

УДК [616-092+612.4]:(616.3+616.4)

ВМІСТ СТЕРОЇДНИХ ТА ГОНАДОТРОПНИХ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПЕЧІНКОВО-ЕНДОКРИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Фучко О.Л.*ДВНЗ "Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра фізіології та патофізіології, м. Ужгород*

Резюме. Вступ. В умовах нестабільної соціально-економічної ситуації та демографічного зниження народжуваності проблеми охорони репродуктивного здоров'я в Україні набувають особливої соціальної значущості, оскільки всі зміни в економічному та соціальному житті суспільства мають істотний вплив на стан здоров'я і репродуктивну функцію жінок. Саме репродуктивна система є однією з найбільш чутливих систем організму, яка реагує на дію несприятливих чинників незалежно від їхньої природи.

Мета дослідження. Дослідити особливості впливу поєднаної патології печінки та щитоподібної залози на вміст стероїдних та гонадотропних гормонів у сироватці крові у жінок.

Матеріали та методи. При виконанні дослідження було використано методи: ехоскопії, імуноферментного аналізу, радіоімуннологічний, фотометричний та методи варіаційної статистики.

Результати досліджень. У пацієнток спостерігалось порушення видільних властивостей печінкових клітин динамічного характеру, наявність ускладнень відтоку жовчі і пошкодження гепатоцитів. Було встановлено, що гіперплазія щитоподібної залози у жінок мала ознаки первинного субклінічного гіпотиреозу зі зростанням у 2,26 рази рівня тиреотропного гормону, зниженням на 35,5% концентрації T_3 і незмінною величиною T_4 у сироватці крові обстежених жінок. Визначений підвищений рівень гонадотропнів у поєднанні з низьким рівнем фолікулостимулюючого гормону вказують на недостатність функції статевих залоз у жінок з гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом, що може супроводжуватися будь-якими порушеннями в процесі запліднення або виношування малюка.

Висновки. Встановлено, що у жінок з поєднаною патологією – гіперплазією щитоподібної залози, яка розвивається за типом первинного субклінічного гіпотиреозу, та безкалькульозним холециститом з достовірним збільшенням концентрацій загального, прямого та непрямого білірубину в сироватці крові - навіть в умовах досить стійкої ремісії спостерігаються гіперпролактинемія, розбалансування гіпофізарної продукції лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормону, підвищення концентрації естрогенів у крові. Такі зміни можуть свідчити про порушення функції статевих залоз і призводити до розвитку вторинного непліддя та невиношування вагітності.

Ключові слова: безкалькульозний холецистит, гіперплазія щитоподібної залози, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, альдостерон, прогестерон, тестостерон.

The content of steroid and gonadotropic hormones in serum as prognostic criteria for reproductive function in women with combined hepatic-endocrine pathology

Fuchko O. L.

Abstract. Purpose. To study the peculiarities of the influence of combined liver and thyroid gland pathology on the content of steroid and gonadotropic hormones in serum in women. **Methods.** When doing research methods were used: echoscopy, ELISA, radioimmunoassay, photometric and methods of variation statistics. **Results.** In patients there was a violation of excretory properties of hepatic cells of a dynamic nature, the presence of complications of bile outflow and hepatocytes damage. It was found that hyperplasia of the thyroid gland in women had signs of primary subclinical hypothyroidism with a 2.26 fold increase in the level of tireotropic hormone, a decrease of 35.5% in T_3 concentration and a constant T_4 concentration in serum of examined women. The identified elevated levels of gonadotrophins combined with low levels of follicle stimulating hormone suggest a lack of sexual function in women with hyperplasia of the thyroid gland and noncalculous cholecystitis, which may be accompanied by any abnormalities in the process of conception or nourishment of the baby. **Conclusions.** It has been established that in women with combined pathology - thyroid gland hyperplasia, which develops by the type of primary subclinical hypothyroidism, and noncalculous cholecystitis with a significant increase in the concentrations of total, direct and indirect bilirubin in serum - even in conditions of fairly stable



remission, hyperprolactinemia, imbalance of pituitary products unbalanced pituitary production of luteinizing and follicle stimulating hormone, increased estrogen concentration in the blood observed. Such changes can be evidence of a violation of the gonads function, and lead to the development of secondary infertility and miscarriage of pregnancy.

Key words: noncalculous cholecystitis, thyroid gland hyperplasia, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, aldosterone, progesterone, testosterone.

Вступ

В умовах нестабільної соціально-економічної ситуації та демографічного зниження народжуваності проблеми охорони репродуктивного здоров'я в Україні набувають особливої соціальної значущості, оскільки всі зміни в економічному та соціальному житті суспільства мають істотний вплив на стан здоров'я і репродуктивну функцію жінок. Саме репродуктивна система є однією з найбільш чутливих систем організму, яка реагує на дію несприятливих чинників незалежно від їхньої природи [1, 2]. З огляду на це, серед найважливіших проблем сучасного акушерства одні з чільних місць посідають проблеми невиношування вагітності та жіноче непліддя.

Непліддя відноситься до важливих показників стану репродуктивного здоров'я. При частоті від 10–15% до 18–20%, можна говорити про прямі репродуктивні втрати. В Україні частота безплідних шлюбів серед подружніх пар репродуктивного віку становить більше 15%, в окремих регіонах цей показник наближається до 20% – рівня, який визначається як критичний. Паралельно з цим, в Україні питома вага невиношування у загальній кількості вагітностей складає близько 9,1% і не має тенденції до зниження, і проблема невиношування вагітності стає не тільки медичною, але й соціальною, оскільки попередження невиношування є резервом підвищення народжуваності [3, 4].

Багато ендокринних та неендокринних захворювань можуть бути причиною непліддя та невиношування. До таких належать цукровий діабет, захворювання печінки, нирок, надниркових залоз, гіпофіза, щитоподібної залози та інших органів. До головних же причин жіночого непліддя та невиношування вагітності на теперішній час відносять порушення функції ендокринних залоз, що призводить до гормонального дисбалансу. Причому показано, що найбільш часто порушуються метаболічні функції печінки, які, як правило, або дуже часто поєднуються з патологією щитоподібної залози. При цьому складно оцінити, які особливості, що спосте-

рігаються при поєднаних зі змінами у щитоподібній залозі хворобах печінки, обумовлені власне тиреоїдним статусом, а які супроводжують різноманітні ускладнення з боку вісцеральних систем організму [5, 6]. Необхідність обстеження жінок зі складною формою патології, що включає як захворювання печінки, так і гіперплазію щитоподібної залози, обумовлено декількома причинами. По-перше, зв'язок між репродуктивною та гепатобіліарною системами відомий давно [7]. З одного боку, у пацієнтів з непліддям часто виявляють захворювання печінки і жовчно-вивідних шляхів, що призводять до розвитку порушень метаболізму естрогенів [8], з іншого – надлишок у крові деяких статевих стероїдів несприятливо впливає на різні функції печінки [9, 10]. При цьому слід зазначити, що такий патологічний стан, як холецистит є не тільки найпоширенішою печінковою патологією, але й одним із захворювань, яке взагалі найчастіше діагностується. По-друге, виникнення та перебіг холециститу можуть бути пов'язані саме зі зміною функції щитоподібної залози [11, 12]. Патологією основою для формування в організмі жінок непліддя та синдрому невиношування є існування в організмі функціональної метаболічної системи «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-печінка». Описаний ще у 70-і роки минулого сторіччя печінково-яєчниковий синдром певною мірою визначає цей взаємозв'язок [13, 14].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених питанням взаємозв'язку непліддя, невиношування вагітності та взаємообумовленої патології печінки і щитоподібної залози, не сформований прогностичний підхід до оцінки стану репродуктивної функції у жінок із холециститом, поєднаним з гіперплазією щитоподібної залози, що обумовлюється складністю оцінки вказаної поліорганної патології на тлі змін гормонального статусу у таких пацієнток. Комплексний підхід до вивчення даної проблеми сприятиме розробці нових ефективних лікувально-профілактичних заходів.

Мета дослідження

Дослідити особливості впливу поєднаної патології печінки та щитоподібної залози на вміст стероїдних та гонадотропних гормонів у сироватці крові у жінок.

Матеріали та методи

У ході виконання роботи було обстежено 87 жінок віком 22–54 років, у яких хронічний безкалькульозний холецистит визначався як основний діагноз. Гіперплазія щитоподібної залози була вперше виявлена в умовах курорту Трускавець, і відповідно ці жінки не застосовували препаратів для її лікування (основна група). Контрольну групу склали 20 здорових жінок. Групи були рандомізовані за віковим складом та термінами оваріально-менструального циклу на початок дослідження. З метою уникнення можливих значних коливань гормонального статусу, що є надважливим для досягнення мети даної роботи, обстеження в контрольній групі та групі жінок з патологією починали у перші дні оваріально-менструального циклу, тому особлива увага при формуванні груп була приділена виокремленню жінок з однаковою тривалістю циклу, а саме – з найпоширенішим терміном у 28 діб.

Наявність гіперплазії щитоподібної залози верифікували методом ехоскопії за допомогою ехокамер «Sonoline Elegra» (Німеччина) та «Acuson-128 XP/10» (США).

Визначення кількості білірубину у сироватці крові виконували за методом Йендрашика-Клеггорна-Грофа [15]. Розраховували загальний і прямий білірубін за калібрувальним графіком. Непрямий білірубін – за різницею між вмістом загального і прямого білірубину.

Вміст тиреотропного гормону у сироватці крові (ТТГ) визначали за реакцією зв'язування з анти-ТТГ моноклональними антитілами [16].

Вміст T_3 і T_4 визначали за допомогою конкурентного імуноферментного аналізу [16, 17].

Кількісне визначення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) проводили за допомогою тест-систем ЛГ та ФСГ, заснованих на послідовному зв'язуванні людських ФСГ і ЛГ з двома моноклональними антитілами. При додаванні ферментного субстрату досліджували ферментну реакцію, що пропорційна кількості

ФСГ або ЛГ у зразку. Поглинання вимірювали фотометрично [18, 19].

Вміст пролактину визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою антитіл, специфічних до пролактину, маркованих пероксидазою хрому (HRP). Абсорбцію вимірювали фотометрично [20].

Концентрацію альдостерону визначали радіоімунологічним методом із застосуванням антитіл, що зв'язують альдостерон та радіоактивну мітку гормон, який конкурує зі стандартним гормоном з досліджуваної проби; вміст тестостерону визначали радіоімунологічним методом на основі специфічної до гормону антисироватки [18].

Визначення вмісту прогестерону проводили методом імуноферментного аналізу із застосуванням кон'югат прогестерон-пероксидази. Кількість зв'язаного застосованими антитілами кон'югата зворотно пропорційна концентрації прогестерону у досліджуваному зразку [18].

Статистична обробка отриманих даних проведена методами варіаційної статистики з вирахуванням середньої арифметичної, її середньої похибки, а також критерію достовірності Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2003. Відмінності вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Аналіз результатів, отриманих при обстеженні жінок, щодо змін концентрацій загального, прямого та непрямого білірубину в сироватці крові виявив, що величини всіх вказаних показників були достовірно підвищеними в основній групі відносно притаманним групі здорових осіб: загальний білірубін зростав на 39,8%, прямий білірубін – удвічі, непрямий білірубін – на 36,6% (табл. 1).

Зростання концентрації загального білірубину відбувається завдяки обом фракціям білірубину – прямому та непрямому, причому роль прямого білірубину є дещо більшою. Отже, у обстежених хворих виявлено порушення видільних властивостей печінкових клітин динамічного характеру, свідченням чого є значне зростання вмісту в сироватці крові непрямого білірубину. Збільшення ж концентрації прямого білірубину вказує на хронізацію патологічного процесу в печінці, а також на наявність ускладнень відтоку жовчі й на імовірність пошкодження гепатоцитів [21]. Якщо прийняти до уваги той факт, що непрямий білірубін є



тканинною отрутою, а прямий є нетоксичним для клітин і тканин, то виявлене менше зростання відносно контрольних величин вмісту непрямого ніж прямого білірубину є свідченням відсутності драматичних змін функції печінки, тобто вказує, що пацієнтки знаходилися

у фазі ремісії. Однак при цьому, отримані дані є свідченням зниження детоксикаційної здатності печінки, яке є природним при холециститі, що може ускладнювати перебіг гіперплазії щитоподібної залози, яку було виявлено у жінок основної групи.

Таблиця 1

Зміни концентрацій загального, прямого та непрямого білірубину в сироватці крові жінок із гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група	Основна група
Білірубін загальний (мкмоль/л)	18,6 $\pm$ 0,31	26,0 $\pm$ 0,52*
Білірубін прямий (мкмоль/л)	4,7 $\pm$ 0,11	9,4 $\pm$ 0,21*
Білірубін непрямої (мкмоль/л)	12,3 $\pm$ 0,28	16,8 $\pm$ 0,33*

Примітка. * - різниця достовірна відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими результатами, було встановлено, що гіперплазія щитоподібної залози у пацієнток мала ознаки первинного субклінічного гіпотиреозу [22], свідченням чого є зростання у 2,26 разу рівня ТТГ (із 1,90 $\pm$ 0,30 до 4,30 $\pm$ 0,70 мМО/л, $p < 0,01$), зниження на 35,5% концентрації T_3 (з 2,10 $\pm$ 0,09 до 1,55 $\pm$ 0,17 нМ/л, $p < 0,05$) і незмінною ($p > 0,05$) величиною T_4 у сироватці крові обстежених жінок.

Вважають, що у хворих на первинний гіпотиреоз простежується дофамінергічна недостатність, і при первинному гіпотиреозі порушується взаємозв'язок тиреотропін-рилізінг-гормону і дофаміна в гіпоталамусі. Наслідком надмірної секреції тиреотропін-рилізінг-гормону та дофамінової недостатності є розвиток гіперпролактинемії (високі концентрації ТТГ стимулюють синтез пролактину), що ви-

кликає надмірну секрецію альдостерону [23]. У свою чергу високі концентрації пролактину порушують взаємодію гонадотропних гормонів. Відбувається формування «хибного кола» ендокринній регуляції, що призводить до порушень у статевій сфері у жінок із такою патологією [24, 25].

У обстежених жінок із гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом визначалося підвищення концентрації пролактину в крові 60,7% відносно рівня, притаманного контрольним особам (табл. 2). Тривало високий рівень пролактину часто призводить до розвитку у жінок вторинної аменореї. До того ж високий рівень пролактину сприяє зміні гормонального фону статевих гормонів, а це, зі свого боку, поглиблює порушення роботи щитоподібної залози [26].

Таблиця 2

Зміни концентрацій пітуїтарних та стероїдних гормонів у жінок із гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група	Основна група
ФСГ, МО/л	6,1 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,2*
ЛГ, МО/л	2,8 $\pm$ 0,2	8,0 $\pm$ 1,1*
Пролактин, мкг/л	8,4 $\pm$ 0,5	13,5 $\pm$ 1,3*
Альдостерон, нг/л	85 $\pm$ 7	102 $\pm$ 4*
Тестостерон, мкг/л	0,28 $\pm$ 0,02	0,56 $\pm$ 0,09*
Прогестерон, мкг/л	0,66 $\pm$ 0,05	0,85 $\pm$ 0,06*

Примітка. * - різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Спостерігалось також зростання концентрації ЛГ (у 2,9 разу) при зниженні концентрації ФСГ (на 10,9%, $p < 0,05$) (див. табл. 2). Значно та тривало підвищені рівні ЛГ можуть свідчити про порушення нормального негативного зворотного зв'язку між гонадами та гіпоталамусом, що призводить до розбалансування гіпофізарної продукції ЛГ та ФСГ, яке супроводжується порушенням нормального співвідношення ЛГ/ФСГ. Поряд із цим, значне зростання концентрації ЛГ у крові у пацієнок з даною патологією, може вказувати на можливість формування синдрому виснаження та полікістозу яєчників [27, 28].

Окрім цього, знижений рівень ФСГ при підвищеній концентрації ЛГ значною мірою може бути пов'язаним із визначеним нами значним зростанням вмісту в крові пролактину, оскільки саме пролактин відповідає за гальмування секреції ФСГ [29]. Неадекватна продукція ФСГ, який безпосередньо впливає на процес репродукції в організмі і дозрівання яйцеклітин, відображає дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок при досліджуваній поєднаній патології.

Ще одним механізмом розвитку пролактинемії вважають підвищення концентрації естрогенів у крові, які стимулюють ріст клітин, що виділяють пролактин і безпосередньо секрецію пролактину [30]. Цей шлях формування пролактинемії у обстежуваних пацієнок також спостерігався. Було встановлено значне зростання вмісту в крові альдостерону (на 20%, $p < 0,05$), яка, ймовірно, стимулюється високою концентрацією ТТГ, прогестерону (на 28,8%, $p < 0,05$) та тестостерону (у 2 рази) (див. табл. 2). При підвищенні рівня останньо-

го у жінок можливі порушення овуляторного циклу. Через це жіноча репродуктивна система зазнає серйозних порушень функціонування, що унеможливорює планування вагітності. Крім того, підвищена концентрація тестостерону згубно впливає на вагітність: у більшості пацієнок, які втратили дитину внаслідок викидня або замирання плода, рівень тестостерону в крові значно (а саме – як мінімум вдвічі, що відповідає отриманим нами результатам) перевищував норму [31].

Отримані результати, а саме – підвищений рівень гонадотропінів у поєднанні з низьким рівнем ФСГ вказують на недостатність функції статевих залоз у жінок із гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом, що може супроводжуватися будь-якими порушеннями в процесі запліднення або виношування малюка.

Висновки

Отже, отримані результати дозволили встановити, що у жінок із поєднаною патологією – гіперплазією щитоподібної залози, що розвивається за типом первинного субклінічного гіпотиреозу, та безкалькульозним холециститом із достовірним збільшенням концентрацій загального, прямого та непрямого білірубіну в сироватці крові – навіть в умовах досить стійкої ремісії спостерігаються гіперпролактинемія, розбалансування гіпофізарної продукції ЛГ та ФСГ, підвищення концентрації естрогенів у крові. Такі зміни можуть бути свідченням порушення функції статевих залоз і призводити до розвитку вторинного непліддя та невиношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В.М. Вплив медико-соціальних чинників на репродуктивне здоров'я / В.М. Запорожан, О.В. Сазонов, Л.Р. Никогосян // Вісник морської медицини. – 2011. – № 3. – С. 77–80.
2. Фактори ризику невиношування вагітності при лікуванні безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій / В.Г. Дубініна, К.П. Головатюк, І.Л. Захаренко [та ін.]. – Здоров'я жінчини. – 2014. – № 10. – С. 188–191.
3. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // Здоров'я України. – Тематичний номер. – 2011. – С. 10.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарноепідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік: [за ред. О. Квіташвілі]. – МОЗ України. – К.: ДУ «УІСД МОЗ України», 2015. – 460 с.
5. Kuniko T. Бессимптомный тиреоидит; несколько типичных случаев и распространенность этого заболевания / Т. Kuniko, М. Hannah // Пробл. эндокринол. – 2000. – № 3. – С. 20–24.
6. Бойчук О.Г. Вплив гепатобіліарної системи жінки на результати використання допоміжних репродуктивних технологій / О.Г. Бойчук // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 2. – С. 165–167.
7. Дубоссарская Ю.А. Патология гепатобилиарной системы в практике гинеколога / Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 3. – С. 12–19.



8. Морфофункциональные нарушения органов гепатобилиарной системы при миоме матки: возможные терапевтические подходы / В.А. Петухов, А.М. Торчинов, Е.А. Алексеева [и др.] // Фарматека. – 2004. – № 2. – С. 80–86.
9. Нарушение функции печени у пациентки с синдромом гиперстимуляции яичников / Т.А. Назаренко, И.Е. Корнеева, М.Ю. Соколова, А.А. Аксененко // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 70–73.
10. Amino Acid Dependent Activation of Liver Estrogen Receptor Alpha Integrates Metabolic and Reproductive Functions via IGF1 / T.S. Della, G. Rando, C. Meda [et al.] // Cell Metabolism. – 2011. – № 13. – P. 205–214.
11. Карпов О.И. Нарушения функции печени как дебют клинических проявлений тиреотоксикоза / О.И. Карпов, В.П. Приходько // Новые Санкт-Петербургские ведомости. – 1997. – С. 42–44.
12. Прощаев К.И. Молекулярная нейроиммуноэндокринология и клиническая патофизиология / К.И. Прощаев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
13. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения / З.Р. Кантемирова, А.М. Торчинов, Т.А. Жигулина [и др.] // Лечащий Врач. – 2003. – № 10. – С. 18–20.
14. Maschi M. Steroids sessuali e funzione epatica / M. Maschi, A. Matrone // Minerva ginec. – 1974. – Vol. 26, № 9. – P. 526–532.
15. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / [под ред. Н.У. Тица]. – М.: Лабинформ, 1997. – 942 с.
16. Павлов А.В. Использование микроядерного теста для выявления генотоксических повреждений щитовидной железы / А.В. Павлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 99–102.
17. Семотюк С.Л., Колесник І.В. Лабораторна діагностика тиреоїдної патології. – Режим доступу: http://omdc.zhitomir.ua/blog/view/83-laboratorna_diagnostics_tireoidnoi_patologii/
18. Иммунологическая диагностика в акушерстве и гинекологии. – 2001. – НПП «МТМ». – 26 с.
19. Инструкции по применению набора реагентов для иммунофлуоресцентного определения гормонов крови человека. – СПб: ЗАО «Алкор Био», 2000.
20. Нечаев В.Н. Лабораторная диагностика нарушений репродуктивной системы, 2009. – Режим доступу: <http://unimeda.ru/articles/6826/9676/item/126?print=1>
21. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х.Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 654 с.
22. Вербовой А.Ф. Синдром гипотиреоза / А.Ф. Вербовой // Фарматека. – 2015. – № 10. – Режим доступу: <http://www.medvestnik.ru/library/article/31601>
23. Нейромедиаторные биогенные амины в морфогенезе щитовидной железы и яичников / Ю.В. Погорелов [и др.] // Морфология. – 2002. – № 2–3. – С. 127.
24. Dakin N. Effects of experimental hypothyroidism on the development of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat / N. Dakin, C. Oliver, M. Grino // Life sciences. – 2000. – Vol. 27, № 10. – P. 67–68.
25. Staub J.J. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues / J.J. Staub, B.U. Althaus, H. Engler // Am. J. Med. – 1992. – Vol. 92, № 6. – P. 631–642.
26. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 273–288.
27. Паньків В.І. Рівень тиреотропного гормону в крові як основний діагностичний маркер і критерій успішності лікування захворювань щитоподібної залози / В.І. Паньків // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 3. – С. 84–88.
28. Бутіна Л.І. Профілактика порушень у менопаузі в жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи / Л.І. Бутіна // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 50–54.
29. Mena F. Regulation of Prolactin Secretion by dopamine and thyrotropin releasing hormone in lactating rat adenohypophyses: influence of intracellular Age of the Hormone / F. Mena, C. Clapp, D. Aguayo // Endocrinol. – 1989. – Vol. 125, № 4. – P. 181–420.
30. Transient pituitary hypothyroidism in a patient with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. / J. Rodriguez-Espinosa [et al.] // Ann. Clin. Biochem. – 2000. – № 3. – P. 298–303.



31. Семенина Г.Б. Эндокринні та обмінно-метаболическі порушення в жінок із синдромом полікістозних яєчників і нові можливості їхньої корекції / Г.Б. Семенина // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 6. – Режим доступу: <http://ozdorovie.com.ua/endokrinni-ta-obminno-metabolichni-porushennya-v-zhinok-iz-sindromom-polikistoznih-yaychnikiv-i-novi-mozhливosti-yihnoyi-korektsiyi/?lang=ru>

REFERENCES

1. Zaporozhan, V.M., Sazonov, O.V., & Nikogosyan, L.R. (2011). Vplyv medyko-sotsialnykh chynnykiv na reproduktyvne zdorovia [Influence of Medical and Social Factors on Reproductive Health]. Visnyk morskoi medytsyny – Bulletin of Marine Medicine, 3, 77–80 [in Ukrainian].
2. Dubinina, V.H., Holovatiuk, K.P., Zakharenko, I.L., Patskova, A.I., & Vizir K.M. (2014). Faktory ryzyku nevnoshuvannya vahitnosti pry likuvanni bezpliddia metodamy dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Risk factors for non-pregnancy in the treatment of infertility by methods of auxiliary reproductive technologies]. Zdorove zhenshchyni - Women health, 10, 188–191 [in Ukrainian].
3. Dakhno, F.V. (2011). Bezpliddia v Ukraini: analiz sytuatsii [Infertility in Ukraine: Situation Analysis]. Zdorovia Ukrainy - Health of Ukraine - Tematychnyi nomer, 10 [in Ukrainian].
4. Kvitashvili, O. [ed.] (2015). Shchorichnadopovidprostanzdorovianaseleennia, sanitarnoepidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy [Annual report on the health status of the population, sanitary and epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine]. Kyiv, MOZ Ukrainy: DU «UISD MOZ Ukrainy» [in Ukrainian].
5. Kuniko, T. & Hannah, M. (2000). Bessymptomnyi tyreoydyt; neskolko typychnikh sluchaev y rasprostranennost etoho zabolevaniya [Asymptomatic thyroiditis; several typical cases and the prevalence of this disease]. Probl. endokrynol. - Probl. endocrinol., 3, 20–24 [in Russian].
6. Boichuk, O.H. (2015). Vplyv hepatobiliarnoi systemy zhinky na rezultaty vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Effect of the hepatobiliary system of women on the results of the use of auxiliary reproductive technologies]. Zdorove zhenshchyni - Women health, 2, 165–167 [in Ukrainian].
7. Dubossarskaia, Yu.A. (2010). Patolohiya hepatobilyarnoї systemy v praktyke hynekoloha [Pathology of the hepatobiliary system in the practice of a gynecologist]. Medytsynskie aspekty zdorovia zhenshchyny – Medical aspects of women's health, 3, 12–19 [in Russian].
8. Petukhov, V.A., Torchynov, A.M., Alekseeva E.A. [y dr.] (2004). Morfofunktsyonalnie narusheniya orhanov hepatobilyarnoї systemy pry myome matky: vozmozhnye terapevtycheskiye podkhody [Morphofunctional disorders of the hepatobiliary system in uterine myoma: possible therapeutic approaches]. Farmateka – Farmatek, 2, 80–86 [in Russian].
9. Nazarenko, T.A., Korneeva, Y.E., Sokolova, M.Iu. & Aksenenko, A.A. (2009). Narusheniye funktsyy pecheny u patsyentky s sindromom hyperstimuliatsii tsyy yaychnykov [Liver dysfunction in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome]. Problemi reproduktsiy – Reproduction problems, 3, 70–73 [in Russian].
10. Della, T.S., Rando, G., Meda, C. [et al.] (2011). Amino Acid Dependent Activation of Liver Estrogen Receptor Alpha Integrates Metabolic and Reproductive Functions via IGF1. Cell Metabolism, 13 (2), 205–214.
11. Karpov, O.Y. & Prykhodko, V.P. (1997). Narusheniya funktsyy pecheny kak debiut klynycheskykh proiavlennyi tyreotoksikoza [Liver dysfunction as a debut of clinical manifestations of thyrotoxicosis]. Novye Sankt-Peterburhskie vedomosti – New St. Petersburg Statements, 42–44 [in Russian].
12. Proshchaev, K.Y. (2006). Molekuliarnaia neiroimmunoendokrynolohiya y klynycheskaia patofyziolohiya [Molecular neuroimmune-endocrinology and clinical pathophysiology]. Moscow, Russia: HEOTAR – Medya [in Russian].
13. Kantemyrova, Z.R., Torchynov, A.M., Zhigulina, T.A. [y dr.] (2003). Steroynnye hormony, myoma matky y narusheniya funktsyy pecheny: patogenez y perspektivy lecheniya [Steroid hormones, uterine myoma and abnormal liver function: pathogenesis and treatment prospects]. Lechashchyi Vrach – The attending physician, 10, 18–20 [in Russian].
14. Maschi, M. & Matrorani, A. (1974). Steroids sessuali c fimzione hepatica. Minerva ginec., 26 (9), 526–532.
15. Tytsa, N.U. [ed.] (1997). Entsyklopediya klynycheskykh laboratornykh testov [Encyclopedia of clinical laboratory tests]. Moscow, Russia: Labynform [in Russian].
16. Pavlov, A.V. (2006). Yspolzovanye mykroiadernoho testa dlia vyiavlenniya henotoksicheskikh povrezhdeniy shchytovidnoi zhelezy [Use of micronucleus test to detect genotoxic damage to



- the thyroid gland]. *Biulleten eksperimentalnoi byolohyy y medytsyny* – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 141 (1), 99-102 [in Russian].
17. Semotiuk, S.L. & Kolesnik, I.V. Laboratorna diahnostyka tyreoidnoi patolohii [Laboratory diagnostics of thyroid pathology]. Retrieved from http://omdc.zhitomir.ua/blog/view/83-laboratorna_diagnostika_tireoidnoi_patologii/ [in Russian].
 18. Ymmunolohycheskaia dyahnostyka v akusherstve y hynekolohyy [Immunological diagnosis in obstetrics and gynecology] (2001). – NPP «mTm», 26 [in Russian].
 19. Ynstruktsyy po pryimeneniyu nabora reagentov dlia ymmunofenmentnoho opredeleniya hormonov krovy cheloveka [Instructions for the use of a reagent kit for immunofenmental determination of human blood hormones] (2000). St. Petersburg, Russia: ZAO «Alkor Byo» [in Russian].
 20. Nechaev, V.N. (2009). Laboratornaia dyahnostyka narushenyi reproduktyvnoi systemy [Laboratory diagnosis of disorders of the reproductive system]. Retrieved from <http://unimedao.ru/articles/6826/9676/item/126?print=1> [in Russian].
 21. Teppermen, J. (1989). Fyzyolohiya obmena veshchestv y endokrynnoi systemy [Physiology of Metabolism and Endocrine System]. Moscow, Russia: Mir [in Russian].
 22. Verbovoi, A. F. (2015). Syndrom hypotyreoz [Hypothyroidism syndrome]. *Farmateka* - Farmateka. Retrieved from <http://www.medvestnik.ru/library/article/31601> [in Russian].
 23. Pohorelov, Yu.V. [y dr.]. (2002). Neiromedyatornye byohennyye aminy v morfoheneze shchytovydnoi zhelezy y yaychnykov [Neurotransmitter biogenic amines in the morphogenesis of the thyroid gland and ovaries]. *Morfolohiya* – Morphology, 2-3, 127 [in Russian].
 24. Dakin, N., Oliver, C. & Grino M. (2000). Effects of experimental hypothyroidism on the development of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Life sciences*, 27 (10), 67-68.
 25. Staub, J. J., Althaus, B.U. & Engler, H. (1992). Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.*, 92 (6), 631 - 642.
 26. Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R. [et al.] (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (2), 273-288.
 27. Pankiv, V.I. (2017). Riven tyreotropnoho hormonu v krovi yak osnovnyi diahnostychnyi marker i kryterii uspishnosti likuvannia zakhvoriuvan shchytopodobnoi zalozy [The level of thyrotropic hormone in the blood as the main diagnostic marker and the criterion for the successful treatment of diseases of the thyroid gland]. *Reproduktyvna endokrynolohiia* – Reproductive Endocrinology, 3, 84-88 [in Ukrainian].
 28. Butina, L.I. (2013). Profilaktyka porushen u menopauzi v zhinok iz hiperproliferatyvnymy protsesamy reproduktyvnoi systemy [Prevention of menopause in women with hyperproliferative processes in the reproductive system]. *Medyko-sotsialni problemy simii* – Medical and social problems of the family, 18 (4), 50-54 [in Ukrainian].
 29. Mena, F., Clapp, C. & Aguayo, D. (1989). Regulation of Prolactin Secretion by dopamine and thyrotropin releasing hormone in lactating rat adenohypophyses: influence of intracellular Age of the. *Endocrinol.*, 125 (4), 181-420.
 30. Rodrigewz-Espinosa, J. [et al.] (2000). Transient pituitary hypothyroidism in a patient with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Ann. Clin. Biochem.*, 3, 298-303.
 31. Semenina, H. B. (2016). Endokrynna ta obminno-metabolichni porushennia v zhinok iz syndromom polikistoznykh yaichnikiv i novi mozhlivosti yikhnoi korektsii [Endocrine and metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome and new possibilities for their correction]. *Reproduktyvna endokrynolohiia* - Reproductive Endocrinology. Retrieved from <http://ozdorovie.com.ua/endokrinni-ta-obminno-metabolichni-porushennya-v-zhinok-iz-syndromom-polikistoznih-yaichnikiv-i-novi-mozhlivosti-yihnoyi-korektsiyi/?lang=ru> [in Ukrainian].

Отримано 17.10.18 р.