

УДК 618.19

Д. А. Бази́ка, О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов✉

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова 53, м. Київ, Україна, 04050

СТРУКТУРНІ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ТА ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В статті описується актуальність вивчення проблеми доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози. Клінічні дані, показують, що паралельно з ростом захворюваності жінок на доброякісні дисгормональні захворювання молочної залози у них зростає захворюваність на доброякісну патологію щитоподібної залози. Показано, що в розвитку та несприятливому перебігу дисгормональних процесів і раку молочної залози важливу роль відіграє гіпофункція щитоподібної залози. Наведені дані клінічних досліджень, що свідчать про покращення перебігу та прогнозу дисгормональних захворювань і раку молочної залози у пацієнток, які отримують у складі комплексного лікування тиреоїдні гормони.

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

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 156–168.

D. Bazyka, O. Lytvynenko, S. Bugaistov✉

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dyshormonal breast disorders and tumors

Rationale of the research in a field of benign dishormonal breast disease is described. Clinical data indicate that increased incidence of benign dishormonal breast disease is followed by the increase of thyroid morbidity. Thyroid hypofunction is shown as having an unfavorable role in the onset and course of dishormonal breast disorders and breast cancer. Clinical data are presented indicating the improve of the course and prognosis of dishormonal breast disease and breast cancer in patients receiving thyroid hormone medication.

Key words: dishormonal breast disease, breast cancer, thyroid hypofunction, hypothyroidism, thyroid hormones.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:156–168.

В останні роки актуальність проблеми доброякісних захворювань молочної залози (МЗ) суттєво зростає. Відповідно до статистичних даних захворюваність на різні форми мастопатії становить 30–50 % в популяції, а у жінок репродуктивного віку з гінекологічними захворюваннями досягає 95 % [1, 2].

Рак молочної залози (РМЗ) виявляється в 3–6 разів частіше на фоні дисгормональних уражень молочної залози та в 30–40 разів частіше при вузлових та дифузних формах з вираженим ступенем проліферації епітелію [1, 3, 4].

The relevance of the benign breast disease increased significantly for the last years. According to statistical data the incidence rate of various forms of mastopathy is 30–50% in the entire population and reaches up to 95% in women of reproductive age having gynecological disease [1, 2].

Breast cancer (BC) occurs 3–6 times more often at the background of breast dishormonal processes and in 30–40 times more often in nodular and diffuse breast lesions with a pronounced degree of epithelial proliferation [1, 3, 4].

✉ Бугайцов Сергій Георгійович, e-mail: bugaicov@ukr.net

© Бази́ка Д. А., Литвиненко О. О., Бугайцов С. Г., 2013

Поряд зі зростанням рівня захворюваності молочних залоз з початку 70-х років ХХ століття відмічена тенденція до невинного збільшення 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 [5].

Результати багатьох досліджень вказують на те, що на розвиток пухлин молочної залози можуть впливати різні гормони, зокрема й гормони щитоподібної залози [6].

Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у морфогенезі та диференціюванні епітеліальних клітин молочної залози. Дія тиреоїдних гормонів на молочні 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.

Значна кількість жінок підходить до періоду менопаузи, вже маючи захворювання ендокринної системи. При обстеженні пацієнок, які не мали скаргу на патологію ендокринної системи, виявляється висока розповсюдженість захворювань щитоподібної залози. За даними ряду авторів, 40 % жінок мають вузлові утворення і гіпотиреоз. Так, М. Ю. Соколова, Т. В. Варламова (2005) повідомляють про наявність порушення функції щитоподібної залози – гіпотиреоз на фоні вузлового зобу – 13,9 %, аутоімунного тиреоїдиту – 34,7 %, диффузного збільшення щитоподібної залози – 19,4 % у жінок в пре- та менопаузальному періоді. Менопауза у жінок з гіпотиреозом настає раніше [7].

В останнє десятиріччя актуальним стало питання про взаємозв'язок тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Це зумовлено покращенням діагностики захворювань щитоподібної залози та збільшенням захворюваності на цю патологію. Практично у кожній другій-третьій людині на Землі, є той чи інший патологічний процес в щитоподібній залозі. Крім того, отримані нові дані щодо зміни тиреоїдного статусу при нетиреоїдних захворюваннях. Особливо рідко увагу привертають хворі з субклінічним перебігом патології 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 субклінічний перебіг патології щи-

Along with the increased incidence of breast diseases since early 70's of the twentieth century there was a trend of permanent growth of thyroid morbidity.

Thyroid disease (TG) is diagnosed on the average in 44% of the population of Ukraine and according to some data received on separate population samples the 42–52% of the adult population of Ukraine suffer thyroid disorders [5].

Many studies indicate that the several hormones including thyroid ones can modify the development of breast cancer [6].

Thyroid hormones play an important role in morphogenesis and differentiation of epithelial cells of the breast. Effects of thyroid hormones on the breast can be realized directly or through the receptors to other hormones including prolactin. Thus during the mammo- and lactogenesis the increased metabolic needs of the breast are satisfied by elevated concentration of thyroid hormones in it which is achieved through a greater activity of binding inhibitors of thyroid hormones.

A significant number of women approaching menopause have endocrine disorders. High prevalence of thyroid disease is found during examinations of persons having no any complaints on endocrine system disorders. According to some authors the 40% of women have nodular thyroid lesions and hypothyroidism. M.U.Sokolova and T.V. Varlamova (2005) reported the thyroid dysfunction i.e. hypothyroidism at the background of a nodular goiter in 13.9%, of autoimmune thyroiditis in 34.7%, and of diffuse thyroid enlargement in 19.4% of women in premenopause and menopause. Menopause occurs earlier in women with hypothyroidism [7].

The issue of relationship of thyroid and non-thyroid disease becomes important in the last decade. This is a result of an improved diagnostics of thyroid disease and increased morbidity. Almost every 2nd or 3rd person the Earth has a one another abnormal thyroid process of thyroid disorder. Moreover a new data on abnormal thyroid status of non-thyroid disease were received. Patients with subclinical thyroid disease without thyroid enlargement are of concern especially rare. The non-thyroid disease often disguise the thyroid disorders. A large number of doctors often underestimate the relationship of thyroid and non-thyroid disease. A number of researchers suggest that subclinical thyroid disorders and its overt disease plays

топодібної залози та її очевидна патологія відіграють важливу роль у виникненні і/або небезпечному перебігу деяких розповсюджених і тяжких захворювань, до яких відносяться й хвороби репродуктивної системи, деякі онкологічні та імунопатологічні процеси [8–10].

Накопичені численні дані, що свідчать про поєднання мастопатії із захворюваннями щитоподібної залози [1, 11].

Емоційний стрес і захворювання нервової системи можуть призводити до змін функціонального стану щитоподібної залози, і як наслідок – до порушень гормональної рівноваги в організмі. Щитоподібна залоза суттєво впливає на формування та функціонування репродуктивної системи. На зв'язок репродуктивної і тиреоїдної систем вказують зміни активності щитоподібної залози в критичні періоди життя жінки (пубертатний період, вагітність, лактація, клімакс).

І. А. Огнерубов і співавт. (2003) виявили безсумнівний зв'язок між патологією щитоподібної та молочної залоз. При цьому у 52,3 % випадків відмічено різні зміни в структурі тиреоїдної тканини у хворих з дисгормональними гіперплазіями молочних залоз. Найчастіше у пацієток з патологією молочних залоз в структурі щитоподібної залози виявляли вузлові утворення (21,4 %). Збільшення щитоподібної залози без змін ехоструктури відмічено у 11,6 % пацієток, а дифузні зміни паренхіми щитоподібної залози зареєстровані у 10,5 % спостережень. Найбільші за частотою (30,7 %) зміни в структурі щитоподібної залози 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 молочній залозі, вважають автори [12].

Тироксин та трийодтиронін відіграють важливу роль у морфогенезі і функціональному диференціюванні епітеліальних клітин молочної залози. В сучасній літературі накопичені численні данні, що свідчать про зв'язок мастопатії із захворюваннями щитоподібної залози. Гіпотиреоз підвищує ризик виникнення мастопатії у 3,8 % [13].

У пацієток з первинним гіпотиреозом у 40 % випадків присутній підвищений рівень пролактину. Більшість дослідників притримується думки, що гіперпролактинемія при гіпотиреозі є наслідком підвищеного рівня тиреоліберіну. В результаті вивчення секреції пролактину протягом доби і тиреотропного гормону (ТТГ), було встановлено, що ритм секреції двох гормонів різний і піки підвищення їх

ан important role in the initiation and dangerous course of some common and severe diseases including the diseases of reproductive system, some cancers and immunopathological processes [8–10].

There are a lot of data received indicating to a relationship of mastopathy and thyroid disease [1, 11].

Emotional stress and nervous system diseases may lead to abnormalities in the functional state of thyroid leading to disturbances of hormonal balance. Thyroid significantly affects the formation and functioning of reproductive system. Changes in thyroid function of during critical periods of woman's life (puberty, pregnancy, lactation, menopause) reflect the link of reproductive and thyroid systems.

I.A. Ohnerubov et al. (1998) have found a doubtless relationship between the thyroid disorders and breast disease. Thus various abnormalities in the structure of thyroid tissue were found in 52.3% of cases of dysgормональ hyperplasia of mammary glands. The nodular thyroid lesions are revealed most often (21,4%) in patients having pathology of the mammary glands. Thyroid gland enlargement with no echostructure abnormalities is observed in 11.6% of patients. The diffuse parenchymal thyroid lesions are found in 10.5% of cases. The most frequent (30,7%) abnormalities in the structure of thyroid are observed in diffuse fibrous mastopathy. Less commonly (5,2%) these changes were found in cases of fibroadenoma and diffuse mastopathy with abundant glandular component. The authors suppose that probably the fluctuations in thyroid hormone concentration may contribute to proliferation of the connective tissue in the breast [12].

Thyroxin and triiodothyronine play an important role in morphogenesis and functional differentiation of breast epithelial cells. Numerous data in contemporary scientific literature show the relationship of mastopathy and thyroid disease. In hypothyroidism the risk of mastopathy is increased in 3,8% of cases [13].

In primary hypothyroidism the elevated levels of prolactin are found in 40% of cases. Most researchers hold to an opinion that hyperprolactinemia in hypothyroidism is a consequence of an increased thyroliberin level. As a result of around-the-clock study of prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) secretion it was found that the secretion rhythm of both hormones is different and their peaks in the

рівня в крові не співпадають, тому припустили, що зниження рівня тиреоїдних гормонів в крові призводить до збільшення чутливості пролактотрофів до тиреоліберину, що й призводить до гіперпролактинемії. Також важливими механізмами гіперпролактинемії при первинному гіпотиреозі є зниження вивільнення гіпоталамічного дофаміну (ДА) та зниження чутливості, а можливо й кількості рецепторів до дофаміну на лактотрофах [13, 14].

Щитоподібна залоза є важливою ланкою нейроендокринної системи і чинить значний вплив на функцію репродуктивної системи, стан молочних залоз. Гормони щитоподібної залози опосередковано регулюють синтез і метаболізм статевих гормонів. Естрогени в свою чергу підвищують чутливість тиротрофів до тиреоліберину, це призводить до підсилення їх функції, зниження концентрації тироксину, трийодтироніну, що зумовлює підвищення вивільнення пролактину і відповідно розвиток гіперпролактинемічних станів у подальшому ланцюгу дисгормональних процесів.

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

Є переконливі дані щодо поєднання змін функції щитоподібної залози з різким зниженням рівня гормонів жовтого тіла [15–17].

Деякі автори вважають, що йододефіцит 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 виявлено у 19,8 % жінок. Помірна йоднедостатність встановлена у 37 %. У 9,9 % обстежених виявлено підвищення споживання йоду (показник йодурії більше 200 мкг/л) [18].

Найбільш тяжким є перебіг йододефіцитних станів за умов недостатності йоду і селену одночасно. Дефіцит йоду визнаний одним із факторів, який спричиняє утворення вузлів у щитоподібній залозі. На появу вузлів у щитоподібній залозі суттєво впливають і фактори радіаційної дії – наслідки Чорнобильської аварії, яка призвела до значного збільшення захворюваності на новоутворення щитоподібної залози, в тому числі, і на рак. Частота виявлення в популяції такої розповсюдженої патології як аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз та вузли щитоподібної залози різко відрізняються при врахуванні їх клінічних і субклінічних форм. Субклінічні малосимптомні

blood not correspond each other. That's why it was suggested that a decrease in thyroid hormone levels leads to an increased sensitivity of prolactotroph cells to thyroliberin which also leads to hyperprolactinemia. The reduced hypothalamic dopamine (DA) release and decreased sensitivity and possibly the reduced number of DA-receptors on lactotroph cells are also the important pathways of hyperprolactinemia in primary hypothyroidism [13, 14].

Thyroid gland is an important part of the neuroendocrine system and has a significant impact on the reproductive system function and state of mammary glands. Thyroid hormones indirectly regulate the synthesis and metabolism of sex hormones. Estrogens in turn increase the thyrotroph cell sensitivity to thyroliberin leading to enhanced their function, decreased concentrations of thyroxine and triiodothyronine, which results in an increased prolactin of respectively in a development of hyperprolactinemia states within following chain of dishormonal processes.

Numerous studies point to the interrelation of disorders of thyroid function and ovarian dysfunction.

There are convincing data about the associated abnormalities in thyroid function and a sharp decline of luteosterone (progesterone) level [15–17].

Some authors believe the iodine deficit being one of the pathogenetic factors for mastopathy. Study of a iodine excretion with urine by means of microplate cerium-arsen method developed by O. Wawschinek showed that a severe and expressed degree of iodine deficit was found in 19,8% of women with mastopathy. Moderate iodine deficiency was found in 37%. Increased iodine intake (according to urinary iodine index over 200 mg/L) was revealed in 9,9% of the patients [18].

The most severe course of iodine deficiency occurs at the background of simultaneous insufficient selenium intake. Iodine deficiency is recognized as one of the factors, which generates thyroid nodularity. Radiation exposure, namely the consequences of the Chernobyl accident, strongly affect the onset thyroid nodules which led in its turn to a significant increase in the incidence of thyroid tumors including cancer. The detection rate of such widespread diseases as autoimmune thyroiditis (AIT), hypothyroidism and thyroid nodes in the population is very different if one takes into account both clinically overt and subclinical forms. The oligosymptomatic subclinical

форми зустрічаються в десятки разів частіше ніж маніфестні.

Вивчення показників тиреоїдних гормонів у осіб з нетиреоїдними захворюваннями показало високу частоту дисбалансу циркулюючих в крові тиреоїдних гормонів. Можливо у обстежених є прихована тиреоїдна патологія без збільшення розмірів щитоподібної залози. 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 у виникненні клінічних проявів гіпотиреозу. Фактичному вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові надається менше значення. Основна роль відводиться маркерам дії тиреоїдних гормонів на тканини. Периферійний дефіцит тиреоїдних гормонів може відігравати важливу роль у розходженні між клінічною картиною гіпотиреозу і нормальними лабораторними даними, рівнем тиреотропного гормону, що також може залежати від особливостей циркадного ритму та “пульсуючої” секреторної функції гіпофізу [10, 11].

Частота патології щитоподібної залози залежить від статі і віку. Так, аутоімунний тиреоїдит у жінок зустрічається в 5–8 разів частіше, ніж у чоловіків, при цьому два піки його виникнення припадає на період статевого дозрівання і віку 50–80 років [10].

Дуже часто соматичні прояви гіпотиреозу, аутоімунного тиреоїдиту та інших захворювань щитоподібної залози розглядають як самостійні захворювання, не звертаючи увагу на зв'язок соматичних захворювань з патологією щитоподібної залози.

На сьогодні накопичились вагомі докази впливу дисфункції щитоподібної залози на розвиток і несприятливий перебіг багатьох захворювань. Є свідчення про синдром взаємного обтяження патології щитоподібної залози з гіпотиреозом і нетиреоїдних процесів.

Виділяють декілька загальних механізмів розвитку соматичної патології на фоні аутоімунного тиреоїдиту і субклінічного гіпотиреозу [19]:

➤ нестача тиреоїдних гормонів сприяє виникненню гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, що призводить до розвитку метаболічної імунодепресії;

forms are found in a dozen times more often than overt ones.

Thyroid hormone assay in people with non-thyroid disease showed a high frequency of imbalance of circulating thyroid hormones. Probably the examined persons suffer a subclinical thyroid disease with no thyroid enlargement. Most often the diseases of thyroid is accompanied by the syndrome of hypothyroidism, which is characterized by insufficient production of hormones (primary, secondary or tertiary) and/or abnormal peripheral action. The latter includes abnormal binding of thyroid hormones to receptors, receptor resistance, the post-receptor disorders, and impaired conversion of thyroxine to triiodothyronine.

According to some authors just the peripheral tissue thyroid hormone deficiency is of a major role in the occurrence of clinical manifestations of hypothyroidism. The actual content of thyroid hormones in serum is of a less importance. The tissue markers of thyroid hormone effect are of principal importance. Peripheral deficiency of thyroid hormones may have a key role in the discrepancy between the observed clinical hypothyroidism and normal laboratory data i.e. the level of TSH, which may also depend on the characteristics of circadian rhythm and “pulsating” secretory pituitary function [10, 11].

The frequency of thyroid disease depends on the sex and age. Thus, autoimmune thyroiditis (AIT) in women occurs 5–8 times more often than in men, while two peaks of its onset fall at the puberty period and age of 50–80 years [10].

Very often the somatic manifestations of hypothyroidism, AIT and other thyroid disorders are considered being a distinct disease not paying attention to the links between a systemic disease and thyroid disorders.

Much evidence is available at present about the impact of thyroid dysfunction on the unfavorable course of many diseases. Data indicate to the mutual exacerbation syndrome of thyroid disorders with hypothyroidism and non-thyroid disease.

There are several general pathways of somatic disease onset on the background of AIT and subclinical hypothyroidism [19]:

➤ lack of thyroid hormone contributes to hypercholesterolemia, hyperlipidemia, leading to the development of metabolic immunosuppression;

- > дисфункція щитоподібної залози 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 в фізіологічних дозах дають антиоксидантний ефект, але при їх надмірній кількості оксидантні процеси посилюються;
- > аутоімунний тиреоїдит пов'язаний з цукровим діабетом типу 1. 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;
- > доведено несприятливий вплив підвищеного рівня тиреотропного гормону на баланс статевих гормонів. Відомо, що і тиреотропний, і фолікулоstimулюючий гормони складаються з двох субодиниць, одна з яких ідентична в обох гормонах. Ця 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 полягає в покращенні перебігу репаративних процесів в хромосомах;
- > у хворих на рак молочної залози, легень, шлунка, антитиреоглобулінові антитіла виявляються частіше, ніж в контролі. Вони є маркерами патології щитоподібної залози;
- > навіть при легких формах гіпотиреозу уповільнюється окислення холестерину і порушується транспорт ліпідів із організму з жовчю. Рівень холестерину нерідко збільшується у 5–10 разів.
- > відмічено неоднозначний вплив лікувальних тиреоїдних гормонів на гіперхолістеринемію, ступень зниження її варіує у різних хворих, що пов'язують з різними варіантами гену рецептору ліпопротеїдів низької щільності.

В загальній реакції відповіді організму на виникнення і розвиток злякисного процесу серед органів внутрішньої секреції особлива роль належить функції щитоподібної залози. Дослідженнями ряду авторів, встановлено, що розвитку передраку та раку молочної залози в більшості випадків передують гіпофункція щитоподібної залози [20–24].

Біологічна дія тиреоїдних гормонів проявляється в клітинах всіх органів і тканин, зокрема, і тканин мо-

- > thyroid dysfunction is associated with impaired liver function;
- > lack of thyroid hormone causes of disturbed energy metabolism and abnormal state of the autonomic nervous system, forming a secondary immune deficiency syndrome;
- > lipid peroxidation occurs in hypothyroidism; thyroid hormones given in physiological doses produce an antioxidant effect, however the oxidation is exacerbated under the thyroid hormone excess;
- > AIT is linked to diabetes mellitus type I; antibodies to thyroid peroxidase are detected in 32% of women with a specified type of diabetes;
- > thyroid hormones under the stress with blunted adrenal response have an antistress effect, whereas their deficiency can enhance the stress sensitivity;
- > there is proven unfavorable impact of an increased TSH on the balance of sexual hormones; it is well-known that TSH and follicle-stimulating hormone are composed of two subunits and one of them is the same in both. This fact underlies the multiple endocrine neoplasia syndrome that often occurs in postoperative hypothyroidism in patients with goiter;
- > thyroid hormones in animal experiments reduce the number of cells with chromosome aberrations after the radiation injury by X-rays; the protective effect is found as improving the course of reparative processes in chromosomes;
- > antitireoglobulin antibodies are found more often in patients with breast cancer, lung cancer, and stomach cancer, being the markers of thyroid disease;
- > even in mild forms of hypothyroidism the oxidation of cholesterol slows down and transport of lipids from the body in bile is disrupted; cholesterol level is often increased by 5–10 times;
- > effect of thyroid hormone medication on hypercholesterolemia varies with a range of a reduction degree in different patients; it is supposed to be linked to variability of low density lipoprotein receptor gene.

Thyroid function within entire endocrine system has a key role in the general response to origin and development of malignancy. Some authors have found that the development of breast pre-cancer lesions and breast cancer in most cases is preceded by a thyroid hypofunction [20–24].

Biological effect of thyroid hormones is seen in cells of all organs and tissues, and breast tissue in

лочної залози. У хворих на рак молочної залози функція щитоподібної залози змінюється. Так, М. Н. Африкян (1977), встановив, що при злоякісних пухлинах (і при раку молочної залози також), рівень тиреотропного гормону в крові підвищений в 2–2,5 рази. Одночасно, знижується концентрація тироксину (Т₄) на 20 % і трийодтироніну (Т₃) в 1,8 рази. J. Mittra і співавт. (1974) вважають, що зниження рівня Т₃ та Т₄ за механізмом зворотнього зв'язку призводить до підвищення секреції тироліберину гіпоталамусом, котрий крім посилення секреції тиреотропного гормону аденогіпофізом, підвищує також швидкість секреції пролактину у хворих на рак молочної залози в порівнянні зі здоровими жінками [25, 26].

В. Г. Верещагіна (1980) та Г. А. Никогосян (1981) також виявляли підвищення рівня в крові тиреотропного гормону, але відмічали, що при злоякісних пухлинах молочної залози в крові знижується концентрація тільки Т₃, а рівень Т₄ не змінюється або підвищується. 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 захоплення Т₃ [20, 27].

А. Hedley і співавт. (1981) вважають, що порушення функції щитоподібної залози у хворих на рак молочної залози є вторинним, оскільки не виявили підвищеної захворюваності на рак молочної залози у хворих, лікованих з приводу раку молочної залози. Однак хворі на рак молочної залози за наявності дисфункції щитоподібної залози помирали раніше, ніж еутиреоїдні [28].

І. А. Голотюк і Б. І. Голоданец (1975) у хворих з пізніми стадіями раку відмічали гіпотиреоїдний характер функціональної активності щитоподібної залози. Виходячи з цього положення, автори рекомендують застосовувати у хворих на рак молочної залози препарати тиреоїдних гормонів [29].

Ще в 1954 р. А. Loesser вказував, що “ракову конституцію” характеризує недостатність щитоподібної залози. Він вважав, що рак генітальних органів буває дуже рідко при гіпертиреоїдизмі, на відміну від гіпотиреоїдизму, де є ще пов'язані з цим станом високі показники ліпідів у плазмі і високий вміст гістаміну в тканинах. Автор зазначає, що у хворих з явищами гіпотиреозу, у яких розвився рак, може не виникати рецидив 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. Loesser, не призво-

particular. Thyroid function is varying in patients with breast cancer. Thus, M.N. Afrikyan (1977) found the 2–2.5 times increased TSH levels in cancer patients (and also suffering breast cancer). At the same time there is a decreased concentration of thyroxin (T₄) for 20% and of triiodothyronine (T₃) by 1.8 times. J. Mittra et al. (1974) suggest that lower T₃ and T₄ leads by the negative feedback pathway to an increased secretion of hypothalamic thyroliberin which in addition to an increased secretion of TSH by adenohypophysis amplifies the rate of prolactin secretion in patients with breast cancer compared to healthy women [25, 26].

V.G. Vereshchagina (1980) and G.A. Nykoshosyan (1981) had also found the increased TSH levels, but noted the decreased concentration of the T₃ and unchanged or increased T₄ levels in patients with malignant breast tumors. Authors suggest that abnormal thyroid hormone levels in this disease are the result of a defective peripheral conversion of T₄ to T₃ (deiodination), whereas the T₄ binding in tumor is much more pronounced than T₃ capture [20, 27].

A. Hedley et al. (1981) suggest that thyroid dysfunction in patients with breast cancer is secondary, as no increase of breast cancer incidence was found in patients receiving treatment for breast cancer, but breast cancer patients in the presence of thyroid dysfunction die sooner than in euthyroid state [28].

I.A. Golotyuk and B.I. Holodanets (1975) noted the hypothyroid nature of the thyroid gland functional in patients with later stage of breast cancer. Based on this provision, the authors recommend the of thyroid hormone medications in breast cancer patients [29].

In 1954 A. Losser pointed out that a “cancerous constitution” is characterized by thyroid insufficiency. He believed that the genital organs cancer is extremely rare in hyperthyroidism compared to hypothyroidism where there are high levels of lipids in plasma and high content of histamine in tissues related to that. The author noted that in patients with symptoms of hypothyroidism who developed cancer thee may no recurrence occur after a curative surgery if over a long time i.e for years and years the thyroid hormone medications are prescribed, which increase the expresion of intracellular histamine-binding protein. Thyroid hormones also affect the intracellular enzymatic complex. Thyroid hormones in opinion of

дять до загибелі пухлинні клітини, 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 знаходилось 56 хворих, у 29 – не було метастазів у регіонарні лімфовузли – не померла ні одна хвора протягом 5 років. Сюди також відноситься одна хвора, де лікування було розпочато за наявності рецидиву [30].

Так, Л. Н. Сидоренко (1986) вважає, що, виходячи з показників тиреоїдної активності у хворих на рак молочної залози, тиреоїдні гормони повинні застосовуватись у програмі комплексної терапії не тільки прогресуючих форм раку, але і в 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, оскільки вони, виходячи з принципу зворотнього зв'язку, чинять на тиреотропний гормон, 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 щитоподібної залози. Доцільно використовувати, вважає Л. Н. Сидоренко, менш активний та повільніше діючий гормон – тиреоїдин. Як і при мастопатії, він призначається тривалий час, не лише протягом кількох місяців, але й кількох років. Спочатку по 0,015 г приблизно протягом 2 тижнів, потім 0,025 г ще 2 тижні і після того 0,05; 0,075 і по 0,1 г на добу. Оскільки така терапія раку молочної залози переслідує певну мету, а саме – підвищення функціональної активності щитоподібної залози, то тиреоїдин доцільно призначати не в максимально переносимих дозах, а в фізіологічних – не більше 50–100 мг/добу [11].

За наявними даними, видалення яєчників значно зменшує швидкість продукції тироксину [31]. Замісна терапія статевими гормонами повертає цей показник до норми. Знижена функціональна активність щитоподібної залози, що мала місце у хворих в період менопаузи, нормалізувалась після лікування естрогенами.

Вивчаючи функцію щитоподібної залози і гіпофіза в процесі променевої терапії хворих на рак молочної

A. Losser does not lead to the death of tumor cells but in appropriate quantities decreases the cellular proliferation. There is no histological difference in biopsy sampling material before and after treatment with thyroid hormone medication, but after its use a pronounced development of fibrous tissue was observed. There were 56 patients under the supervision in the study group, 29 had no metastases to regional lymph nodes, and none of patients died within 5 years. One patient is also included here in whom the treatment was started at the stage of recurrence [30].

Sidorenko L.N. (1986) believes that keeping in mind the indices of thyroid activity in breast cancer patients the thyroid hormone medication should be used in a protocol of complex treatment of not only the progressive forms of cancer, but in the early stages of disease. Thyroid hormone medication can be beneficial through the adaptation enhancing effect and correction of trophic function mediated through the nuclear receptors binding in tumor cells and prolactin receptors interaction thus inhibiting the mitotic activity of tumor tissue. Prescribing a maximum tolerated dose is not obligate as thyroid hormones through the negative feedback inhibit the pituitary TSH production and consequently the thyroid function. Among other things the triiodothyronine is a highly active hormone and its prescribing should be followed by thorough monitoring of clinical signs and thyroid functional indices. In opinion of L.N. Sidorenko it is reasonable to prescribe a less active and slowly acting hormone thyreoidin. As in case of a mastopathy the thyreoidin is prescribed for a long time i.e. not just for a few months but for a few years. The 0.015 g is recommended initially for about 2 weeks then 0.025 g is prescribed for 2 weeks more and upon that the 0.05 g, 0.075 g and 0.1 g are to be taken daily. Since such therapy in a breast cancer is targeted at an increase of thyroid functional activity it is not advisable to prescribe thyreoidin in a maximum tolerated dose but inphysiological ones i.e. no more than 50–100 mg/day [11].

According to data available reports the ovariectomy leads to a reduced rate of thyroxine production [31]. Sex hormone replacement therapy brings this parameter to normal values. Decreased thyroid functional activity occurring in menopause is normalized after the estrogen treatment.

Studying the thyroid and pituitary function during radiotherapy in patients with breast cancer T.P.

залози Т. П. Якимова та І. Н. Лозинська (1984) встановили достовірне зниження концентрації тиреоїдних гормонів в крові при III стадії хвороби у менопаузі. Автори пояснюють це пригніченням функції щитоподібної залози під впливом променевої терапії. Очевидно, токсична дія продуктів розпаду пухлин, реакція організму на опромінення, перебудова імунної системи – все це фактори, що мають інгібуючий вплив на щитоподібну залозу [32].

Призначення тиреоїдину як замісної терапії в процесі променевої терапії хворим на рак молочної залози 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 D. Adamopoulos et al. (1986), виявлена висока частота патології щитоподібної залози у 97 хворих на рак молочної залози та у 61 хворої на кістозну мастопатію: відповідно у 47 % і 49 % спостережень [33].

Експериментальні дослідження показують, що введення невеликих доз тироксину супроводжується у 78 % тварин повною резорбцією пухлин молочної залози [34]. Отже, вважає О. В. Святухина (1980), виникає необхідність введення в комплекс лікувальних заходів тиреоїдних гормонів [35].

З'ясовуючи функціональний стан щитоподібної залози у хворих на рак молочної залози В. І. Дрижак (1993, 2002) відмітив, що 37 % пацієнтів мали низькі показники вмісту трийодтироніну в крові. Також були простежені результати лікування 107 хворих на рак молочної залози залежно від концентрації трийодтироніну – одного з найбільш активних гормонів щитоподібної залози. Відмічено, що летальність у термін до трьох років серед хворих на рак молочної залози репродуктивного віку з низькими концентраціями трийодтироніну в крові була удвічі 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 у всіх хворих на рак молочної залози незалежно від стану менструальної функції, летальність, а також кількість хворих з рецидивами і метастазами, були приблизно однаковими [9, 22].

При визначенні впливу функціонального стану щитоподібної залози на прогноз у хворих з гормональними гіперплазіями та хворих на рак молочної

Yakimova and I.N. Lozynskaya (1984) had found a significant decrease of thyroid hormone concentration in blood at a stage III disease in postmenopausal women. The authors attribute this to the inhibitory effect of radiotherapy on thyroid. Obviously the toxic effects of the tumors decomposition products, response to exposure, and immune system disorders contribute to inhibitory effect on the thyroid [32].

Administration of thyreoidin as a replacement therapy during radiotherapy in patients with stage III breast cancer it possible to maintain the concentration of thyroid hormones at a level close to the initial one. In a group of patients receiving thyreoidin the recurrence-free and disease generalization-free life span was longer amounting to 76% vs. patients not receiving the hormone medication (44%).

According to studies by D. Adamopoulos et al. (1986) a high incidence of thyroid disease was found in 97 breast cancer with and in 61 patient with mastopathy (47% and 49% of cases respectively) [33].

Experimental studies provide an evidence of a complete resorption of breast tumors in 78% of animals upon administration of the low doses of thyroxine [34]. So O.V. Svyatuhyna (1980) believed that there is necessary to add the thyroid hormone preparations to the treatment protocol [35].

Studying the thyroid function in breast cancer patients V.I. Drizhak (1993, 2002) noted that 37% of patients had low indices of triiodothyronine content in the blood. Also an outcome of management of 107 breast cancer patients was monitored depending on a triiodothyronine i.e. one of the most active thyroid hormone concentration in blood. The three-year mortality index among breast cancer patients of reproductive age with low triiodothyronine concentration in blood was twice lower compared to other patients. In the researcher's opinion it seems that patients with low triiodothyronine have better prognosis after treatment than patients with high levels of the hormone content. As for thyroxin the mortality and number of breast cancer cases with recurrency and metastases was similar in all patients regardless of menstrual function [9, 22].

Under the assay of thyroid function role in prognosis of breast hormonal hyperplasia and breast cancer by examining the inorganic phase

залози шляхом вивчення неорганічних фаз йодного обміну з використанням радіоактивного ^{131}I було встановлено, що гіпофункція її відмічена у 52,6 % хворих з гормональними гіперплазіями і у 62,5 % хворих на рак молочної залози, гіперфункція відповідно у 15,7 і 12,5 % [21].

Еутиреодний стан щитоподібної залози реєструвався у 31,6 % хворих з гормональними гіперплазіями та у 25 % хворих на рак молочної залози. Це свідчить про те, що пригнічення функціональної активності щитоподібної залози частіше спостерігається у хворих з пухлинами молочних залоз. Зазначені дослідження показали прямий взаємозв'язок між стадіями пухлинного процесу і функціональним станом щитоподібної залози.

По мірі прогресування пухлини, частота виникнення гіпофункції щитоподібної залози 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 раку молочної залози спостерігається глибоке пригнічення функціонального стану щитоподібної залози. Цей факт необхідно враховувати при виробленні плану лікування.

При пригніченні функціональної активності щитоподібної залози показники виживаності погіршуються в 2 рази. Так 5-річна виживаність хворих на рак молочної залози при гіпо-гіперфункції і еутиреодному 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 еутиреодному 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 еутиреодному і гіперфункціональному стані [36].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидоренко Л. Н. Мастопатия / Л. Н. Сидоренко. – СПб. : Гиппократ, 2007. – 432 с.
2. 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.
3. Гилязутдинов И. А. Доброкачественные опухоли молочной железы / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. – Казань : Медлитература, 2007. – 215 с.

of iodine metabolism using radioactive ^{131}I the hypofunction was found in 52.6% of patients with hormonal hyperplasia and in 62.5% cases of breast cancer, whereas thyroid corresponding hyperfunction was diagnosed in 15.7% and 12.5% respectively [8].

Euthyroid status was recorded in 31.6% of patients with hormonal hyperplasia and in 25% of women having breast cancer. This suggests that inhibition of the thyroid functional is often seen in patients with breast tumors. The mentioned studies have shown a direct correlation between tumor stage and functional state of the thyroid.

Along with tumor progression the incidence of thyroid hypofunction was increasing in parallel and amounted to 27.2%, 69.2% and 92.3% at stages $T_{1-2}N_0M_0$, $T_{1-2}N_1M_0$, and $T_{1-3}N_2M_0$ respectively.

Thus, a profound inhibition of thyroid function is found in patients with local and generalized (i.e. advanced) forms of breast cancer. This fact must be considered when developing a treatment plan.

Survival rates worsen in 2 times under the inhibited thyroid function. Thus the 5-year survival of breast cancer patients against thyroid hypo-, hyperfunction and euthyroid state was 25.0%, 50.0% and 65.2% respectively. Depression of the thyroid function enhances tumor metastasis process.

Incidence of the regional and distant breast cancer metastases in euthyroid state, and thyroid hypo- and hyperfunction is 60.8%, 95.8% and 64.2%, respectively. It means that inhibition of the thyroid functional reinforces the process of tumor metastasis.

Thus, the prognosis of a breast cancer is 2–3 times worse in thyroid hypofunction than in hyperfunction or euthyroid state.

REFERENCES

1. Sidorenko LN. [Mastopatia]. Sankt-Peterburg: Hippokrat; 2007. 432 p. Russian.
2. Smolanka I.I., Antonovskaya Y.V. [The modern therapy possibilities in reproductive age of women with consequences of hyperestrogenity]. *Onkologia*. 2010;2(2):5–7. Russian.
3. Gilyazutdinov IA, Hasanov RSh. [Noncancerous breast tumors]. Kazan': Medliteratura; 2007. 215 p. Russian.
4. Letyagin VP. [The modern approaches to the treatment of breast cancer]. *Mammologia*. 1998;(1):34–7. Russian.

4. Летагин В. П. Современные подходы к лечению рака молочной железы / В. П. Летагин // Маммология. – 1998. – № 1. – С. 34–37.
5. 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.
6. Рыбин Е. П. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями формирующими синдром “гормонассоциированных раков” / Е. П. Рыбин, Л. М. Берштейн // Вопр. онкологии. – 1996. – № 2. – С. 137–141.
7. Соколова М. Ю. Климактерический синдром и гипофункция щитовидной железы / М. Ю. Соколова, Т. М. Варламова // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 28–35.
8. Варламова Т. М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т. М. Варламова, М. Ю. Соколова // Гинекология. – 2004. – № 1. – С. 1–6.
9. Дрижак В. І. Гормони і рак молочної залози / В. І. Дрижак. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – 172 с.
10. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология / Н. Т. Старкова. – М. : Медицина, 1983. – 288 с.
11. Сидоренко Л. Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы / Л. Н. Сидоренко. – М. : Медицина, 1986. – 224 с.
12. Состояние молочных желез у больных раком и доброкачественными опухолями щитовидной железы / Н. А. Огнерубов, О. В. Попова, Л. А. Черных [и др.] // Журн. теоретич. и практ. медицины. – 2003. – № 1. – С. 59–60.
13. 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.
14. Ткачева И. А. Состояние щитовидной железы у больных мастопатиями и злокачественными новообразованиями молочной железы / И. А. Ткачева : Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 21 с.
15. Поликарпов А. Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии / А. Ф. Поликарпов // Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. – М. : [б. и.], 2003. – С. 267 – 268.
16. Татарчук Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Эндокринная гинекология. Клинические очерки / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К. : Заповит, 2003. – С. 200–217.
17. Татарчук Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клиническая лекция [Электронный ресурс] / Т. Ф. Татарчук, Ю. В. Давыдова, Н. Ю. Косянчук // Междунар. эндокринолог. журн. – 2007. – Т. 3, № 9. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/446>.
18. Квашенко В. П. Роль йододефицита в развитии дисгормональных заболеваний молочных желез [Электронный ресурс] / В. П. Квашенко, С. А. Ласачко, А. А. Трегубенко // Новости медицины и фармации. Маммология (тематический номер). – 2009. – № 298. – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/10753>
5. Kaminsky OV, Afanasiev DE, Kovalenko OM. [Standards of medical care for patients with pathological conditions of the thyroid gland under influence negative environmental factors]. Kyiv: Ferz'; 2012. 160 p. Ukrainian.
6. Rybin EP, Bernstein L. [Features of metabolic disorders in patients with tumors forming the syndrome of “hormone-related cancers”]. Vopr Onkol. 1996;(2):137–41. Russian.
7. Sokolova MYu, Varlamov TM. [Climacteric syndrome and hypofunction of thyroid gland]. Gynecology. 2005;7(3):28–35. Russian.
8. Varlamov TM, Sokolov My. [Reproductive health of women and the insufficiency of the thyroid gland]. Gynecology. 2004;6(1):1–6. Russian.
9. Dryzhak VI. [Hormones and breast cancer]. Ternopil: Ukrmedknyga; 2002. 172 p. Ukrainian.
10. Starkova NT. [Clinical Endocrinology]. Moskva: Meditsina; 1983. 288 p. Russian.
11. Sidorenko LN. [Hormone therapy of precancer and cancer of the breast]. Moskva: Meditsina; 1986. 224 p. Russian.
12. Ognrubov NA, Popova OV, Black LA, et al. [Item condition of breast in patients with cancer and benign tumors of the thyroid gland]. Zhurnal teoreticheskoi i prakticheskoi meditsiny. 2003;(1):59–60. Russian.
13. Prilepskaya VN, Volobuev NI, Shvetsov OB. [Mastalgia in women of reproductive age: clinical features, diagnosis, treatment]. Gynecology. 2003;5(4):54–5. Russian.
14. Tkacheva IA. [Item condition of the thyroid gland in patients with malignant disease of the breast and breast cancer]. [The dissertation abstract of candidate of medical science]. Moskva; 1997. 21 p. Russian.
15. Polikarpov AF. [Effect of thyroid on the development of mastopathy]. In: Scientific and organizational aspects and modern diagnostic and treatment technologies in mammology. Moskva; 2003. p. 267–68. Russian.
16. Tatarchuk TF, Kosei NV, Islamova AO. [Thyroid homeostasis and dishormonal disorders of the reproductive system of the woman]. In: Tatarchuk TF, Solskiy JP, editors. Endocrine Gynecology. Clinical essays. Kyiv: Zapovit; 2003. p. 200–17. Russian.
17. Tatarchuk TF, Davydova YuV, Kosyanchuk NY. [Thyroid homeostasis and reproductive health of women. Clinical Lecture] [Internet]. International journal of endocrinology (Donetsk). 2007; 3(9). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/446>. Russian.
18. Kvashenko VP, Lasachko SA, Tregubenko AA. [Role of iodine deficiency in the development of the dishormonal diseases of breast] [Internet]. Novosti meditsiny i farmatsii. Mammology (thematic issue). 2009;(298). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10753>. Russian.
19. Budnevsky AV, Dmitriev VN, Provorotov VM, Burlachuk VT. [Thyroid hormones and non-thyroid pathology (review)] [Internet].

19. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология (обзор литературы) [Электронный ресурс] / А. В. Будневский, В. Н. Дмитриев, В. М. Провоторов, В. Т. Бурлачук // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. – № 36. – Режим доступа : <http://www.vsm.a.ac.ru/publ/vest/036/site/index24.html>
20. Верещагина В. Г. Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических больных / В. Г. Верещагина // Вопр. онкологии. – 1980. – №8. – С.76–79.
21. 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.
22. Дрижак В. І. Дослідження тиреоїдного профілю у хворих на рак молочної залози / В. І. Дрижак // Проблеми діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози : тези доповідей Республ. наук.-практ. конф. – Харків : [б. в.], 1993. – С. 8-9.
23. Cuzick J. Thyroid disease and breast cancer / J. Curich // Lancet. – 1981. – Vol. 1, no. 8215. – P. 326.
24. Singh L. Thyroid in breast cancer / L. Singh // Asian Med. J. – 1982. – Vol. 25. – P. 14–18.
25. Африкян М. Н. Функциональная активность щитовидной железы у онкологических больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Н. Африкян . – М., 1977. – 22 с.
26. Mitra J. Hypothalamic-pituitary-prolactin axis in breast cancer / J. Mitra, J. Hayward, A. McNeilly // Lancet. – 1974. – Vol. 1, № 7863. – P. 885–887.
27. Никогосян Г. А. Исследование тиреоидного профиля у больных раком молочной железы / Г. А. Никогосян // Вопросы экспериментальной и клинической онкологии. – М. : [б. и.], 1981. – С. 102–103.
28. Breast cancer in thyroid disease: Fact of fallacy? / Hedley A., Jones S., Spiegelhalter D. [et al.] // Lancet. – 1981. – № 8212. – P. 131–133.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
- Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentralnogo Chernozem'ia. 2009; (36). Available from: <http://www.vsm.a.ac.ru/publ/vest/036/site/index24.html>. Russian.
20. Vereshchagina VG. [Functional state of the thyroid gland in oncological patients]. Vopr Onkol. 1980;(8):76–9. Russian.
21. Dobren'ky MN, Dobren'kaia EN. [Effect of thyroid functional status and prognosis in patients with hormonal hyperplasia and breast cancer]. Fundamentalnyie issledovaniia. 2008;(8):106–7. Russian.
22. Dryzhak VI. [Research of the thyroid profile in patients with breast cancer]. Problemy diahnostryky ta likuvannia zakhvoriuvan shchytopydobnoi zalozy: Tezy dopovidei Respublikanskoii naukovo-praktychnoi konferentsii. Kharkiv; 1993. p. 8–9. Ukrainian.
23. Cuzick J. Thyroid disease and breast cancer. Lancet. 1981 Feb 7;1(8215):326.
24. Singh L. Thyroid in breast cancer. Asian Med J. 1982;25:14–8.
25. Afrikyan MN. [The functional activity of the thyroid gland in oncological patients] [The dissertation abstract of candidate of medical science]. Moskva; 1977. 22 p. Russian.
26. Mitra J., Hayward J., McNeilly A. Hypothalamic-pituitary-prolactin axis in breast cancer. Lancet. 1974 May 11;1(7863):889–91.
27. Nikoghosian GA. [Study of thyroid profile in patients with breast cancer]. In: [Issues of experimental and clinical oncology]. Moskva; 1981. p. 102–3. Russian.
28. Hedley AJ, Jones SJ, Spiegelhalter DJ, Clements P, Bewsher PD, Simpson JG, Weir RD. Breast cancer in thyroid disease: fact of fallacy? Lancet. 1981 Jan 17;1(8212):131–3.
29. Golotyuk IA, Golodanets BI. [Functionnal state of the liver, thyroid and sex chromatin content in breast cancer]. In: 5th Congress of Oncology of the UkrSSR: Theses. Zaporozh'e; 1975. p. 67–8. Russian.
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;2:1380–3.
31. Babichev W., Samsonovich VM. [Modern understanding of the mechanisms of the impact of the hypothalamic-pituitary-thyroid system and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the body]. Uspekhi sovremennoi biologii. 1983;95:30–3. Russian.
32. YakimovaTP, Lozinskaya IN. [The function of the thyroid gland and the pituitary gland during radiation therapy for breast cancer]. Med Radiol. 1984;(4):55–7. Russian.
33. Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N, Papadiamantis J, Georgiakodis F, Michalakias A. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. Cancer. 1986 Jan 1;57(1):125–8.
34. Dedov II, Demina NA. [Development of a transplantable mammary gland cancer in rats at different thyroid hormone levels]. Vopr Onkol. 1979;25(5):47–50. Russian.

35. Святухина О. В. Современные возможности лечения рака молочной железы / О. В. Святухина // Вестн. АМН СССР. – 1980. – №5. – С. 29–32.

36. Летягин В. П. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / В. П. Летягин, И. В. Высоцкая, А. А. Легков. – М. : Рондо, 1997. – 288 с.

35. Svyatuhina OV. [Current treatment options for breast cancer]. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1980;(5):29–32. Russian.

36. Letyagin VP Vysotskaya IV, Legkov AA. [The treatment of benign and malignant breast disease]. Moskva: Rondo; 1997. 288 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2013

Received: 06.08.2013