

## Розділ 2

# Актуальні питання хірургії

© Проблеми військової охорони здоров'я, 2013  
УДК 618.19 — 006

### РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН ЩЗ У ФОРМУВАННІ І ПРОТІКАННІ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І РАКУ МЗ

*Д.А.Бази́ка, О.О.Литвиненко,  
С.Г.Бугайцов, В.Є.Сафонов*

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини»  
НАМН України  
Київ, Україна

#### *Вступ*

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 МЗ (РМЗ) виявляється в 3-6 разів частіше на фоні дисгормональних процесів МЗ та в 30 — 40 разів частіше при вузлових та дифузних формах з вираженим ступенем проліферації епітелію [5, 13].

Паралельно росту рівня захворюваності молочних залоз з початку 70-х рр. ХХ ст.. відмічена тенденція невпинного росту частоти тиреоїдних захворювань (В.А.Гудьева, 2000; И.Н.Оленева, 2002; И.И.Федов, 2002).

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 МЗ можуть впливати різні гормони, у тому числі і гормони ЩЗ [12-13, 17].

## Основна частина

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

Значна кількість жінок підходить до періоду менопаузи вже із захворюванням ендокринної системи. При обстеженні пацієнок, які не мали скарг на патологію ендокринної системи виявляється висока розповсюдженість захворювань ЩЗ. За даними ряду авторів, 40% жінок мають вузлові утворення і гіпотиреоз (Ф.Н. Егарт, К.Л. Камалов, Е.В. Васильєва, 1991).

М.Ю. Соколова та Т.В. Варламова (2005) повідомляють про наявність порушення функції ЩЗ: гіпотиреоз на фоні вузлового зобу — 13,9%, аутоімунного тиреоїдиту — 34,7%, дифузного збільшення ЩЗ — 19,4% у жінок у пре- та менопаузальному періоді. Менопауза у жінок з гіпотиреозом настає раніше.

В останнє десятиріччя стало актуальним питання про взаємозв'язок тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Це зумовлено поліпшенням діагностики захворювань ЩЗ і збільшенням захворюваності ними. Практично в кожній 2-3-ї людини на Землі є той чи інший патологічний процес у ЩЗ. Крім того, отримані нові дані про зміну тиреоїдного статусу при нетиреоїдних захворюваннях. Особливо рідко увагу привертають хворі із субклінічно протікаючою патологією без збільшення ЩЗ. Нетиреоїдні захворювання часто маскують патологію ЩЗ. Значна кількість лікарів часто недооцінюють зв'язок патології ЩЗ і нетиреоїдних захворювань. Ряд дослідників вказують, що субклінічно протікаюча патологія ЩЗ і її очевидна патологія відіграють важливу роль у виникненні і/або небезпечному перебігу деяких розповсюджених і тяжких захворювань, до яких відносяться і хвороби репродуктивної системи, деякі онкологічні та імунopatологічні процеси [3, 10, 23].

Накопичені численні дані, які свідчать про поєднання мастопатії із захворюваннями ЩЗ (Л.Н. Сидоренко, 1986, 2007; И.А. Огнерубов і співавт., 1998).

Емоційний стрес і захворювання нервової системи можуть призводити до зміни функціонального стану ЩЗ, що призводить до порушень гормональної рівноваги в організмі.

ЩЗ суттєво впливає на формування і функціонування репродуктивної функції. На зв'язок репродуктивної і тиреоїдної системи вказують зміни активності ЩЗ в критичні періоди життя жінки (пубертатний період, вагітність, лактація, клімакс).

И.А.Огнерубов і співавт. (1998) виявили без сумніву зв'язок між патологією ЩЗ і МЗ. При цьому в 52,3% випадків виявили різні зміни в структурі тиреоїдної тканини у хворих з дисгормональними гіперплазіями МЗ. Найбільш часто у пацієнок з патологією МЗ у структурі ЩЗ виявлені вузлові утворення (21,4%). Збільшення ЩЗ без змін ехоструктури відмічено в 11,6% пацієнок, а дифузні зміни паренхіми ЩЗ зареєстровані в 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 компонента 5,2%. Вірогідно, коливання рівня тиреоїдних гормонів може сприяти проліферації сполучної тканини в МЗ, вважають автори.

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

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

ЩЗ є важливою ланкою нейроендокринної системи і чинить значний вплив на функцію репродуктивної системи, стан МЗ. 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, трийодтироніну, що зумовлює підвищення звільнення пролактину і, відповідно, розвиток гіперпролактинемічних станів у подальшому ланцюгу дисгормональних процесів.

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

Є переконливі данні про поєднані зміни функції ЩЗ 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, показало, що в групі жінок з мастопатією тяжкий і виражений ступінь йоддефіциту виявлений у 19,8% жінок. Помірна недостатність йоду встановлена у 37%. У 9,9% обстежених виявлено підвищення споживання йоду (показник йодурії більше 200 мкг/л) (В.П. Квашенко і співавт., 2009).

Найбільш тяжко протікають йоддефіцитні стани недостатності йоду і селену одночасно. Дефіцит йоду визнаний одним із факторів, який визиває утворення вузлів у ЩЗ. На появу вузлів у ЩЗ суттєво впливають і фактори радіаційної дії — наслідки Чорнобильської аварії, яка призвела до значного збільшення захворюваності новоутвореннями 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 врахуванні їх клінічних і субклінічних форм. Субклінічні малосимптомні форми зустрічаються в десятки разів частіше, ніж маніфестні (В.М. Провсторов і співавт., 2002).

Вивчення показників тиреоїдних гормонів в осіб з нетиреоїдними захворюваннями (НТЗ) показало високу частоту дисбалансу циркулюючих у крові тиреоїдних гормонів. Можливо, в 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 периферичними порушеннями їх дії. Останні включають у себе патологію зв'язування тиреоїдних гормонів рецепторами, резистентність рецепторів, післярецепторну патологію, порушення перетворення тироксину в трийодтиронін.

На думку ряду авторів, саме периферичний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів відіграє провідну роль у виникненні клінічних проявів гіпотиреозу. Фактичному вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці

крові приділяється менше значення. Основна роль відводиться маркерам дії тиреоїдних гормонів на тканини. Периферичний дефіцит тиреоїдних гормонів може відігравати важливу роль у розходженні між клінічною картиною гіпотиреозу і нормальними лабораторними даними, рівнем ТТГ, що також може залежати від особливостей циркадного ритму і «пульсуючої» секреторної функції гіпофізу [19, 23].

Частота патології ЩЗ залежить від статі і віку. Так, аутоімунний тиреоїдит (АІТ) у жінок зустрічається в 5-8 разів частіше, ніж у чоловіків, при цьому два піки його виникнення приходяться на період статевого дозрівання і вік 50-80 років [23].

Дуже часто соматичні прояви 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 накопичилися відомі докази впливу дисфункції ЩЗ на розвиток і несприятливий перебіг 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 у МЗ мають значення наступні:

- недостатність тиреоїдних гормонів сприяє виникненню гіперхолістеринемії, гіперліпідемії, що призводить до розвитку метаболічної імунодепресії;
- дисфункція ЩЗ асоціюється з порушеннями функції печінки;
- недостатність тиреоїдних гормонів викликає порушення енергетичного обміну і стану вегетативної нервової системи, формується синдром вторинної імунологічної недостатності;
- при гіпотиреозі активуються процеси перекисного окислення ліпідів. Тиреоїдні гормони у фізіологічних дозах дають антиоксидантний ефект, але при їх надмірній кількості оксидантні процеси посилюються;
- АІТ пов'язаний із цукровим діабетом типу I. Антитіла до тиреоїдної пероксидази виявляються у 32% жінок з вказаним типом діабету;
- тиреоїдні гормони в умовах стресу з падінням адренореактивності чинять антистресорну дію. Їх дефіцит може сприяти підвищенню чутливості до стресу;
- доказано несприятливий вплив підвищеного рівня ТТГ на баланс статевих гормонів. Як відомо, ТТГ складається із двох субоди-

ниць, одна з яких має загальну з фолікулостимулюючим гормоном. Дана особливість лежить в основі синдрому полінеоплазії, який досить часто зустрічається при післяопераційному гіпотиреозі у хворих на зоб;

- тиреоїдні гормони в експериментах на тваринах зменшують кількість клітин з абераціями хромосом після ушкодження їх рентгенівськими променями. Механізм захисної дії міститься в поліпшенні перебігу репаративних процесів у хромосомах;

- у хворих на рак МЗ, легень, шлунка антитиреоглобулінові антитіла виявляються частіше, ніж у контролі. Вони є маркерами патології ЩЗ (В.М.Дильман, 1983);

- навіть при легких формах гіпотиреозу уповільнюється окислення холестерину і порушується транспорт ліпідів з організму з жовчю. Рівень холестерину нерідко збільшується в 5-10 разів;

- відмічено неоднозначний вплив лікувальних тиреоїдних гормонів на гіперхолістеринемію, ступінь зниження її варіює у різних хворих, що пов'язують із різними варіантами гена рецептора 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 МЗ в більшості випадків передують гіпофункція ЩЗ [4, 8, 10, 28, 32].

Біологічна дія тиреоїдних гормонів проявляється в клітинах усіх органів і тканин, у тому числі і тканин МЗ. У хворих на РМЗ функція ЩЗ змінюється. Так, М.Н.Африкян [1] встановив, що при злоякісних пухлинах і РМЗ також рівень ТТГ в крові підвищений у 2-2,5 разу. Одночасно знижується концентрація тироксину (Т4) на 20% і трийодтироніну в 1,8 разу. J.Mittra і співавт. [31] вважають, що зниження рівня Т3 та Т4 за механізмом зворотного зв'язку призводить до підвищення секреції тиреоліберину гіпоталамусом, котрий, крім посилення секреції ТТГ аденогіпофізом, підвищує також швидкість секреції пролактину у хворих на РМЗ в порівнянні зі здоровими жінками.

В.Г.Верещагіна та Г.А.Никогосян [4, 14] також відмічали підвищення рівня в крові ТТГ, але також відмічали, що при злоякісних пухлинах МЗ в крові знижується концентрація тільки Т3, а рівень Т4 не змінюється або підвищується. Автори вважають, що зміни рівня тиреоїдних гормонів у крові при цьому захворюванні зумовлені по-

рушенням периферичного дейодування Т3 в Т4, а в самій пухлині зв'язування Т4 перевищує захват Т3.

А. Hedley і співавт. [29] вважають, що порушення функції ЩЗ у хворих на РМЗ є вторинним, так як не виявили підвищеної захворюваності на РМЗ у хворих, пролікованих з приводу РМЗ, але хворі на РМЗ при наявності дисфункції ЩЗ помирили раніше, ніж еутиреоїдні.

И. А. Голотюк і Б. И. Голоданец [6] у хворих з пізніми стадіями раку відмічали гіпотиреоїдний характер функціональної активності ЩЗ. Виходячи із цього положення, автори рекомендують застосовувати у хворих на РМЗ препарати тиреоїдних гормонів.

Ще в 1954 р. А. Losser [30] вважав, що «ракову конституцію» характеризує недостатність ЩЗ. Він вважає, що рак генітальних органів буває дуже рідко при гіпертиреозі на відміну від гіпотиреоїдизму, де є ще пов'язані із цим станом високі показники ліпідів у плазмі і високій вміст гістаміну в тканинах. Автор відзначає, що у хворих з явищами гіпотиреозу, у яких розвився рак, може не мати місце рецидив після радикальної операції, якщо протягом тривалого часу 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 призводить до загибелі пухлинних клітин, але у відповідних кількостях знижує проліферацію клітин. При гістологічному дослідженні відсутня різниця в біоптатах до та після лікування тиреоїдним препаратом, але після його застосування відмічається виражений розвиток фіброзної тканини. Під наглядом у даній групі знаходились 56 хворих, у 29-х не було метастазів у регіонарні лімфовузли, не померла жодна хвора протягом 5 років. Сюди також відноситься одна хвора, де лікування було розпочато при наявності рецидиву.

Так, Л. Н. Сидоренко [19] вважає, що, виходячи з показників тиреоїдної активності у хворих на РМЗ, тиреоїдні гормони повинні застосовуватись у програмі комплексної терапії не тільки прогресуючих форм раку, але і на початкових стадіях захворювання. 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, так як вони, виходячи з принципу зворотного

го зв'язку, чинять на ТТГ, а потім і на функцію ЩЗ 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, вважає Л.Н.Сидоренко, 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 по 0,05 г, 0,075 г і 0,1 г на добу. Оскільки така терапія РМЗ переслідує певну ціль, а саме підвищення функціональної активності ЩЗ, то тиреоїдин доцільно призначати не в максимально переносимих дозах, а у фізіологічних — не більше 50- 100 мг/добу.

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 у період менопаузи, нормалізувалася після лікування естрогенами.

Вивчаючи функцію ЩЗ і гіпофіза в процесі променевої терапії хворих на РМЗ, Т.П.Якимова і И.Н.Лозинская [26] встановили достовірне зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові при III стадії хвороби в менопаузі. Автори пояснюють це пригнічення функції ЩЗ впливом променевої терапії. Очевидно, токсична дія продуктів розпаду пухлин, реакція організму на опромінення, перебудова імунної системи — усе це фактори, що мають інгібуючий вплив на ЩЗ.

Призначення тиреоїдину як замісної терапії в процесі променевої терапії 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 із хворими, які не отримували цього гормону, — 44%.

За даними досліджень D.Adamopoulos et al. [27] виявлена висока частота патології ЩЗ у 97 хворих на РМЗ та у 61 хворій на кістозну мастопатію — відповідно в 47% і 49% спостережень.

Експериментальні дослідження показують, що введення невеликих доз тироксину супроводжується у 78% тварин повною резорбцією пухлин МЗ [7]. Отже, О.В.Святухина [18] вважає, що виникає



необхідність введення в комплексне лікування заходів тиреоїдних гормонів.

З'ясовуючи функціональний стан ЩЗ у хворих на РМЗ, В.І.Дрижак [9-10] відмітив, що 37% пацієнтів мали низькі показники вмісту трийодтироніну в крові. Також були простежені результати лікування 107 хворих на РМЗ залежно від концентрації трийодтироніну — одного з найбільш активних гормонів ЩЗ. Відмічено, що летальність у строк до трьох років серед хворих на РМЗ репродуктивного віку з низькими концентраціями трийодтироніну в крові була вдвічі нижчою порівняно з рештою пацієнток. На думку дослідника, складається враження, що у хворих з низьким вмістом трийодтироніну прогноз після лікування кращий, ніж у хворих з високим рівнем гормону. Стосовно тироксину, то в усіх хворих на РМЗ, незалежно від стану менструальної функції, летальність, а також кількість хворих з рецидивами і метастазами були приблизно однаковими.

При визначенні впливу функціонального стану ЩЗ на прогноз у хворих з гормональними гіперплазіями та РМЗ шляхом вивчення неорганічних фаз йодного обміну з використанням радіоактивного  $I^{131}$  [8] 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%.

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 МЗ. Зазначені 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%.

### *Заключення*

Таким чином, у хворих з місцево-розповсюдженими і генералізованими формами раку молочної залози спостерігається глибоке пригнічення функціонального стану щитоподібної залози. Цей факт необхідно враховувати при складанні плану лікування.

При пригніченні функціональної активності щитоподібної залози показники виживаності погіршуються в 2 рази. Так, п'ятирічна виживаність хворих на рак молочної залози при гіпо- і гіперфунк-

кції й еутиреоїдному стані щитоподібної залози відповідно склала 25,0%, 50,0% і 65,2%. Пригнічення функціональної активності щитоподібної залози підсилює процес метастазування пухлини.

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

Таким чином, при гіпофункції щитоподібної залози прогноз раку молочної залози в 2-3 рази гірший, ніж при еутиреоїдному і гіперфункціональному стані.

### *Література*

1. Африкян М.Н. Функциональная активность щитовидной железы у онкологических больных: Автореф. дис. к.мед.н. — 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 // Вопросы 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. Тезисы докл. V съезда онкологов УССР / И.А./Голотюк, Б.И.Голоданец/ — 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 // Вопросы онкологии. — 1979. — №5. — С. 15-18.
8. Добренский М.Н. Влияние функционального состояния щитовидной железы на прогноз у больных с гормональными гиперплазиями и раком молочной железы / М.Н.Добренский, Е.Н.Добренькая // Фундаментальные исследования. — 2008. — №8 — С. 106-107.
9. Дрижак В.І. Дослідження тиреоїдного профілю у хворих на рак молочної залози. Проблеми діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози. Тези доп. Республ. наук.-практ. конф. / В.І.Дрижак. — Хар-

- ків, 1993. — С. 8-9.
10. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози / В.І.Дрижак. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 172 с.
  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. — Київ: Ферзь, 2012. — 160 с.
  12. Лєтягин В.П. Современные подходы к лечению рака молочной железы / В.П.Лєтягин // Маммология. — 1998. — №1. — С. 34-37.
  13. Лєтягин В.П. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / В.П.Лєтягин, И.В.Высоцкая, А.А.Лєгков. — М.: Рондо, 1997. — 288 с.
  14. Никогосян Г.А. Исследование тиреоидного профиля у больных раком молочной железы. В. кн.: Вопросы экспериментальной и клинической онкологии / Г.А.Никогосян. — М., 1988. — С. 102-103.
  15. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии / А.Ф.Поликарпов. — М., 2003. — С. 267-268.
  16. Прилепская В.Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В.Н.Прилепская, Н.И.Волобуєв, О.Б.Швецова // Гинекология. — 2003. — Т. 5, №4.
  17. Рыбин Е.П., Берштейн Л.М. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями формирующими синдром «гормонассоциированных раков» // Вопр. онкологии. — 1996. — №2. — С. 137 — 141.
  18. Святухина О.В. Современные возможности лечения рака молочной железы / О.В.Святухина // Вестник 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.: Гишпокрлат, 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., Варламова Т.М. Климактерический синдром и гипопункция щитовидной железы / М.Ю.Соколова, Т.М.Варламова // Гинекология. — 2005. — Т.7, №3.
  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. В кн.: Эндокринная гинекология. Клинические очерки / Т.Ф.Титарчук, Н.В.Косей, А.О.Исламова. — К.: Заповіт, 2003. — 303 с.

25. Ткачева И.А. Состояние щитовидной железы у больных с мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы Дис. ... к.мед.н. — 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. Adamopoulos D., Vassilaros S., Kapolla N. et al. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy // *Cancer*. — 1986. — Vol. 57, №1. — P. 125-128.
28. Curich J. Thyroid disease and breast cancer // *Lancet*. — 1981. — №8215. — P. 326.
29. Hedley A., Jones S., Spiegelhalter D. et al. Breast cancer in thyroid disease: Fact of fallacy? // *Lancet*. — 1981. — № 8212. — P. 131-133.
30. Loesser A. New therapy for prevention of postoperative recurrences in genital and breast cancer 6 — years study prophylactic thyroid treatment // *Brit. Med. J.* — 1954. — Vol. 2. — P. 1380-1383.
31. Mittra J., Hayward J., McNeilly A. Hypothalamic-pituitary- prolactin axis in breast cancer // *Lancet*. — 1974. — Vol. 1, №7863. — P. 885-887.
32. Singh L. Thyroid in breast cancer // *Asian Med. J.* — 1982. — Vol. 25. — P. 14-18.