

Стрес-індуковані порушення гіпоталамо-гіпофізарної та периферичної ендокринної систем в організмі жінки

А.С. Шатковська, к. мед. н., доцент, А.П. Григоренко, д. мед. н., професор,
О.Г. Горбатюк, к. мед. н., доцент, А.М. Бінковська, к. мед. н., доцент, кафедра педіатрії,
акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

Гормони гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осей поряд із симпатoadреналовим і наднирниковим комплексом ендокринної регуляції формують своєрідний каскад тісно пов'язаних гормональних реакцій у відповідь на екстремальну ситуацію та забезпечують адаптацію організму до стресу. Дисфункція в будь-якій ланці цього ланцюга вимагає вмикання резервних можливостей організму, за зниження яких відбуваються функціональні та органічні порушення органів і систем. У статті описано механізми патогенезу цих розладів із метою вдосконалення методів профілактики й лікування захворювань, ключовим чинником розвитку яких є стресовий фактор.

Ключові слова: гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь, репродуктивна функція, стресовий фактор.

Порушення менструальної функції є однією з тих проблем у сфері ендокринології, якій приділяють чимало уваги як пацієнти, так і лікарі. Чіткий менструальний ритм, наявність овуляції є віддзеркаленням загального соматичного здоров'я жінки, зокрема її репродуктивної системи, що гарантує можливість запліднення, виношування та народження дитини [7]. Стрес — невід'ємний атрибут сучасного життя. Він викликає відповідь організму у вигляді каскаду нейроендокринних змін, що характеризуються психовегетативними проявами та реакціями [13, 22].

Аномальний менструальний цикл (МЦ) є симптомом великої кількості різних захворювань — від незначних, на перший погляд, стресозалежних порушень до тяжких органічних, зокрема онкологічних процесів [7, 17]. Менструальна дисфункція, що розвивається внаслідок дезадаптивних стресозалежних реакцій, сама стає сильним стресором для організму, порушуючи психічний та вегетативний статус жінки, викликає дисфункцію наднирників, щитоподібної залози (ЩЗ) та інших ендокринних органів. Це, у свою чергу, поглиблює дезадаптацію організму з високим ризиком соматизації та формуванням стійкої патології не лише

в репродуктивній, а й в інших системах органів. Іноді, навпаки, функціональні й органічні зміни ендокринних залоз зумовлюють і можуть бути першопричиною порушень менструальної та репродуктивної функцій [7, 14, 17].

Відсутність органічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системах та у ЩЗ за наявних порушень менструальної й репродуктивної функцій свідчить про функціональні зміни у цих системах [7, 17].

Велике значення для розвитку дезадаптивних процесів має центральна нервова система, яка за допомогою нейротрансмітерів (серотонін, дофамін, гістамін, ендорфіни, адреналін тощо) регулює МЦ і відіграє основну роль у виникненні того чи іншого типу психовегетативних порушень [1, 7, 24].

У регуляції репродуктивної системи, її циклічному функціонуванні, крім системи нейротрансмітерів, задіяна чимала кількість біологічно активних речовин. До них належать гіпоталамічні ліберини й статини, тропні гормони гіпофіза, гормони периферичних ендокринних залоз (яєчників, наднирників, щитоподібної та підшлункової залоз), які взаємодіють між собою за принципом прямого або негативного зворотного зв'язку [1, 7, 8, 10, 25].



Такий прямий та опосередкований контроль репродуктивної системи пояснюється необхідною реакцією організму запобігти порушенням, що несуть загрозу репродуктивній функції в умовах стресу, оскільки будь-який стресовий фактор потенційно здатний порушити МЦ та призвести до функціональних або органічних, гострих чи хронічних гінекологічних захворювань [7, 22].

Однією з ендокринних залоз, що впливають на репродуктивну систему, є наднирники. У відповідь на стрес під впливом гіпоталамічних нейротрансмітерів вивільняється кортиколиберин (кортикотропін-рилізінг-гормон), який стимулює синтез адренокортикотропного гормону (АКТГ) у передній долі гіпофіза й активує симпатичну нервову систему. Під дією АКТГ відбувається вивільнення наднирникових гормонів – глюкокортикоїдів (кортизолу), андрогенів (дегідроепіандростерону [ДГЕА] та його сульфату [ДГЕА-с]). Проте АКТГ майже не впливає на синтез альдостерону [8, 19, 27].

Кора наднирникових залоз має три шари клітин, або три зони. Зовнішній шар, або клубочкова зона, продукує гормони мінералокортикоїди – альдостерон (основний гормон) і дезоксикортикостерон. Середній шар, або пучкова зона, синтезує переважно глюкокортикоїди (кортизол). Внутрішній шар, або ретикулярна зона, здебільшого продукує андрогени – дегідроепіандростерон і андростендіон. Гормони кори наднирників є стероїдними гормонами, попередником яких є прогестерон і 17α -оксипрогестерон. Гормони кори наднирникових залоз та статеві гормони синтезуються з холестеролу [7].

Хромафінні клітини (забарвлені у жовтий колір хромовими солями), які утворюють мозкову речовину наднирникових залоз, синтезують адреналін і його похідні. Адреналін як один із найбільш швидкодіючих гормонів прискорює кровообіг, посилює й прискорює серцеві скорочення, поліпшує легеневе дихання, розширює бронхи, збільшує розпад глікогену в печінці, вихід глюкози у кров, посилює скорочення м'язів, знижує їхню втому тощо. Усі ці прояви впливу адреналіну ведуть до одного загального результату – мобілізації сил організму для виконання важкої роботи (розумової, фізичної) або ж подолання стресового напруження [13, 22].

Тісний зв'язок хромафінних клітин наднирникових залоз із симпатичною нервовою системою зумовлює швидке виділення адреналіну у всіх випадках, якщо в житті людини виникають обставини, що вимагають від неї спішного напруження сил [15, 32].

Симпатична нервова система спричинює загальне підвищення активності організму, приводить тіло у стан готовності до активних дій. Цільовими тканинами симпатичної нервової системи є передусім гладкі м'язи кровоносних судин та ендокринні залози, які забезпечують життєво важливі процеси.

Ця регуляція здійснюється без участі свідомості й не може підпорядковуватися бажанням людини [15, 36]. Активація симпатичної нервової системи в результаті виникнення будь-якої форми стресу супроводжується виділенням із мозкового шару наднирників у кров адреналіну, який є активним стимулятором АКТГ і, зі свого боку, ще більше стимулює кору наднирників. У нормі стресова реакція зупиняється завдяки регулюючому ефекту зворотного зв'язку між глюкокортикоїдами та їхніми рецепторами передньої долі гіпофіза: знижується рівень АКТГ і його стимулююча дія на наднирники. Така нейроендокринна відповідь є характерною для подолання гострого стресу [1, 19, 27].

В умовах стрімкого перебігу життя, необхідності сприймати великі масиви інформації, потреби у високій продуктивності, зменшення частини фізичного навантаження й недостатності часу для відновлення організму відбувається постійна стимуляція наднирників. Це зрештою виснажує їхню функцію, унеможлиблює завершення стресової реакції, переводячи гомеостаз у стан нової динамічної рівноваги з персистенцією характерних для стресу нейроендокринних ланцюжків. Формується стійкий патологічний стан, вихід з якого є не менш тяжким, ніж лікування будь-якого хронічного захворювання.

Розрізняють три стадії розвитку адаптаційного синдрому:

I – реакція тривоги, яка супроводжується посиленням виділенням глюкокортикоїдів і АКТГ у кров, що сприяє пристосуванню організму до дії подразника;

II – реакція резистентності, тобто стійкості організму до дії подразника. Проявляється збільшенням маси (гіпертрофією) передньої частки гіпофіза і наднирникових залоз, підвищеною секрецією АКТГ і глюкокортикоїдів, що сприяє розвитку стійкості організму до несприятливих впливів;

III – реакція виснаження, коли залоза вже не в змозі виділяти достатню кількість захисних гормонів. Це порушує процес пристосування, і стан організму погіршується, внаслідок чого може настати його загибель.

Отже, адаптація організму до дії надзвичайних подразників потребує достатньої секреції АКТГ і глюкокортикоїдів. Автор концепції стресу Г. Сельє назвав ці гормони адаптивними [13, 22].

Крім глюкокортикоїдів АКТГ стимулює синтез наднирникових андрогенів (ДГЕА та ДГЕА-с). ДГЕА-с здійснює захисну дію на серцево-судинну систему, знижує ризик розвитку остеопорозу та інсульту, запобігає розвитку сенільних психічних порушень, а також цукрового діабету, зменшуючи резистентність рецепторного апарату до інсуліну, відіграє значну роль у боротьбі з аутоімунними станами. У фертильному віці ДГЕА-с підтримує здорове сексуальне життя як у жінок, так і в чоловіків [7, 17].

Захисне підвищення АКТГ при стресі впливає не тільки на функцію наднирників, а й на рівень гонадотропінів: фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, кількість яких значно зменшується (особливо ФСГ), що призводить до блокування овуляції, появи ановуляторних МЦ і непліддя [8, 19].

При довготривалому підвищенні АКТГ і вторинному зниженні рівня ФСГ збільшується співвідношення ЛГ/ФСГ $\geq 2,5$ (нормальне співвідношення ЛГ/ФСГ – до 1,5-2). Пік ЛГ (у синергізмі із ФСГ) у середині МЦ стимулює овуляцію, формування й «розквіт» жовтого тіла та синтез прогестерону. Вироблення естрадіолу відбувається у гранульозних клітинах фолікулів із тестостерону та андростендіону за стимулюючої дії ФСГ, а власне андрогени утворюються у тека-оболонці фолікулів під впливом ЛГ. За абсолютного або ж відносного підвищення рівня ЛГ (під дією стресу) збільшується кількість андрогенів, блокується овуляція і МЦ стають монофазними, тобто ановуляторними, що призводить до непліддя та розвитку гірсутного синдрому. Якщо ж овуляція все-таки відбувається, патологічно високий рівень ЛГ пригнічує розвиток жовтого тіла і синтез прогестерону. Саме тому запліднена яйцеклітина не розвивається [14, 22]. Високий рівень ЛГ за нормальної або навіть низької концентрації ФСГ призводить до порушення повноцінного дозрівання фолікула, ановуляції, формування фолікулярних кіст, гіперандрогенії [7, 14].

Тривалість дії стресу є також важливим фактором для розуміння механізмів патологічного впливу гормонів. Так, при гострому стресі рівень тестостерону у циркулюючій крові зростає, а при пролонгації стресу (так званий хронічний стрес) відбувається його зниження. І цей процес не залежить від рівня ЛГ, а пов'язаний із блокадою рецепторів на клітинах Лейдіга мозкового шару яєчників. Ці патологічні зміни відбуваються під стимулюючим впливом АКТГ на нейрони гіпоталамусу, які сприяють посиленій секреції відповідних гіпоталамічних релізінг-факторів, а останні, у свою чергу, впливають на гонадотропіни гіпофіза, зокрема ЛГ. У зв'язку із цим виникає парадоксальний ефект: на фоні підвищення рівня у крові ЛГ відбувається подальше значне зниження рівня тестостерону і вторинно – естрадіолу, зниження якого є основною причиною репродуктивних порушень [10, 19, 27, 28].

Крім впливу на репродуктивну функцію, також відомо про участь естрогенів у забезпеченні функціонування різних відділів центральної нервової системи і, відповідно, у підтримці оптимального стану організму. Естрогени, впливаючи на численні відділи головного мозку (серотонін-, дофамін-, холін-, норадреналінергічну системи), забезпечують різні його функції – модулюють ступінь тяжкості афективних, депресивних станів, беруть участь у формуванні пізнавальних

функцій, пам'яті. Наявністю рецепторів до естрогенів в мозочку підтверджується їх участь у координації локомоторної активності. Естрогени чинять нейропротекторну дію, а також мають властивість інгібувати процеси апоптозу нервових клітин. При гострому стресі саме естрогени гальмують надлишковий викид кортизолу. Однак подальша дія стресу і, відповідно, гіперсекреція кортизолу блокує синтез естрадіолу, що призводить до порушень менструальної функції [7, 24, 25]. Підвищений рівень кортизолу при довготривалому стресі збільшує ризик ураження коронарних судин, спричинює розвиток вісцерального ожиріння, формування обмінно-ендокринного синдрому та цукрового діабету.

При збільшенні об'єму підшкірно-жирової клітковини в ній посилюється синтез андростендіону, надлишок якого блокує овуляцію, пригнічуючи піки ФСГ та ЛГ. До того ж у результаті ароматизації андростендіону в естрон можуть виникати гіперпластичні процеси в ендометрії [14].

До стресових гормонів також відноситься пролактин, який секретується лактотрофами аденогіпофіза. Пролактин та стрес нерозривно пов'язані й негативно впливають на репродуктивну функцію жінки (порушення МЦ, ановуляція, непліддя, мастопатія). Рівень пролактину значно підвищується при стресових станах, тривозі, депресії, сильному болю (травми, операції), психозах [2, 3]. Провокуючими факторами його підвищення можуть бути деякі медикаменти (антидепресанти, опіати, транквілізатори, нейролептики, антациди), вплив радіації тощо [2, 3]. Зниження рівня пролактину відзначається рідко. Ще більш значущо секреція пролактину збільшується під час вагітності й особливо в період лактації.

Секреція пролактину знаходиться під сильним регулюючим впливом гіпоталамусу: тиреотропін-релізінг-гормона (ТРГ) та пролактин-інгібуючого фактора. Натепер пролактин-інгібуючим фактором вважають біогенний амін – дофамін [3, 28].

Рівень дофаміну змінюється під впливом ендорфінів – підвищується внаслідок зменшення їх кількості й знижується за її збільшення. Посилення секреції ендорфінів відбувається у відповідь на виникнення стресової ситуації в організмі з метою його захисту. Збільшення кількості ендорфінів (при стресі) пригнічує синтез дофаміну, і, як наслідок, підвищується рівень пролактину. Це зумовлює зниження рівня ФСГ, натомість як рівень ЛГ може не змінюватись. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ буде підвищуватися до $\geq 2,5$, що призведе до менструальних і репродуктивних порушень (дисфункціональна маткова кровотеча, ановуляція, синдром полікістозу яєчників, непліддя, гіперпластичні процеси ендометрія, підвищення синтезу інсуліну, підсилення апетиту, збільшення жирової тканини і – вторинно – зростання синтезу андростендіону) [7, 17].



Отже, при стресі відбувається синхронна дія АКТГ і пролактину, які збільшують співвідношення ЛГ/ФСГ, що є причиною ановуляції і непліддя [7, 14, 17].

Значний вплив на репродуктивну систему прямо й опосередковано чинять гормони ЩЗ. Вони необхідні для забезпечення росту та розвитку організму, диференціювання тканин, регуляції обміну речовин та енергії, підтримки рівня активності функціональних систем організму, розвитку адаптаційних реакцій [5, 11, 23].

Численні ефекти тиреоїдних гормонів в організмі зумовлені наявністю клітинних рецепторів до них практично в усіх органах і тканинах [6, 20, 32]. Однією з властивостей тиреоїдних гормонів є їх пермісивна роль у підвищенні чутливості тканин організму до адреналіну й норадреналіну, а також здатність збільшувати щільність адренорецепторів на поверхні клітин [9, 15, 33]. Зміни в тиреоїдній системі тісно пов'язані з адреналовою та гонадотропною системами організму. Зокрема, ТРГ (тироліберин) гіпоталамусу є спільним стимулюючим фактором і тиреотропного гормона (ТТГ), і пролактину [10, 21, 31, 34].

Дія тиреоїдних гормонів на різні ланцюги ендокринної системи залежить від їхньої концентрації. При стресі спостерігається збільшення кількості ТТГ та вільного тироксину ($T_{4\text{вільн}}$) у плазмі крові, причому останнього – практично на 100%. При цьому кількість вільного трийодтироніну ($T_{3\text{вільн}}$) практично не відрізняється від аналогічного показника у стані спокою. Відношення $T_{3\text{вільн}}/T_{4\text{вільн}}$, яке є показником конверсії тироксину у трийодтиронін, при стресі стає вдвічі меншим, ніж у стані спокою [4, 12, 18].

Результати гормональних досліджень доводять значне підвищення секреторної активності ЩЗ у стані стресу. Про це свідчить підвищення рівня $T_{4\text{вільн}}$ у сироватці крові завдяки збільшенню кількості ТТГ гіпофіза. Гіперфункція ЩЗ є адаптивною реакцією у відповідь на підвищену енергетичну та кисневу потребу організму в умовах стресу. Саме тиреоїдні гормони прискорюють метаболізм, сприяють і підсилюють засвоєння кисню тканинами. Іншими словами, при стресі значно зменшується конверсія тиреоїдних гормонів і відбувається помірна стимуляція тиреотропної функції гіпофіза. При довготривалому стресі гіпертиреоз переходить у гіпотиреоз, що пов'язано з виснаженням компенсаторних механізмів [6, 16, 29, 30].

Робота ЩЗ підпорядкована гіпофізу і гіпоталамусу. Однак стресове збільшення ТРГ стимулює не тільки синтез ТТГ гіпофізом, який посилює утворення тироксину і трийодтироніну, а й зумовлює вивільнення пролактину [10, 31]. Останній порушує співвідношення ЛГ/ФСГ, підвищує синтез андрогенів яєчниками і підшкірно-жировою тканиною, формує полікістоз яєчників, обмінно-ендокринний синдром. Ці патологічні

зміни в організмі проявляються виникненням менструальної дисфункції, ановуляції і непліддя [17, 31].

Реакція ЩЗ є вторинною і залежить від функції наднирників, що стрімко зростає при стресі.

Аналіз даних літератури показав, що гормони гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осей поряд із симпатoadреналовим і наднирниковим комплексом ендокринної регуляції формують своєрідний каскад тісно пов'язаних гормональних реакцій у відповідь на екстремальну ситуацію та забезпечують адаптацію організму до стресу. Дисфункція в будь-якій ланці цього ланцюга вимагає вмикання резервних можливостей організму, за зниження яких відбуваються функціональні й органічні порушення органів та систем. Знання механізмів патогенезу цих порушень дасть можливість удосконалити методи профілактики й лікування захворювань, ключовим у розвитку яких є стресовий фактор.

Література

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. Москва: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловайская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. Вестник репродуктивного здоровья. 2009. № 2. С. 2-8.
3. Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. Москва: Практическая медицина, 2010. 96 с.
4. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 2. С. 13-22. <https://doi.org/10.14341/probl11502>.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). Москва: РКИ Северо-пресс, 2002.
6. Шатковська А.С., Горбатюк О.Г., Григоренко А.П. та ін. Прогнозування ризику гіпотиреозу у жінок з порушенням менструальної функції на тлі гіперпролактинемії // Вісник морфології. 2017. № 2 (23). С. 320-323.
7. Шиманська-Горбатюк О.Г., Григоренко А.П., Шатковська А.С. Менструальний цикл і його регуляція // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012. № 4 (56). С. 17-21.
8. Aguilera G., Kiss A., Liu Y., Kamitakahara A. Negative regulation of corticotropin releasing factor expression and limitation of stress response. Stress. 2007, Jun; 10 (2): 153-61. doi: 10.1080/10253890701391192.
9. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T. et al. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. ANZ J Surg. 2002. Vol. 72. P. 321-324. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02400.x>.

10. Ahren B., Bengtsson H.I., Hedner P. Effects of norepinephrine on basal and thyrotropin-stimulated thyroid hormone secretion in the mouse. *Endocrinology*. 1986; 119 (3): 1058-1062.
11. Bunevicius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R., Prange A.J. Effects of Thyroxine as Compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in Patients with Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340. P. 424-429. DOI: 10.1056/NEJM199902113400603.
12. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28; 160 (4): 526-34. DOI: 10.1001/archinte.160.4.526.
13. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol*. 2005; 67: 259-284.
14. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. *Bolezni organov endokrinnoi sistemy [Diseases of organs of the endocrine system]*. Moscow: Meditsina. 2000. 568 p.
15. Fedotova Yu.O., Sapronov N.S. Effekty tireoidnykh gormonov v tsentral'noi nervnoi sisteme. *Osnovy neuroendokrinologii [Effects of thyroid hormones in the central nervous system]*. In: *Fundamentals Neuroendocrinology*. Pod red. V.G. Shalyapina, P.D. Shabanova [V.G. Shalyapin, P.D. Shabanov (editors)]. St. Petersburg: Elbi-Spb. 2005. C. 204-249.
16. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb; 87 (2): 489-99. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
17. Horbatiuk O. H. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations // *Запорозький медичинський журнал*, 2019. Т. 21, № 6 (117). С. 764-769. Режим доступу: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/186501/187014>.
18. International thyroid testing guidelines. National academy of clinical biochemistry. Los Angeles, 2001. (http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
19. Kino T., Charmandari E., Chrousos G.P. Disorders of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System. *Handbook of Neuroendocrinology*. G. Fink, D.W. Pfaff, J. Levine (eds.). USA, NY: Academic Press. 2012. P. 639-657.
20. Klieverik L., Kalsbeek A., Fliers E. Autonomic innervation of the thyroid gland and its functional implications. *Hot Thyroidology*. 2005; 1: 3-4.
21. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000. Vol. 160. P. 1573-1575.
22. Larzelere M.M., Jones G.N. Stress and health. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2008.
23. Magner J.A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocr. Rev*. 1990; 11 (2): 354-385.
24. Maayan M.L., Volpert E.M., Debons A.F. Neurotransmitter regulation of thyroid activity. *Endocr. Res*. 1987; 13 (2): 199-212. R.
25. Michalkiewicz M., Dey M., Huffman L., Hedge G.A. The neuropeptides, VIP and NPY, that are present in the thyroid nerves are not released into the thyroid vein. *Thyroid*. 1998; 8 (11): 1071-1077.
26. Munoz-Cruzado Poce M.J., Garcia Navas A.J., Moreno Gomez M.L. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. *Aten. Primaria*. 2000; 26 (3): 176-179.
27. Ohiwa N., Chang H., Saito T., Onaka T., Fujikawa T., Soya H. Possible inhibitory role of prolactin-releasing peptide for ACTH release associated with running stress. *Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2007; 292: 497-504.
28. Onaka T., Takayanagi Y., Leng G. Metabolic and stress-related roles of prolactin-releasing peptide. *Trends Endocrinol. & Metabolism*. 2010.
29. O'Reilly D. Thyroid function tests-time for a reassessment. *BMJ*. 2000. Vol. 320 P. 1332-1334. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1332>.
30. Palit T.K., Miller C.C., Miltenburg D.M. The Efficacy of Thyroidectomy for Graves' Disease: A Meta-analysis. *J Surg Res*. 2000. Vol. 90. P. 161-165. DOI: 10.1006/jsre.2000.5875.
31. Robert S. Bridges. Prolactin: Regulation and Actions. *Neuroendocrine and Autonomic Systems*. 2018, Jan. DOI: 10.1093/acrefore/9780190264086.013.61.
32. Sapronov N.S., Fedotova Yu.O. Gormony gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoi sistemy i mozg [The hormones of the hypothalamic pituitary-thyroid system and the brain]. St. Petersburg: Lan'. 2002. 184 p.
33. Saravanan P., Chau W.F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinology (Oxf)*. 2002. Vol. 57. P. 577-585.
34. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 Oct; 12(10):839-47. DOI: 10.1089/105072502761016458. PMID: 12487765.
35. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul; 43(1): 55-68. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
36. Young J.B., Burgi-Saville M.E., Burgi U., Landsberg L. Sympathetic nervous system activity in rat thyroid: potential role in goitrogenesis. *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2005; 288: 861-867.