

УДК 618.173-085.357:577.112

І.В. Сокол, Д.О. Говсьєєв

Роль білків теплового шоку в прогнозуванні перебігу клімактеричного синдрому

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 43-48; doi 10.15574/HW.2022.161.43

For citation: Sokol IV, Govsieiev DO. (2022). The role of heat shock proteins in predicting the course of the climacteric syndrome. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 43-48; doi 10.15574/HW.2022.161.43

Проблема клімактерію актуальна вже протягом багатьох десятиліть. Патогенетично обґрунтованим методом лікування, враховуючи зміну гормонального фону жінки, є замісна гормональна терапія. Визначення імунних маркерів клітинного гомеостазу є одним із перспективних напрямів, тому вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 може стати надійним маркером як перебігу, так і компенсації порушень нервово-вегетативного стану в перименопаузі.

Мета — вивчити роль рівнів антимюллерового, фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) і його бактеріального гомолога (GroEl); визначити акушерський анамнез на діагностику та лікування вазомоторних симптомів у жінок у перименопаузі.

Матеріали та методи. Обстежено 158 пацієнток із клімактеричним синдромом у перименопаузі в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року. До 1-ї (основної) групи залучено 80 пацієнток, які погодилися на лікування та отримували його за стандартною схемою: комбіноване лікування в циклічному режимі — естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон); а до 2-ї групи (порівняння) — 78 жінок, які відмовилися від лікування за наявності естрогендефіцитного стану.

Результати. Виявлено зниження ($p < 0,01$) ризику недосягнення високого ефекту лікування з вазомоторними симптомами для пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,18), порівняно з групою непролікованих пацієнток. Зі збільшенням кількості пологів ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами зростає ($p = 0,01$), ВШ=2,27 (95% ДІ: 1,2–4,27) на кожні пологи. Виявлено нижчий ($p = 0,039$) ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами при більш високому рівні GroEl, ВШ=0,994 (95% ДІ: 0,987–1,000) на кожен нг. При стандартизації за рівнем тиреотропного гормону та проявами вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами в пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,20).

Висновки. Встановлено, що немає інформативного показника для прогнозування ефективності лікування жінок із вазомоторними симптомами. Встановлено, що показник HSP60 не впливає, а показник GroEl впливає на ефективність лікування вазомоторних клінічних проявів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: перименопауза, клімактеричний синдром, замісна гормональна терапія, HSP60, GroEl.

The role of heat shock proteins in predicting the course of the climacteric syndrome

I. V. Sokol, D. O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The problem of menopause has been relevant for many decades. A pathogenetically justified method of treatment, taking into account the change in the hormonal background of a woman, is hormone replacement therapy. Determination of immune markers of cellular homeostasis is one of the promising directions, therefore, the study of changes in the levels of antibodies to HSP60 can become a reliable marker of both the course and compensation of disorders of the neurovegetative state in perimenopause.

Purpose — to study the role of anti-Müllerian, follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating hormones, antibodies (IgG) to human heat shock protein 60 (HSP60) and its bacterial homologue (GroEl), and obstetric history on the diagnosis and treatment of vasomotor symptoms in perimenopausal women.

Materials and methods. 158 patients with climacteric syndrome in perimenopause were examined in the period October 2019 — March 2022. The Group 1 (main) included 80 patients who agreed to treatment and received it according to the standard scheme: combined treatment in a cyclical regimen — estrogens (17 β -estradiol) + progestogens (dydrogesterone); the Group 2 (comparison) included 78 women who refused treatment due to estrogen deficiency.

Results. Revealed a decrease ($p < 0,01$) in the risk of not achieving a high treatment effect with vasomotor symptoms for treated patients, OR=0.04 (95% CI: 0.01–0.18) compared to the group of untreated patients. With the number of deliveries, the risk of not achieving a high treatment effect in women with vasomotor symptoms increases ($p = 0,01$), OR=2.27 (95% CI: 1.2–4.27) for each delivery. A lower ($p = 0,039$) risk of not achieving a high treatment effect was found in women with vasomotor symptoms at a higher GroEl level, OR=0.994 (95% CI: 0.987–1.000) for each ng. When standardizing by the thyrotropin hormone and the manifestation of vasomotor symptoms before or without treatment, a decrease ($p < 0,001$) in the risk of not achieving a high effect of treatment in women with vasomotor symptoms for treated patients was found, OR=0.04 (95% CI: 0.01–0.20).

Conclusions. This study found that there is no informative indicator for predicting the effectiveness of treatment in women with vasomotor symptoms. It was established that the HSP60 indicator does not affect, and the GroEl indicator affects the effectiveness of the treatment of vasomotor clinical manifestations.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions. The informed consent of the women was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: perimenopause, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, HSP60, GroEl.

Вступ

Клімактерій з грецької мови перекладається як сходи і є фізіологічним перехідним періодом у житті жінки, протягом якого в організмі відбуваються інволютивні процеси в репродуктивній системі на тлі вікових змін, характеризується зниженням генеративної та менструальної функції внаслідок припинення функціонування яєчників. Менопауза — це стійка відсутність менструацій унаслідок втрати фолікулярної функції яєчників. Перименопауза — це період менопаузального переходу та 12 місяців після останньої самостійної менструації. Унаслідок змін гормонального фону можуть з'являтися симптоми, що називаються «клімактеричний синдром» (КС) [4]. Цей симптомокомплекс складається з вазомоторної, психологічної, урогенітальної та сексуальної дисфункції. Фізіологічною основою цих проявів є дефіцит естрогену. Враховуючи це, патогенетично обґрунтованим методом лікування є замісна гормональна терапія (ЗГТ) [7]. Також одна з важливих рекомендацій у період менопаузи — це скринінг на захворювання щитоподібної залози [5], оскільки симптоми цього захворювання можуть маскуватися під ознаки менопаузи [13].

Діагностика КС складається з комплексу інструментальних і лабораторних методів. У контексті лабораторної діагностики КС першою є ендокринна система. Важливим маркером є антимюллерів гормон (АМГ), що відображає пул незростаючих фолікулів або тих, що знаходяться в стані спокою [11]. Патогенез менопаузального переходу полягає в тому, що в період репродуктивного старіння фолікулярна фаза скорочується, секреція фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів збільшується, а рівень інгібіну В знижується. При цьому вміст ФСГ значно перевищує показник ЛГ [9]. Комбінація визначення ФСГ та АМГ дає змогу оцінити динаміку виснаження та величини оваріального резерву, що дає можливість оптимізувати лікувальну тактику і досягти максимальної ефективності лікування перименопаузальної симптоматики [6]. Важливим також є визначення тиреотропного гормону (ТТГ), адже гормони щитоподібної залози впливають на функцію мозку через механізми, подібні до естрогену, зокрема, модулюють дію норадренергічної, серотонінергічної та ГАМК-ергічної систем у мозку [1].

Однак на перебіг перименопаузи впливає не тільки ендокринна система, опосередковану роль у формуванні клінічної картини також відіграє імунна регуляція. Порушення імунної регуляції, зокрема, її зсув в автоімунну агресію обумовлює виникнення внутрішньоклітинного стресу. Одним із таких маркерів може бути білок теплового шоку людини HSP60 [12]. Білки теплового шоку знаходяться внутрішньоклітинно, що беруть участь у рефолдингу білків і забезпеченні внутрішньоклітинного гомеостазу, а під час запальних процесів ці білки експресуються на поверхні клітини. У HSP60 є бактеріальний гомолог GroEl, який експресується на поверхні багатьох мікроорганізмів, наприклад таких як *Chlamydia trachomatis*. Імунною системою організму продукуються антитіла до GroEl, що можуть перехресно реагувати з HSP60 і потенціювати автоімунну відповідь [3,14]. Існують дані досліджень, що стверджують про зв'язок між внутрішньоклітинним стресом і впливом естрогенів. Так, відомо, що ЗГТ знижує рівень титру антитіл до HSP60 [16]. Тому можна припустити вплив естроген-дефіцитного стану продукції статевих гормонів і ЗГТ на відповідь імунокомпетентних клітин. Саме тому вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 та GroEl може стати надійним маркером перебігу і компенсації КС, тим паче, що перевагою його є доступність для визначення.

Мета дослідження — вивчити роль рівнів АМГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) і його бактеріального гомолога (GroEl); визначити акушерський анамнез на діагностику та лікування вазомоторних симптомів у жінок у перименопаузі.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження анамнестичних і клініко-лабораторних даних 158 пацієнток, віком від 45 до 53 років, із клімактеричним синдромом у перименопаузі. Усі обстеження та лікування проведено в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Для визначення факторів лікування клімактеричного синдрому в перименопаузі пацієнток поділено на дві групи. До 1-ї (основна) групи залучено 80 жінок, які погодилися на лікування та отримували його за стандартною схемою:

комбіноване лікування в циклічному режимі — естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон); а до 2-ї групи (порівняння) — 78 жінок, які відмовилися від лікування за наявності естрогендефіцитного стану. Середній вік обстежених пацієнток 1-ї (основної) групи становив 50 років, а жінок 2-ї (порівняння) групи — 50,5 року.

Критерії залучення до дослідження: жінки, у яких була остання менструація до двох років тому та з'явилися перші симптоми естрогендефіцитного стану, зокрема, вазомоторні прояви (припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску). Вазомоторні прояви оцінено пацієнтками згідно з опитувальником (NAMS Menopause Health Questionnaire) [15].

Критерії вилучення з дослідження: пацієнтки, які мали в анамнезі екстрагенітальну патологію (захворювання серцево-судинної системи, порушення згортання крові, вірусні гепатити, неврологічні порушення, онкологічні захворювання тощо).

Усім пацієнткам проведено комплекс клініко-лабораторних заходів; обстеження виконано згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії [4]. Визначено гормональний профіль — ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ. Також додатково проведено дослідження рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) та його бактеріального гомолога (GroEl) за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Для аналізу результатів використано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний

інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing», Відень, Австрія), обробку результатів здійснено за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Досягнення ефекту лікування вазомоторних симптомів після проведеного лікування оцінено за рівнем сумарної оцінки пацієнток згідно з вищезазначеним опитувальником. При сумарній оцінці «0» або «1» бал визнано, що лікування було високоефективним (34 пацієнтки), в іншому разі ефект лікування визнано недосягнутим (120 пацієнток).

Для аналізу зв'язку ризику недосягнення ефекту лікування пацієнток із вазомоторними симптомами за факторними ознаками використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Як факторні ознаки проаналізовано 8 показників: проведення лікування, кількість пологів в анамнезі, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, HSP60 та GroEl. У таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу.

У результаті проведеного однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ($p > 0,05$) між ризиком недосягнення ефекту лікування обстежених жінок і рівнями ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, HSP60. Встановлено зниження ($p < 0,01$) ризику недосягнення високого ефекту жінок із вазомоторними симптомами у пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ 0,01–0,18) порівняно з групою непролікованих пацієнток. Зі збільшенням кількості пологів ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами зростав ($p = 0,01$), ВШ=2,27 (95% ДІ: 1,2–4,27) на кожні пологи. Відмічено нижчий ($p = 0,039$) ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними

Таблиця 1

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$		Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
	ні	так		
Лікування	ні		референтний	
	так	-3,17 \pm 0,75	<0,001	0,04 (0,01–0,18)
Пологи		0,078 \pm 0,044	0,076	–
ФСГ, на 100 мМО/мл		0,42 \pm 1,02	0,680	–
ЛГ, на 10 мМО/мл		-0,18 \pm 0,88	0,836	–
АМГ, на 1 нг/мл		-0,88 \pm 0,65	0,174	–
ТТГ, на 1 мМО/мл		-0,14 \pm 0,22	0,526	–
HSP60		0,23 \pm 0,053	0,670	–
GroEl		-0,006 \pm 0,003	0,046	0,994 (0,987–1,000)

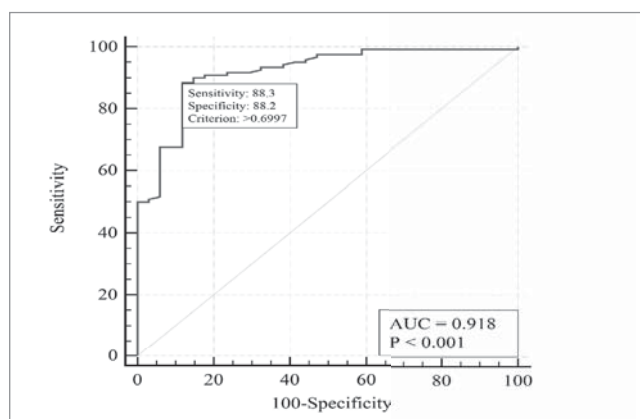


Рис. Крива операційних характеристик двофакторної моделі прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами

симптомами при більш високому рівні GroE1, ВШ=0,994 (95% ДІ: 0,987–1,000) на кожен нг.

На другому етапі аналізу для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення ефекту лікування обстежених жінок, з використанням багатофакторних моделей логістичної регресії відібрано показники, значуще пов'язані з результируючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p < 0,1$ та порогом виключення $p > 0,2$). Під час аналізу з 8 факторів ризику виділено 3 незалежні ознаки: проведення лікування; прояви вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності; рівень ТТГ.

Двофакторна модель, побудована на виділених ознаках, є адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис.) – $AUC=0,918$ (95% ДІ: 0,86–0,96), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику недосягнення високого ефекту лікування у жінок із вазомоторними симптомами за ознаками (схема лікування та рівень ТТГ).

У результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 2) виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами у

пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,20) порівняно з групою непролікованих пацієнток (при стандартизації за рівнем ТТГ та проявами вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності).

Фізіологічні зміни під час перименопаузи пов'язані зі зниженням функції яєчників. Перименопауза є перехідним періодом життя жінки від фертильного життя до менопаузи з великим коливанням статевих гормонів. Середня її тривалість становить 5 років [10], а середній вік початку порушення менструального циклу – 47,5 року [8], що співставно з отриманими результатами. Щодо «віку» менопаузи, то є дані, що жінки, які не народжували, мають ранній вік менопаузи (49,0 року) порівняно з жінками, які народжували (49,5 року), а середній «вік» менопаузи зростає зі збільшенням кількості пологів в анамнезі і становить 49,8 року в жінок, які мають три або більше пологів. Ця тенденція, за нашими даними, має статистичну значущість, бо чим більше пологів в анамнезі, тим більша відсутність ефекту на результат лікування в жінок із вазомоторними симптомами [2].

Вікові зміни в яєчниках призводять до підвищення ФСГ, що використовується як маркер старіння яєчників. Враховуючи непряму кореляцію ФСГ зі зниженням функції яєчників, отримані нами результати свідчать про відсутність впливу рівнів ФСГ на результат лікування вазомоторних симптомів у період перименопаузи. Подальша оцінка під час переходу до менопаузи має включати інші маркери, зокрема, ЛГ та АМГ. Відомо, що АМГ відображає фолікулярний резерв яєчників і зменшується протягом репродуктивного періоду життя жінки [18]. Коли жінка вступає в менопаузу, АМГ знижується, і нижчий рівень АМГ на момент початку лікування симптомів естрогендефіцитного стану перименопаузи сприяє кращим результатам терапії. Щодо гормонів щитоподібної залози, то її функціонування залежить від віку

Таблиця 2

Аналіз двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні		референтний	
	так	-3,17±0,80	<0,001	0,04 (0,01–0,20)
Прояви вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності		0,83±0,19	<0,001	2,30 (1,60–3,31)
ТТГ, на 1 нг/мл		-0,53±0,28	0,061	–

[19]. Концентрація ТТГ у сироватці крові зростає з віком, і чим старша жінка, тим більше це пов'язано з частотою виникнення гіпотиреозу [17], іноді деякі симптоми гіпотиреозу можна прийняти за КС. Але, за нашими даними, можна говорити що не виявлено впливу рівнів ТТГ на результат лікування вазомоторних симптомів у період перименопаузи.

Перехід від перименопаузи до менопаузи — це стрес для жіночого організму. Вазомоторні симптоми є найпоширенішими симптомами менопаузи, їх поширеність коливається в межах 30–75%. Однак, крім вазомоторних проявів, у цей період відбуваються явища, які залучають механізми клітинного стресу. У таких процесах беруть участь білки теплового шоку, що є маркером клітинного стресу. Agnieszka Rajtar-Ciosek та ін. визначили позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії на стан ендотеліальної дисфункції. І в нашому дослідженні виявлено статистично значущий вплив, зокрема бактеріального гомолога GroE1, на ефективність лікування

вазомоторних симптомів у період перименопаузи [16].

Висновки

Аналіз гормонального профілю є важливим в алгоритмі визначення лікування жінок з естрогендефіцитним станом. Адже саме оцінка стану ендокринної системи перед призначенням ЗГТ дає змогу прогнозувати ефективність призначеного лікування. Отримані дані свідчать, що немає інформативного показника для прогнозування ефективності лікування жінок із вазомоторними симптомами.

Визначення білків теплового шоку людини HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1 може бути корисним для оцінки імунзапальних процесів при перименопаузі, бо ці білки є маркерами клітинного стресу. Отримані дані свідчать, що показник HSP60 не впливає, а показник GroE1 впливає на ефективність лікування вазомоторних клінічних проявів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. (2002). Thyroid hormones, serotonin, and mood: synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 7 (2): 140–156.
- Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C et al. (2018). A modified twostep screening strategy for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria by combining the glucose challenge test and clinical risk factors. *J Clin Med*. 7 (10). pii:E351.
- Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsieiev D. (2021). The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Medicini perspektivi*. 26 (1): 54–62. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227733.
- de Villiers T, Tatarchuk T, Avramenko N, Bulavenko O, Gabal V et al. (2016). National consensus on management of female patients in menopause. *Reproductive endocrinology*. 27: 8–25. [де Вільєрс Т, Татарчук Т, Авраменко Н, Булавенко О, Габаль В та ін. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *Reproductive endocrinology*. 27: 8–25]. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8–25.
- Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. (2014). Thyroid gland and menopause. *Menopause*. 17 (3): 225–234.
- Dillon KE, Gracia CR. (2013). What is normal ovarian reserve? *Seminars in reproductive medicine*. 31 (6): 427–436. doi: 10.1055/s-0033-1356478.
- Fait T. (2019). Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in context*: 8. doi: 10.7573/dic.212551.
- Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM et al. (2006). The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril*. 86: 619–624. PMID: 16889776.
- Hall JE. (2015). *Endocrinology of the Menopause*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 44 (3): 485–496.
- Kase NG. (2009). Impact of hormone therapy for women aged 35–65 years, from contraception to hormone replacement. *Gend Med*. 6 (1): 37–59. PMID: 19318218.
- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. (2011). A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS one*. 6 (7): e22024. doi: 10.1371/journal.pone.0022024.
- Makarenko M, Govsieiev D, Vorona R, Tsisarenko A, Vasil'chuk O et al. (2016). Identification and characterization of antibodies against human HSP60 at pregnancy. *Health of woman*. 8 (114): 75–75. [Макаренко МВ, Говсєєв ДА, Ворона РМ, Цисаренко АМ, Васильчук ОЯ та інш. (2016). Идентификация и характеристика антител против HSP60 человека у беременных. *Здоровье женщины*. 8 (114): 75–75]. doi: 10.15574/HW.2016.114.75.
- Oi N, Ohi K. (2013). Comparison of menopausal symptoms and thyroid disease symptoms in Japanese women aged 35–59 years. *Climacteric*. 16 (5): 555–560.
- Partyka Ł, Hartwich J, Kieć-Wilk B, Polus A, Wybrańska I, Dembińska-Kieć A. (2001). Is atherosclerosis an autoimmune process? *Przegląd Lekarski*. 58 (12): 1067–1070.
- Pinkerton J. (2017). The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. *The North American Menopause Society, New York*. 24 (7): 728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

-
16. Rajtar–Ciosek A, Kacalska–Janssen O, Zmaczyński A, Wyroba J et al. (2015). Reduction in the level of antibodies against heat shock proteins 60 during different hormonal protocols in postmenopausal women. *Menopause Review/ Przegląd Menopauzalny*. 14 (4): 218–222. doi: 10.5114/pm.2015.56402.
 17. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump MPJ et al. (2008). Effect of age on the association between subclinical hypothyroidism and coronary heart disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 2998–3007.
 18. Santoro N. (2017). Using Antimüllerian hormone to predict fertility. *Jama*. 318 (14): 1333–1334. doi: 10.1001/jama.2017.14954.
 19. Surks MI, Hollowell JG. (2007). Age distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab*. 92: 4575–4582.
 20. Troia L, Martone S, Morgante G, Luisi S. (2020). Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecological Endocrinology*. 37: 3. doi: 10.1080/09513590.2020.1852544.
-

Відомості про авторів:

Сокол Інна Вікторівна — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

Говсеєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.