

УДК: 618.177:616.441-008.64:547.915

©В.М. Оксюта

**КОРЕКЦІЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ***Кафедра акушерства та гінекології №1 Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова*

КОРЕКЦІЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ. У статті наведено дані аналізу ліпідного спектру у жінок з ендокринним безпліддям зі зниженою функцією щитоподібної залози залежно від ступеня гіпотиреозу та лікування. Встановлено, що при субклінічних формах гіпотиреозу виявлено незначні зрушення ліпідного профілю, найбільш виражені – при маніфестних формах гіпотиреозу. Після проведеного курсу замісної терапії левотироксином та з додаванням препаратів ліпоєвої кислоти і актовегіну відбулись достовірні зрушення в групах дослідження, і незначне покращення в групі, де проводилась традиційна замісна монотерапія левотироксином. Встановлено, що рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності крові є додатковим маркерами змін обмінних процесів у жінок з ендокринними формами безпліддя на тлі гіпотиреозу.

КОРЕКЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ГИПОТИРЕОЗ. В статье приведены данные анализа липидного спектра у женщин с эндокринным бесплодием со сниженной функцией щитовидной железы в зависимости от степени гипотиреоза и лечения. Установлено, что при субклинических формах гипотиреоза обнаружены незначительные сдвиги липидного профиля, наиболее выраженные – при манифестных формах гипотиреоза. После проведенного курса заместительной терапии левотироксином и с добавлением препаратов липоевой кислоты и Актовегина состоялись достоверные сдвиги в группах исследования, и незначительное улучшение в группе где проводилась традиционная заместительная монотерапия левотироксином. Установлено, что уровни холестерина липопротеидов низкой плотности крови является дополнительным маркерами изменений обменных процессов у женщин с эндокринными формами бесплодия на фоне гипотиреоза.

CORRECTION OF LIPID METABOLISM IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS AND HYPOTHYROIDISM. The article presents data analysis of lipid spectrum in women with endocrine infertility with reduced function of the thyroid gland, depending on the degree of hypothyroidism and treatment. Found that the subclinical form of hypothyroidism found minor changes of lipid profile are most pronounced – in manifest forms of hypothyroidism. After a course of levothyroxine replacement therapy and with the addition of lipoic acid and drug Actovegin held reliable shifts in group study and improve the minor in the group which carried out the traditional replacement levothyroxine monotherapy. Found that the levels of low-density lipoprotein cholesterol levels is an additional marker of metabolic changes in women with endocrine forms of infertility against hypothyroidism.

**Ключові слова:** безпліддя, гіпотиреоз, ліпіди.

**Ключевые слова:** бесплодие, гипотиреоз, липиды.

**Key words:** infertility, hypothyroidism, lipids.

**ВСТУП.** Недостатність функції щитоподібної залози вважається однією з частіших причин гормонального безпліддя у жінок і може супроводжуватися різними порушеннями менструального циклу [5]. Відомо, що попередником естрогенів є холестерин і зниження стероїдогенезу при гіпотиреозі грає важливу роль в накопиченні холестерину [11], який є основою ліпідного шару мембран клітин і ліпопротеїдів плазми крові. Ліпідний шар мембран виконує функцію структурної основи, матриці для білкових молекул-ферментів, іонних каналів і рецепторів і функцію бар'єру для іонів і гідрофільних молекул. Обидві ці функції ліпідного шару мембран порушуються при патології, що служить причиною розвитку одних хвороб і ускладнює перебіг інших [3].

В даний час виявлено, що гіперхолестеринемія характерна для явної гіпофункції щитовидної залози [8]. Проте, існують неоднозначні літературні дані про зміни ліпідів сироватки крові при стертих формах гіпотиреозу [2], а також поодинокі відомості про зміни ліпідного спектру при різних формах ендокринного безпліддя у жінок репродуктивного віку [7,10]. Недостатньо вивченими залишаються також питання впливу

препаратів ліпоєвої кислоти [1] та активатору метаболізму – Актовегіну [6] на стан ліпідного спектру у даного контингенту жінок, що і визначило доцільність даного дослідження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** На основі оцінки рівнів ТТГ та вТ<sub>4</sub> в сироватці крові, аналізу ультразвукового дослідження стану яєчників та ендометрію і оцінки кривих базальної температури відібрано 58 жінок, які мали показники зниженої функції щитоподібної залози, (з них 50 (86,2 %) з первинним та 8 (13,7 %) вторинним непліддям.) В результаті детального обстеження безплідних жінок субклінічний гіпотиреоз було виявлено у 28 жінок, вони склали 1 групу обстежуваних. Маніфестний гіпотиреоз у жінок з непліддям було виявлено у 30 пацієнток, які склали 2 групу обстежуваних. Контрольну групу склали 38 практично здорових жінки репродуктивного віку без соматичної та гінекологічної патології, з двофазним менструальним циклом. Крім того було відібрано групу порівняння у яку увійшли 30 жінок з маніфестним гіпотиреозом різного ступеню важкості, що знаходились на лікуванні в РОЕД з метою корекції замісної терапії левотироксином, які не пред'являли скарг на порушення

репродуктивної функції і які за віком масою та основними біохімічними показниками були ідентичні до обстежуваних пацієнтів 2 групи.

В дослідження не включали жінок з трубно-перитонеальними факторами неплідності, пухлинними процесами матки та яєчників, патологічними станами ендометрію та вадами розвитку матки, анатомічними та функціональними змінами шийки матки, наявністю гострих запальних процесів та статевих інфекцій на період обстеження. Досліджувані та контрольна групи були ідентичними за віком.

Загальне гінекологічне обстеження було проведено загальноприйнятими методами діагностики гінекологічної патології: збором акушерсько-гінекологічного анамнезу, встановлення захворювання щитоподібної залози, клінічно-лабораторними методами, гормональними, та інструментальними обстеженнями, відповідно до Наказу МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. Критерієм безпліддя, згідно з існуючими положеннями, вважали відсутність вагітності без застереження від неї при регулярному статевому житті не менше року. Клінічне обстеження щитоподібної залози проводили рутинними методами відповідно до загальноприйнятих принципів обстеження із залученням ендокринолога.

Визначення вмісту гормонів у плазмі крові обстежених жінок проводили з використанням імуноферментного методу на аналізаторі «Уніплан» з використанням тест-систем «Алкор Био» (Росія), «Хема-Медика» (Росія) та Human GmbH, Wiefbaden, (Germany) відповідно до доданих інструкцій. Забір крові проводився з ліктьової вени, зранку в умовах фізіологічного спокою, натще, у кількості 5 мл. Отримані проби, після центрифугування сироватки, зберігали при температурі мінус 20 °С до проведення дослідження.

Усім хворим було проведено лабораторне дослідження ліпідного обміну – визначення рівня загального холестерину крові, холестерину ліпопротеїдів високої щільності та низької щільності, які визначали за ферментативно-колориметричною методикою [9].

Наведені дані отримані до початку лікування та статистично оброблені за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 5.5 for Windows» («Stat Soft», США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Оцінка функціонального стану репродуктивної системи за даними базальної температури протягом 3-х менструальних циклів показала, що двофазні менструальні цикли з тривалістю другої фази 11–14 днів і підвищенням базальної температури більш ніж на 0,5 °С відмічалися лише у обстежуваних контрольної групи. У 11 жінок (39,3 %) 1 групи (субклінічна форма гіпотиреозу) та 4 (13,3 %) 2 групи (з клінічним гіпотиреозом) виявлено двофазні цикли з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та тривалістю її менше 10 днів, що свідчить про більш ніж триразове переважання НЛФ у жінок з безпліддям на тлі субклінічного гіпотиреозу. Ановуляторний цикл із монофазною базальною температурою мали 17 жінок (60,7 %) 1 групи (субклінічні форми гіпотиреозу) та 26 (86,7 %) 2 групи (з клінічним гіпотиреозом). Даний факт вказує на переважання ановуляторних циклів у жінок з безпліддям на тлі клінічного гіпотиреозу ( $p < 0,05$ ). Мож-

ливо, переважання ановуляторних циклів у жінок із клінічними проявами гіпотиреозу, у порівнянні з групою пацієнок 1 групи, зумовлено відсутністю у жінок 2 групи впливів гормонів щитоподібної залози, як це відбувалося в хворих з субклінічним гіпотиреозом. Причиною порушень репродуктивної функції у жінок зі зниженою функцією щитоподібної залози є гормональні зрушення у гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка, що викликано збільшеними рівнями ТТГ та зниженими рівнями тиреоїдних гормонів. Різні механізми цих взаємодій та розмаїття клінічних проявів гіпотиреозу у жінок створюють певні труднощі для систематизації репродуктивних порушень при дефіциті тиреоїдної функції, проте напряму залежать від ступеню зрушень гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Нами, при проведенні дослідження функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи було встановлено, що, у жінок 1 групи рівень ТТГ становив  $6,2 \pm 1,7$  мМО/л, що було в 3,1 рази вищим ( $p < 0,05$ ) проти рівня контрольної групи ( $1,9 \pm 1,0$ ) мМО/л і у 2,2 рази нижчим рівнів ТТГ 2 групи. В 1, 3 та 4 групах обстежуваних рівні в  $T_4$  відповідали середньо-популяційним показникам однак достовірно відрізнялися між собою ( $p < 0,05$ ). Крім того показники рівнів в  $T_4$  групи 2 (маніфестний гіпотиреоз) достовірно відрізнялися від контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Тобто, у обстежених нами хворих 1 групи був підвищеним рівень ТТГ, при майже збережених рівнях (в рамках відхилень лабораторних показників) в  $T_4$  при практичній відсутності клінічних проявів захворювання, що було розцінено нами як субклінічний гіпотиреоз. У жінок 2 групи виявили підвищені рівні ТТГ та знижені рівні в  $T_4$ , що розцінювалось нами як маніфестний гіпотиреоз. Рівень ТТГ в цілому по групі обстежених хворих коливався від 1,2 до 32,0 мМО/л, рівень вільного  $T_4$  – від 6,2 до 15,3 пмоль/л. Вказані показники були виявлені до початку корекції замісної терапії.

У результаті проведених досліджень, ми дійшли висновку, що недостатня функція щитоподібної залози, знижені рівні тиреоїдних гормонів негативно впливають і на стан стероїдогенезу яєчників. При цьому, у жінок з субклінікою гіпотиреозу та у жінок з маніфестним гіпотиреозом, спостерігали достовірне зниження естрадіолу ( $E_2$ ) до  $114,5 \pm 60,5$  пмоль/л і  $139,6 \pm 27,2$  пмоль/л проти  $317,6 \pm 80,5$  пмоль/л у групі контролю. Так само цей показник відрізнявся від контрольного і у групі порівняння (4 група) –  $142,7 \pm 28,3$  пмоль/л. Зниження рівнів прогестерону (Пг)  $1,5 \pm 0,6$  нмоль/л для першої групи було достовірним лише відносно групи контролю  $3,1 \pm 0,5$  нмоль/л.

За даними ліпідограми, встановлено, що рівні загального ХС дещо збільшені у групі жінок з маніфестним гіпотиреозом ( $5,6 \pm 0,8$  ммоль/л) та достовірно не відрізняється від аналогічних показників у жінок з субклінічними ( $4,9 \pm 0,5$  ммоль/л) формами гіпотиреозу та від даних у групі контролю ( $4,9 \pm 0,6$  ммоль/л). Аналогічна картина відмічалася і для показника рівня ТГ. При аналізі рівнів ХС ЛПНЩ відмічено значне (майже у два рази) зростання ХС ЛПНЩ у групі жінок із безпліддям з маніфестними формами гіпотиреозу ( $4,0 \pm 0,8$  ммоль/л) порівняно з аналогічним показником у групах контролю

( $2,2 \pm 0,6$  ммоль/л) та у групі безплідних жінок з субклінічним гіпотиреозом ( $2,6 \pm 0,3$  ммоль/л). Аналіз змін рівнів ліпідів вказує на переважання у групі жінок із безпліддям з маніфестними формами гіпотиреозу порушень ліпідного обміну [10].

Таким чином, вплив дисліпідемій можна розглядати як фактор ризику розладу репродуктивної функції у пацієнток із клінічними формами гіпотиреозу та вимагають проведення адекватної замісної гормонотерапії левотироксином та терапії направленої на нормалізацію порушень ліпідного обміну. З цією метою в лікувальному комплексі ми використали  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, що володіє не тільки антиоксидантною дією, а і активує Na-K-АТФазу і утворює замітник ацетилкоензиму – ацетил-ліпоєву кислоту, тим самим нормалізуючи обмін речовин, в результаті пригнічуються процеси вивільнення жирних кислот з жирової тканини, зменшується утворення холестерину і його атерогенних фракцій [1]. Обстежуваним жінкам було запропоновано вживати по 600 мг. препарату еспа-ліпон у вигляді таблеток покритих оболонкою, курсом 30 днів в комплексі з замісною терапією L-T<sub>4</sub> та ангіопротектором – актовегіном [4, 13].

Клінічний, біохімічний та ендокринологічний контроль такого лікування проводили через 2–3 місяці після початку терапії. Крім визначення сироваткових

концентрацій ТТГ проводилось дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, Е<sub>2</sub> та ПРЛ у I фазі менструального циклу (2–3 день), а також – сироватковий рівень прогестерону в середині II фази циклу (на 7–9 день після овуляції).

Запропонована нами методика лікування застосовувалася у 58 безплідних жінок, 28 з яких мали субклінічний гіпотиреоз (1 група), а у 30 – маніфестний гіпотиреоз легкого та середньої ступенів важкості (2 група).

У іншій, 4 групі в яку входили жінки з маніфестним гіпотиреозом, що поступили в РОЕД для корекції замісної терапії, проводилася стандартна терапія з використанням левотироксину по 50–200 мкг на добу щоденно. Як було вказано вище, ця група була ідентичною за віком, масою, біохімічними показниками із групою 2. Тому 4 група використовувалася як група порівняння ефективності проведеної терапії.

Контроль ефективності лікування проводився через 2–3 місяці після початку прийому левотироксину. Критерієм ефективності проведеного лікування і призначеної дози левотироксину вважалось зниження сироваткового рівня ТТГ нижче 2,0 мМО/л. У разі відсутності динаміки зниження ТТГ, проводилась корекція дози левотироксину та повторне обстеження через 1,5–2 місяці. Тоді ж і проводилось повноцінне гормональне обстеження.

Таблиця 1. Функціональний стан гіпофізарно-тиреїдної системи у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу після лікування, (M±m)

| Показники    | 1 група<br>n=28                  |                    | 2 група<br>n=30                  |                    | 3 група<br>n=38 | 4 група<br>n=30                  |                    |
|--------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------|
|              | До лікування<br>L-T <sub>4</sub> | Після<br>лікування | До лікування<br>L-T <sub>4</sub> | Після<br>лікування |                 | До лікування<br>L-T <sub>4</sub> | Після<br>лікування |
| ТТГ, мМО/л   | 6,2±1,7                          | 1,53±0,96*         | 13,7±4,3                         | 1,67±1,35*         | 1,9±1,0         | 9,8±3,5                          | 2,04±0,18          |
| вТ4, нмоль/л | 15,4±2,3                         | 18,1±3,3           | 8,0±1,0                          | 16,1±4,3*          | 16,2±3,0        | 13,3±4,2                         | 15,9±1,7           |

Примітка: \* – Різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) відносно показника до лікування.

Як бачимо з таблиці 1, комплексна терапія дала позитивні наслідки. На фоні лікування концентрація ТТГ крові статистично достовірно знизилась ( $p < 0,05$ ) порівняно з рівнем цього гормону перед початком терапії, з  $6,2 \pm 1,7$  мМО/л до  $1,53 \pm 0,96$  у групі 1 та з  $13,7 \pm 4,3$  мМО/л до  $1,67 \pm 1,35$  мМО/л ( $p < 0,001$ ) у групі 2,

і з  $9,8 \pm 3,5$  мМО/л до  $2,04 \pm 0,18$  мМО/л ( $p < 0,05$ ) у 4 групі, та відповідали показникам нормальних значень. Так само достовірно змінилися і піднялися до нормальних значень показники вільного тироксину в групі 2, проте в групі 1 хоча і відбувся незначний підйом вказаного показника, достовірних змін не відбулося.

Таблиця 2. Середні показники ліпідів у обстежуваних жінок, M±m

| № | Показник,<br>одиниці виміру | 1 група<br>n=28 |                    | 2 група<br>n=30 |                    | 3 група<br>n=38 | 4 група<br>n=30 |                    |
|---|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|   |                             | До<br>лікування | Після<br>лікування | До<br>лікування | Після<br>лікування |                 | До<br>лікування | Після<br>лікування |
| 1 | ХС ммоль/л                  | 4,9±0,5         | 4,8±0,5            | 5,7±0,9         | 5,1±0,6            | 4,9±0,6         | 5,7±1,6         | 5,4±0,8            |
| 2 | ЛПВЩ ммоль/л                | 1,4±0,5         | 1,7±0,9            | 1,2±0,3         | 1,6±0,5            | 1,5±0,6         | 1,5±0,7         | 1,7±0,8            |
| 3 | ЛПНЩ ммоль/л                | 2,6±0,3         | 2,1±0,2            | 4,0±0,8         | 2,2±0,7*           | 2,2±0,5         | 4,2±1,5         | 3,6±1,2            |
| 4 | ТГ ммоль/л                  | 1,3±0,3         | 1,1±0,9            | 1,1±0,3         | 0,9±0,4            | 1,0±0,3         | 1,0±0,3         | 0,9±0,3            |
| 5 | КА                          | 2,4±1,1         | 1,8±0,8            | 4,0±1,6         | 1,4±0,3**          | 2,5±1,1         | 5,1±3,8         | 4,0±3,0            |

Примітка: \* – різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) відносно показника до лікування; \*\* – різниця вірогідна ( $p < 0,01$ ) відносно показника до лікування.

Як видно з представлених результатів обстежень проведених до початку терапії, мало місце збільшення вмісту холестерину до  $5,7 \pm 0,9$  ммоль/л за рахунок його накопичення в ЛПНЩ до  $4,0 \pm 0,8$  ммоль/л у групі

жінок з маніфестним гіпотиреозом, що є достовірною ознакою переважання атерогенних фракцій ліпопротеїдів та стало підставою проведення курсу профілактичного лікування жінок з субклінічним та мані-

фестним гіпотиреозом з використанням запропонованого нами комплексу.

Як показали результати наших досліджень, під впливом проведеного лікування відмічено зниження рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ і не значне збільшення холестерину ЛПВЩ (таб. 2).

Таким чином, проведені дослідження виявили у жінок з маніфестним гіпотиреозом значні порушення ліпідного обміну, що супроводжувались збільшенням атерогенних фракцій ліпопротеїдів та можливим ризиком судинних порушень. Використання з лікувальною метою препаратів б-ліпоєвої кислоти (еспаліпон) та актовегіну супроводжувалось зниженням атерогенної направленості ліпідного спектру у жінок і тим самим зменшувалась вірогідність судинних порушень в тому числі і матково-яєчникового комплексу.

Аналізуючи дані літератури ми відзначили, що частина авторів також відмічає схожі тенденції [14]. Однак ми не зустрічали даних про дослідження ліпідного спектру у жінок з субклінічним та маніфестним гіпотиреозом, які б супроводжувалися порушенням репродуктивної функції, крім того відкритими залишаються питання змін ліпідного гомеостазу у даного контингенту

під впливом замісної монотерапії левотироксином та комплексної антиатерогенної, вазопротекторної і гормонозамісної терапії, а відсутність явних клінічних ознак захворювання утруднює відбір цих пацієнтів та надання їм відповідної допомоги.

**ВИСНОВКИ:** 1. У жінок репродуктивного віку з ендокринним безпліддям та гіпотиреозом виявлені більш високі значення загального холестерину і ХС ЛПНЩ крові, ніж у здорових жінок.

3. Проведення компенсації гіпотиреозу шляхом використання монотерапії левотироксином не призводить до нормалізації рівнів загального холестерину та атерогенних фракцій ліпопротеїдів

4. Використання замісної терапії левотироксином у поєднанні з запропонованим нами комплексом призводить до суттєвого покращення показників загального холестерину, ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дозволять нам продовжити дослідження рівня гормонів щитовидної залози, яєчників, та дослідити кореляції різних фракцій ліпопротеїдів та гормонального гомеостазу і оцінити ефективність медичних втручань при безплідді на тлі гіпотиреозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты/ А. С. Аметов [и др.] Проблемы эндокринологии. – 2007. – т.53, № 2. – С. 49–54.
2. Батрак Г.А. Особенности нарушения липидного обмена у женщин с гипотиреозом различной степени тяжести [Электронный ресурс] / Г. А. Батрак, С. Е. Мясоедова // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6. – С. 77–78. – Режим доступа до журн. : www.science-education.ru/34–1339
3. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран/ Ю.А. Владимиров // Биофизика. – 1987. – Т. XXXI, вып. 5. – С. 830–844.
4. Воробьева О. В. Тиоктовая (альфа-липоєвая) кислота – спектклинического применения / О. В. Воробьева. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2011. – т. 111, № 10 – С. 86–90.
5. Демина Т.Н. Состояние репродуктивной системы у больных с нарушением функции щитовидной железы/ Т.Н. Демина // Вестник новых медицинских технологий. – 1998 – Т. 5, № 2. – С. 45–47.
6. Зудин, А. М. Оценка гемодинамики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей методом дуплексного сканирования до и после курса комбинированной ангиотропной терапии препаратами пентоксифиллин, Реополиглюкин и Актовегин / А. М. Зудин, Е. С. Александрова. // Фарматека – 2008. – № 16 – С. 44–48.
7. Корчин В.И. Состояние липидного обмена у женщин репродуктивного возраста и его взаимосвязь с функцио-

нальной активностью щитовидной железы и яичников / В.И. Корчин, Е.В.Корнеева // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 4. – С. 110–113.

8. Маклакова Т.П. Функциональная активность щитовидной железы и липиды сыворотки крови у подростков в зобно-эндемичной местности: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05, "Терапия" / Т. П. Маклакова. – Новосибирск, 1999. – 20, [1] с.

9. Методы клинических лабораторных исследований. 5-е издание / [В.С.Камышников, О.А.Волотовская, А.Б.Ходюкова, Т.С.Дальнова и др]. – М., 2011. – 752 с.

10. Оксюта В.М. Дослідження стану ліпідного обміну у жінок з порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом / В.М. Оксюта//Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 4 (15). – С. 282–284.

11. Руководство по клинической эндокринологии// Под ред. Старковой Н.Т. – СПб.: Питер, 1996 – 544 с.

12. Федорович А. А. Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека/ А. А. Федорович // Рациональная фармакотерапия в кардиологии –2010. – Т. 6, № 1. – С. 53–60.

13. Buchmayer F. Актовегин: биологический препарат с полувекковой историей/ F. Buchmayer, J.Pleiner, M.W. Elminger [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 6. С. 20–27.

14. Dredecjus M. Low cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration, normal CETP activity in serum from patients with shortterm hypothyroidism. Lack of relationship to lipoprotein abnormalities / M. Dredecjus, D. Masson, Gautier T. // Clin Endocrinol. – 2003. – Vol. 58. – P. 581–588.

Отримано 26.02.13