakhshan A., Akbarpour S., Amouzegar A., Mehran L., Baghbani-Oskouei A., Azizi F., Hadaegh F. Thyroid Dysfunction States and Incident Cardiovascular Events: The Tehran Thyroid Study. *Horm Metab Res.* 2018. vol. 50 (1). P. 37-43.
24. Sun J., Yao L., Fang Y., Yang R., Chen Y., Yang K., Tian L. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Endocrinol.* 2017. P. 8130796.

25. Gencer B., Collet T.H., Virgini V., Auer R., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013. vol. 13 (1). P. 4-12.
26. Villeneuve C., Guilbeau-Frugier C., Sicard P., Lairez O., Ordener C., Duparc T, De Paulis D., Couderc B, Spreux-Varoquaux O., Tortosa F., Garnier A., Knauf C., Valet P., Borchini E., Nediani C., Gharib A., Ovize M., Delisle M.B., Parini A., Mialet-Perez J. p53-PGC-1 α pathway mediates oxidative mitochondrial damage and cardiomyocyte necrosis induced by monoamine oxidase-A upregulation: role in chronic left ventricular dysfunction in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2013. vol. 18 (1). P. 5-18.
27. Grais I.M. Bedside skills: a 50-year personal retrospective. *Tex Heart Inst J*. 2010. vol. 37 (6). P. 629-632.
28. Patil V.C., Patil H.V., Agrawal V., Patil S. Cardiac tamponade in a patient with primary hypothyroidism. *Indian J. Endocrinol Metab*. 2011. vol. 15 (2). P. S144-146.
29. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J., Sara J.D., Cao Z.Y., Zheng W.P., Zhang T.S., Han H.J., Yang Z.Y., Zhang Y., Wang F.L., Pan R.Y., Huang J.L., Wu L.L., Zhang M., Wei Y.X. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017. vol. 15 (1). P. 21.
30. Ozturk S., Alcelik A., Ozyasar M., Dikbas O., Ayhan S., Ozlu F., Erdem A., Tosun M., Baltaci D., Yazici M. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol J*. 2012. vol. 19 (4). P. 374-380.
31. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J. Am Coll Cardiol*. 2018. vol. 71 (16). P. 1781-1796.
32. Abreu I.M., Lau E., de Sousa Pinto B., Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect*. 2017. vol. 6 (3). P. 188-199.
33. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C., Ripoli A., L'Abbate A., Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J. Med*. 2005. vol. 118 (2). P. 132-136.
34. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J. Med*. 2014. vol. 127 (8). P. 691-698.
35. Alibaz Oner F., Yurdakul S., Oner E., Kubat Uzum A., Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxine therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2011. vol. 40 (2). P. 280-284.
36. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical

- hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007. vol. 92 (5). P. 1715-1723.
37. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000. vol. 132 (4). P. 270-278.
38. Ilic S., Tadic M., Ivanovic B., Caparevic Z., Trbojevic B., Celic V. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit.* 2013. vol. 19. P. 960-968.
39. Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z., Yang Q., Chen S.H. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013. vol. 227 (1). P. 18-25.
40. Suh S., Kim D.K. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015. vol. 30 (3). P. 246-251.
41. Chaulin A., Grigoryeva J., Svechkov N., Suvorova G. Fundamental principles and techniques of experimental modeling of hypothyroidism: a literature review. *Archiv Euromedica.* 2020. vol. 10 (4). P. 48-55.
42. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., Asvold B.O., Iervasi G., Imaizumi M., Collet T.H., Bremner A., Maisonneuve P., Sgarbi J.A., Khaw K.T., Vanderpump M.P., Newman A.B., Cornuz J., Franklyn J.A., Westendorp R.G., Vittinghoff E., Gussekloo J. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010. vol. 304 (12). P. 1365-1374.
43. Novitzky D., Cooper D.K. Thyroid hormone and the stunned myocardium. *J. Endocrinol.* 2014. vol. 223 (1). R1-8.
44. Dentice M., Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J. Endocrinol.* 2011. vol. 209 (3). P. 273-282.
45. Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E., van Toor H., Visser T.J., Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2003. vol. 88 (7). P. 3202-3211.
46. Warner M.H., Beckett G.J. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J. Endocrinol.* 2010. vol. 205 (1). P. 1-13.
47. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.W., Venihaki M., Butte A.J., Kozakewich H.P., Fishman S.J., Larsen P.R. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N. Engl J. Med.* 2000. vol. 343 (3). P. 185-189.

48. Gereben B., Zeöld A., Dentice M., Salvatore D., Bianco A.C. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local action with general consequences. *Cell Mol Life Sci.* 2008. vol. 65 (4). P. 570-590.
49. Zhang B., Peng W., Wang C., Li W., Xu Y. A low fT3 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarctions. *Intern Med.* 2012. vol. 51 (21). P. 3009-3015.
50. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation.* 2010. vol. 122 (4). P. 385-393.