

УДК: 577.175.44:636.1

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.287

ВЫЧИСЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И КОРТИЗОЛА У ЛОШАДЕЙ

Васильева С.В.* – канд. ветеринар. наук, доц. каф. биохимии и физиологии (ORCID 0000-0002-7324-6250); Карпенко Л.Ю. – д-р биол. наук, проф., зав. каф. биохимии и физиологии (ORCID 0000-0003-3005-0968).

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

*svvet@mail.ru

Ключевые слова: лошади, эндокринная система, трийодтиронин, тироксин, кортизол, референтные интервалы.

Key words: horses, endocrine system, triiodothyronine, thyroxine, cortisol, reference intervals.

Поступила: 18.02.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ В статье рассмотрены результаты вычисления референтных интервалов для показателей гормонов щитовидной железы и кортизола у взрослых лошадей. К исследованию были приняты результаты лабораторного исследования концентрации общего трийодтиронина, общего и свободного тироксина и кортизола от 50 лошадей в возрасте от 3 до 29 лет, среди которых было 17 кобыл, 13 жеребцов и 20 мерин. У всех животных был произведён расширенный биохимический анализ крови, по результатам которого не было выявлено патологических изменений. Для вычисления нормативных пределов колебаний по каждому гормону были проведены вычисления по методу Тюки, который применяется для определения референтных границ в случае малого количества вариантов в группе и отсутствия нормального распределения. Для вычисления был использован пакет Microsoft Excel. Проведённые исследования позволили уточнить референтные интервалы для тиреоидных гормонов и кортизола у лошадей, которые составили: общий трийодтиронин (T_3) – 1,13-4,04 нмоль/л, общий тироксин (T_4) – 20,97-57,42 нмоль/л, свободный тироксин (cT_4) 7,38-23,07 пмоль/л, кортизол – 39,42-227,02 нмоль/л. Полученные результаты можно рекомендовать к использованию не только для клинико-биохимической лаборатории СПбГУВМ, но и для всех ветеринарных лабораторий, использующих диагностические тест-системы для иммуноферментного анализа АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн».

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Среди всех возможных патологий эндокринной системы у лошадей в литературе наиболее часто упоминаются дисфункции щитовидной железы и гиперадренокортицизм [1, 2, 3, 4]. Как отмечают исследователи данного вопроса, к нарушению тиреоидного статуса предрасположены лошади старшего возраста, у которых патологический процесс протекает с развитием аутоиммунного тиреоидита, следствием которого является снижение гормоносекреции тироксина и трийодтиронина [5]. Сообщается также о трудностях в диагностике гипотиреоза ввиду возможного влияния различных факторов на гормоносекрецию, в первую очередь, приём некоторых лекарственных средств, а также изменение физиологического состояния может приводить к снижению концентрации тиреоидных гормонов без реальной патологии щитовидной железы [6]. Так, известно, что применение стероидных гормонов, а также финилбутазона приводит к снижению концентрации гормонов щитовидной железы в крови ввиду конкуренции с последними за сайты связывания. В связи с этим более информативно определение концентраций свободных тиреоидных гормонов (sT_3 и sT_4), а не общего пула T_3 и T_4 , наибольший вклад в который вносят гормоны, связанные с белками. N. Frank с соавт. [3] отмечает, что нет данных о взаимосвязи между гипотиреозом у лошадей и количеством йода в рационе, хотя нельзя по мнению этих авторов, сбрасывать со счетов возможность дефицита йода на фоне зоба. По данным J. Beech [7] показаниями к исследованию тиреоидного статуса у взрослых лошадей являются вялость при отсутствии видимых причин, идиопатическая мышечная слабость, плохое качество шерсти, нарушение терморегуляции и агалактия у кобыл. Что касается диагностики гипотиреоза лошадей, то на сегодняшний день используются такие лабораторные методы, как определение базальных уровней гормонов, а также исследование антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в

сыворотке крови. Необходимо отметить, что ряд показателей можно исследовать тест-системами, предназначенными только для лошадей ввиду видоспецифичности белков (ТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО). Для подтверждения гипотиреоза и для дифференциации его формы (первичной и вторичной) рекомендованы тесты со стимулирующей тиреотропин-рилизинг гормоном [1, 3]. Однако для использования в Российской Федерации на сегодняшний день нет доступных препаратов для постановки стимулирующих тестов.

Помимо гипотиреоза для пожилых лошадей нередкой патологией оказывается и гиперадренокортицизм. В основе заболевания лежит избыточная продукция адренокортикотропного гормона клетками промежуточной доли гипофиза, что приводит к увеличению выработки кортизола [8]. У лошадей, в отличие от собак, практически не встречается надпочечниковая форма болезни [9]. Более того, кроме избыточной секреции АКТГ у лошадей наблюдается повышение уровня проопиомеланокортина, бета-эндорфинов, альфа-меланоцитостимулирующего гормона [2, 4]. В зарубежной литературе данную патологию обозначают, как синдром Кушинга или дисфункция промежуточной доли гипофиза (Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID)) [2, 9]. При развитии заболевания отмечается повышение аппетита на фоне потери массы тела, перераспределение жировых отложений, избыточный рост шерсти (гирсутизм), ламинит, псевдолактация [8]. Развитие полиурии и полидипсии ввиду блокирования секреции антидиуретического гормона для лошадей не свойственно, однако данный симптом может свидетельствовать о гипергликемии, развивающейся на фоне индуцированной кортизолом инсулинорезистентности [2]. J.A. Keen [10] сообщает о взаимосвязи гирсутизма с нарушением регуляции углеводного обмена, что сопровождается гипергликемией и повышением секреции инсулина. В любом случае, протекание болезни, развитие симптомов, а также подход к лечению синдро-

ма Кушинга у лошадей имеет свои специфические особенности в сравнении с другими видами животных, в частности с собаками, у которых гипердренокортицизм детально изучен и описан во многих научных работах. Для уточнения диагноза лошадям с предполагаемым синдромом Кушинга исследуют базальный кортизол, а также проводят стимулирующий тест с АКТГ или тест с супрессией дексаметазоном [1, 8].

Таким образом, необходимость исследования сыворотки крови лошадей на содержание тиреоидных гормонов и кортизола продиктована встречаемостью у этого вида животных дисфункций щитовидной железы и синдрома Кушинга. На сегодняшний день накоплен определённый клинический опыт по выявлению и лечению лошадей с данными патологиями эндокринных желез. В то же время, в ветеринарных лабораториях исследования на гормоны довольно часто проводятся мелким домашним животным – преимущественно собакам и кошкам, и по этим видам животных имеется большой объём данных, в том числе по нормативным значениям по различным гормонам. Также много публикаций по исследованию уровня гормонов не только у мелких домашних, но и сельскохозяйственных животных [11, 12, 13, 14, 15]. Тогда как по лошадям в доступных источниках имеются немногочисленные и разрозненные данные.

Так, по данным Sojka J.E. et al. [16], у здоровых взрослых лошадей концентрация T_3 составляет 0,21-0,8 нг/мл (0,32-1,23 нмоль/л), общего тироксина – 6,2-25,1 нг/мл (7,98-32,3 нмоль/л). Kaneko J.J. [17] приводит нормативы содержания общего тироксина в виде диапазона значений 11,6-36,0 нмоль/л, а уровень трийодтиронина в виде среднего значения $0,85 \pm 0,52$ нмоль/л. Tangyuenyong, S. с соавторами [6] указывают референсные концентрации общего тироксина у лошадей – $34,61 \pm 0,92$ нг/мл ($44,55 \pm 1,18$ нмоль/л).

Российские исследователи, изучавшие концентрации гормонов щитовидной же-

лезы у лошадей в связи с применением органоминеральной кормовой добавки [18] приводят данные по содержанию T_3 – $8,0 \pm 2,1$ и $1,1 \pm 0,22$ нмоль/л, общего тироксина – $16,0 \pm 0,68$ и $23,57 \pm 1,3$ нмоль/л. Необходимо отметить, что нами не обнаружено данных по содержанию в крови свободного тироксина в доступной литературе зарубежной и отечественной литературе.

Что касается уровня кортизола у лошадей, то по данным Larsson, M. et al. [19] концентрации гормона у лошадей в течение суток подвергаются колебаниям в пределах 15-97 нг/мл (41,4-267,6 нмоль/л). По данным лаборатории VetUnion (<https://vetunion.ru/lab/>), нормативные значения уровня кортизола для лошадей составляют 71-240 нмоль/л.

В связи с дефицитом данных по нормативным показателям у лошадей, нами была поставлена задача установить референтные интервалы в отношении тиреоидных гормонов – общего трийодтиронина (T_3), общего тироксина (T_4), свободного тироксина (cT_4) и кортизола в сыворотке крови у лошадей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для решения поставленной задачи нами была проведена статистическая обработка массива данных лабораторных исследований концентрации гормонов (T_3 , T_4 , cT_4 и кортизола) у 50 взрослых лошадей (от 3 до 29 лет), среди которых было 17 кобыл, 13 жеребцов и 20 мерин. Анамнестические данные животных не были известны, однако у этих же пациентов проводились расширенные биохимические исследования крови, по результатам которых не было выявлено патологических изменений.

Исследования концентрации гормонов были проведены в клинико-биохимической лаборатории СПбГУВМ методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (тиреоидные и стероидные гормоны не являются видоспецифичными) и микропланшетного фотометра вертикального сканирования

«Multiscan».

Исходя из того, что в нашем распоряжении имелась сравнительно небольшая выборка животных, для которой не подходит метод, предлагаемый Международной федерацией клинической химии (IFCC), так как в таком случае требуется вариационный ряд, состоящий, как минимум, из 120 значений, подчиняющихся нормальному распределению. Согласно методу IFCC референсный интервал по определённому показателю рассчитывается по формуле:

$$X_{\text{ср.}} = \pm 1,96 \times SD$$

Где $X_{\text{ср.}}$ – среднегрупповое значение, SD – стандартное отклонение.

В наших исследованиях был применён метод Тьюки, который подходит для определения референтных границ в случае малого количества вариантов в группе и отсутствия нормального распределения [20, 21]. Для вычисления был использо-

ван пакет Microsoft Excel.

Из данной выборки у всех животных было проведено вычисление по каждому показателю согласно следующему алгоритму. Из общего массива данных удаляются выбросы путём подсчёта первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей и расчёта межквартильного интервала (IQR). Затем вычисляют нижнюю (1) и верхнюю (2) границу Тьюки согласно формулам:

$$Q_1 - 1,5 \times IQR \quad (1)$$

$$Q_3 + 1,5 \times IQR \quad (2),$$

Далее, после удаления выбросов, входящих за границы Тьюки, в оставшемся массиве данных вычисляют 2,5 и 97,5 процентиля, значения которых и определяют референтный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты исследования представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1 – Результаты исследования выборки по исследуемым показателям

Показатели	Среднее значение ($M \pm m$)	Границы вариационного ряда	
		Нижняя	Верхняя
Общий T_3 (нмоль/л)	2,72 $\pm$ 0,18	0,95	6,58
Общий T_4 (нмоль/л)	41,83 $\pm$ 2,67	18,21	101,7
Свободный T_4 (пмоль/л)	14,25 $\pm$ 0,62	5,24	23,74
Кортизол (нмоль/л)	124,30 $\pm$ 8,27	32,9	296,8

Таблица 2 – Результаты вычисления нижней и верхней границ Тьюки по исследуемым показателям

Показатели	Нижняя граница Тьюки	Верхняя граница Тьюки
Общий T_3 (нмоль/л)	-0,01	5,27
Общий T_4 (нмоль/л)	16,63	58,19
Свободный T_4 (пмоль/л)	1,55	27,34
Кортизол (нмоль/л)	-4,13	245,84

Таблица 3 – Значения 2,5 и 97,5 процентилей в выборке по исследуемым показателям

Значение процентиля в выборке	2,5%	97,5%
Общий T_3 (нмоль/л)	1,13	4,04
Общий T_4 (нмоль/л)	20,97	57,42
Свободный T_4 (пмоль/л)	7,38	23,07
Кортизол (нмоль/л)	39,42	227,02

Результаты, представленные в таблице 1 иллюстрируют схожесть средних значений общего тироксина с данными, представленными Tanguyenong, S. с соавт. [6], тогда как у других исследователей концентрация гормона несколько ниже. Что касается уровня трийодтиронина, то у всех зарубежных исследователей приводятся более низкие уровни гормона. Верхние и нижние границы вариационного ряда по концентрации кортизола оказываются вполне сопоставимы с референтными интервалами, заявляемыми в различных источниках.

Как можно увидеть по результатам, представленным в табл. 2, нижние границы Тьюки оказались в отрицательной шкале по концентрации общего трийодтиронина и кортизола, и это означает, что при дальнейшем расчёте с нужно удалять «хвосты» в наименьших диапазонах значений. Полученные интервалы в рамках границ Тьюки позволили вычислить окончательные результаты, которые соответствуют значения 2,5 и 97,5 процентов, которые и являются нижними и верхними значениями референтных интервалов (табл. 3).

Таким образом, в результате проведённых вычислений были установлены референтные значения по исследуемым гормонам, которые составили 1,13-4,04 нмоль/л (общий T₃), 20,97-57,42 нмоль/л (общий T₄), 7,38-23,07 пмоль/л (свободный T₄) и 39,42-227,02 нмоль/л (кортизол). При сравнении результатов (табл. 3) с литературными источниками можно отметить, что полученные нами данные вполне сопоставимы с нормативными пределами по уровню кортизола. Вычисленные в рамках данной работы референтные интервалы по общему тироксину у лошадей оказываются выше представленных другими исследователями [16, 17]. Однако среднегрупповое значение T₄, опубликованное в работе Tanguyenong, S. с соавторами [6] составило 44,55±1,18 нмоль/л, что оказалось весьма близко к полученному результату в наших исследованиях – 41,83±2,67 нмоль/л. Что касается свободного тирок-

сина, то в открытых источниках нами не было обнаружено сведений о референтных интервалах по его концентрации у лошадей, поэтому проведённая работа позволила расширить общедоступную базу данных по нормативным пределам сT₄ для практикующих врачей.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведённые исследования позволили уточнить референтные интервалы для тиреоидных гормонов и кортизола у лошадей, которые составили: общий трийодтиронин (T₃) – 1,13-4,04 нмоль/л, общий тироксин (T₄) – 20,97-57,42 нмоль/л, свободный тироксин (сT₄) 7,38-23,07 пмоль/л, кортизол – 39,42-227,02 нмоль/л. Полученные результаты можно рекомендовать к использованию не только для клинико-биохимической лаборатории СПбГУВМ, но и для всех лабораторий, использующих диагностические тест-системы для иммуноферментного анализа АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн». Перспектива данного исследования состоит в выявлении особенностей изменения нормативных границ в различные возрастные периоды, по признаку пола, а также у кобыл в связи с жеребостью и лактацией. Однако для осуществления этой задачи необходим тщательный многолетний сбор данных.

CALCULATION OF REFERENCE INTERVALS FOR INDICATORS OF THYROID HORMONES AND CORTISOL IN HORSES

Vasileva S.V. * – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Physiology (ORCID 0000-0002-7324-6250). **Karpenko L.Yu.** – Doctor of Biological Sciences, Prof., Head. department Biochemistry and Physiology (ORCID 0000-0003-3005-0968).

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

*svvet@mail.ru

ABSTRACT

The article discusses the results of calculating reference intervals for thyroid hor-

mones and cortisol in adult horses. The study included the results of a laboratory study of the concentrations of total triiodothyronine, total and free thyroxine and cortisol from 50 horses aged 3 to 29 years, including 17 mares, 13 stallions and 20 geldings. All animals underwent an extensive biochemical blood test, the results of which revealed no pathological changes.

To calculate the normative limits of fluctuations for each hormone, calculations were carried out using the Tukey method, which is used to determine the reference limits in the case of a small number of variants in the group and the absence of a normal distribution. Microsoft Excel was used for calculations. The conducted studies made it possible to clarify the reference intervals for thyroid hormones and cortisol in horses, which were: total triiodothyronine (T3) - 1.13-4.04 nmol/l, total thyroxine (T4) - 20.97-57.42 nmol/l, free thyroxine (fT4) 7.38-23.07 pmol/l, cortisol - 39.42-227.02 nmol/l. The results obtained can be recommended for use not only for the clinical and biochemical laboratory of St. Petersburg State University of Medicine, but also for all veterinary laboratories using diagnostic test systems for enzyme immunoassay of Vital Development Corporation.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Equine Clinical Pathology / Edited by Raquel M. Walton. – John Wiley & Sons, 2013. – 296 p.
2. Fey, K. Equine Cushing syndrome (ECS). Case report, review of its diagnosis and therapy and substantial differences from Cushing syndrome in dogs / K. Fey, E. Jonigkeit, A. Moritz // Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere / Nutztiere. – 1998. – Vol. 26, №1. – P. 41-47.
3. Frank, N. Equine thyroid dysfunction / N. Frank, J. Sojka, N. T. Messer // The Veterinary clinics of North America. Equine practice. – 2002. – Vol. 18, №2. – P. 305-319, vii. doi:10.1016/s0749-0739(02)00007-x
4. Love, S. Equine Cushing's disease / S. Love // The British veterinary journal. – 1993. – Vol. 149, №2. – P. 139-153. doi:10.1016/S0007-1935(05)80084-3

5. Breuhaus, B. A. Disorders of the equine thyroid gland / B. A. Breuhaus, // The Veterinary clinics of North America. Equine practice. – 2011. – Vol. 27, №1. – P. 115-128. doi:10.1016/j.cveq.2010.12.002
6. Tangyuenyong, S. Sensitive radioimmunoassay of total thyroxine (T4) in horses using a simple extraction method / S. Tangyuenyong, Ya. Nambo, K. Nagaoka [et al.] // Journal of Veterinary Medical Science. – 2017. – Vol. 79, № 7. – P. 1294-1300.
7. Beech, J. Evaluation of Thyroid, Adrenal, and Pituitary Function / J. Beech // Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. – 1987. – Vol. 3, No 3. – P. 649-660.
8. McCue, Patrick M. Equine Cushing's disease / Patrick M. McCue // The Veterinary clinics of North America. Equine practice. – 2002. – Vol. 18, №3. – P. 533-543, viii. doi:10.1016/s0749-0739(02)00038-x
9. Rendle, D. I. Investigation of single and paired measurements of adrenocorticotrophic hormone for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction in horses / D. I. Rendle, M. Duz, J. Beech, T. Parkin, A. E. Durham // Journal of veterinary internal medicine. – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 355-361. doi:10.1111/jvim.12489
10. Keen, J. A. Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease / J. A. Keen, M McLaren, K J Chandler, B C McGorum // Equine veterinary journal. – 2004. – Vol. 36, №3. – P. 226-229. doi:10.2746/0425164044877215
11. Васильева, С. В. Изучение концентрации тироксина и кортизола у коров с жировым гепатозом в транзитный период / С. В. Васильева, Л. Ю. Карпенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 3. – С. 202-204. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2019.3.202.
12. Васильева, С. В. Изучение тиреоидного статуса у новотельных коров при нарушении функции печени / С. В. Васильева, Л. Ю. Карпенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2021. – № 4. – С. 137-140. – DOI 10.52419/issn2072-6023.2021.4.137.
13. Стекольников, А. А. Анализ основных

статистических параметров при изучении динамики тиреоидных гормонов у коров продуктивного стада / А. А. Стекольников, С. В. Васильева, М. А. Ладанова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 238-240.

14. The effect of Meproin®, lipoic acid and L-carnitine on thyroid function in cows during the transit period / S. Vasileva, L. Karpenko, R. Vasilev [et al.] // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2019. – Vol. 54, No. S3. – P. 97.

15. Study of metabolic processes in cows with hyperbilirubinemia in the postpartum period / A. Nikitina, S. Vasileva, R. Vasilev [et al.] // *FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36, No. S1. – P. 3431. – DOI 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3431.

16. Sojka, J.E. Serum triiodothyronine, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in horses / J.E. Sojka, M.A. Johnson, G.D. Bottoms // *Am J Vet Res*. – 1993. – Vol. 54, №1. – P. 52-55.

17. Kaneko J.J. Clinical biochemistry of domestic animals / J.J. Kaneko, J.W. Harvey, M.L. Bruss – 6-th ed. 2008/ - 916 p.

18. Карпенко, Л. Ю. Динамика содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови лошадей в связи с обеспеченностью организма йодом и селеном / Л. Ю. Карпенко, Р. Н. Селимов, А. А. Бахта // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – Т. 203. – С. 118-122.

19. Larsson, M. Plasma cortisol in the horse, diurnal rhythm and effects of exogenous acth / M. Larsson, L.E. Edqvist, L. Ekman, et al. // *Acta Vet Scand*. – 1979. – Vol. 20, P.16–24.

20. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? / A. Katayev [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol*. – 2010 – № 133 – P. 180–186.

21. Архипкин, А. А. Методика расчета референтных интервалов лабораторных показателей на примере фетальных белков / А. А. Архипкин, О. В. Лянг, А. Г. Кочетов // Вестник Российской Военно-

медицинской академии. – 2014. – № 3(47). – С. 23-25.

REFERENCES

1. *Equine Clinical Pathology* / Edited by Raquel M. Walton. – John Wiley & Sons, 2013. – 296 p.

2. Fey, K. Equine Cushing syndrome (ECS). Case report, review of its diagnosis and therapy and substantial differences from Cushing syndrome in dogs / K. Fey, E. Jonigkeit, A. Moritz // *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere / Nutztiere*. – 1998. – Vol. 26, №1. – P. 41-47.

3. Frank, N. Equine thyroid dysfunction / N. Frank, J. Sojka, N. T. Messer // *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*. – 2002. – Vol. 18, №2. – P.305-319, vii. doi:10.1016/s0749-0739(02)00007-x

4. Love, S. Equine Cushing's disease / S. Love // *The British veterinary journal*. – 1993. – Vol. 149, №2. – P. 139-153. doi:10.1016/S0007-1935(05)80084-3

5. Breuhaus, B. A. Disorders of the equine thyroid gland / B. A. Breuhaus, // *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*. – 2011. – Vol. 27, №1. – P. 115-128. doi:10.1016/j.cveq.2010.12.002

6. Tangyuenyong, S. Sensitive radioimmunoassay of total thyroxine (T4) in horses using a simple extraction method / S. Tangyuenyong, Ya. Nambo, K. Nagaoka [et al.] // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2017. – Vol. 79, № 7. – P. 1294-1300.

7. Beech, J. Evaluation of Thyroid, Adrenal, and Pituitary Function / J. Beech // *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. – 1987. – Vol. 3, No 3. – P. 649-660.

8. McCue, Patrick M. Equine Cushing's disease / Patrick M. McCue // *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*. – 2002. – Vol. 18, №3. – P. 533-543, viii. doi:10.1016/s0749-0739(02)00038-x

9. Rendle, D. I. Investigation of single and paired measurements of adrenocorticotrophic hormone for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction in horses / D. I. Rendle, M. Duz, J. Beech, T. Parkin, A. E. Durham // *Journal of veterinary internal medicine*. – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 355-361. doi:10.1111/jvim.12489

10. Keen, J. A. Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease / J. A. Keen, M McLaren, K J Chandler, B C McGorum // *Equine veterinary journal*. – 2004. – Vol. 36, №3. – P. 226-229. doi:10.2746/0425164044877215
11. Vasilyeva, S.V. Study of the concentration of thyroxine and cortisol in cows with fatty hepatosis during the transit period / S.V. Vasilyeva, L.Yu. Karpenko // *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. – 2019. – No. 3. – P. 202-204. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2019.3.202.
12. Vasilyeva, S.V. Study of thyroid status in fresh cows with liver dysfunction / S.V. Vasilyeva, L.Yu. Karpenko // *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. – 2021. – No. 4. – P. 137-140. – DOI 10.52419/issn2072-6023.2021.4.137.
13. Stekolnikov, A. A. Analysis of the main statistical parameters when studying the dynamics of thyroid hormones in cows of a productive herd / A. A. Stekolnikov, S. V. Vasilyeva, M. A. Ladanova // *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. – 2015. – No. 3. – P. 238-240.
14. The effect of Meproin®, lipoic acid and L-carnitine on thyroid function in cows during the transit period / S. Vasileva, L. Karpenko, R. Vasilev [et al.] // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2019. – Vol. 54, No. S3. – P. 97.
15. Study of metabolic processes in cows with hyperbilirubinemia in the postpartum period / A. Nikitina, S. Vasileva, R. Vasilev [et al.] // *FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36, No. S1. – P. 3431. – DOI 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3431. – EDN VDGVPC.
16. Sojka, J.E. Serum triiodothyronine, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in horses / J.E. Sojka, M.A. Johnson, G.D. Bottoms // *Am J Vet Res*. – 1993. – Vol. 54, №1. – P. 52-55.
17. Kaneko J.J. Clinical biochemistry of domestic animals / J.J. Kaneko, J.W. Harvey, M.L. Bruss – 6-th ed. 2008/ - 916 p.
18. Karpenko, L. Yu. Dynamics of the content of thyroid hormones in the blood serum of horses in connection with the body's supply of iodine and selenium / L. Yu. Karpenko, R. N. Selimov, A. A. Bakhta // *Scientific notes of the Kazan State Veterinary Academy medicine named after N.E. Bauman*. – 2010. – T. 203. – P. 118-122.
19. Larsson, M. Plasma cortisol in the horse, diurnal rhythm and effects of exogenous acth / M. Larsson, LE. Edqvist, L. Ekman, et al. // *Acta Vet Scand*. – 1979. – Vol. 20, P.16–24.
20. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? / A. Katayev [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol*. – 2010 – № 133 – P. 180–186.
21. Arkhipkin, A. A. Methodology for calculating reference intervals of laboratory parameters using the example of fetal proteins / A. A. Arkhipkin, O. V. Lyang, A. G. Kochetov // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. – 2014. – No. 3(47). – pp. 23-25.