

*А.А. Литвиненко, С.Г.Бугайцов***РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ФОРМУВАННІ І ПРОТІКАННІ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ***ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини» НАМН України, Київ*

**Реферат.** Підкреслена актуальність вивчення проблеми доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози. Клінічні дані показують, що паралельно з ростом захворюваності жінок на доброякісні дисгормональні стани молочної залози у них зростає захворюваність доброякісною патологією щитоподібної залози. Показано, що в розвитку та несприятливому перебігу дисгормональних процесів і раку молочної залози важливу роль відіграє гіпофункція щитоподібної залози. Наведені наукові дані про вплив аварії на ЧАЕС на зростання захворюваності гіпотиреозом серед жіночого населення. Наведені дані клінічних досліджень про покращення перебігу і прогнозу дисгормональних захворювань і раку молочної залози у пацієнток, що отримують у складі комплексного лікування тиреоїдні гормони.

**Ключові слова:** дисгормональні захворювання молочної залози, рак молочної залози, гіпофункція щитоподібної залози, гіпотиреоз, тиреоїдні гормони

В останні роки актуальність проблеми доброякісних захворювань молочної залози (МЗ) суттєво зросла. Відповідно статистичним даним захворюваність різними формами мастопатії становить 30 – 50% в популяції, а у жінок репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями досягає 95% [20, 21].

Рак молочної залози (РМЗ) виявляється в 3 – 6 разів частіше на фоні дисгормональних процесів молочної залози та в 30 – 40 разів частіше при вузлових та дифузних формах з вираженим ступенем проліферації епітелію [5, 13, 20].

Паралельно росту рівня захворюваності молочної залози з початку 70-х рр. ХХ століття відмічена тенденція невпинного росту частоти тиреоїдних захворювань.

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) виявляється в середньому у 44% населення України, а за деякими науковими даними, отриманими при окремих вибірках - у 42 – 52% дорослого населення України [11].

Результати багатьох досліджень вказують на те, що на розвиток пухлин молочної залози можуть впливати різні гормони, в тому числі і гормони щитоподібної залози [17].

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль в морфогенезі і диференціюванні епітеліальних клітин молочної залози. Дія тиреоїдних гормонів на молочної залози може реалізуватись безпосередньо або через рецептори до інших гормонів, зокрема до пролактину. Так, в період маммо- та лактогенезу підвищена метаболічна потреба молочної залози забезпечується високою концентрацією в ній тиреоїдних гормонів, яка досягається завдяки більшій активності інгібіторів зв'язування тиреоїдних гормонів і підвищенню в плазмі незв'язаних (активних) гормонів.

зв'язування тиреоїдних гормонів і підвищенню в плазмі незв'язаних (активних) гормонів.

Значна кількість жінок підходить до періоду менопаузи і має вже захворювання ендокринної системи. При обстеженні пацієнток, які не висловлювали скарг з боку ендокринної системи, виявляється висока розповсюдженість захворювань щитоподібної залози. За даними низки авторів, 40% жінок мають вузлові утворення і гіпотиреоз.

Повідомляється про наявність порушення функції щитоподібної залози - гіпотиреоз на фоні вузлового зобу - 13,9%, аутоімунного тиреоїдиту - 34,7%, дифузного збільшення щитоподібної залози - 19,4% у жінок в пре- та менопаузальному періоді [3]. Менопауза у жінок з гіпотиреозом настає раніше [22].

В останнє десятиріччя стало актуальним питання про взаємозв'язок тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Це зумовлено покращенням діагностики захворювань щитоподібної залози та їх збільшенням. Практично у кожній 2-3- і людині на Землі є той чи інший патологічний процес щитоподібної залози. Крім того отримані нові дані про зміну тиреоїдного статусу при нетиреоїдних захворюваннях. Особливо рідко увагу привертають хворі з субклінічною патологією без збільшення щитоподібної залози. Нетиреоїдні захворювання часто маскують патологію щитоподібної залози. Значна кількість лікарів часто недооцінюють зв'язок патології щитоподібної залози і нетиреоїдних захворювань. Ряд дослідників вказують, що субклінічна патологія щитоподібної залози й її очевидна патологія відіграє важливу роль в виникненні і/або небезпечному перебігу деяких розповсюджених і тяжких захворювань, до яких відносяться і хвороби репродуктивної системи, деякі онкологічні та імунопатологічні процеси [3, 9, 23].

Накопичені численні дані, які свідчать про поєднання мастопатії з захворюваннями щитоподібної залози [19, 20].

Емоційний стрес і захворювання нервової системи можуть призводити до зміни функціонального стану щитоподібної залози, що викликає порушення гормональної рівноваги в організмі.

Щитоподібна залоза суттєво впливає на формування і функціонування репродуктивної функції. На зв'язок репродуктивної і тиреоїдної системи вказують зміни активності щитоподібної залози в критичні періоди життя жінки

(пубертатний період, вагітність, лактація, клімакс).

И.А. Огнерубов і співавт. (1998) виявили безсумнівний зв'язок між патологією щитоподібної залози і молочної залози. При цьому 52,3% випадків супроводжуються різними змінами в структурі тиреоїдної тканини у хворих з дисгормональними гіперплазіями молочних залоз. Найбільш часто у пацієнок з патологією молочних залоз в структурі щитоподібної залози виявлені вузлові утворення (21,4%). Збільшення щитоподібної залози без змін ехоструктури відмічено у 11,6% пацієнок, а дифузні зміни паренхіми ЩЗ зареєстровані у 10,5% спостережень. Найбільші за частотою (30,7%) зміни в структурі ЩЗ спостерігаються при дифузній фіброзній мастопатії. Рідше ці зміни виявлені у хворих з фіброаденомою і при дифузній мастопатії з перевагою залозистого компоненту 5,2%. Вірогідно, коливання рівня тиреоїдних гормонів може сприяти проліферації сполучної тканини в МЗ, вважають автори.

Тироксин та трийодтиронін відіграють важливу роль в морфогенезі і функціональному диференціюванні епітеліальних клітин молочної залози. У сучасній літературі накопичені численні данні, що свідчать про зв'язок мастопатії з захворюваннями щитоподібної залози. Гіпотиреоз підвищує ризик виникнення мастопатії у 3,8% [16].

У пацієнок з первинним гіпотиреозом у 40% випадків присутній підвищений рівень пролактину. Більшість дослідників притримується думки, що гіперпролактинемія при гіпотиреозі є слідством підвищеного рівня тиреоліберину. У результаті вивчення секреції пролактину протягом доби і тиреотропного гормону (ТТГ) було встановлено, що ритм секреції двох гормонів різний і пікі підвищення їх рівня в крові не співпадають, тому припустили, що зниження рівня тиреоїдних гормонів в крові призводить до збільшення чутливості пролактотрофів до тиреоліберину, що й приводить до гіперпролактинемії. Також важливими механізмами гіперпролактинемії при первинному гіпотиреозі є зниження звільнення гіпоталамічного дофаміну і зниження чутливості, а можливо і кількості рецепторів до дофаміну на лактотрофах [16, 25].

Щитоподібна залоза є важлива ланка нейроендокринної системи і чинить значний вплив на функцію репродуктивної системи, стан молочних залоз. Гормони ЩЗ опосередковано регулюють синтез і метаболізм статевих гормонів. Естрогени в свою чергу підвищують чутливість тиреотрофів до тиреоліберину, що призводить до підсилення їх функції, зниження концентрації тироксину, трийодтиронину, що зумовлює підвищення звільнення пролактину і відповідно розвиток гіперпролактинемічних станів в подальшому ланцюгу дисгормональних процесів.

Численні дослідження вказують на взаємозв'язок між порушеннями функції щитоподібної залози і дисфункції яєчників.

Є переконливі данні про поєднанні зміни функції щитоподібної залози з різким зниженням рівня гормонів жовтого тіла [15,24].

Деякі автори вважають, що йоддефіцит є

однією з ланок розвитку мастопатії. При дослідженні вмісту йоду в сечі, мікропланшетним церій-арсеновим методом, розробленим О. Wawschinek, виявлено, що в групі жінок з мастопатією тяжка і виражена ступінь йоддефіциту присутня у 19,8% жінок. Помірна йод - недостатність встановлена у 37%. У 9,9% обстежених виявлено підвищення споживання йоду (показник йодурії більше 200 мкг/л).

Дефіцит йоду визнаний одним із факторів, який викликає утворення вузлів в ЩЗ. На появлення вузлів в ЩЗ суттєво впливають і фактори радіаційної дії - наслідки Чорнобильської аварії, яка призвела до значного збільшення захворюваності на новоутворення ЩЗ, у тому числі і на рак. Частота виявлення в популяції такої розповсюдженої патології, як аутоімунний тиреоїдит (АІТ), гіпотиреоз та вузли ЩЗ, різко відрізняються при урахуванні їх клінічних і субклінічних форм. Субклінічні малосимптомні форми зустрічаються в десятки разів частіше, ніж маніфесні.

Вивчення показників тиреоїдних гормонів у осіб з нетиреоїдними захворюваннями (НТЗ) показало високу частоту дисбалансу циркулюючих в крові тиреоїдних гормонів. Можливо у обстежених є скрита тиреоїдна патологія без збільшення розмірів ЩЗ. Найбільш часто, як показують дослідження, патологія тиреоїдної системи супроводжується синдромом гіпотиреозу, що характеризується недостатньою продукцією гормонів (первинною, вторинною або третинною) і/або периферійними порушеннями їх дії. Останні включають в себе патологію зв'язування тиреоїдних гормонів рецепторами, резистентність рецепторів, післярецепторну патологію, порушення перетворення тироксину в трийодтиронін.

На думку ряду авторів саме периферійний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів, відіграє провідну роль в виникненні клінічних проявлень гіпотиреозу. Фактичному вмісту тиреоїдних гормонів в сироватці крові приділяється менше значення. Основна роль відводиться маркерам дії тиреоїдних гормонів на тканини. Периферійний дефіцит тиреоїдних гормонів може відігравати важливу роль в розходженні між клінічною картиною гіпотиреозу і нормальними лабораторним рівнем ТТГ, що також може залежати від особливостей циркадного ритму і «пульсуючої» секреторної функції гіпофізу [19, 23].

Частота патології ЩЗ залежить від полу і віку. Так, АІТ у жінок зустрічається в 5-8 разів частіше, ніж у чоловіків, при цьому два пікі його виникнення приходиться на період статевого дозрівання і віку 50-80 років [23].

Дуже часто соматичні проявлення гіпотиреозу, АІТ та інших захворювань ЩЗ приймаються як самостійні захворювання, а також не звертається увага на зв'язок соматичних захворювань з патологією ЩЗ.

На теперішній час накопились відомі докази впливу дисфункції ЩЗ на розвиток і несприятливе протікання багатьох захворювань. Є свідчення про синдром взаємного обтяження патології ЩЗ з гіпотиреозом і нетиреоїдних процесів.

Виділяють декілька загальних механізмів розвитку соматичної патології на фоні АІТ і субклінічного гіпотиреозу.

Ми вважаємо, що в розвитку патологічних змін в МЗ мають значення наступні механізми:

1) недостатність тиреоїдних гормонів сприяє виникненню гіперхолістеринемії, гіперліпідемії, що призводить до розвитку метаболічної імунодепресії. Навіть при легких формах гіпотиреозу повільнюється окислення холестерину і порушується транспорт ліпідів із організму з жовчю. Рівень холестерину нерідко збільшується в 5-10 разів;

2) дисфункція ЩЗ асоціюється з порушеннями функції печінки;

3) недостатність тиреоїдних гормонів викликає порушення енергетичного обміну і стану вегетативної нервової системи, формується синдром вторинної імунологічної недостатності;

4) при гіпотиреозі активуються процеси перекисного окислення ліпідів. Тиреоїдні гормони в фізіологічних дозах мають антиоксидантний ефект;

5) АІТ пов'язаний з цукровим діабетом І типу. Антитіла до тиреоїдної пероксидази виявляються у 32% жінок з вказаним типом діабету;

6) тиреоїдні гормони в умовах стресу з падінням адренореактивності чинять антистресорну дію. Їх дефіцит може сприяти підвищенню чутливості до стресу;

7) доказано неблагодійний вплив підвищеного рівня ТТГ на баланс статевих гормонів. Як відомо, ТТГ складається із двох субодиниць, одна із яких має форму, східну з фолікулоstimулюючим гормоном. Дана особливість лежить в основі синдрому полінеоплазії, який досить часто зустрічається при післяопераційному гіпотиреозі у хворих на зоб;

8) тиреоїдні гормони в експериментах на тваринах зменшують кількість клітин з аберациями хромосом після ушкодження їх рентгеновськими променями та покращують протікання репаративних процесів в хромосомах;

9) у хворих на рак молочної залози, легень, шлунка, антитиреоглобулінові антитіла виявляються частіше, ніж в контролі. Вони є маркерами патології ЩЗ;

10) відмічено неоднозначний вплив лікувальних тиреоїдних гормонів на гіперхолістеринемію, ступень зниження її варіює у різних хворих, що пов'язують з різними варіантами гену рецептору ліпопротеїдів низької щільності.

У загальній реакції відповіді організму на виникнення і розвиток злоякісного процесу серед органів внутрішньої секреції особлива роль належить функції ЩЗ. Дослідженнями ряду авторів встановлено, що розвитку передраку та раку молочної залози в більшості випадків передують гіпофункція щитоподібної залози [4, 8, 10, 28, 31].

Біологічна дія тиреоїдних гормонів проявляється в клітинах всіх органів і тканин, у тому числі і тканин МЗ. У хворих на РМЗ функція ЩЗ змінюється. Встановлено, що при злоякісних пухлинах (і при РМЗ також) рівень ТТГ в крові підвищений в 2 – 2,5 рази [1]. Одночасно

знижується концентрація тироксину (Т4) на 20% і трийодтироніну в 1,8 рази. Зниження рівня Т3 та Т4 за механізмом зворотнього зв'язку приводить до підвищення секреції тироліберину гіпоталамусом, котрий крім посилення секреції ТТГ аденогіпофізом, підвищує також швидкість секреції пролактину у хворих на РМЗ в порівнянні із здоровими жінками [1, 30].

Також описано підвищення рівня в крові ТТГ, але відмічали, що при злоякісних пухлинах МЗ в крові знижується концентрація тільки Т3, а рівень Т4 не змінюється або підвищується [4, 14]. Автори вважають, що зміни рівня тиреоїдних гормонів в крові при цьому захворюванні зумовлено порушенням периферійного дейодування Т3 в Т4, а в самій пухлині зв'язування Т4 перевищує захват Т3 [4, 14].

Деякі автори вважають, що порушення функції ЩЗ у хворих на РМЗ є вторинним, так як не виявлено підвищення захворюваності на рак у лікованих хворих, але хворі на РМЗ при наявності дисфункції ЩЗ помирили раніше, ніж еутотиреоїдні [27].

Деякими авторами у хворих з пізніми стадіями раку відмічено гіпотиреоїдний характер функціональної активності щитоподібної залози. Виходячи з цього положення, автори рекомендують застосовувати у хворих з РМЗ препарати тиреоїдних гормонів [6].

Ще в 1954 р. А. Losser вважав, що «ракову конституцію» характеризує недостатність щитоподібної залози. Він указував, що рак генітальних органів буває дуже рідко при гіпертіреозі, на відмінність від гіпотиреоїдизму, що пов'язаний з високими показниками ліпідів в плазмі і високим вмістом гістаміну в тканинах. Автор відзначає, що у хворих з явищами гіпотиреозу, у яких розвився рак, може не бути рецидиву після радикальної операції, якщо протягом значного часу - роки і роки - призначати тиреоїдний гормон, який збільшує білковозв'язуючий гістамін клітин. Крім того тиреоїдний гормон впливає на внутрішньоклітинний ензимний комплекс. Тиреоїдний гормон, на думку А. Losser, не приводить до загибелі пухлинні клітини, але в відповідних кількостях знижує їх проліферацію. При гістологічному дослідженні відсутня різниця в біоптатах до та після лікування тиреоїдним препаратом, але після його застосування відмічається виражений розвиток фіброзної тканини [29].

Так, вважають, що виходячи з показників тиреоїдної активності у хворих на РМЗ, тиреоїдні гормони повинні застосовуватися в програмі комплексної терапії не тільки прогресуючих форм раку, але і в початкових стадіях захворювання [19]. Підвищуючи адаптаційно - трофічні функції організму, опосередковано зв'язуючись з ядерними рецепторами пухлинних клітин і рецепторами пролактину, пригнічуючи мітотичну активність пухлинної тканини, тиреоїдні гормони можуть дати позитивний ефект. При цьому вважається необов'язковим призначення максимально переносимої дози, бо вони, виходячи з принципу зворотного зв'язку, чинять на ТТГ, а

потім і на функцію щитоподібної залози інгібуючу дію. Крім того, трийодтиронін володіє високим ступенем гормональної активності і застосовувати його слід під постійним ретельним контролем об'єктивних показників функціональної активності ЩЗ. Доцільно використовувати менш активний та повільніше діючий гормон – тиреоїдин. Як і при мастопатії, він призначається тривалий час, не тільки протягом декількох місяців, але і декількох років. Спочатку по 0,015 г приблизно протягом 2 тижнів, потім 0,025 г ще 2 тижні і після того 0,05 г, 0,075 г і по 0,1 г на добу. Оскільки така терапія РМЗ переслідує певну мету, а саме підвищення функціональної активності ЩЗ, то тиреоїдин доцільно призначати не в максимально переносимих дозах, а в фізіологічних – не більше 50 – 100 мг на добу [19].

За наявними даними, видалення яєчників значно зменшує швидкість продукції тироксину [2]. Замісна терапія статевими гормонами повертає цей показник до норми. Знижена функціональна активність ЩЗ, що мала місце у хворих в період менопаузи, нормалізувалась після лікування естрогенами.

Вивчаючи функцію ЩЗ і гіпофіза в процесі променевої терапії хворих на РМЗ, деякими авторами встановлено достовірне зниження концентрації тиреоїдних гормонів в крові при III стадії хвороби у менопаузі [26]. Автори пояснюють це пригніченням функції ЩЗ впливом променевої терапії. Очевидно, токсична дія продуктів розпаду пухлин, реакція організму на опромінення, перебудова імунної системи – все це фактори, що мають інгібуючий вплив на ЩЗ [26].

Призначення тиреоїдину, як замісної терапії в процесі променевої, хворим на РМЗ III стадії дало можливість підтримувати концентрацію тиреоїдних гормонів на рівні, близькому до вихідного. У групі хворих, які отримували тиреоїдин, тривалість життя без ознак рецидиву хвороби і генералізації процесу була вищою і становила 76% порівняно з хворими, які не отримували цього гормону – 44%.

За даними досліджень, виявлена висока частота патології щитоподібної залози у хворих на РМЗ та у хворих на кістозну мастопатію: відповідно у 47% і 49% спостережень [32].

Експериментальні дослідження показують, що введення невеликих доз тироксину супроводжується у 78% тварин повною резорбцією пухлин МЗ [7]. Отже, вважають, що виникає необхідність введення в комплексне лікування заходів тиреоїдних гормонів [18].

З'ясовуючи функціональний стан ЩЗ у хворих на РМЗ, відмічено, що 37% пацієнтів мали низькі показники вмісту трийодтироніну в крові [9, 10]. Також були простежені результати лікування 107 хворих на РМЗ залежно від концентрації трийодтироніну – одного із найбільш активних гормонів ЩЗ. Відмічено, що летальність у срок до трьох років серед хворих на РМЗ репродуктивного віку з низькими концентраціями трийодтироніну в крові була вдвічі нижчою порівняно з рештою пацієнток. На думку досл-

ідника, складається враження що у хворих з низьким вмістом трийодтироніну прогноз після лікування кращий, ніж у хворих з високим рівнем гормону. Стосовно тироксину, то у всіх хворих на РМЗ незалежно від стану менструальної функції, летальність, а також кількість хворих з рецидивами і метастазами були приблизно однаковими [9, 10].

При визначенні впливу функціонального стану ЩЗ на прогноз у хворих з гормональними гіперплазіями та РМЗ шляхом вивчення неорганічних фаз йодного обміну з використанням радіоактивного  $I^{131}$  було встановлено, що гіпофункція її відмічена у 52,6% хворих гормональними гіперплазіями і у 62,5% РМЗ, гіперфункція відповідно у 15,7% і 12,5% [8].

Еутиреоїдний стан ЩЗ реєструвався у 31,6% хворих з гормональними гіперплазіями та у 25% з РМЗ. Це свідчить про те, що пригнічення функціональної активності ЩЗ частіше спостерігається у хворих з пухлинами молочних залоз. Зазначенні дослідження показали прямий взаємозв'язок між стадіями пухлинного процесу і функціональним станом ЩЗ.

По мірі прогресування пухлини частота виникнення гіпофункції ЩЗ паралельно підвищувалась і при стадіях  $T_{1-2}N_0M_0$ ,  $T_{1-2}N_1M_0$ ,  $T_{1-3}N_2M_0$ , відповідно становила: 27,2%, 69,2% і 92,3%.

Таким чином, у хворих з місцево - розповсюдженими і генералізованими формами РМЗ спостерігається глибоке пригнічення функціонального стану ЩЗ. Цей факт необхідно враховувати при розробці плану лікування.

При пригніченні функціональної активності ЩЗ показники виживаності погіршуються в 2 рази. Так, 5-річна виживаність хворих на РМЗ при гіпо-гіперфункції і еутиреоїдному стані ЩЗ відповідно склала 25,0%, 50,0% і 65,2%. Пригнічення функціональної активності ЩЗ підсилює процес метастазування пухлини.

Частота регіонарних і віддалених метастазів РМЗ при еутиреоїдному стані, гіпо- і гіперфункції ЩЗ відповідно становить 60,8%, 95,8% і 64,2%, тобто пригнічення функціональної активності ЩЗ підсилює процес метастазування пухлини.

Таким чином, при гіпофункції ЩЗ прогноз РМЗ в 2-3 рази гірший, ніж при еутиреоїдному і гіперфункціональному стані.

A.A. Litvinenko, S.G. Bugaytsov

### **Role of functional and structural changes of the thyroid gland in formation and flow of dishormonal processes and breast cancer**

There has been emphasized relevance of study of benign dishormonal breast diseases. The data show that, in parallel with increasing incidence of female dishormonal breast disease there increases incidence of benign thyroid disorders. It is revealed that hypothyroidism plays an important role for development and unfavorable course of dishormonal processes and breast cancer. There has been outlined scientific evidence on the effects of the Chernobyl accident on the increased incidence of hypothyroidism among the female population. There have been

proposed data of clinical studies on the improvement of the course and prognosis of dishormonal diseases and breast cancer in patients receiving thyroid hormone as part of treatment (University clinic. — 2013. — Vol.9, №1. — P. 106-110).

**Keywords:** dishormonal breast diseases, breast cancer, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid hormones.

А.А. Литвиненко, С.Г. Бугайцов

## **Роль функциональных и структурных изменений щитовидной железы в формировании и протекании дисгормональных процессов и рака молочной железы**

Подчеркивается актуальность проблемы изучения доброкачественных дисгормональных заболеваний молочной железы. Приведены данные показывающие, что параллельно с ростом заболеваемости женщин дисгормональным состоянием молочной железы у них растет заболеваемость доброкачественной патологией щитовидной железы. Показано, что в развитии и неблагоприятном протекании дисгормональных процессов и рака молочной железы важную роль играет гиподисфункция щитовидной железы. Приведены научные данные о влиянии аварии на ЧАЭС на рост заболеваемости гипотиреозом среди женского населения. Приведены данные клинических исследований об улучшении течения и прогноза дисгормональных заболеваний и рака молочной железы у пациенток, получающих в составе комплексного лечения тиреоидные гормоны (Университетская клиника. — 2013. — Т.9, №1. — С. 106-110).

**Ключевые слова:** дисгормональные заболевания молочной железы, рак молочной железы, гиподисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, тиреоидные гормоны.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Африкан М.Н. Функциональная активность щитовидной железы у онкологических больных : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / М.Н. Африкан. — М., 1977. — 22 с.
2. Бабичев В.В. Современные представления о механизмах воздействия гипоталамо — гипофизарно — тиреоидной системы и гипоталамо — гипофизарно — гонадной системы в организме / В.В. Бабичев, В.М. Самсонович // Успехи совр. биол. — 1983. — Т.95. — С. 30 -33.
3. Варламова Т.М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т.М. Варламова, М.Ю. Соколова // Гинекология. — 2004. — №1. — С. 1 — 6.
4. Верещагина В.Г. Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических больных / В.Г. Верещагина // Вопр. онкологии. — 1980. — №8. — С.76 — 79.
5. Гилязутдинов И.А. Доброкачественные опухоли молочной железы / И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов. — Казань: «Медлитература», 2007. — 215 с.
6. Голотюк И.А. Функциональное состояние печени, щитовидной железы и содержание полового хроматина при раке молочной железы / И.А. Голотюк, Б.И. Голоданец // 5- ый съезд онкологов УССР: тез. докл. — Запорожье, 1975. — С.67 — 68.
7. Дедов И.И. Развитие трансплантационного рака молочной железы у крыс при разных уровнях тиреоидных гормонов/ И.И. Дедов, Н.А. Демина // Вопр. онкологии. — 1979. — №5. — С. 15 — 18.
8. Добренский М.Н. Влияние функционального состояния щитовидной железы на прогноз у больных гормональными гиперплазиями и раком молочной железы / М.Н. Добренский, Е.Н. Добренская // Фундаментальные исследования. — 2008. — №8 — С. 106 — 107.
9. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози / В.І. Дрижак. — Тернопіль: «Укрмедкнига», 2002. — 172 с.
10. Дрижак В.І. Дослідження тиреоїдного профілю у хворих на рак молочної залози. Проблеми діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози / В.І. Дрижак // Республ. наук. — практ. конф.: тези доповід. — Харків, 1993. — С. 8 — 9.
11. Камінський О.В. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля / О.В. Камінський, Д.Є. Афанасьєв, О.М. Коваленко // К.: «Ферзь», 2012. — 160 с.
12. Летягин В.П. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, А.А. Легков. — М.: Рондо, 1997. — 288 с.
13. Летягин В.П. Современные подходы к лечению рака молочной железы / В.П. Летягин // Маммология. — 1998. — №1. — С. 34 — 37.
14. Никогосян Г.А. Исследование тиреоидного профиля у больных раком молочной железы / Г.А. Никогосян // В. кн.: «Вопросы экспериментальной и клинической онкологии». — М., 1988. — С. 102 — 103.
15. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии / А.Ф. Поликарпов // Научно - организационные аспекты и современные лечебно - диагностические технологии в маммологии. — М., 2003. — С. 267 — 268.
16. Прилепская В.Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В.Н. Прилепская, Н.И. Волобуев, О.Б. Швецова // Гинекология. — 2003. — Т.5, №4. — С.54 — 55.
17. Рыбин Е.П. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями формирующими синдромом «гормонассоциированных раков» / Е.П. Рыбин, Л.М. Берштейн // Вопр. онкологии. — 1996. — №2. — С. 137 — 141.
18. Святухина О.В. Современные возможности лечения рака молочной железы / О.В. Святухина // Вестн. АМН СССР. — 1980. — №5. — С. 29 — 32.
19. Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы / Л.Н. Сидоренко. — М.: «Медицина», 1986. — 224 с.
20. Сидоренко Л.Н. Мастопатия / Л.Н. Сидоренко. — СПб.: «Гиппократ», 2007. — 432 с.
21. Смоланка И.И. Современные возможности терапии последствий гиперэстрогении у женщин репродуктивного возраста / И.И. Смоланка, Я.В. Антоновская // Онкология. — 2010. — Т.2, №2. — С. 5 — 7.
22. Соколова М.Ю. Климактерический синдром и гиподисфункция щитовидной железы / М.Ю. Соколова, Т.М. Варламова // Гинекология. — 2005. — Т.7, №3. — С. 28 — 35.
23. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология / Н.Т. Старкова. — М.: Медицина, 1983. — 288 с.
24. Титарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины/ Т.Ф. Титарчук, Н.В. Косей, А.О. Исламова // В кн.: Титарчук Т.Ф., Сольский Я.П. «Эндокринная гинекология. Клинические очерки». — К.: «Заповит», 2003. — 303 с.
25. Ткачева И.А. Состояние щитовидной железы у больных мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы / И.А. Ткачева // Дис. канд. мед. наук, 1997. — 21 с.
26. Якимова Т.П. Функция щитовидной железы и гипофиза при лучевой терапии рака молочной железы / Т.П. Якимова, И.Н. Лозинская // Мед. радиол. — 1984. — №4. — С. 55 — 57.
27. Breast cancer in thyroid disease: Fact of fallacy? / Hedley A., Jones S., Spiegelhalter D. et al. // Lancet. — 1981. — № 8212. — P. 131 — 133.
28. Curich J. Thiroid disease and breast cancer / J. Curich // Lancet. - 1981.- № 8215.- P. 326.
29. Loesser A. New therapy for prevention of postoperative recurrences in genital and breast cancer 6 — years study prophylactic thyroid treatment / A. Loesser // Brit. Med. J. — 1954. — Vol. 2. - P. 1380 -1383.
30. Mittra J. Hypothalamic — pituitary — prolactin axis in breast cancer / J. Mittra, J. Hayward, A. McNeilly // Lancet. — 1974. — Vol.1, № 7863. — P. 885 — 887.
31. Singh L. Thiroid in breast cancer / L. Singh // Asian Med. J. — 1982. — Vol.25. — P. 14 — 18.
32. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy / D. Adamopoulos, S.Vassilaros, N. Kapolla [et al.] // Cancer. — 1986. — Vol.57, №1. — P. 125 — 128.

Надійшла до редакції: 20.06.2013