

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-161-165

УДК 617.7-007.681-021.3: 617.725: 615.849.19

¹Новак Л. П., ¹Петренко О. В., ²Савіцька І. М., ³Новак Н. В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІЇ НА ТКАНИННІ СТРУКТУРИ ОКА ТВАРИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

²Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України (м. Київ)

³Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

novaklp22@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота була виконана в рамках НДР кафедри офтальмології НМАПО імені П.Л. Шупика: «Діагностика та лікування порушень оптичної системи ока» (№ державної реєстрації 0110U002363, дати виконання 2010-2014 роки), «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних і дистрофічних змін органу зору» (№ державної реєстрації 0115U002167, дати виконання 2015 рік) і «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування і профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, дати виконання 2016-2020 року).

Вступ. Одним з найтяжчих ускладнень судинних захворювань сітківки таких, як проліферативна ретинопатія, тромбоз центральної вени сітківки, очний ішемічний синдром, являється вторинна неоваскулярна глаукома (ВНГ) [1]. Відомо, що в основі неоваскулярної глаукоми лежить патологічне новоутворення судин в райдужці та кути передньої камери.

Пусковим моментом прогресуючої неоваскуляризації переднього відрізка судинного тракту являється ішемія сітківки, що виникає на фоні порушення її кровообігу. Неоваскулярну проліферацію індукують ангіогенні фактори (ендотеліальний судинний фактор росту – VEGF), які виробляються внутрішніми шарами сітківки в стані її гіпоксії [2]. Новоутворені судини мають тонку порозну стінку та характеризуються здатністю до геморагій [3]. Перенасичення внутрішньо очних тканин новоутвореними судинами, їх близьке розташування до зони фільтрації створюють блок відтоку внутрішньо очної рідини, результатом чого являється декомпенсація внутрішньо очного тиску. Пріоритетним напрямом лікування ВНГ являється хірургічне лікування, але більшість існуючих методів гіпотензивних операцій супроводжуються високим ризиком операційних та післяопераційних геморагічних ускладнень, пов'язаних з наявністю новоутворених судин (райдужки) переднього судинного тракту [3,4].

З метою зменшення неоваскуляризації та проліферативних процесів широко використовуються під час хірургічних втручань антиметаболіти (5-фторурацил, ММС, бетаметазон), що значно покращує гіпотензивний ефект операцій. Але досить часті ускладнення внаслідок використання цих препаратів, такі,

як дифузні ретинальні геморагії, центральна макулопатія, цилиохоріоїdaleльне відшарування, формування аваскулярної фільтраційної подушки, склеромаліяція та кератомаліяція обмежують їх використання при хірургії НВГ [5,6].

Останнім часом з метою досягнення регресу новоутворених судин райдужки та кути передньої камери і зменшення частоти операційних геморагічних ускладнень використовуються інтравітреальні, внутрішньо камерні та субкон'юнктивальні ін'єкції інгібіторів VEGF, як стан в лікуванні неоваскулярної глаукоми [7,8].

Однак ні ізольоване примінення анти-VEGF препаратів, ні їх комбінація з традиційними хірургічними втручаннями не дають очікуваного результату.

Пошук нових, патогенетично орієнтованих методів хірургічного лікування ВНГ, профілактика інтра- та післяопераційних ускладнень залишається актуальною задачею сучасної офтальмології.

Мета роботи – вивчити вплив препаратів антипроліферативної дії на структури ока лабораторних тварин з метою виявлення їх токсичного пошкодження та здатності до відновлення.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження на тваринах були проведені у відділі експериментальної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України (акредитаційний сертифікат МОЗ України №006824 від 30.01.2007 р.).

При роботі з лабораторними тваринами дотримувались вимог «Науково-практичні рекомендації по утриманню лабораторних тварин та роботі з ними» ДФЦ МОЗ України (протокол №8 від 22.06.2012 р.) та Закону України про захист тварин від жорсткого поводження (№1759-VI від 15.12.2009 р.).

В дослідженні було використано 40 лабораторних білих мишей. Метою проведення експерименту було дослідження впливу препаратів антипроліферативної дії: 5-фторурацилу, мітоміцину С, бетаметазону та ранібізумабу на структури очного яблука мишей.

Знеболювання тварин при проведенні операційних втручань виконували наступним чином: мишам внутрішньочеревинно вводили 0,05 мл 1% розчину тіопенталу натрію та 0,1 мл 20% розчину оксидурату натрію.

В умовах операційної зі збереженням асептики під мікроскопом за допомогою інсуліново-

го шприця з голкою 27 калібру у праве око мишам транскон'юнктивально інтравітреально вводили по 0,01 мл препаратів: 5-фторурацил – 0,5 мкг/мл; мітоміцин С – 0,5 мкг/мл; ранібізумаб 0,05 мкг/мл; бетаметазон 0,05 мкг/мл. Всі препарати антипроліферативної дії вводились 10 мишам кожний. Тварини утримувались в стандартних умовах.

Лабораторних мишей виводили з експерименту в терміни 7, 14, 225 дів шляхом передозування 10% розчину тіопенталу натрію. Візуально оцінювали вигляд ока та загальний стан тварин.

Після евтаназії для гістологічних досліджень у лабораторних тварин видаляли очне яблуко і занурювали його в розчин формаліну з об'ємною долею 10% для фіксації. Після промивання очне яблуко зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, починаючи з 50% спирту, просвітлювали у хлороформі, ущільнювали у целоїдин-парафіні за комбінованою методикою. Зрізи товщиною 8 мкм забарвлювали азур-2-еозином за О.О. Максимовим, гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном.

Зрізи правих очей тварин порівнювали зі зрізами лівих очей, як контрольних.

У процесі проведення гістологічних досліджень використовувалась наступна апаратура: термостати на 37 і 54 градусів Цельсія, установка «Пара терм» для парафінової заливки, мікроскоп «Leica ICC50HD», ротаційний мікротом. Проводилось фотографування гістологічних препаратів.

Результати дослідження та їх обговорення. Метою проведеної роботи було вивчення впливу препаратів антипроліферативної дії на структури ока лабораторних тварин з метою виявлення токсичного пошкодження та здатності до відновлення.

В процесі проведеної роботи було виявлено, що введення 5фторурацилу (5FU) в очне яблуко через 7 дів викликало гостру реакцію, яка супроводжувалась значним пошкодженням переднього та заднього епітелію рогівки та епітеліальної пластинки кон'юнктиви. Через порушення процесів обміну набрякали колагенові волокна власної пластинки рогівки та склери. Ще більш значного пошкодження зазнавали циліарне тіло та зорова частина сітківки. В них простежувались виражені дистрофічні зміни, що в деяких випадках призводили до некрозу сітківки (рис. 1). На 14 добу в циліарному тілі та райдужній оболонці порушення більш значні, інші структури мало змінювались відносно терміну 7 дів. Проте функціональна активність фіброblastів склери, а особливо рогівки, знижувалась.

На 225 добу після ін'єкції 5FU патологічні прояви згладжувались. Пошкодження рогівки майже зникли, проте її власна пластинка була більш тонка, ніж у нормі, а у деяких тварин шарувата, що свідчило про уповільнену регенераційну здатність. Залишались помірні зміни в кришталікових волокнах, розташованих по периферії, патологічний процес не поширювався вглиб. Зберігались слабкі або помірні дистрофічні зміни циліарного тіла та райдужки. Сітківка не відновлювалась до інтактного стану, в ній також простежувались явища дистрофії.

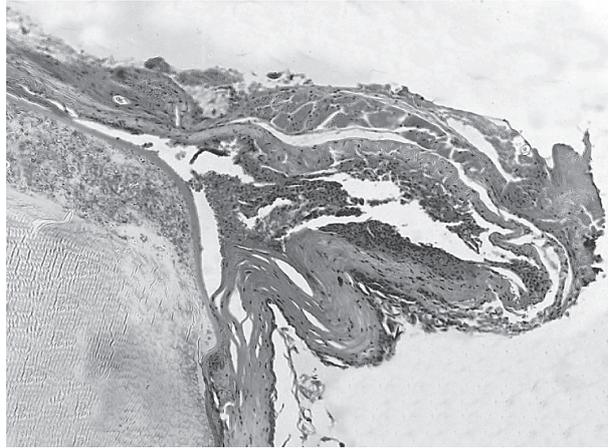


Рис. 1. Некротичні зміни циліарного тіла, потовщення капсули кришталіка, периферичний глибокий розпад кришталікових волокон через 7 дів після введення 5FU. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 100.

Після застосування мітоміцину С (ММС) через 7 та 14 дів виявлялись виражені атрофічні зміни рогівки з проявами десквамації переднього та заднього епітеліїв, набряк склери та колагенових волокон власної пластинки рогівки, що свідчило про порушення функціональної активності в клітинах цих структур. Порушувалась трофіка кришталікових волокон, в їх цитоплазмі, як і в цитоплазмі фіброblastів рогівки спостерігалась вакуолізація. Токсична дія препарату викликала дистрофічні зміни циліарного тіла та райдужки, сітківка виявлялась ще більш чутливою, що призводило до дистрофічних та навіть паранекротичних змін.

На 225 добу поверхневий шар клітин переднього епітелію рогівки на невеличких ділянках відшаровувався, теж саме спостерігалось і на поверхні кон'юнктиви. Власна пластинка рогівки була потоншена, в ній відзначалась невелика ділянка деструкції колагенових волокон, ендотелій відновлювався (рис. 2). Капсула кришталіка непошкоджена, проте не однакова по товщині (більш тонка на задній його поверхні), по периферії задньої поверхні кришта-

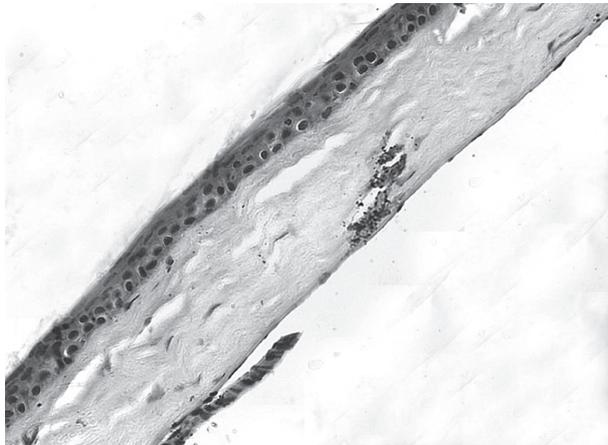


Рис. 2. Через 225 дів після введення мітоміцину С. Ділянка порушення регенерації колагенових волокон власної пластинки рогівки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

лика спостерігалась слабка базофілія його волокон. Циліарне тіло та райдужна оболонка були атонічні, їх капіляри пусті, розкриті, розширений також венозний синус склери. Сітківка нерівномірна по товщині, на деяких ділянках її товщина відповідала нормі, на інших – була потовщена практично в 2 рази з дистрофічними змінами, найбільш вираженими у фотосенсорному шарі. Таким чином, рогівка була потоншена відносно норми, а наявність дефектів у власній пластинці свідчило про порушення процесів відновлення синтезу колагену, проте значно відновлювався стан циліарного тіла та райдужної оболонки. В сітківці зберігались ознаки дистрофії, які були більш виражені у фотосенсорних клітинах.

Введення бетаметазону через 7 днів не викликало виражених змін рогівки та склери. Зміни в райдужці та циліарному тілі були мало значущі та не порушували функцій цих структур (рис. 3). Сітківка у порівнянні з вищеописаними спостереженнями також

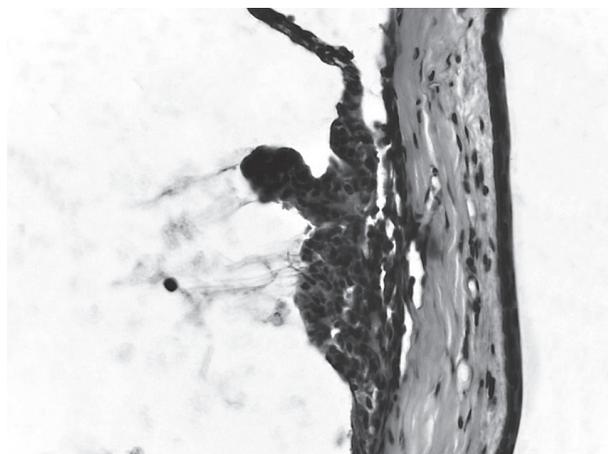


Рис. 3. Око білої миші через 7 днів після введення бетаметазону. Циліарне тіло з повнокровними кровоносними судинами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

мало пошкоджувалась, оборотних змін зазнавали найбільш чутливі фотосенсорні клітини. На 14 добу спостерігались більш значні прояви функціональних змін фібробластів власної пластинки рогівки. Колагенові волокна її власної пластинки були дещо набрякли, проте набряки менш значні, ніж при використанні 5FU та ММС, ядра фібробластів гіперхромні, але без ознак деструкції та лізису. На 225 добу стан рогівки повністю відновлювався, зберігався дещо порушеним функціональний стан периферичних кришталікових волокон та нервових клітин гангліонарного шару сітківки.

Через 7 днів після введення ранібізумабу виявлялись ознаки токсичного впливу на структури ока, що були більш виражені в рогівці та похідних судинної оболонки. Епітелій рогівки та кон'юнктиви зазнавав підвищеної десквамації, різко знижувалась функціональна активність клітин фібробластичного ряду. На 14 добу ці прояви дещо згасали, виявлялись ознаки підвищення функціональної активності фібробластів, токсичний вплив на інші структури ока не поглиблювався, тобто вплив ранібізумабу у порівнянні з 5FU та

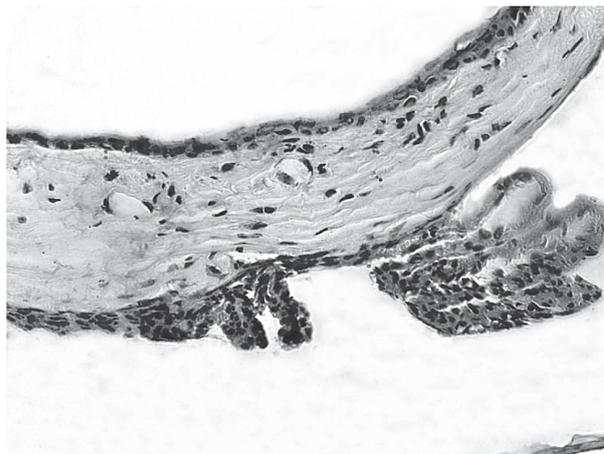


Рис. 4. Циліарне тіло і райдужна оболонка білої миші без особливостей через 225 днів після введення ранібізумабу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

ММС не виявляв каскадного характеру. Через 225 днів власна пластинка рогівки була без особливостей, її передній та задній епітелій збережені. Кон'юнктива без особливостей. В глибоких шарах склери на границі з судинною оболонкою спостерігалась слабо виражена лімфоцитарна інфільтрація. Циліарне тіло та райдужна оболонка мали структуру як в інтактному оці (рис. 4). По периферії кришталіка відзначалась слабка поліхроматофілія його волокон. Сітківка не мала виражених патологічних змін. Тобто, через 225 днів око виглядало майже як інтактне, основні зміни зачіпали периферійну зону кришталіка, де слабка поліхроматофілія свідчила про дещо порушену їх трофіку.

Слід підкреслити, що виникнення, розвиток та характер патологічних змін структур очного яблука, які мають місце внаслідок токсичної дії препаратів антипроліферативної дії в умовах проведеного експерименту коливається у досить широких межах.

Найбільш вираженими проявами в ранні терміни було пошкодження циліарного тіла, райдужки, сітківки, кришталіка, рогівки та склери. Відмічалось порушення трофіки клітин фібробластичного ряду та зниження їх проліферативної здатності.

У віддалені терміни спостерігалось лише часткове відновлення пошкоджених тканин. Таким чином, при інтравітреальному введенні ранібізумаба відмічався мінімальний вплив його на структури ока експериментальних тварин, чим підтверджується висока безпечність цього препарату.

Висновки. Виникнення, розвиток, характерні зміни тканин ока мишей внаслідок токсичної дії антипроліферативних препаратів мають місце у кожній тварини, але ступінь їх вираженості більше на введення 5-фторурацилу та мітоміцину С.

1. Порушення трофіки клітин фібробластичного ряду спостерігалось при введенні всіх препаратів, але ранібізумаб та бетаметазон не викликали незворотного пошкодження процесів їх метаболізму на відміну від 5-фторурацилу та мітоміцину С.

2. Інтенсивність проявів патологічних змін в тканинах ока мишей як у ранні, так і у віддалені періоди

ди знижувалась у такій послідовності: мітоміцин С, 5-фторурацил, ранізумаб, бетаметазон.

Перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз літератури свідчить про те, що в лікуванні вторинної неоваскулярної глаукоми більш ефективними методами хірургічного лікування являються комбіновані втручання з використанням препаратів антипроліферативної дії. Проте, більшість препа-

ратів, що використовуються з даною метою, викликають досить серйозні ускладнення, що обмежує їх використання. Тому актуальним і своєчасним видається провести поглиблене дослідження безпечності препаратів антипроліферативної спрямованості, що використовуються при хірургічному лікуванні вторинної неоваскулярної глаукоми.

Література

1. Tultseva S, Astahov Yu. Okklyuzii ven setchatki (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). S.- Pb: N-L; 2010. 112 s. [in Russian].
2. Glushkov IA, Rozhko YuI, Krivuzh AO. Kombinirovannoe lechenie vtorichnoy neovaskulyarnoy glaukomyi. Mater. X Respublik. konf. Aktualnyie voprosy oftalmologii. 2016; Minsk. s. 589-90. [in Russian].
3. Mogilevskiy SYu, Luneva AG, Ryikov SA, Davtyan LL, Savchenko AV. Sostoyanie faktorov fibrinoliza steklovidnogo tela u bolnykh vtorichnoy neovaskulyarnoy glaukomoy. Donetsk: Pitannya eksperimentalnoy ta klinichnoy meditsini. Zbirnik statey. 2014;18(4):94-8. [in Russian].
4. Pavlyuchenko KP, Mogilevskiy SYu, Savchenko AV. Rezultaty kombinirovannogo hirurgicheskogo lecheniya vtorichnoy neovaskulyarnoy glaukomyi: 3 mesyatsa nablyudeniya. Donetsk: Pitannya eksperimentalnoy ta klinichnoy meditsini: zb. statey. 2014;18(1):209-17. [in Russian].
5. Sergienko AM, Litvinchuk LM, Lavrenchuk GY, Vlasko OV. Farmokologichna diya betametazonu, mitamitsinu S ta 5-ftoruratsinu na proliferativnu aktivnist klitin in vitro. Kiyiv-Lugansk: Problemi ekologichnoy ta medichnoy genetiki ta klinichnoy imunologiyi. Zbirnik naukovih prats. 2010;6(53):387-96. [in Ukrainian].
6. Hyung Bin Hwang, Jae Wook Han, Hye Bin Yim, Na Young Lee. Beneficial Effects of Adjuvant Intravitreal Bevacizumab Injection on Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation in Patients with Neovascular Glaucoma: Systematic Literature Review. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 2015;31(4).
7. Tan MN, Mcallister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et. al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2014;157(1):237-47.
8. Megan Kim, BS, Chelsea Lee, BS, Rachael Payne, BS, Beatrice YJT. Yue, PhD, Jin-Hong Chang, PhD, and Hongyu Ying, PhD. Angiogenesis in Glaucoma Filtration Surgery and Neovascular Glaucoma-A Review. HHS Public Access Author manuscript Surv Ophthalmol. Author manuscript; available in PMC. 2016 Nov 1.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІЇ НА ТКАНИННІ СТРУКТУРИ ОКА ТВАРИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Новак Л. П., Петренко О. В., Савіцька І. М., Новак Н. В.

Резюме. Проаналізовано дані експериментальних досліджень 40 лабораторних білих мишей, яким інтравітреально було введено 5-фторурацил, мітоміцин С, бетаметазон, ранізумаб. Проаналізовані дані гістологічних досліджень. В ході дослідження було встановлено, що в ранні терміни (7-14 днів) всі введені препарати викликали зміни циліарного тіла, райдужки, склери, рогівки, сітківки токсичного характеру. Відмічено порушення трофіки клітин фібробластичного ряду та зниження їх проліферативної здатності. Бетаметазон та ранізумаб не викликали незворотніх пошкоджень, на відміну від 5-фторурацилу та мітоміцину С. Таким чином, інтенсивність проявів патологічних змін в тканинах ока мишей як у ранні, так і у віддалений періоди знижувалась у такій послідовності: мітоміцин С, 5-фторурацил, ранізумаб, бетаметазон.

Ключові слова: вторинна неоваскулярна глаукома, неоваскуляризація, антипроліферативні препарати, проліферація, експеримент.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ТКАНЕВЫЕ СТРУКТУРЫ ГЛАЗА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Новак Л. П., Петренко О. В., Савицкая И. М., Новак Н. В.

Резюме. Проанализированы данные экспериментальных исследований 40 лабораторных белых мышей, которым интравитреально было введено 5-фторурацил, митомидин С, бетаметазон, ранизумаб. Проанализированы данные гистологических исследований. В ходе исследования было установлено, что в ранние сроки (7-14 дней) все введенные препараты вызывали изменения цилиарного тела, радужки, склеры, роговицы, сетчатки токсического характера. Отмечено нарушение трофики клеток фибробластического ряда и снижение их пролиферативной способности. Бетаметазон и ранизумаб не вызывали необратимых повреждений, в отличие от 5-фторурацила и митомидина С. Таким образом, интенсивность проявлений патологических изменений в тканях глаза мышей как в ранние, так и в отдаленные периоды снижалась в такой последовательности: митомидин С, 5-фторурацил, ранизумаб, бетаметазон.

Ключевые слова: вторичная неоваскулярная глаукома, неоваскуляризация, антипролиферативные препараты, пролиферация, эксперимент.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF PREPARATIONS OF ANTIPROLIFERATIVE EFFECT ON TISSUES OF THE EYE STRUCTURE OF ANIMALS IN THE EXPERIMENT

Novak L. P., Petrenko O. V., Savitskaya I. M., Novak N. V.

Abstract. One of the most severe complications of vascular diseases of the retina is secondary non-invasive glaucoma (VNG). The priority direction of treatment of this pathology is surgical. However, numerous hemorrhagic complications and proliferation of connective tissue in the area of operation reduce its effectiveness. In order to increase the hypotensive effect of surgical interventions, antiproliferative drugs are used.

However, most drugs used for this purpose cause serious complications that restrict their use. Therefore, it is urgent and timely to conduct an in-depth study on the safety of antiproliferative drugs, which are used in the surgical treatment of secondary non-invasive glaucoma.

Aim. In the experiment, to assess the safety of the effects of antiproliferative drugs on the tissue structure of the eye of animals.

Object and methods. Analyzed data of experimental studies of 40 laboratory white mice, which 0.01 ml of drugs: 5-fluorouracil – 0.5 µg/ml; mitomycin C – 0.5 µg/ml; Ranibizumab 0.05 µg/ml; betamethasone 0,05 µg/ml. All antiproliferative agents were administered to 10 mice each. The animals were kept under standard conditions. The histological research data are analyzed. The effect of antiproliferative drugs on the cornea, sclera, conjunctiva, iris, ciliary body, retina and lens of mice was evaluated. The study of changes in the structures of the eye of the mice was carried out in terms of 7, 14, 225 days. The cuttings of the right eye of the animals were compared with the cuts of the left eye, as the controls.

Results. During the study, it was found that in the early term (7-14 days), all drugs introduced caused changes in the ciliary body, iris, sclera, cornea, retina of a toxic nature. The violation of the trophic cells of the fibroblast cells and the decrease of their proliferative capacity were noted. In the departmental terms of service of corneal damage almost disappeared, but the regeneration processes in it were also slowed down. Weak or moderate dystrophic changes of the ciliary body and iris were maintained. The retina was followed by the phenomena of dystrophy, more pronounced in the photosensory layer. Betamethasone and ranizumab did not cause irreversible damage, in contrast to 5-fluorouracil and mitomycin C. During the separation period, residual changes in eye tissues were observed using 5-fluorouracil and mitomycin C.

Conclusion. The intensity of manifestations of pathological changes in the eye tissues of mice, both in the early and in remote periods, decreased in the following sequence: mitomycin C, 5-fluorouracil, ranizumab, betamethasone. Ranizumab and betamethasone have a minimal effect on the eye tissue, which diminishes after 14 days and completely disappears into separated terms. Thus, when intravireal administration of ranibizumab, the minimal effect on the eye structure of experimental animals was noted, which confirms the high safety of this drug.

Key words: secondary neovascular glaucoma, neovascularization, antiproliferative drugs, proliferation, experiment.

*Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.
Стаття надійшла 25.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-165-170

УДК 618-053.87:616.441-008.64-085.83:577.17

Павловська М. О.

ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОГО ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

marynatrnk@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано відповідно до плану наукових робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології: особливості перебігу, діагностики та лікування» (реєстраційний номер 0115U000995).

Вступ. Важливою особливістю порушень перебігу клімактеричного періоду в жінок у загальній лікарській практиці є їх тісний взаємозв'язок з ендокринними дисфункціями, передусім обумовлений віковим дефіцитом естрогенів і гіпотиреозом. Поширеність гіпотиреозу в загальній популяції складає

близько 1 % у чоловіків і 3-6 % – у жінок. Проте, у жінок зрілого віку (після 50 років) поширеність гіпотиреозу значно зростає [1,2].

При гіпотиреозі клімактеричний синдром має схильність до раннього початку і затяжного перебігу і проявляється в середній і важкій формах з переважанням в клінічній картині психоемоційних і обмінно-ендокринних розладів. Добре відомо, що тиреоїдним гормонам належить важлива роль у регуляції багатьох фізіологічних і клітинних функцій: особливо значною є роль тиреоїдних гормонів у періоди фізіологічної гормональної перебудови (пубертат, вагітність, клімактерій) [3,4].