

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної лабораторної діагностики**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СТРЕСУ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ЛДм22(1,6д) 01
спеціальності 224 Технології медичної діагностики та
лікування освітньої програми Лабораторна діагностика
Марина УШАНОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної
лабораторної діагностики, к.м.н., доцент Ганна
ЛИТВИНЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри косметології і аромології
НФаУ, к.мед.н., доцент Оксана РЯБОВА

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі на основі літературних даних про іммунохімічні дослідження проведено оцінку стану пацієнтів, за якої встановлено, що використання лабораторних методів дослідження полегшує виявлення гіпотеріозу, та вплив стресу на стан щитоподібної залози. Але слід брати до уваги не тільки лабораторні методи дослідження, але і інструментальні, щоб підвищити точність діагностики.

Основний зміст кваліфікаційної роботи викладений на 54 сторінках комп'ютерного друку, містить 2 таблиці, 19 малюнків. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, висновків і списку літератури, який містить 49 джерел.

Ключові слова: тиреотропний гормон , трийодтиронин, тироксин , кортизол, пролактин, стрес.

SUMMARY

In the qualification work, based on literature data on immunochemical studies, an assessment of the condition of patients was carried out, according to which it was established that the use of laboratory research methods facilitates the detection of hypothyroidism, and the impact of stress on the state of the thyroid gland. But it is necessary to take into account not only laboratory research methods, but also instrumental ones in order to increase the accuracy of diagnosis.

The main content of the qualification work is laid out on 54 pages of computer printing, contains 2 tables, 19 figures. The work consists of an introduction, literature review, research materials and methods, conclusions and a list of references, which contains 49 sources.

Key words: thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, cortisol, prolactin, stress.

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	7
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ I. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ.....	11
1.1. Загальна характеристика захворювань щитовидної залози в Україні та світі.....	11
1.2. Загальні уявлення про регуляцію синтезу і секреції тиреоїдних гормонів.....	12
1.3. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез та особливості клінічного перебігу захворювань щитоподібної залози та гіпотиреозу	16
1.4. Маркери аутоімунної патології тиреоїд-специфічні антитіла.....	22
1.5. Вплив стресу на гормональну систему ЩЗ організму людини.....	23
Висновки до розділу I.....	27
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	27
2.1. Методи обстеження (лабораторні та інструментальні) хворих на гіпофункцію щитовидної залози.....	28
2.2. Методики виконання гормонального стану щитовидної залози та гормонів стресу використані в лабораторії «Аналітика» на аналізаторі Cobase411.....	33
2.3. Методика виконання ТТГ, імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.....	33
2.4. Методика виконання вільного T_4 та T_3 імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.....	35
2.5. Методика виконання А-ТПО, А-ТГ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.....	36
2.6. Методика виконання рецепторів до ТТГ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.....	36

2.7. Методика виконання кортизолу та пролактину імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.....	37
2.8. Статистичні методи, використані для оцінки результатів.....	38
Висновки до розділу II.....	38
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	38
3.1. Результати дослідження стану гормональної системи організму з хворих з гіпофункцією щитовидної залози за біохімічними показниками.....	40
Висновки до розділу III.....	48
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ — Адrenокортикотропний гормон
АТ-ТГ — Антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО — Антитіла до тиреоїдної пероксидази
АТ-ТТГ-Р — Антитіла до ТТГ рецепторів
ГГЩЗ — Гіпоталамус-гіпофіз-щитовидна залоза
ГГР — Гіпоталамо-гіпофізарна репродуктивна ось
ДТЗ — Дифузний токсичний зоб
ІФА — Імуноферментний аналіз
ЙТГ — Йодовмісні тиреоїдні гормони
КТ — Кальцитонін
ЛВ — Лімфотичні вузли
МРТ — Магнітно-резонансна томографія
ТАБ — Тонкоголковааспіраційна біопсія
ТГ — Тиреоглобулін
ТЗГ — Тироксинзв'язуючийглобулін
ТРГ — Тиреотропін-релізінг-гормон
ТТГ — Тиреотропний гормон
Т₃ — Триодтиронін
fT₃ — Вільний триодтиронін
Т₄ — Тироксин
f T₄ — Вільний тироксин
УЗД — Ультразвукове дослідження
ЩЗ — Щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність

Патологія ендокринної системи посідає провідне місце у структурі загальної захворюваності населення. За останні роки рівень ендокринологічних захворювань має тенденцію до зростання як у всьому світі, так і в нашій державі [2].

Захворювання щитоподібної залози є одною з найбільш поширених медико-соціальних проблем, що обумовлено зростанням тіреоїдної патології серед населення України, високою частотою тимчасової і стійкої непрацездатності [3, 4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серед ендокринних порушень, захворювання щитоподібної залози посідають друге місце після цукрового діабету. Патологією щитоподібної залози страждає понад 200 млн. людей у світі. За останні роки абсолютний приріст нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих на доброякісні вузлові утворення та злоякісні пухлини.

За даними МОЗ України за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, в структурі ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози складає 47,3 %. Це залежить від зовнішнього середовища, дефіциту йоду, стресу, способу життя, харчування та інше [1].

В Україні дефіцит гормонів щитоподібної залози трапляється частіше за надлишок. Відмічено, що денна норма йоду становить 150-300 мкг, в одно час, більшість мешканців України споживають лише 40-80 мкг. Найбільшу нестачу відчувають у Чернігівській області та в Західній Україні.

На сьогоднішній день в діагностиці захворювань щитовидної залози (ЩЗ) застосовуються різні методи, серед яких найбільш доступними для практики є: клініко-візуальний метод, лабораторне і молекулярно-біологічне дослідження,

цитологічне та гістологічне дослідження, а також інструментальні методи діагностики.

Мета дослідження: провести оцінку гормонального дослідження у хворих на фоні стресу за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд літератури щодо уражень ЩЗ на фоні стресу у людей та методи його діагностики.
2. Проаналізувати результати статистичних даних щодо причин уражень ЩЗ (етіологія та патогенез та клінічна картина)
3. Проаналізувати та узагальнити результати дослідження, отримані за допомогою сучасних біохімічного та імунохемілюмінесцентного методів діагностики використані в приватному медичному підприємстві лабораторії «Аналітика».

Об'єкт дослідження: підготовлені марковані (штрихокодовані) пробірки сироватки крові в супроводі з відповідним документом, які були направлені в приватне медичне підприємство «Аналітика».

Предмет дослідження: сироватка крові, що підготовлена для біохімічного та імунохемілюмінесцентного дослідження COBASE 411 (Roche, Швейцарія).

Методи дослідження: в нашій роботі використовували імунохемілюмінесцентний метод, який заснований на детекції емісії світла, що виникає під впливом електричного поля.

Практичне значення: провести оцінку гормонального дослідження імунохемілюмінесцентним методом у діагностиці захворювань ЩЗ.

Елементи наукових досліджень. Автором самостійно проведені дослідження, оцінена кількість захворювань ЩЗ, що пов'язані із стресом.

Апробація результатів дослідження і публікацій. За темою кваліфікаційної роботи тези доповідей представлено в матеріалах та отримано сертифікат учасника (Додаток 1).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з переліку умовних позначень, вступу, чотирьох розділів, висновків,

списку використаних джерел, додатків. Текст викладений на 54 сторінках. У бібліографії подано 49 джерел наукової літератури, з них іноземних джерел – 20. Отримані дані проілюстровані рисунками.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика захворювань щитовидної залози в Україні та світі

Щитовидна залоза, як і всі інші органи та системи нашого організму, є важливим елементом його функціонування. У ній відбувається низка унікальних та незамінних процесів, які відповідають за здоров'я серцево-судинної системи, психоемоційний стан, швидкість обміну речовин та репродуктивну функцію. Саме у щитовидній залозі відбувається синтез гормонів, робота яких забезпечує здорове функціонування організму.

За даними ВООЗ, хвороби щитовидної залози — друге за поширеністю ендокринне порушення у світі. Патологією щитоподібної залози страждають більше 200 млн осіб у світі. За останні роки абсолютний приріст нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих з доброякісними вузловими утвореннями і злоякісними пухлинами".

За даними МОЗ України за останні 10 років — з 2010 по 2020 роки поширилась захворюваність, як дорослого так і дитячого населення на патологію ЩЗ(структура захворюваностіпредставленанижче на рис. 1.) [1, 6].

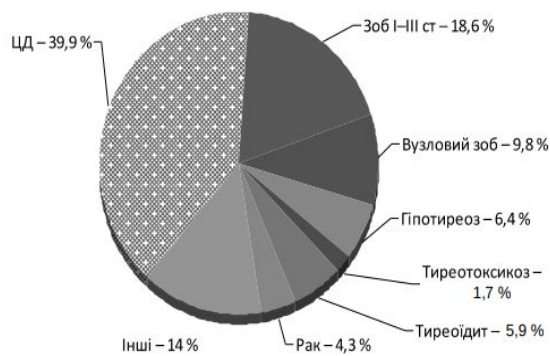


Рис. 1. Структура хворих на ендокринопатії в Україні (станом на 01.01.2021 р.).

Захворювання щитовидної залози можуть вражати чоловіків, жінок, дітей, підлітків і літніх людей. Захворювання може бути присутнім від народження (зазвичай гіпотиреоз) або може розвинутися з віком (зазвичай після менопаузи у жінок). Однак жінкам варто бути особливо обережними. У них в десять разів частіше, ніж у чоловіків, виникають проблеми з гормонами щитовидної залози. Зокрема, у жінок у дев'ять разів частіше розвивається гіпертиреоз (дифузний токсичний зоб), ніж у чоловіків [6].

За даними дослідження GlobalIodineNutritionScorecard, 382 000 дітей (80%) в Україні щороку народжуються з ризиком захворювань, спричинених дефіцитом йоду [4].

В Україні відзначається зростання числа хворих на різні ендокринопатії, найбільш поширені серед них — цукровий діабет (ЦД) та захворювання ЩЗ. Структура ендокринних захворювань подана на рис. 1.

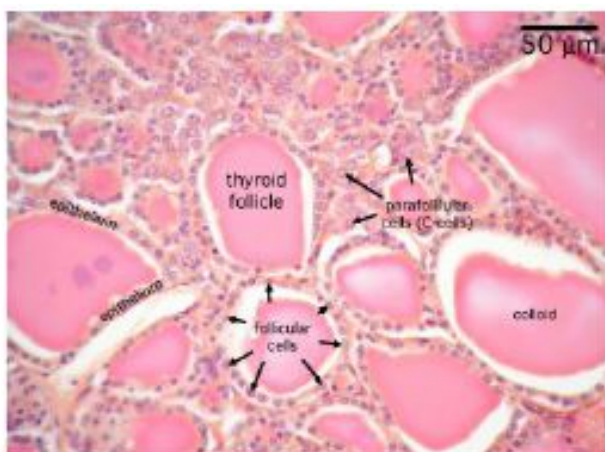
Привертає увагу, що провідними захворюваннями є дифузний еутиреоїдний зоб та ЦД. А якщо врахувати той факт, що до захворювань ЩЗ також належать тиреотоксикоз, гіпотиреоз, тиреоїдити та рак цієї залози, то можна стверджувати, що захворювання ЩЗ становлять майже половину від усіх ендокринопатій.

В Україні за останні п'ять років кількість випадків захворювань щитовидної залози збільшилася в п'ять разів. У жінок проблеми з гормонами щитовидної залози виникають в десять разів частіше, ніж у чоловіків. Зокрема, від гіпертиреозу (дифузного токсичного зобу) жінки страждають в дев'ять разів частіше, ніж чоловіки".

Поширеність явного гіпотиреозу серед населення загалом коливається від 0-3% до 3-7% у США та від 0-2% до 5-3% у Європі, 4-8 залежно від використовуваного визначення. Метааналіз досліджень, проведених у дев'яти європейських країнах, показав, що поширеність недіагностованого гіпотиреозу, включаючи як явні, так і легкі випадки, складає близько 5%. Відмінності в йодному статусі впливають на поширеність гіпотиреозу, який частіше зустрічається як у популяціях з щодо високим споживанням йоду, і у популяціях з тяжким йододефіцит [8].

1.2 Загальні уявлення про регуляцію синтезу і секреції тиреоїдних гормонів

Структурно-функціональною одиницею щитовидної залози є фолікул. Його стінка має шар епітеліальних клітин – тиреоцитів. У просвіті міститься колоїд.



Мал.2. Будова фолікулів щитоподібної залози (Ю. І. Афанасьєв і Е. Ф. Котовський 2013).

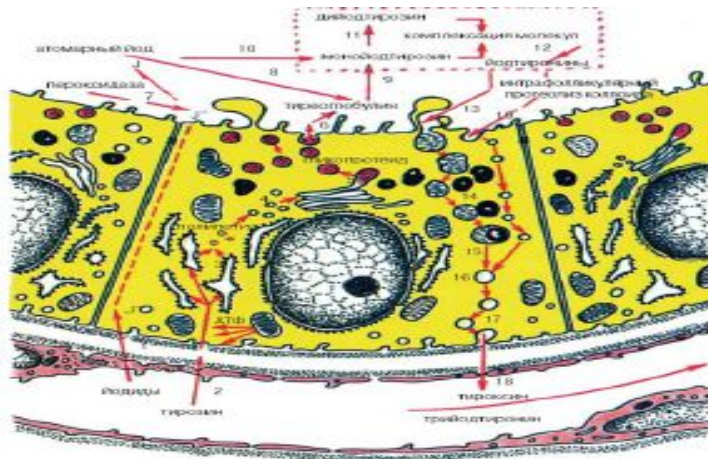
Розрізняють 3 види епітеліальних клітин:

- ❖ Тип А - активні фолікулярні клітини, які вистилають фолікул. Беруть участь в обміні йоду і синтезі гормонів щитовидної залози;
- ❖ Тип В - малодиференційовані (камбіальні) клітини, попередник утворення А-клітин;
- ❖ Тип С – парафолікулярні клітини, розташовані між фолікулярними клітинами, що беруть участь у синтезі кальцитоніну.

Щитовидна залоза виділяє три основні гормони: трийодтиронін (Т₃), тироксин (Т₄) і кальцитонін. Основні компоненти гормонів йод і амінокислоти тирозину. В організм людини йод потрапляє з їжею та водою. Сполуки йоду утворюють в крові йодистий калій і йодистий натрій. Інфільтрують в епітелій залозистого волосяного фолікула. Іони йодиду в клітинах фолікулів перетворюються в атомарний йод і поєднуються з дією пероксидази

тиреоглобуліну або тирозину [42]. Йодований тирозин не має гормональної активності і є субстратом для утворення тиреоїдних гормонів T_3 і T_4 (результат двох йодованих тирозинових зв'язків на малюноку 3).

Кальцитонін – гормон, що містить 32 амінокислоти. Він безпосередньо впливає на обмін фосфору і кальцію. Інгібітор активності остеобластів і активує остеобласти, тим самим запобігає резорбції кісток. Механізм дії кальцитоніну залежить від впливу дії на специфічні рецептори в остеобластах.



Мал. 3. Біосинтез гормонів тироцитами і їх виділення:

Примітки: 1 - надходження йодидів у клітину; 2 - надходження тирозину та інших амінокислот; 3 - синтез білка на рибосомах гранулярної ендоплазматичної мережі; 4 - транспорт секрету з ендоплазматичної мережі в зону комплексу Гольджі; 5 - глікозилювання білка і транспорт глікопротеїду в складі секреторних гранул до апікальної цитолемної клітини; 6 - екзоцитоз секреторного продукту (тироглобуліну) в просвіт фолікула; 7 - окислення іонів йоду в атомарний йод під впливом ферменту пероксидази; 8 - 12 - стадії йодування тироглобуліну з утворенням йодтиронинів і йодтирозинів; 13 - фагоцитоз йодованого тироглобуліну; 14 - злиття крапель фагоцитированого колоїду з лізосомами; 15 - протеоліз тироглобуліну ферментами лізосом; 16 - відщеплення тироксину і трийодтироніну; 17, 18 - надходження гормонів у кров; 19 - інтрафолікулярний протеоліз колоїду на поверхні тироцита, піноцитоз і інтрацелюлярний транспорт тиреоїдних гормонів (додатковий варіант гормонотворення); АТФ - аденозинтрифосфатна кислота.

Гормон утворюється в колоїді, коли атоми мінерального йоду приєднуються до глікопротеїну під назвою тиреоглобулін, який секретується в колоїд фолікулярними клітинами [42, 44].

Наступними кроками регуляції гормонів є:

1. ТТГ зв'язується зі своїми рецепторами в фолікулярних клітинах щитовидної залози, змушуючи клітини активно транспортувати йодид-іони (I^-) через клітинну мембрану з кровотоку в цитоплазму. Тому концентрація йодид-іонів, захоплених фолікулярними клітинами, у багато разів перевищує в крові.

2. Потім іони йодиду переміщуються в просвіт клітин фолікула, що межує з колоїдом. Там іони піддаються окисленню (віддаються негативні заряджені електрони). Окислення двох йодид-іонів ($2 I^-$) призводить до утворення йоду (I_2), який проходить через клітинну мембрану колоїдного фолікула.

3. У колоїдах пероксидаза поєднує йод з амінокислотою тирозином у тиреоглобуліні, утворюючи два проміжні продукти: тирозин, пов'язаний з одним йодом, і тирозин, пов'язаний з двома йодами. Коли один із медіаторів з'єднується ковалентним зв'язком, утворюється трийодтиронін (T_3), гормон щитовидної залози, що містить три йоду. Більш поширеними є дві копії другого середнього зв'язку, що утворює тетраїодтиронін, також відомий як тироксин (T_4), гормон щитовидної залози, що містить чотири йоди [44].

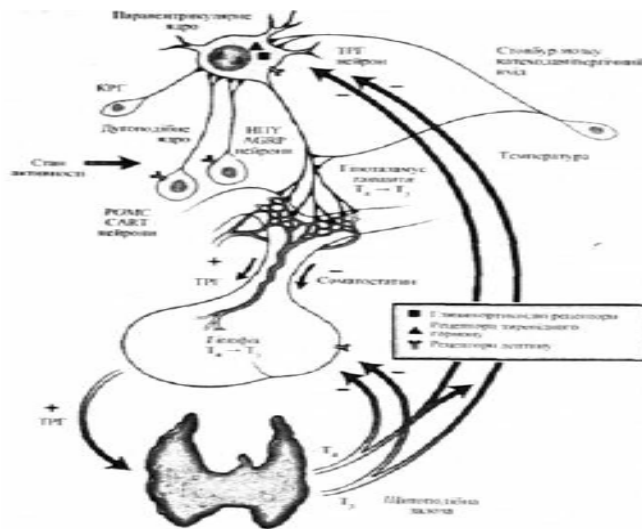
Ці гормони залишаються в колоїдному центрі фолікула щитовидної залози до тих пір, поки ТТГ не стимулює ендоцитоз колоїду в клітини фолікула. Там лізосомальні ферменти розщеплюють колоїд тиреоглобуліну, вивільняючи вільні T_3 і T_4 , які дифундують через мембрану фолікулярних клітин і потрапляють у кров. Менше одного відсотка циркулюючих T_3 і T_4 залишаються вільними в крові.

Цівільні T_3 і T_4 можуть проникати через подвійний ліпідний шар клітинної мембрани і поглинатися клітиною. Решта 99% циркулюючих T_3 і T_4 зв'язуються з спеціалізованими транспортними білками, званими тироксинзв'язуючим глобуліном (ТЗГ), з альбуміном або іншими білками плазми. Така «упаковка» перешкоджає їх вільній дифузії в клітини організму [13, 14].

Коли концентрація T_3 і T_4 в крові починає знижуватися, зв'язані T_3 і T_4 вивільняються з цих білків плазми і легко проникають через мембрану клітини-

мішені. T_3 є більш ефективним, ніж T_4 , і багато клітин перетворюють T_4 на T_3 шляхом видалення атома йоду.

Синтез і секреція тиреоїдних гормонів регулюється Гіпоталамо-гіпофізарна система. Гормон щитовидної залози є основним гормоном гіпоталамуса, який безперервно виділяється і викликає секрецію циклічного аденозинмонофосфата (цАМФ) з клітин тиреотропного гормону (ТТГ) в аденогіпофізі. Соматостатин гальмує цей процес. Секреція гормонів щитовидної залози і ТТГ досить постійна і збільшується при зниженні температури навколишнього середовища. ТТГ взаємодіє з рецепторами клітинної мембрани епітеліальних клітин фолікула та через посередники стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів. При цьому відбувається захоплення йодиду щитоподібною залозою, синтез тиреоглобуліну, гідроліз молекул тиреоглобуліну, що знаходились у фолікулах, секреція T_4 і T_3 у кров (малюнок 4).



Мал. 4.Схема регуляції секреції тиреоїдних гормонів.

Таблиця 1

Біологічні ефекти трийодтироніну та тироксину

Органи та системи організму, метаболізм	Фізіологічна дія тиреоїдних гормонів
Вуглеводний обмін	Активація катаболізму глюкози
Ліпідний обмін	Активація ліполізу, збільшення екскреції холестерину з жовчю
Білковий обмін	Стимуляція синтезу білків

Основний обмін	Посилення основного обміну, посилення апетиту
Серцево-судинна система	Посилення хроно та ізотропних функцій серця
Нервова система	Посилення ефектів симпатичної нервової системи, сприяння формування когнитивних функцій, забезпечення адекватної функції нейронів у дорослих
Репродуктивна система	Регуляція фертильної функції та лактації
Опорно-руховий апарат	Регуляція дозрівання та формування скелету
Нирки	Зниження реабсорбції натрію

Щитовидна залоза виділяє гормон кальцитонін, який виробляється парафолікулярними клітинами (також званими С-клітинами), які вистилають тканину між окремими фолікулами [45]. Кальцитонін виділяється у відповідь на підвищення рівня кальцію в крові. Він знижує рівень кальцію в крові за рахунок:

1. Пригнічує активність остеокластів, кісткових клітин, які вивільняють кальцій у кров шляхом руйнування кісткової матриці.
2. Підвищує активність остеобластів.
3. Зниження всмоктування кальцію в кишечнику.
4. Підвищена втрата кальцію з сечею.

1.3. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез та особливості клінічного перебігу захворювань щитоподібної залози та гіпотиреозу.

Етіологія. За сучасними уявленнями про етіологію захворювань щитовидної залози найбільшу роль у їх розвитку відіграє взаємодія трьох основних чинників: генетичної спадковості, стану імунної системи й факторів навколишнього середовища. На порушення функціонування генів-супресорів може впливати іонізуюче випромінювання, що є віддаленим стохастичним ефектом аварії на ЧАЕС в Україні. Іншим фактором ризику розвитку й прогресування захворювань ЩЗ є гормональний фон людини, зміна концентрації естрогенів і прогестерону, зниження рівня тестостерону (чоловічий гіпогонадізм), надмірна вага, що сприяє

імунному дисбалансу й пояснює виникнення захворювань ЩЗ у 4–8 разів частіше в жінок, ніж у чоловіків.

Частіше захворювання ЩЗ виникають у людей працездатного віку –35-60 років, проте останнім часом є тенденція до їх виникнення в молодших вікових групах [9, 12].

До етіологічних факторів навколишнього середовища належить гетерогенна група чинників: недостатність або надлишок вживання йоду, вживання зоогенних харчових продуктів, дефіцит селену, надмірне надходження в організм фтору, прийом ксенобіотиків, лікування радіоактивними водовмісними препаратами та інтерферонами, надмірне вживання хлорованої та гіперхлорованої води, тютюнопаління, нервово-психічні перенавантаження та стреси.

Свій вклад у розвиток і прогресування захворювань ЩЗ вносить антропогенне забруднення навколишнього середовища, а саме металургійна, вугільна, хімічна, будівельна, атом на промисловості.

Імунний дисбаланс і поява захворювань щитовидної залози варті уваги бактеріальні виділення (хронічні захворювання зубів), ротоглотки, *Yersinia enterocolitica*) і віруси (герпесвірус, Вірус Коксакі, гостре респіраторне вірусне захворювання, віруси гепатиту В і С), інфекції, хірургічне втручання в щитовидну залозу, продовжує активно досліджуватися.

За останні два роки з 2022 по 2023 рік в Україні збільшилися захворювання щитовидної залози. За проведеними дослідженнями аналізів ЩЗ в медичній лабораторії «Аналітика», було виявлено, що гіпотиреоз спостерігається частіше. В наслідок стресових ситуацій, які провокують надмірний виброс гормонів стресу в кровообіг, таких як: кортизол, адреналін, а також гіперпродукція пролактину.

Проблеми з ЩЗ можуть призвести до проблем у функціонуванні імунної системи, коли, щитовидна залоза сприймається імунною системою як чужорідний об'єкт і намагається з ним боротися.

Комплекс клінічних симптомів, обумовлений нестачею внутрішньоклітинного тироксину (Т₄) і, як наслідок, недостатньою активністю трийодтироніну (Т₃) в організмі, що призводить до загального уповільнення

обмінних процесів і розвитку інтерстиціального набряку. Відкладення фібрoneктину і гідрофільних глікозаміногліканів в організмі, підшкірної клітковини, м'язів та інших тканин.

Патогенез. При гіпотиреозі пригнічуються всі види обміну і утилізація кисню тканинами. Пригнічується реакція окислення і знижується активність різних ферментних систем. Порушується газообмін і базальний обмін, терморегуляція. Відбувається порушення білкового метаболізму, уповільнює та порушує розпад і синтез білка, обмін глікозаміногліканів, накопичення глікопротеїну, муцину в тканинах, гіалуронову кислоту і хондроїтину сульфату. Їх надлишок призведе до змін колоїдних структур сполучної тканини, підвищуючи її гідрофільність і зв'язуючи натрій, що утруднено в умовах лімфовідтоку утворює мікседему. На механізм утримання води та натрію в тканинах може також впливати надлишок вазопресину, вироблення якого пригнічується щитовидною залозою. Порушення ліпідного обміну проявляється зниженням синтезу і розпаду ліпідів. Вміст холестерину, тригліцеридів і бета-ліпопротеїнів (II і IV типу) гіперліпопротеїнемія [32].

Розрізняють первинний, вторинний та третинний гіпотиреоз. При первинній формі процес, який призводить до гіпотериозу локалізується в ЩЗ(врожений дефект ЩЗ, зменшення функціональної тканини, опухолі та радіоактивновний йод).

Втручання у вуглеводний обмін - сповільнене засвоєння глюкози Кишечник і його використання в організмі. Дефіцит тиреоїдних гормонів уповільнює розвиток тканин головного мозку і гальмує вищі функції нервова активність. Виникає гіпотиреоїдна енцефалопатія, при якій гіпотиреоз Інтелектуально-психічна діяльність, умовно- і безумовно-рефлекторна діяльність послаблені. Зниження активності інших ендокринних залоз (особливо кіркових надниркових залоз в умовах гіпотермії). Також порушується периферичний обмін гормонів ендокринні залози (кортикостероїди та статеві гормони).

Якщо зниження функції ЩЗ відбувається із-за недостатнього впливу ТТГ або тиреотропін-релізінг гормону, то тоді розвивається вторинний і третинний гіпотиреоз.

Понад 99% усіх випадків гіпотиреозу у дорослих посідає первинний придбаний гіпотиреоз. Найчастіше гіпотиреоз розвивається внаслідок хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), а також після медичних маніпуляцій (ятрогенний гіпотиреоз) - післяопераційний або у результаті терапії. Хронічний АІТ (тиреоїдит Хашимото, лімфоцитарний тиреоїдит) - хронічне запальне захворювання ЩЗ аутоімунного генезу, при якому в результаті прогресуючої лімфоїдної інфільтрації відбувається поступова деструкція паренхіми ЩЗ з можливим результатом первинний гіпотиреоз. Протягом тривалого часу, іноді протягом всього життя, у пацієнтів зберігається еутиреоз. У разі поступового прогресування процесу та посилення лімфоцитарної інфільтрації ЩЗ та деструкції її фолікулярного епітелію поступово знижується синтез тиреоїдних гормонів. В результаті підвищується рівень ТТГ, що призводить до гіперстимуляції ЩЗ. За рахунок цієї гіперстимуляції протягом невизначеного часу може зберігатися продукція T_4 на нормальному рівні - фаза субклінічного гіпотиреозу. При подальшому руйнуванні ЩЗ кількість функціонуючих тиреоцитів знижується нижче критичного рівня, концентрація T_4 у крові також знижується (фаза явного гіпотиреозу) [44, 45].

Класифікація гіпотиреозу:

I. Центральний (гіпоталамо-гіпофізарний) гіпотиреоз.

1. Втрата функціональної тканини:

- a) пухлини (аденоми гіпофіза, краніофарингіоми, менінгіоми, дисгермінома, гліоми, метастази);
- b) травма (операція, крововиливи, аневризми внутрішньої сонної артерії);
- c) інфекції (абсес, туберкульоз, сифіліс, токсоплазмоз);
- d) інфільтративний (саркоїдоз, гістіоцитоз, гемохроматоз);

- e) хронічний лімфолейкоз;
- f) базальноомозкова грижа.

2. Функціональні дефекти ТТГ біосинтез та вивільнення.

- a) Мутації в генах, що кодують рецептори ТРГ, ТТГ або факторів, Pit-1, prop1, LHX3, HESX1;
- b) Препарати: допамін, глюкокортикоїди, відміна L-T₄.

II. Первинний гіпотиреоз

1. Втрата функціональної тканини щитовидної залози:

- a. хронічний аутоімунний тиреоїдит;
- b. оборотний гіпотиреоз аутоімунний (післяпологовий тиреоїдит, цитокін-індукований тиреоїдит);
- c. операції та опромінення;
- d. інфільтративні та інфекційні захворювання, підгострий тиреоїдит;
- e. дисгенезії щитовидної залози;

2. Функціональні дефекти біосинтезу та секреції гормонів щитовидної залози:

- a. вроджені дефекти;
- b. йодний дефіцит та надлишок антитиреоїдних засобів, літій, натуральні та синтетичні зобогенні хімічні речовини, інгібітори тирозинкінази;

III. "Периферичний" (екстратиреоїдальний) гіпотиреоз.

- a. Споживчий гіпотиреоз (масивний інфантильний гемангіома);
- b. Мутації в генах, що кодують MCT8, SECISBP2 або TRβ (Опір гормонів щитовидної залози).

Симптоми вторинного і третинного гіпотиреозу зазвичай менш виражені, ніж симптоми первинного гіпотиреозу, але можуть бути присутніми симптоми іншої ендокринної недостатності (остерігайтеся симптомів кортикальної гіпофункції), нецукрового діабету або інших станів, пов'язаних з гіпотиреозом. Симптоми, безпосередньо пов'язані з гіпопітuitarизмом. Гіпотиреоз також може бути компонентом аутоімунного полігландулярного синдрому [43].

Субклінічний гіпотиреоз: класичних симптомів немає, але вони можуть проявлятися у вигляді погіршення настрою, депресії та, іншими способами, підвищення рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності в плазмі крові. Якщо підвищений рівень ТТГ супроводжується підвищенням рівня антитіл до АТПО, то ризик розвитку явного гіпотиреозу зростає вдвічі.

Явний гіпотиреоз:

1. Загальні симптоми: збільшення маси тіла, загальна слабкість, втомлюваність і зниження витривалості внаслідок фізичного навантаження, млявість, загальна сповільненість (психомоторна і мовна), відчуття холоду, озноб.

2. Зміни шкіри: суха, холодна, бліда, жовта шкіра, знижене потовиділення, епідермальний гіперкератоз, наприклад на ліктях, підшкірний набряк (так звана мікседема), що характерно для грубих рис обличчя, повік і рук. Причина характерного набряку; сухе, ламке, рідке волосся, іноді втрата брів.

3. Захворювання серцево-судинної системи: брадикардія, ослаблення пульсу, приглушеність тонів серця, посилення серцевої тіні, гіпотонія, рідше - гіпертонія.

4. Захворювання дихальної системи: захриплість, глухота (потовщення голосових зв'язок, збільшення язика), зменшення глибини та частоти дихання, симптоми запалення верхніх дихальних шляхів, а у важких випадках - симптоми дихальної недостатності.

5. Захворювання органів травлення: хронічні запори, у важких випадках - кишкова непрохідність, асцит (при запущеному захворюванні; часто також з'являється рідина в перикардіальній та плевральній порожнинах).

6. Розлади сечовидільної системи: зменшення виділення води (уповільнена ниркова фільтрація важлива з огляду на ризик водної інтоксикації), ці зміни незначні без значного набряку.

7. Розлади нервової системи: мононевропатія (наприклад, синдром зап'ястного каналу), парестезії, слабкі рефлекси, іноді втрата слуху.

8. Захворювання опорно-рухового апарату: м'язова слабкість і швидка стомлюваність, сповільненість рухів, м'язові спазми, міалгія, набряки суглобів, особливо колінних (потовщена синовіальна оболонка і ексудат).

9. Захворювання репродуктивної системи: у жінок – порушення менструального циклу (скорочення менструальних циклів, рясні менструальні виділення), безпліддя, викидні, у чоловіків - зниження статевого потягу, іноді навіть еректильна дисфункція.

10. Психічні розлади: зниження уваги, погіршення пам'яті, субклінічна або явна депресія, емоційна нестабільність, іноді маніакально-депресивний синдром або параноїдальні психотичні симптоми, у найважчих випадках можливий розвиток деменції та коми [27-29].

1.4. Маркери аутоімунної патології тиреоїд-специфічні антитіла.

Більшість гіпертиреозів і гіпотиреозів є аутоімунними захворюваннями. Найбільш широко відомими складовими частинами щитовидної залози є тиреоглобулін (ТГ), тиреоїдний фермент пероксидази (ТПО) і рецептори до ТТГ, до яких виникають схожі імунні відповіді і виробляють антитіла.

Ат-ТГ - це антитіла до ТГ - попереднику гормонів щитовидної залози (T_3 і T_4). Антитіла зв'язуються з тиреоглобуліном, порушуючи синтез гормонів це викликає гіпотиреоз. Аналіз на антитіла до ТГ- оцінка вираженості аутоімунних реакцій при захворюваннях ЩЗ. Антитіла до гландулярних ТГ є ознакою аутоімунного хронічного тиреоїдиту (хвороба Хашимото), хвороба Грейвса та ідіопатична мікседема. Антитіла дотиреоглобуліну (при наявності) є у хворих на рак щитовидної залози.

Антитіла до тиреоїдної пероксидази (А-ТПО). Тиреоїдна пероксидаза – білок, який відіграє важливу роль у процесі йодування гормонів T_3 і T_4 , є основним компонентом тиреоїдного мікросомального антигену. За допомогою тиреоїдної пероксидази і перекису водню йодид необхідно окислити до його активної форми для синтезу тиреоїдних гормонів. Активованій йодид ($J +$)

йодує молекулу тирозину з утворенням монойодтирозину або дійодтирозин. Інгібування специфічних аутоантитіл (анти-ТПО) активність пероксидази знижує синтез тиреоїдних гормонів і викликає гіпотиреоз.

Антитіла до рецепторів ТТГ. Антитіла до рецепторів ТТГ відіграють важливу роль у патогенезі аутоімунних запальних процесів щитоподібної залози. Безпосередньо стимулюють функцію щитовидної залози або блокують біологічні ефекти. Тести на визначення рівня рецепторів до ТТГ мають високу специфічність (97-100%) [43-45].

1.5. Вплив стресу на гормональну систему ЩЗ організму людини.

Тиреотропний гормон (ТТГ) регулює вироблення гормонів щитовидної залози шляхом прямого контролю, тоді як гормони щитовидної залози контролюють ТТГ за допомогою негативного зворотного зв'язку, щоб підтримувати фіксований рівень тиреоїдних гормонів. Рівень ТТГ у сироватці крові нестабільний і коливається з часом під впливом циркадних імпульсуючих ритмів. Крім того, рівень ТТГ зростає із збільшенням ваги та знижується з віком. На ТТГ також впливає кортизон при синдромі Кушинга та цитокіни при запальних станах.

Незважаючи на те, що ТТГ якого меостатичний регулятор повинен підтримуватися постійним, на нього все ще впливає зовнішнє та внутрішнє середовище [33, 37].

Стрес, визначений як неспецифічний результат будь-якої потреби організму, впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, яка також підтримує гомеостаз. Стресові обставини або стресори можуть впливати на гіпоталамус-гіпофіз-щитовидна залоза (ГГЩЗ), а також на психологічні та фізіологічні реакції.

Концентрації ТТГ і вільного тироксину (вТ₄) у здорових людей без захворювань щитовидної залози знижуються при голодуванні і депресії, а при ожирінні, простудних захворюваннях і психічних розладах підвищуються. І

навпаки, рівень ТТГ може підвищуватися під час депресії, при цьому високий рівень ТТГ ще більше ускладнює лікування депресії. Отже, навіть за однакових стресових умов рівень ТТГ може відрізнятися від людини до людини.

Крім того, стрес загострює аутоімунні захворювання щитовидної залози, такі як хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото, що призводить до підвищення рівня гормонів щитовидної залози та зниження рівня ТТГ. Незважаючи на вплив подібного стресора, аутоімунне захворювання щитовидної залози може ускладнити інтерпретацію відповіді осі ГГЩЗ [35].

Під час першої фази реакції організму на травматичну подію, шокової реакції, гіпоталамус і гіпофіз виділяють гормони ДГЕА і АКТГ, які забезпечують вивільнення гормону страху - адреналіну, гормону гніву - норадреналіну і гормону стресу - кортизол. Вони розширюють зіниці, прискорюють дихання і серцебиття, послаблюють перистальтику шлунково-кишкового тракту і бронхів, підвищують артеріальний тиск і рівень цукру в крові, збільшують м'язову силу і швидкість рухової реакції, покращують зір і слух, приглушують біль.

У другій фазі резистентності парасимпатична нервова система сприяє продовженню вироблення мікродоз адреналіну, але в той же час змінює метаболічний механізм прегненолону зі зниженням вироблення кортизолу та тестостерону та збільшенням вироблення глюкагону. Ці зміни значно підвищують резистентність організму і запобігають незбалансованому витрачання адаптаційних ресурсів. У цей час пригнічується запальна реакція, посилюються всі обмінні процеси, збільшується вироблення соляної кислоти, за рахунок чого підвищується кислотність шлункового соку [49].

На третій стадії - під час лиха, запаси необхідних речовин, таких як вітаміни, мінерали, амінокислоти та кофактори, необхідні для синтезу гормонів та інших речовин, необхідних для протистояння стресу, виснажуються, метаболізм порушується, а адаптаційні можливості знижуються. Посилюється синтез пролактину, знижується вироблення тироксину, ДГЕА, вазопресину, естрогену, альдостерону, гормону росту та інсуліну [36].

При стресі викид АКТГ гіпофізом може супроводжуватися зниженням секреції ТТГ, внаслідок чого секреторна активність щитовидної залози знижується. Різна спрямованість у секреції ТТГ і АКТГ при стресі проявляється не лише на рівні їх базальної секреції, але в рівні різного кількісного надходження відповідних ліберинів з ядер гіпоталамуса в гіпофіз. Емоційний вплив, харчові та оборонні умовні подразники можуть пригнічувати гормоноутворення у щитовидній залозі. Однак, враховуючи, що «пускові» впливи ЦНС віддаються на щитовидну залозу не тільки через гіпофіз, а й через медіаторну ланку симпатико-адреналової системи, можна вважати, що стрес, що призводить до викиду катехоламінів, викликає активацію гормоноутворення та секрецію гормонів щитовидної залози. Виснаження адренергічної імпульсації при стресі може призвести до зниження функції щитовидної залози. Нейрогенний стрес призводить до зміни адренергічної імпульсації та рівня гормонів – медіаторів симпатико-адреналової системи, до стимуляції функції щитовидної залози, підвищуючи потребу клітин у тиреоїдних гормонах, посилення зв'язування тироксину та трийодтироніну ядерним апаратом і особливо мітохондріями [47].

На коливання рівня ТТГ впливають стрес, T_3 та вільний T_4 , маса тіла. T_3 і вільний T_4 мають зворотний зв'язок з ТТГ, а ТТГ підвищується при підвищенні ризику стресу або виникненні стресової події. Зміни рівня кортизолу під час стресу можуть вплинути на рівень ТТГ. Ця проблема спричинена щоденними коливаннями рівня кортизолу. ТТГ, як і кортизол, також має циркадний та навколорічний цикл та демонструє 8-12 пульсуючих ритмів на день. Крім того, ця невідповідність може бути пов'язана з різницею в часі реакції на зовнішні стресові подразники в умовах негативного зворотнього зв'язку тиреоїдних гормонів на гіпоталамус-гіпофізарної осі [37, 38].

Реакція гіпоталамо-гіпофізарної осі на стрес може бути продемонстрована, коли недостатньо або повна відсутність ТТГ в органі-мішені. Рівні ТТГ, T_3 і T_4 мають різні моделі залежно від метастатичного навантаження в осіб з нормальними резервами щитовидної залози. Наприклад, при депресії рівень ТТГ підвищений або нормальний, але рівні T_3 і T_4 знижені, тоді як при тривожних

розладах рівень ТТГ низький або нормальний, тоді як рівні T_3 і T_4 підвищені . Рівень ТТГ підвищується при прийомі L-тироксину для лікування гіпотиреозу, незалежно від депресії та тривоги. Іншими словами, у людей з нормальним резервом щитовидної залози очікуваний алостаз виникатиме внаслідок гармонії секреції T_3 і T_4 , активності дейодинази, стратегій емоційної регуляції тощо. Якщо резерв щитовидної залози недостатній для секреції гормонів, гіперактивність гіпоталамус-гіпофізарної системи може зберігатися під час стресу [45].

Також є взаємодія ЩЗ з репродуктивним здоров'ям жінок та чоловіків. Під час стресу підвищується пролактин. Високий рівень пролактину сприяє зміні гормонального фону статевих гормонів. А це, своєю чергою, порушує роботу щитовидної залози.

Функція репродуктивної системи і щитовидної залози регулюється гормонами гіпофіза: лютеїнізуючим (ЛГ) і фолікулостимулюючим (ФСГ), пролактином і ТТГ, виділення яких частково залежить від впливу гіпоталамуса, кора головного мозку. Гормон щитовидної залози не тільки стимулює гіпофіз до секреції ТТГ, але також стимулює гіпофіз до секреції пролактину. Тому при гіпотиреозі підвищується не тільки рівень ТТГ, але й рівень пролактину. Тривалий дефіцит гормону щитовидної залози природно призведе до вторинної гіперпролактинемії. Тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ) регулює функцію гіпоталамо-гіпофізарної репродуктивної (ГПР) осі. Проте підвищена секреція ТРГ, яка спостерігається при тяжкому первинному гіпотиреозі, може опосередковано впливати на секрецію гонадоліберіну, оскільки він є потужним стимулятором секреції пролактину. Пролактин найбільш відомий своєю роллю у період лактації, але він також пригнічує секрецію гіпоталамічного гонадотропін-релізінг гормону. Механізми, за допомогою яких гіперпролактинемія впливає на центральні компоненти осі ГПР, є складними та багатofакторними. Збільшення пролактину, пов'язане з гіпотиреозом, призводить до збільшення дофаміну, фактора, який пригнічує пролактин [30, 40].

T₃ посилює нейроендокринні регуляторні ефекти TRГ, незалежно пригнічуючи синтез пролактину дозозалежним чином. Взаємодії між глюкокортикоїдами, кіспептином та гонадотропін-релізінг гормон регулюють інгібуючу дію стресу на секрецію гонадотропінів. Давно відомо, що глюкокортикоїди пригнічують вироблення ТТГ, пригнічують вивільнення йоду щитовидною залозою та обмежують перетворення T₄ на T₃ у людей.

ВИСНОВОК ДО ПЕРШОГО РОЗДІЛУ:

Було виявлено багато факторів ризику аномальних концентрацій ТТГ, вільного тироксину та захворювань щитовидної залози, але пояснена лишеневелика частина варіабельності. Тому важливо виявити фактори ризику. Усебільше даних свідчить про те, що хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему можуть бути випадковими факторами розвитку ендокринних захворювань. Вплив хімічних речовин, що руйнують щитовидну залозу, може походити з різних джерел – від навколишнього середовища (наприклад, антипірени) до харчових продуктів (наприклад, пакувальний матеріал для продуктів харчування).

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи обстеження (лабораторні та інструментальні) хворих на гіпофункцію щитовидної залози

В даний час проводиться оцінка функціонального стану ЩЗ включає кілька методів: клінічні, лабораторні та інструментальні (УЗД, рентгенологія, патоморфологія).

Лабораторні методи дослідження щитовидної залози поділяють на такі групи:

- Маркери функціонального стану: ТТГ, загТ₄, вТ₄, загТ₃, вТ₃
- Маркери аутоімунної патології: Ат-ТГ, Ат-ТПО, Ат-ТТГ
- Маркери онкологічної патології: Тиреоглобулін (ТГ), кальцитонін (КТ)

При захворюваннях щитовидної існують різні рівні діагностичного тестування:

- Первинне діагностичне дослідження рівня ТТГ - обов'язкове відрізнити еутиреоїд від гіпотиреоїдних та гіпертиреоїдних станів.
- Вторинний діагностичний тест для визначення рівня вТ₄ - обов'язковий підтвердити наявність гіпотиреозу та гіпертиреозу.
- Третинна діагностика визначає загальний Т₃ або вільний Т₃ необхідний лише для діагностики рідкісного Т₃- Тиреотоксикоз.

Ключовими гормональними маркерами захворювань щитовидної залози є: ТТГ, вТ₄ і вТ₃ [34]. Діагностичні значення рівнів гормонів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Діагностичне значення рівнів гормонів ЩЗ:

Функція ЩЗ	Збережена (еутиреоз)	Субклінічна дисфункція		Маніфестний тиреотоксикоз	Маніфестний гіпотиреоз
		субклінічний гіпотиреоз	субклінічний тиреотоксикоз		
ТТГ	Норма	Підвищений	знижений	Знижений	Підвищений
fT ₄	Норма	Норма	Норма	Підвищений	Знижений
fT ₃	Норма	Норма	Норма	Підвищений	Знижений/ нормальний

В основі лабораторної діагностики гіпотиреозу лежить визначення в крові рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (вТ₄). Основне значення при цьому приділяється рівню ТТГ. Визначення вТ₄ є додатковим, а визначення трийодтироніну (Т₃) не доцільно. Виявлення ізольованого підвищення рівня ТТГ за нормального рівня вТ₄ свідчить про субклінічний гіпотиреоз, а одночасне підвищення рівня ТТГ та зниження вТ₄ - про явний, або маніфестний, гіпотиреоз. Таким чином, при поступовому розвитку гіпотиреоза спочатку відбувається підвищення рівня ТТГ як найбільш чутливого показника функції щитовидної залози. Подальше зниження функції щитовидної залози, характерні для хронічного АІТ, призведуть до поступового зниження рівня Т₄ у крові. При підозрі на гіпотиреоз у більшості випадків достатньо визначення рівня ТТГ. Для вторинного гіпотиреозу буде характерне зниження одночасно рівня ТТГ та вТ₄. Визначення рівня загального Т₄ в рутинній практиці не має значення порівняно з визначенням рівня вТ₄, так як на концентрацію загального Т₄ впливатимуть будь-які зміни рівня та зв'язуючої активності білків-транспорту, в першу чергу тироксинзв'язуючого глобуліну.

При первинному гіпотиреозі гальмування гіпофіза за механізмами зворотного зв'язку послаблюється, і рівень ТТГ стабільно підвищений на фоні низького рівня вільного Т₄ в сироватці крові.

При вторинному гіпотиреозі знижується як рівень вільного Т₄, так і ТТГ (іноді рівень ТТГ залишається нормальним, але в цьому випадку знижується його біологічна активність).

У багатьох пацієнтів із первинним гіпотиреозом рівні Т₃ у сироватці крові залишаються нормальними, можливо, через посилення стимуляції дефектної щитовидної залози тиреотропним гормоном, що призводить до більш активного синтезу та секреції основних гормонів щитовидної залози. Тому не завжди можна діагностувати гіпотиреоз за рівнем Т₃ в сироватці крові.

Пацієнти часто мають анемію, як правило, нормоцитарну, нормохромну невідомої етіології, але гіпохромна анемія може виникати внаслідок менорагії та

(якщо гіпотиреоз ускладнюється перніціозною анемією або порушенням всмоктування фолієвої кислоти) макроцитарна анемія.

Рівень холестерину в сироватці зазвичай підвищується при первинному гіпотиреозі; меншою мірою при вторинному гіпотиреозі. Окрім первинного та вторинного гіпотиреозу, інші захворювання можуть спричинити зниження загального T₄, наприклад гіпотиреоз та дефіцит тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ).

1. Первинний гіпотиреоз:

- Маніфестний – рівень FT₄ у сироватці крові знижений, а рівень ТТГ підвищений;
- Субклінічний – нормальний рівень FT₄ (зазвичай близько нижньої межі норми), нормальний рівень FT₃ і підвищений рівень ТТГ у сироватці крові.

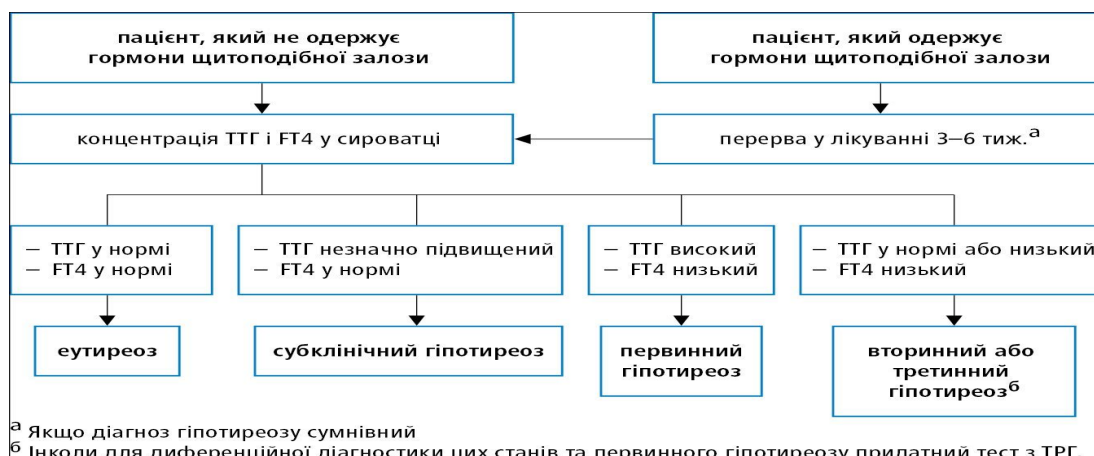
2. Вторинний або третинний гіпотиреоз: знижений рівень FT₄ у сироватці крові та нормальний або знижений рівень ТТГ.

3. Гіпотиреоїдна кома: рівень FT₄ низький, рівень ТТГ часто значно підвищений – вирішальне значення для встановлення діагнозу мають дані об'єктивного обстеження хворого та виключення інших причин коми.

У разі аутоімунного гіпотиреозу інші ендокринні залози можуть мати дефіцит. Так само при вторинному гіпотиреозі слід спробувати виявити супутній гіпокортицизм ще до початку замісної терапії.

Таблиця 3

Тест з ТРГ для диференційної діагностики гіпотиреозу



Гемограма: спостерігається нормохромна, нормоцитарна або макроцитарна анемія, легкий анізоцитоз та атиповий еритроцитоз. Кількість білих кров'яних тілець залишається незмінною, а лімфоцитів відносно збільшується, збільшується ШОЕ.

Біохімічні порушення: при гіпотиреозі порушується білковий, вуглеводний, жировий обмін.

Порушення білкового обміну. Знижується синтез і розщеплення білка, в результаті знижується вміст загального білка в крові і дисальбумінемія, завдяки підвищеному вмісту гамма-глобулінів. Підвищення рівня вільного фібриногену та підвищення толерантності плазми до гепарину може викликати синдром гіперкоагуляції.

Порушення вуглеводного обміну. Рівень глюкози в крові натще зазвичай нормальний, іноді він знижений через уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику. Під час тесту на толерантність до глюкози крива рівня цукру в крові згладжується. Швидкість метаболізму глюкози знижується. Гіпотиреоз рідко поєднується з цукровим діабетом - декомпенсований діабет тому потреба в інсуліні знижується.

Порушення ліпідного обміну. Характерне підвищення синтезу холестерину. Знижується його катаболізм - підвищується рівень холестерину (до 12-14 ммоль/л), загальних ліпідів, загальних тригліцеридів і атерогенність, фракції ліпопротеїнів – ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПНЩ) - пре-бета-ліпопротеїди і бета-ліпопротеїни.

Порушення балансу йоду. Тиреоїдна недостатність характеризується зниженням накопичення йоду, зв'язаного з білками крові (еритроцити нижче 270 нмоль/л), та бутанолекстрагуємого йод (БЕЙ менше 300 нмоль/л)[43].

Радіометрія щитоподібної залози. Гіпотиреоз супроводжується зниженням всмоктування I_{131} щитоподібною залоз (25-50% - норма, показник не перевищує 10- 15%). Однак слід зазначити, що використання радіометричних вимірювань є більш доцільним та інформативним у таких ситуаціях: гіпертиреоз діагностується краще, ніж гіпотиреоз. У деяких випадках визначають поглинання

еритроцитами міченого трийодтироніна. У людей з гіпотиреозом цей показник падає до 8% або менше.

Інструментальні методи

Методика проведення інструментальних досліджень патологічних хворих щитовидної залози включають ультразвукове дослідження (УЗД), сцинтиграфія, пункційна біопсія, рентген, комп'ютеризована та магнітно-резонансна томографія, ларингоскопія. Далі ми зупинимося докладніше.

- **УЗД щитовидної залози.** Основний неінвазивний інструментальний метод дослідження. Дозволяє дуже точно визначити розмір щитовидної залози, обчислити його об'єм, масу та ступінь кровопостачання, а також стан лімфовузлів і кістозних утворень.

- **Рентгенологічне дослідження.** Рентгенографія органів ший та грудної клітини може діагностувати симптоми стиснення або зміщення трахеї і стравоходу при загрозиному зобі або для підтвердження чи виключення метастазів в легені.

- **Комп'ютерна томографія (КТ)** - метод, що поєднує в собі переваги УЗД та рентгену. Через високу вартість він використовується рідше.

- **Сцинтиграфія.** Основна перевага сцинтиграфії полягає в тому, що вона дозволяє оцінити функціональну активність різних ділянок тканини щитоподібної залози. Цей метод заснований на принципі нерівномірного накопичення ізотопів функціональних та нефункціонуючих ділянках щитовидної залози.

- **Магнітно-резонансна томографія (МРТ)** дозволяє отримати зображення щитовидної залози без радіаційного опромінення і контрастних речовин. За інформативністю він порівнянний з УЗД і не є основним методом діагностики.

- **Біопсія.** Тонкогolgкова пункційна біопсія відіграє провідну роль у морфологічній діагностиці захворювань ЩЗ. Серйозних ускладнень від процедури немає. Пункція щитовидної залози не вимагає анестезії.

- **На електрокардіограмі:** синусова брадикардія, низький вольтаж, особливо шлуночкового комплексу, сплюснення або інверсія зубця Т, подовження інтервалу PQ, рідко повна атріовентрикулярна блокада, подовження інтервалу QT [43, 44].

2.2. Методики виконання гормонального стану щитовидної залози та гормонів стресу використані в лабораторії «Аналітика» на аналізаторі Cobase411.

В лабораторії «Аналітика» виконуються аналізи на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Аналізатор RocheDiagnostics cobase411 автоматична, довільного доступу, програмно-контрольована система для імунологічних аналізів.

Аналізатор cobase411 призначений як для кількісних, так і якісних вимірів *invitro* з використанням широкого діапазону тестів. Система складається з аналізатора, який виконує всі функції, необхідні для повністю автоматичної обробки зразків та аналізованих матеріалів, та модуля управління, який контролює аналізатор за допомогою користувальницької програми. Цей процес починається із запису зразків – враховуючи, що пробірки із зразками забезпечені штрих-кодами – і продовжується аж до електрохемілюмінесцентного виміру та передачі результатів.

Передача даних від та до аналізатора, оцінка результатів, документування. Контроль якості виконуються автоматично програмним забезпеченням.

Також програма контролює передачу даних Менеджером переданалітичних систем (PSM) та аналізатором cobase411.

2.3. Методика виконання ТТГ, імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Молекулярне визначення сироваткового ТТГ і концентрації глікопротеїну, який виділяється передньою долею гіпофіза і є найважливішим чутливим тестом для первинної та вторинної діагностики (гіпофізарний) гіпотиреоз.

Підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові, в основному відповідає за синтез і секрецію тиреоїдних гормонів, рані чутливі маркери зниженого тиреоїдного резерву, а також у поєднанні зі зниженою концентрацією T_4 є діагностичним критерієм первинного гіпотиреозу. Підвищення рівня ТТГ демонструє класичну негативну зворотну систему зв'язок між гіпофізом і щитовидною залозою. первинний дефіцит гіпотиреоз знижує секрецію гормонів щитовидної залози, залежно від системи зворотній зв'язок стимулює гіпофіз вивільняти ТТГ. Крім того, вимірювання ТТГ також може допомогти диференціювати вторинний і первинний гіпотиреоз (гіпоталамус).

Вивільнення ТТГ з гіпофіза регулюється тиреотропін-рилізінг-фактором (ТРФ), секретується гіпоталамусом під безпосередньою дією тиреоїдних гормонів ТТГ і T_4 .

Підвищені концентрації ТТГ і T_4 знижують реакцію гіпофіза на стимулятори ефект ТРФ. При вторинному і третинному гіпотиреозі концентрації T_4 зазвичай низька і рівень ТТГ низький або нормальний. І в тому прикладі, і в іншому дефіцит ТТГ обумовлений недостатністю гіпофіза (вторинний гіпотиреоз) і недостатня стимуляція ТРФ гіпофіза (ІІІ ступінь гіпотиреоз).

Стимулюючий тест ТРФ може відрізнити ці стани. При гіпотиреозі відповідь ТТГ на ТРФ є нормальною або уповільненою, але різка відповідь при гіпотиреозі 3 ступеня. Пізніше поява твердофазного імуноферментного аналізу забезпечила лабораторії методом тестування достатня чутливість для диференціації гіпертиреозу та еутиреозу та покращує ефективність вимірювань ТТГ.

У цьому методі спочатку стандарт ТТГ, пацієнт або контрольний зразок додаються в мікролунки, вкриті стрептавідином. Потім додаються біотинилірованні моноклональні антитіла та мічені ферментами антитіла (кон'югація), а потім перемішуються реагенти. Реакції між різними антитілами

до ТТГ і нативним ТТГ утворює сендвіч-комплекс, який зв'язує стрептавідин в клітинах. Після завершення необхідного інкубаційного періоду антитіла, пов'язані з кон'югатом, відокремлюються від незв'язаних кон'югата промиванням. Активність ферменту на поверхні осередків вимірюється реакцією з відповідним субстратом.

2.4. Методика виконання вільного T_4 та T_3 імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Принцип наступного твердофазного імуноферментного аналізу відповідає типовому протоколу конкурентного зв'язування. Конкуренція виникає між неміченим антигеном (присутнім у стандартах, контролі та зразках пацієнтів) і міченим ферментом антиген (кон'югат) для обмеженої кількості сайтів зв'язування антитіл мікропланшеті. Процедури очищення та декантації видаляють незв'язаний матеріал. Після етапу очищення субстрату додаються ферменти. Зупиняється ферментативна реакція - стоп-розчином.

Вимірюють абсорбцію на рідері мікропланшетів. Інтенсивність утвореного кольору обернено пропорційна концентрації вільного T_4 та T_3 в зразку. Для побудови стандартної кривої використовується набір еталонів, де кількість вільного T_4 і T_3 у зразках пацієнта та контрольних зразках можна зчитати безпосередньо.

Тироксин (T_4) - є основним гормоном щитовидної залози, який циркулює в крові майже повністю зв'язаним з білками-переносниками. Однак тільки вільна (незв'язана) частина тироксину вважається біологічно активною. Основним переносником тироксину є тироксинзв'язуючий глобулін (T_3G), преальбумін і альбумін. Виміряні рівні вільного тироксину (vT_4) краща кореляція з клінічним статусом, ніж загальний рівень тироксину.

Free T_4 Assay — це одноетапна конкурентна система ELISA, яка є швидкою та відносно простою у виконанні. Такі методи, як рівноважний діаліз і ультрафільтрація, є громіздкими та трудомісткими в експлуатації. У нормальних

еутиреоїдних осіб концентрація вільного Т₄ становить 7-22 пг/мл. Вільний рівень Т₄ знижується у пацієнтів з гіпотиреозом і підвищений у пацієнтів з тиреотоксикозом.

2.5. Методика виконання А-ТПО, А-ТГ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Принцип конкуренції:

1-а інкубація: 20 мкл зразка інкубуються з антитілами ТПО та антитілами ТГ міченими рутеновим комплексом.

2-а інкубація: після додавання біотинільованої А-ТПО та А-ТГ та покритих стрептавідином мікрочастинок у зразок конкурують з антитілами ТПО та А-ТГ, міченими рутенієвим комплексом, за зв'язування з біотинільованою. Комплекс, що утворився, пов'язується з твердою фазою в результаті взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинки осідають на поверхню електрода внаслідок магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell/ProCell M9 розчини для промивання видаляються речовини, що не зв'язалися. Далі прикладена до електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотомножником.

Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої, отриманої для даного приладу, і референтної калібрувальної кривої, дані якої надані в штрих-кодi реагенту.

2.6. Методика виконання рецепторів до ТТГ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Принцип конкуренції. *1-а інкубація:* 50 мкл зразка сироватки крові інкубуються з попередньо обробленим буферним розчином, що складається з

попередньо сформованого імуноткомплексу з солубілізованого свинячого ТТГ-рецептора .

2-а інкубація: після додавання буферного розчину продовжує взаємодіяти з комплексом рецептора ТТГ.

3-я інкубація: після додавання покритих стрептавідином мікрочастинок і людського моноклонального аутоантитіла, що стимулює роботу щитовидної залози та маркованого комплексом рутенію, проявляється своєю здатністю інгібувати зв'язування маркованого комплексу. Комплекс, що утворився, пов'язується з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинок осідають на поверхню електрода внаслідок магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell/Pro Cell M (промивні розчини) видаляються незв'язані речовини. Далі прикладена електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотомножником.

Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої, отриманої для даного приладу, і референтної калібрувальної кривої, дані якої надані в штрих- коді реагента.

2.7. Методика виконання кортизолу та пролактину імунотфлуорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411.

Тест заснований на принципі конкуренції та застосування моноклональних антитіл, специфічного до кортизолу. Ендогенний кортизол, який під впливом вивільняється від зв'язку з білками, конкурує з екзогенним похідним кортизолу, що використовується в тесті, міченим рутенієвим комплексом, за участю.

Перша інкубація: 10 мкл зразка інкубують зі специфічним до кортизолу біотинізованим антитілом та похідним кортизолу, міченим рутеновим комплексом. Залежно від концентрації аналізу зразку та формування відповідного імунного комплексу, ділянка зв'язування міченого антитіла частково займає аналіз зразка та частково гален.

Друга інкубація: після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, комплекс, що утворився, зв'язується з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальний осередок, де мікрочастинки осідають на поверхню електрода внаслідок магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell/ProCell M (промивні розчини) видаляються речовини, що не зв'язалися. Далі прикладена до електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотомножником.

Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої, отриманої для даного приладу, та референтної калібрувальної кривої, дані якої надані в штрих-кодi реагенту.

2.8. Статистичні методи, використані для оцінки результатів.

Кількісні дані обробляли за допомогою статистичної програми STATISTICA (версія 6.0): методами варіаційного аналізу (ANOVA), параметричні параметри по критерію Ньюмена-Кейлса, а непараметричні дані обробляли за допомогою критеріїв Крускала-Уолліса і Манна-Уїтні [7, 24].

Зазначені методи дослідження гормонального стану щитовидної залози та гормонів стресу використовували у лабораторії «Аналітика» на аналізаторі Cobase411.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ II:

На сьогоднішній важливішою діагностикою у захворюванні гіпотиреозу є оцінка гормонів щитовидної залози, антитіл до ТТГ, А-ТПО, біохімічних показників, та інструментальні дослідження.

Для проведення якісного дослідження потрібно дотримуватися алгоритму діагностики захворювання та проведення досліджень за методиками. Методики виконання аналізів проходять перевірку кожен рік, перевіряється якість проведення методик за допомогою контролів кожен день.

РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Результати дослідження стану гормональної системи організму з хворих з гіпофункцію щитовидної залози за біохімічними показниками.

В процесі виконання кваліфікаційної роботи в лабораторії «Аналітика» досліджували аналізи гормонів щитовидної залози та репродукції у 115 осіб віком від 20 до 45 років (середній вік 33).

Використовували методи дослідження сучасні, інформативні та відповідно поставленій задачі.

Дослідження проводилося з використанням діагностичних наборів для імуноферментного аналізу "Cobas e411 TSH 3rd gen.3 EIA", "Cobas e411 T₃EIA», «Cobas e411 T₄ EIA», «Anti-TPO Elecsys Cobas e411» автоматичноаналізаторі Roche Cobas e411, Німеччина.

У наборах реагентів для автоматичного аналізатора Roche Cobas e411 в якості твердої фази для імуноферментного аналізу застосовуються полістиролові кульки, фермент –пероксидаза хрому та хромоген – 3,3',5,5',-тетраметилбензидин. Референсні значення даних наборів становлять:

- ТТГ від 0,4 до 4,0 мМЕд/мл;
- Т₄в від 12,0 до 22,0 пмоль/л;
- Т₃в від 1,3 до 3,1 пмоль/л;
- Анти ТПО від 0 до 30 мМЕд/мл.

У хворих обстежували дослідження гормонів: визначення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоглобуліну (ТГ), Т₃, Т₄, кортизолу та пролактину.

Імунологічне дослідження включало якісне та кількісне визначення змісту Анти ТПО в сироватці крові. Забір крові проводився в ранковий час (з 8.30 до 10.00) з ліктьової (кубітальної) вени.

Дослідження проводяться з початку воєнного стану в Україні. Значення ТТГ досягали діапазону від 0,4 до 4,0 мМЕд/мл. Первинний гіпотиреоз визначали

при концентрації ТТГ > 4,0 мМЕд/мл. Маніфестним гіпотиреозом вважався при низькому рівні вільного Т₄ (< 12,0 пмоль/л), субклінічним – при нормальному значенні вільного Т₄ (12,0 - 22,0 пмоль/л). Пацієнти були розділені на 4 групи (див. таблицю 4 нижче).

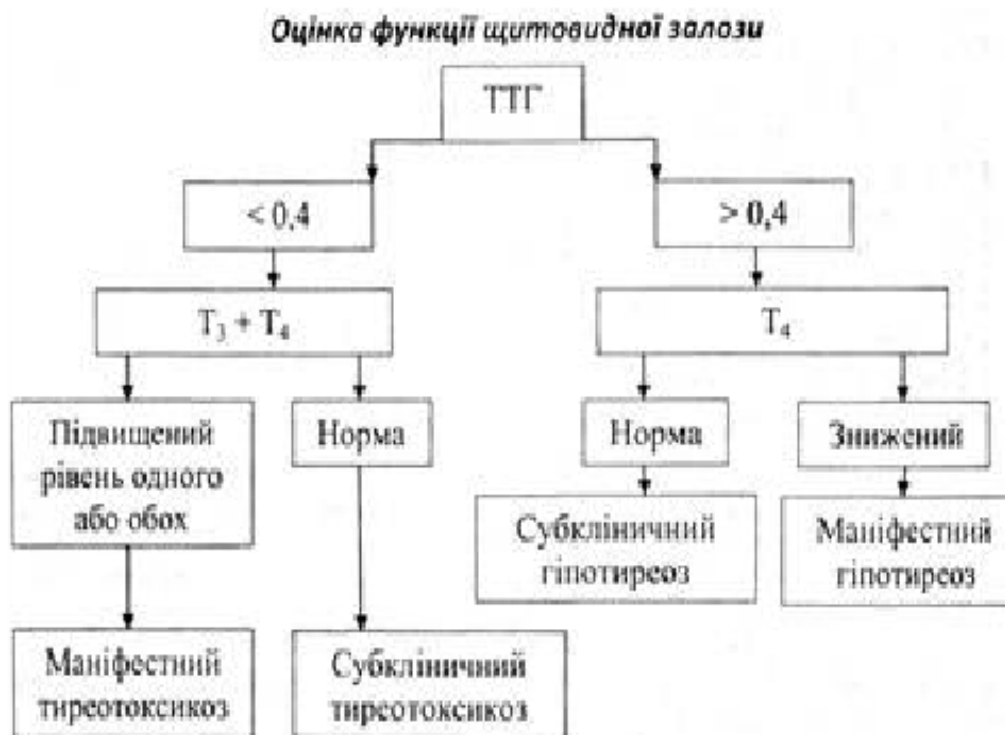


Рис. 4. Оцінка функції щитовидної залози.

Таблиця 4

Середній рівень показників у групах спостереження на момент початку дослідження

Група	К-ть пацієнтів	ТТГ	вТ ₄	вТ ₃	А-ТПО	Кортизол	Пролактин	Тестостерон	АКТГ
Норма	-	0,4 до 4,0 мМЕд/мл	12,0 - 22,0 пмоль/л	1,3 до 3,1 пмоль/л	0 до 30 мМЕд/мл	4,82-19,7 ug/dl	від 120-498	від 8.4-48.1 ng/dl	7.8-35.2 pg/ml
1.Хворі на гіпотиреоз без лікування	24	25±2.8	4.3±1.5	0.9±1.1	110±3.3	27.3±2.1	634±3.5	-----	----

2. Хворі на гіпотиреоз, які приймають L-тироксин	38	0.755±2.2	12.5±3.1	1.5±1.1	54±1.5	20.1±2.1	510±3.5	-----	-----
3. Жінки з аменореєю від 19-40	28	5.1±1.1	13.7±1.1	1.35±1.1	33.5±2.2	25.2±1.5	758±3.5	54±2.2	-----
4. Хворі, які приймають глюкокортикоїди	25	4.5±1.25	11.4±1.1	2.2±1.0	47±1.3	22.2±2.1	577±1.1	-----	<5.0

При гіпотиреозі існує достовірна пряма помірний кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та вираженістю стресу. Однак при ТТГ > 14,0 мед/мл цей зв'язок слабшає. Між рівнем вТ₄ і виразністю стресу при маніфестному гіпотиреозі була встановлена зворотна помірний кореляційна зв'язок. Цей факт свідчить про залежність виразності стресу від ступеня тяжкості гіпотиреозу.

При аналізі показників стресу після нормалізації ТТГ на тлі замісної терапії левотироксином натрію було відзначено достовірне зниження кортизолу в крові у другій досліджуваній групі (дивитися таблицю 5).

Таблиця 5

Вплив замісної терапії левотироксином на рівень кортизолу у пацієнтів з гіпотиреозом

Зниження кортизолу, ефективність лікування	Діагноз				Усього (n = 38), абс. (%)
	Маніфестний гіпотиреоз (МГ)		Субклінічний гіпотиреоз (СГ)		
	20-33 n=8	33-45 n=10	20-33 n=15	33-45 n=5	
Без позитивної Динаміки	2(25,0)	0 (0,0)	4 (26,6)	1 (20,0)	7 (18,42)
З позитивною динамікою	4 (50,0)	6 (60,0)	3 (20,0)	3(60,0)	13 (34,21)
50% і більше	2 (25,0)	4 (40,0)	8 (53,3)	1 (20,0)	15 (39,47)

Аналіз динаміки у пацієнтів, у яких до нормалізації ТТГ спостеріголось підвищення гормонів стресу (62 особи), показав, що після нормалізації ТТГ

гормони стресу знизились на 50% і більше у третини обстежуваних, що є критерієм ефективності лікування гіпотиреозу при стресі.

В результаті кореляційного аналізу також було виявлено прямий взаємозв'язок між рівнем ТТГ (у нормальних межах) та виразністю підвищення кортизолу, але слабше при маніфестному гіпотиреозі ТТГ-5 ммоль/л, кортизол 19.1 ммоль/л, при субклінічному – ТТГ-11 ммоль/л, кортизол - 27 ммоль/л.

Таким чином, підвищення гормонів стресу є одним з провідних емоційних порушень при гіпотиреозі (>80%). Однак нормалізація ТТГ сприяє зниженню гормонів стресу (більше, ніж у 90% пацієнтів).

За даними літератури при маніфестному гіпотиреозі частіше зустрічається підвищення кортизолу та пролактину, а при субклінічному – помірне. Після нормалізації ТТГ відбувається нормалізація показників. Кортизол вище у осіб середнього віку з маніфестним гіпотиреозом, при субклінічному не відрізняється від такої у здорових осіб. Після нормалізації ТТГ у пацієнтів відзначається зниження кортизолу та пролактину, проте показників здорових осіб вони не досягають. Вікових відмінностей немає. Підвищення сироваткового рівня кортикостероїдів після емоціонально-больового стресу корелює зі зниженням вмісту йоду в щитовидній залозі [35, 38].

Концентрація йодовмісних тиреоїдних гормонів (ЙТГ) у крові підвищувалася на 26-64%. У відповідь на це вміст ТТГ знижувався на 66% ($<0,005$). Кортизол у крові підвищувався – на 33% та прямо корелював із сироваточним рівнем T_3 та T_4 . Через декілька днів здачі аналізів повторно сироватковий рівень ЙТГ і ТТГ повертався до вихідної величини (1.5-3.25). Кортизол в крові нормалізувався.

Після 30 днів відбувалося зниження сироваткового рівня ЙТГ (на 20-35%) та зростання концентрації ТТГ 161% (до 7-9 мМЕд/мл). У цей період спостерігалось суттєве зниження рівня T_4 – до 0,80 пмоль/л, T_3 – до 0,77 пмоль/л. Пацієнти, які отримували лікування L-тироксिन, концентрація ЙТГ у крові падала: по відношенню до пацієнтів які не отримували лікування на 11-21%. Незважаючи на це, сироваточний вміст ТТГ не збільшувався, а навпаки,

знижувався - на 123%, що вказує на порушення функціонування короткої петлі зворотного зв'язку в гіпофізарно-тиреоїдній системі. У крові кортизол підвищувався ще більш виражено на 66% .

Вміст ЙТГ та ТТГ у крові не повертався до вихідних значень, а продовжував падати по відношенню до групи пацієнтів, які приймають лікування.

Концентрація ЙТГ знижувалася на 7-17%, ТТГ - 0 на 130%. Рівень кортизолу та пролактин у крові знижувалися більшою мірою на 18%. Незважаючи на те сироватковий вміст ТТГ не зростав.

Після лікування у пацієнтів першої групи рівень ЙТГ у крові знижувався більшою мірою, ніж після такого ж впливу у другої групи на 18-51%. Незважаючи на це, сироватковий вміст ТТГ не зростав, як це відбувався у еутиреоїдних пацієнтів, а знижувався на 140%. Спостерігалось значно більш виражене, ніж у стресованих еутиреоїдних, підвищення кортизолу: на 68% більше .

Лікування L-тироксину саме по собі не вплинуло на сироватковий рівень ЙТГ та ТТГ і на пролактин у крові. Пацієнти, які не отримували L-тироксин, вміст ЙТГ у крові підвищувався, але меншою мірою: по відношенню до групи, які приймають «L-тироксин» на 16-42 %. Сироваткова концентрація ТТГ падала також менш істотно на 51%.

Коефіцієнт кореляції в крові із сироватковим вмістом T_4 , становив 0,94, з концентрацією в T_4 - 0,77.

Протягом лікування у пацієнтів, які одержували L-тироксин, вміст ЙТГ і ТТГ у крові повертався до вихідної величини і не спостерігалось стимуляції кортизолу, що зазнали стресу без L-тироксину.

Пацієнти, які приймали L-тироксин, сироваткова концентрація ЙТГ знижувалась менш значно, ніж у яких перенесли стрес без прийому препарату на 13-28%. Рівень ТТГ у крові зростав, як і після стресу у пацієнтів, які не отримували L-тироксин, але менш істотно на 116%.

Стадія тривоги, що розвивається і натомість зростання змісту ЙТГ, характеризується помірним підвищенням пролактину та кортизолу у крові.

Стадія стійкості супроводжується нормалізацією сироваткової концентрації ЙТГ.

Стадія виснаження, що спричиняє пригнічення тиреоїдпродукуючої функції щитовидної залози, призводить до значної стимуляції протеолізу.

Гіпотиреоз, що ініціює зменшення рівня ІТ крові на стадіях тривоги і стійкості стрес-реакції та його глибоке падіння у виснаження, визначає більш значну порівняно з такою у тиреоїдних.

При гострому психогенному стресі, відмічено підвищення у крові вмісту T_4 та T_3 , при більш тривалому впливі рівень тиреоїдних гормонів або лише T_3 знижується. Поряд із зниженням вмісту T_3 , відсутність зміни рівня T_4 на фоні зниження концентрації тиреотропного гормону (ТТГ).

Одноразове підвищення кортизолу має виражений супресивний ефект на рівень тиреоїдних гормонів у крові. У 4 групі досліджуваних, які приймали дексаметазон відбувалось зниження концентрації T_4 та T_3 , але підвищувався рівень T_3 у крові, але не T_4 .

У 18 хворих приймаючих дексаметазон та кортикостерон, підвищувало вміст у крові загального T_3 та індукувало зниження T_4 та T_3 .

Ефекти багаторазово повторюваного та хронічного стресу на функцію ЩЗ багато в чому узгоджуються з ефектами гострого стресу та характеризуються різноспрямованістю щодо зміни рівнів T_4 та T_3 у крові. Раптовий стрес підвищував концентрацію T_3 та знижував T_4 , при хронічному стресі було відзначено зниження концентрації T_3 та T_4 .

У дослідженнях ефектів стресу на функцію ЩЗ у людини наголошується, як правило, дисрегуляція тиреоїдного статусу. Вплив стресу характеризується синдромом зниження загального T_3 та підвищення T_3 та кортизолу. У період стресу у пацієнтів відмічено порушення периферичної конверсії T_4 і T_3 з підвищенням продукції неактивного T_3 , зниження рівнів кортизолу, пролактину та ТТГ у сироватці. В умовах психологічного стресу відзначається розвиток гіпотиреозу, про що свідчить зниження концентрації ТТГ і тиреоїдних гормонів (T_4 , T_4 , T_3 та T_3).

Дослідження гормонального фону у 3 групі під час стресу характеризується підвищенням продукції вТ₃ та вТ₄, модуляцією метаболізму тиреоїдних гормонів; у жінок з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) знижується титр антитіл.

Дані проведених досліджень свідчать, що багаторазово повторюваний або хронічний стрес може значно змінити тиреоїдний статус організму, що призводить до розвитку синдрому зниження загального Т₃ та підвищення продукції вТ₃, індукуючи розвиток гіпотиреозу.

У 4 групі досліджуваних при прийомі глюкокортикоїдів супроводжувалося зниженням рівня АКТГ у сироватці крові. Кортикотропін-рилізінг гормон індукує підвищення у плазмі рівнів ТТГ та Т₄. Синтез ТТГ визначається, в першу чергу, позитивним балансом регуляції ТРГ та негативною Т₃.

Глюкокортикоїди знижують вміст ТТГ у сироватці крові людини. Лікування гідрокортизоном збільшує як продукцію ТТГ, і стимуляцію ТРГ; лише тривалий гіперкортицизм (хвороба Кушінга) може бути причиною зниження рівня ТТГ. Раніше відновлення до контрольних значень добових ритмів ТТГ у сироватці, в порівнянні з кортизолом, після прийому бетаметазону свідчить, що рівень ТТГ не перебуває під безпосереднім контролем циркулюючого кортизолу.

Глюкокортикоїди викликали зниження ТТГ у крові. Лікування дексаметазоном з гіпотиреозом знижувало рівень сироваткового ТТГ, дексаметазон посилював зниження ТТГ, зумовлене введенням Т₃. Стрес залучений до механізму зниження ТРГ/ТТГ-секреції, можливо, через глюкокортикоїди.

За даними літератури відомо, що Т₄ - основний гормон, що продукується ЩЗ, не виявляє біологічної активності, його можна розглядати як про гормон або плазмове депо тиреоїдних гормонів, що, мабуть, має важливу фізіологічну роль. Основну функцію в активації Т₄ відіграє сімейство селеноцистеїн, що містять оксидоредуктази, названих йодтиронін-дейодиназами. Зниження у плазмі концентрації Т₃ та підвищення рівня вТ₃ при стресі може бути обумовлено глюкокортикоїдною стимуляцією. Глюкокортикоїдні гормони є регуляторами

концентрації сироваткового тироксину зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), лікування глюкокортикоїдами знижує вміст ТЗГ у крові [39-41].

За даними літератури відомо, що поглинання йоду є найважливішою функцією клітин ЩЗ, що знаходиться під контролем ТТГ, який стимулює поглинання *in vivo* та *in vitro*, а також експресію натрій-йодидного симпортера (NIS) у тироцитах людини. На фолікулах ЩЗ встановлено, що комбінація ТТГ та кортизолу (10 нмоль/л) оптимально стимулює поглинання йодиду без адитивних і синергічних ефектів; цей ефект відтворювався комбінацією дексаметазону з ТТГ. Крім того, стимулюючий ефект ТТГ потенціювали фізіологічні концентрації інсуліну та інсуліноподібні ростові фактори (IGF I та IGF II) [18,37].

Таким чином, стресорний вплив може розглядатися як фактор, що активує підвищення вмісту йодиду в ЩЗ – щонайменше, гострий стрес, проте для однозначної відповіді необхідні подальші дослідження, враховуючи багаторівневі ефекти глюкокортикоїдних гормонів на тиреоїдний гомеостаз.

Роботи з вивченням ефектів стресу чи безпосередньо глюкокортикоїдів на окислення йодиду тиреопероксидазою (ТПО), йодування тиреоглобуліну та подальшу секрецію тиреоїдних гормонів у літературі поодинокі. Добре відомо, що Т₃ виявляє більшість своїх ефектів, зв'язуючись з ядерними рецепторами тиреоїдних гормонів. Встановлено синергічне взаємодія Т₃ та глюкокортикоїдних гормонів у синтезі гормону росту. Глюкокортикоїдні гормони посилюють метаболічну дію Т₃. Враховуючи багаторівневі ефекти глюкокортикоїдів на тиреоїдний статус і периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів важливим дослідженням функціональної активності ЩЗ при порушенні функції надреналових залоз. Відміна замісної глюкокортикоїдної терапії призводить до зростання концентрації Т₃ та зниження в Т₃, рівень Т₄ та ТТГ при цьому не змінювалися.

У 25 пацієнтів з дефіцитом АКТГ виявлено ознаки гіпотиреозу – зниження концентрації вільних Т₃ та Т₄, високий рівень ТТГ, відзначені характерні клінічні прояви тиреоїдної недостатності. Лікування глюкокортикоїдами виявлялося дозозалежним інгібуванням ТРГ-індукованої стимуляції продукції тиреотропіну, – ймовірно, глюкокортикоїди здійснюють регуляцію чутливості гіпофіза до ТРГ.

Разом з тим, стрес може робити внесок у початок та перебіг аутоімунних захворювань, механізми якого зовсім зрозумілі. Оскільки стрес надає виражений вплив на імунну систему, саме імуномодуляції розглядаються як фактор, що індукує АІТ у генетично схильних людей.

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ III

При поступовому розвитку гіпотиреозу спочатку відбувається підвищення рівня ТТГ як найбільш чутливого показника функції щитовидної залози. Подальше зниження функції щитовидної залози, характерні для хронічного АІТ, призведуть до поступового зниження рівня T_4 у крові. При підозрі на гіпотиреоз у більшості випадків достатньо визначення рівня ТТГ. Для вторинного гіпотиреозу буде характерне зниження одночасно рівня ТТГ та в T_4 . Визначення рівня загального T_4 в рутинній практиці має значно менше порівняно з визначенням рівня в T_4 значення, т. к. на концентрацію загального T_4 впливатимуть будь-які зміни рівня та зв'язуючої активності білків-транспорту, в першу чергу тироксинзв'язуючого глобуліну.

Однозначно встановлена тісний багаторівневий взаємозв'язок гіпофіз-адреналової та гіпофіз-тиреоїдної осей (малюнок 4).

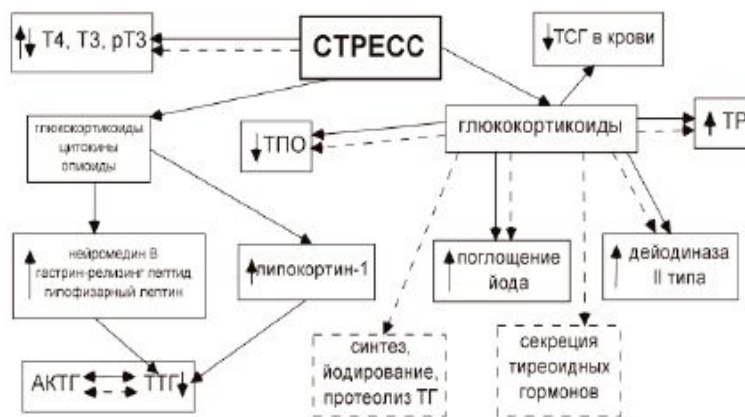


Рис. 4. Взаємозв'язок гіпофіз-адреналової та гіпофіз-тиреоїдної осей.

Ефекти стресу визначаються його тривалістю, характеризуючись активацією гіпофіз-тиреоїдної системи у гострий період та супресією –при тривалому та хронічному стресі. Стрес індукує зниження концентрації T_3 та

підвищення продукції вТ₃. Глюкокортикоїди стимулюють ТТГ-опосередковану активацію поглинання йодиду, інгібують тиреопероксидазу в ЩЗ і, отже, органіфікацію йодиду.

Роль стресу у розвитку патології ЩЗ однозначно не встановлена, однак у поодиноких роботах обговорюється внесок стресорної складової та глюкокортикоїдної недостатності у розвиток аутоімунного тиреоїдиту через супресію клітинного та посилення гуморального імунітету. Механізми стрес-індукованого порушення функції ЩЗ представляють інтерес для подальших досліджень з огляду на серйозні наслідки для організму навіть субклінічних форм тиреоїдної недостатності .

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Було виявлено багато факторів ризику аномальних концентрацій ТТГ, вільного тироксину та захворювань щитовидної залози, але пояснена лише невелика частина варіабельності. Тому важливо виявити фактори ризику.

2. Усе більше даних свідчить про те, що хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему можуть бути випадковими факторами розвитку ендокринних захворювань. Вплив хімічних речовин, що руйнують щитовидну залозу, може походити з різних джерел – від навколишнього середовища (наприклад, антипірени) до харчових продуктів (наприклад, пакувальний матеріал для продуктів харчування).

3. На сьогоднішній важливішою діагностикою у захворюванні гіпотиреозу є оцінка гормонів щитовидної залози, антитіл до ТТГ, А-ТПО, біохімічних показників, та інструментальні дослідження.

4. Для проведення якісного дослідження потрібно дотримуватися алгоритму діагностики захворювання та проведення досліджень за методиками. Методики виконання аналізів проходять перевірку кожен рік, перевіряється якість проведення методик за допомогою контролів кожен день.

5. При поступовому розвитку гіпотиреоза спочатку відбувається підвищення рівня ТТГ як найбільш чутливого показника функції щитовидної залози. Подальше зниження функції щитовидної залози, характерні для хронічного АІТ, призведуть до поступового зниження рівня T_4 у крові. При підозрі на гіпотиреоз у більшості випадків достатньо визначення рівня ТТГ.

6. Для вторинного гіпотиреозу буде характерне зниження одночасно рівня ТТГ та vT_4 . Визначення рівня загального T_4 в рутинній практиці має значно менше порівняно з визначенням рівня vT_4 значення, т.к. на концентрацію загального T_4 впливатимуть будь-які зміни рівня та зв'язуючої активності білків-транспорту, в першу чергу тироксинзв'язуючого глобуліну

7. Ефекти стресу визначаються його тривалістю, характеризуючись активацією гіпофіз-тиреоїдної системи у гострий період та супресією – при тривалому та хронічному стресі. Стрес індукує зниження концентрації T_3 та

підвищення продукції вТ₃ через активацію дейодинази ДШ. Глюкокортикоїди стимулюють ТТГ-опосередковану активацію поглинання йодиду, інгібують тиреопероксидазу в ЩЗ і, отже, органіфікацію йодиду.

8. Роль стресу у розвитку патології ЩЗ однозначно не встановлена, однак у поодиноких роботах обговорюється внесок стресорної складової та глюкокортикоїдної недостатності у розвиток аутоімунного тиреоїдиту через супресію клітинного та посилення гуморального імунітету. Механізми стрес-індукованого порушення функції ЩЗ представляють інтерес для подальших досліджень з огляду на серйозні наслідки для організму навіть субклінічних форм тиреоїдної недостатності .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кравченко В.І., Литовченко Ю.С. Епідеміологія ендокринної патології в Україні // Медицина України. - 1996. - № 4. - С. 10-14.
2. . Кравченко В. І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В.І. Кравченко, С.В. Постол // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 10–14.
3. Скрипник Н.В. Динаміка захворюваності й поширеності вузлових утворень щитоподібної в Україні та на Прикарпатті / Н.В.Скрипник, О.В. Марусин // Практикуючий лікар. – 2017. – № 2 (6). – С. 26–29.
4. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // Nat Rev. Endocrinol. – 2018. – No. 14(5). – P. 301–316.
5. Митник З.М. та ін. Стан ендокринологічної служби України в 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Статистично-аналітичний довідник МОЗ України та Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. - К., 2008. - 49 с.
6. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2009 рік. АМН та МОЗ України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2000–2009 рр.
7. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. - 144 с.
8. Delange F. Iodine deficiency in Europe // Thyroid International. - 1994. - № 3. - P. 8.
9. Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // Am. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol. 79. - P. 231-237.

10. Богданова Т.І., Зурнаджи Л.Ю. Морфологічна характеристика карцином щитовидної залози дітей і підлітків України, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Ендокринологія. - 2006. - Т. 11, № 1. - С. 93-108.
11. Епштейн Е.В. и др. Рак щитовидноїзалози: діагностика іпісляопераційне лікування // Ендокринологія. - 2006. – Т. 11, № 1. - С. 109-118.
12. Hoermann R., Quadbeck B. Course of thyroid nodules // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 1998. - Vol. 106 (Suppl.). - P. 4.
13. Belfiore A., Larosa G.L. et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity // Am. J. Med. - 1992. — Vol. 93.
14. Holm L.E. Thyroid cancer after exposure to radioactive I131 // Acta Oncol. - 2006. — Vol. 45, № 8. - P. 1037-1040.
15. Tronko N., Bogdanova T. Thyroid cancer in children and adolescents. Health effects of Chornobyl accident / Ed. by A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Basyka, A. Chumak. — Kyiv: DIA Ltd, 2003. - P. 60-68.
16. Кравченко В.І., Ткачук Л.А., Турчин В.І. та ін. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України // Доп. НАН України. - 2005. - № 10. - С. 188-194.
17. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». - К.: Прем'єр Медіа, 2004. - 64 с.
18. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення: Пер. з англ. / Під ред. В.І. Кравченка. - К.: К.І.С., 2008. - 104 с.
19. Ткачук Л.А. Йододефіцитні порушення у жінок та дітей в регіоні природної легкої ендемії: Автореф. дис.. канд. мед. наук. - К., 2006. - 24 с.
20. Кравченко В. І. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів / В.І. Кравченко, А. Н. Каракашян, І. П. Луб'янова, І. П. Калачева. - Україна: ЮНІСЕФ, 2004. -70 с.
21. Кравченко В. І. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення // [пер. с англ. под ред. В.І. Кравченко]. - К.: К.І.С., 2008. - 104 с.

22. Звіт ендокринологічної служби України за 2010 рік. // АМН та МОЗ України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». 2000 -2010 рр.
23. Паньків В.І. Вплив йодної недостатності різного ступеня тяжкості на інтелектуальний розвиток школярів / В.І. Паньків, І.О. Костицька, В.М. Гаврилюк, Л.В. Попович // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — Т.22, №5. — С. 10—16.
24. Петри А. Наглядна статистика в медицині / А. Петри, К.Сэбин пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 144 с.
25. Пирогова В.Г. Вивчення йодного забезпечення дитячого і жіночого населення Закарпатської області / В.Г.Пирогова, О.Ф.Крафчик, О.А.Труш, В.І. Кравченко // Ендокринологія. — 2010. — Т.15, №1. — С. 52 - 61.
26. Румянцев О.П. Статистичні методи аналізу в клінічній практиці / О.П. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева // Проблеми ендокринології. — 2009. — Т.55, №5. — С. 49-55.
27. Tronko M. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chornobyl accident, experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases / M.Tronko,V. Kravchenko, D. Fink [et al] // Thyroid. — 2005. — 15, № 11. — P. 1291-1297.
28. WHO, UNICEF and ICCIDD. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders their control through salt iodization —Iodine status worldwidell. — Geneva,1998. - 32 p.
29. WHO, UNISEF, ICCIDD. Global Database on Iodine Deficiency —Iodine status worldwidell. — Geneva, 2004. - 48 p.
30. Romeo R.D., Karatsoreos I.N., Ali F.S., McEwen B.S. (2007) Stress, 10, 101-106.
31. Delange F. (2002) Thyroid International, 5, 3-18.
32. Красноп'юрів Р.А., Глумова В.А., Трусів В.В., Рящиков С.Н., Волкова С.І., Абрамова Л.Г., Павлов А.В. (1992) Проблеми ендокринології, 38, 38-41.
33. Г.Ш Негматова., Г.С Тогаева., А.Д Давранова.//Особливості аутоімунного

тиреоїдиту в умовах йодного дефіциту регіона // Scientific progress, том 3 (1) стр 356-359. 2022

33. Togaeva Gulnora Siddikovna, & Abduganiyeva Malika Bekzod kizi. FEATURES OF THYROID GLAND FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. World Bulletin of Public Health, 19, 112-113. Retrieved from (2023).

34. Паньків В.І. Методи дослідження функції щитоподібної залози // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №. 3. – С. 106-116.

35. Приступок О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №. 4 (36).

36. Basic & Clinical Endocrinology. Seventh edition. Edited by Francis S. Greenspan, David G. Gardner. – McGraw – Hill Companies, USA, 2004. – 976p.

37. Щербатих Ю.В. Психологія стресу та методи корекції. -2006.

38. Величковский Б.Б. Многомерная оценка индивидуальной устойчивости к стрессу. 2007.

39. Helmreich DL, Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. Horm Behav. 2011; Jun, 12; 60(3):284-91. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.06.003

40. Shields GS, Kuchenbecker SY, Pressman SD, Sumida KD, Slavich GM Better cognitive control of emotional information is associated with reduced pro-inflammatory cytokine reactivity to emotional stress. Stress. 2016; Jun, 13; 19(1):63-8. doi: 10.3109/10253890.2015.1121983.

41. Основи діагностики захворювань щитоподібної залози: навч. посіб. / В. Д. Сиволап, Е. Ю. Гура. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – 91с.

42. Паньків В. І. Методи дослідження функції щитоподібної залози // Новости медицины и фармации. – 2011. - № 1-2.

43. Ендокринологія : підручник / за ред. П. М. Боднар. - Вид. 3, перероб. та доп. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 480с.

44. Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях / Швед М. І. Пасечко НВ, Мартинюк ЛП та ін. – 2006.

45. Nechyporuk V. M., Korda M. M. Modern views on the biosynthesis and mechanism of action of thyroid hormones //Medical and Clinical Chemistry. – 2015. – T. 17. – №. 2.
46. Shekhar, S.; Hall, J.E.; Klubo-Gwiezdzinska, J. The Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis and Sleep. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.* 2020, *17*, 8–14.
47. Silva, J.F.; Ocarino, N.M.; Serakides, R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol. Reprod.* 2018, *99*, 907–921.
48. Donato, J., Jr.; Frazão, R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016, *60*, 587–595.
49. Mukku, V.R.; Kirkland, J.L.; Hardy, M.; Stancel, G.M. Evidence for thyroid hormone receptors in uterine nuclei. *Metabolism* 1983, *32*, 142–145.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної лабораторної діагностики
Ступінь вищої освіти другий магістерський
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування
Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
клінічної лабораторної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО
«07» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Марини Ушанової

1. Тема кваліфікаційної роботи: **«Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози»**, керівник кваліфікаційної роботи: Ганна ЛИТВИНЕНКО, к.м.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики,
затверджений наказом НФаУ від “01” листопада 2023 року № 541

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: 12 грудня 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Предмет дослідження: сироватка крові, що підготовлена для біохімічного та імунохемілюмінесцентного дослідження COBASE 411 (Roche, Швейцарія); Мета роботи — провести оцінку гормонального дослідження у хворих на фоні стресу за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу; Методи дослідження: В нашій роботі використовували імунохемілюмінесцентний метод, який заснований на детекції емісії світла, що виникає під впливом електричного поля.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; аналітичний огляд; об’єкти, матеріали та методи досліджень; аналіз та узагальнення результатів; висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): результати клінічних та лабораторних досліджень у вигляді 19 рисунків, 2 таблиць.
6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім’я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	завдання прийняв
1.2 Загальні уявлення про регуляцію синтезу і секреції тиреоїдних гормонів	Ганна Литвиненко, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної лабораторної діагностики	З 13.09.2023 р. до 03.10.2023 р.	

2.2 Методики виконання гормонального стану щитовидної залози та гормонів стресу використані в лабораторії «Аналітика» на аналізаторі Cobase411	Ганна Литвиненко, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної лабораторної діагностики	З 03.10.2023 р. до 20.10.2023 р.	виконано
2.4 Методика виконання А- ТПО, А-ТГ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411	Ганна Литвиненко, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної лабораторної діагностики	З 12.10.2023 р. до 21.10.2023 р.	виконано
2.5 Методика виконання вільного Т ₄ та Т ₃ імунофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі Cobase411	Ірина Бережанська, завідувач лабораторного відділення		
Аналіз та узагальнення отриманих результатів	Ганна Литвиненко, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної лабораторної діагностики Оксана Рябова, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, к.мед.н., доцент		виконано

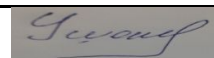
7. Дата видачі завдання: 06 вересня 2023

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження. Огляд літератури	З 06.09.2023 р. до 12.09.2023 р..	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	З 13.09.2023 р. до 03.10.2023 р.	виконано
3	Вибір об'єктів і методів дослідження. Практична частина	З 10.10.2023 р. до 21.10.2023 р.	виконано
4	Оформлення кваліфікаційної роботи та списку використаних джерел	З 28.11.2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Керівник кваліфікаційної роботи



Марина УШАНОВА

Ганна ЛИТВИНЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Ушанова Марина Михайлівна	Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози	Study of the effect of stress on the hormonal state of the thyroid gland	доц. Литвиненко Г. Л.	доц. Рябова О. О.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока

ВИСНОВОК
комісії з академічної доброчесності НФаУ про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№124620 від «25» грудня 2023р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ушанової Марини Михайлівни, 2 курсу, ЛДм22-01 групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози / Study of the effect of stress on the hormonal state of the thyroid gland», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
Професор Інна ВЛАДИМИРОВА



2%

20%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Марини Ушанової

на тему: «Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитовидної залози»

Актуальність теми. За даними МОЗ України за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, в структурі ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози складає 47,3 %. За останні роки абсолютний приріст нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих на доброякісні вузлові утворення та злоякісні пухлини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки відповідають початковій та основній цілі по зрівнянню показників, та розкривають їх значущу цінність в закінченні кожного розділу як би є продовженням і в той же час закінченням цього розділу. Самі кінцеві висновки коротко та ясно виражають головну смислову точку роботи. Рекомендацій не має.

Оцінка роботи. Робота побудована у відповідності до чинних вимог, складається зі вступу, огляду літератури, об'єктів, матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури. В роботі чітко взята ціль, яка розкривається протягом всієї роботи.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота магістранта: Ушанової Марини Михайлівни на тему «Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози» є самостійною та відповідає всім вимогам і може бути допущена до захисту Державної екзаменаційної комісії.

Науковий керівник

_____ Ганна ЛИТВИНЕНКО

«12» грудня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Марини УШАНОВОЇ

на тему: «Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитовидної залози»

Актуальність теми. За даними МОЗ України за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, в структурі ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози складає 47,3 %. За останні роки абсолютний приріст ново виявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих на доброякісні вузлові утворення та злоякісні пухлини.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачкою вищої освіти теоретично обґрунтована актуальність теми, сформувані мета та завдання роботи. Проаналізовано і узагальнено досвід вітчизняних та зарубіжних авторів щодо сучасних підходів до методів діагностики впливу стресу на щитоподібну залозу. А також практично обґрунтовано вибір методу діагностики гіпофункції щитовидної залози з подальшим описом та причинно-наслідковий зв'язок з точки лабораторної діагностики та на основі цього було описані лабораторні дослідження, що були представлені в роботі. Робота написана на достатньому теоретичному рівні.

Пропозиції автора по темі дослідження. В більшості своєї робота була гарно оформлена та зроблена, має актуальність та достатній теоретичний та практичний рівень. Усі вимоги, які потрібно було виконати до роботи, виконані.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки були добре сформувані по темі роботи та закривали підсумок кожної частини, кінцеві висновки всієї роботи мали загальний короткий ясний та послідовний опис і стали заключенням її на концепті, що був взятий в темі самої роботи та акцентом на актуальні новітні діагностичні показники.

Недоліки роботи. У роботі мають місце поодинокі граматичні та стилістичні недоліки, які не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота виконана у відповідності до вимог, що висуваються до кваліфікаційних робіт у НФаУ, та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент _____ завідувачка кафедри косметології і аромології
НФаУ, к.мед.н., доцент
Оксана РЯБОВА

«12» грудня 2023р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Витяг з протоколу № 8
Засідання кафедри клінічної лабораторної діагностики
від 19 грудня 2023 року, м. Харків

Присутні: зав. кафедри Єрмоєнко Р.Ф., проф. Литвинова О. М., проф. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., доц. Матвійчук О. П., здобувачі вищої освіти 2 курсу спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого (магістерського) рівня.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: "Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози" магістранта випускного курсу НФаУ 2024 року випуску.

Ушанової Марини Михайлівни

Науковий керівник: кандидат медичних наук,
Доцент Литвиненко Г.Л.
Рецензент: кандидат медичних наук,
Доцент Рябова О.О.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:
проф. Єрмоєнко Р.Ф., проф. Литвинова О.М., проф. Должикова О. В., доц. Карабут Л.В., доц. Литвиненко Г. Л., доц. Матвійчук О.П.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК
кваліфікаційну роботу магістранта 2 курсу

Ушанової Марини Михайлівни

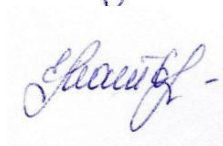
На тему: "Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози"

Голова



Римма Єрмоєнко

Секретар



Олена Матвійчук

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Марина УШАНОВА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування
освітньою програмою Лабораторна діагностика
на тему: «Дослідження впливу стресу на гормональний стан щитоподібної залози»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Марина відмінно проявила себе при написанні цієї роботи, дисципліновано проявила ініціативу в дослідженні певних галузей та особливостей цієї теми для кращого розкриття головної цілі. Оформлення та структура кваліфікаційної роботи повністю відповідають вимогам, що висуваються до робіт освітньо-кваліфікаційного рівня магістр. У роботі представлена достатня кількість таблиць та графічних ілюстрацій, що підвищує її цінність.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ганна ЛИТВИНЕНКО

12 грудня 2023

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Марина УШАНОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО

19 грудня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«16 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

_____ / Іріна РИЖЕНКО/